Descargado el: 11-11-2026 ISSN 2221-2434

Comunicaciones breves

Relación entre el estado redox celular y marcadores sistémicos de inflamación

Relationship between Cellular Redox Status and Systemic Inflammation Markers

Gretel Riverón Forment[1] Tatiana Acosta Sánchez[1] Lilia Caridad Marín Padrón[1] Yaíma Zúñiga Rosales[1] Bárbara Torres Rives[1] Jacqueline Pérez Rodríguez[1]

[1] Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, La Habana, Cuba

Cómo citar este artículo:
Riverón-Forment G, Acosta-Sánchez T, Marín-Padrón L, Zúñiga-Rosales Y, Torres-Rives B, Pérez-Rodríguez J. Relación entre el estado redox celular y marcadores sistémicos de inflamación. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2021 [citado 2026 Nov 11]; 11(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1007

Resumen

Fundamento: la relación entre la forma reducida y oxidada del glutatión, GSH/GSSG, es frecuentemente utilizada como indicador del estado redox celular. En las condiciones donde se generan altos niveles de especies oxidantes, se pueden aumentar los requerimientos de glutatión reducido, y por tanto, afectarse el estado redox celular.
Objetivo: determinar la relación entre el estado redox celular y marcadores sistémicos de inflamación.
Métodos: se realizó un estudio descriptivo en una serie de 56 casos remitidos de la consulta de inmunogenética, en edades comprendidas entre 1 y 76 años, de ambos sexos. Se determinaron la velocidad de eritrosedimentación y los niveles séricos de proteína C-reactiva como marcadores sistémicos de inflamación. La relación GSH/GSSG se calculó a partir de las concentraciones intraeritrocitarias de glutatión reducido y su forma oxidada, las que fueron determinadas mediante un método de HPLC-UV.
Resultados: la relación GSH/GSSG promedio fue de 7,9 (IC 95 %:6,4-9,4) y la edad no influyó en esta proporción. En los casos que tenían valores alterados de los marcadores de inflamación, mostraban una disminución en la relación GSH/GSSG. El estado redox celular se correlacionó negativamente con los valores de la eritrosedimentación (r=-0,41; p=0,017). Sin embargo, esta asociación no aparece cuando se analizan los niveles de proteína C-reactiva.
Conclusiones: los pacientes que presentan alteraciones en los marcadores de inflamación muestran cambios en el estado redox celular. El estudio combinado de estos biomarcadores permite realizar un análisis integral del estado de salud del paciente con enfermedades inflamatorias.

Palabras clave: oxidación-reducción, glutation, células, biomarcadores, inflamación

Abstract

Background: the relationship between the reduced and oxidized form of glutathione, GSH/ GSSG, is frequently used as an indicator of the cellular redox state. Under conditions where high levels of oxidizing species are generated, reduced glutathione requirements can be increased, and therefore, the cellular redox state can be affected.
Objective: to determine the relationship between the cellular redox state and systemic markers of inflammation.
Methods: a descriptive study was carried out in a series of 56 cases referred from the immunogenetics clinic, aged between 1 and 76 years old, of both sexes. Erythrocyte sedimentation rate and serum levels of C-reactive protein were determined as systemic markers of inflammation. The GSH/GSSG ratio was calculated from the intraerythrocyte concentrations of reduced glutathione and its oxidized form, which were determined by an HPLC-UV method.
Results: the average GSH/GSSG ratio was 7.9 (95 % CI: 6.4-9.4) and age did not influence this proportion. In the cases that had altered values of the inflammation markers, they showed a decrease in the GSH/GSSG ratio. Cellular redox status was negatively correlated with erythrocyte sedimentation values (r=0.41; p=0.017). However, this association does not appear when C-reactive protein levels are analyzed.
Conclusions: the patients who present alterations in the inflammation markers show changes in the cellular redox state. The combined study of these biomarkers allows a more comprehensive analysis of the health status of patients with inflammatory diseases.

Key words: oxidation-reduccion, glutathione, cells, biomarkers, inflammation

Recibido: 2021-06-18 11:41:18
Aprobado: 2021-07-26 10:55:14

Correspondencia: Gretel Riverón Forment. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. gretel.riveron@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La relación entre la forma reducida y oxidada del glutatión, GSH/GSSG, es frecuentemente utilizada como indicador del estado redox celular. En condiciones fisiológicas normales se plantea que esta proporción asume valores mayores a 10, lo que estará vinculado a los niveles intracelulares del glutatión reducido (GSH) y de su forma oxidada, el glutatión oxidado (GSSG).

Para el mantenimiento de funciones celulares vitales y una adecuada regulación de las vías de señalización es necesario un apropiado ambiente redox. Por lo tanto, los cambios en las concentraciones del GSH y del GSSG, y por consiguiente del estado redox celular, pueden afectar la transducción de señales y la activación de factores de transcripción sensibles al estado redox.[1]

En este sentido, se describe que incluso bajo condiciones oxidativas leves, como las que subyacen en eventos fisiológicos tales como la regulación del ciclo celular y otros procesos celulares, puede modificarse el estado redox celular. Asimismo, las condiciones caracterizadas por niveles aumentados de especies reactivas del oxígeno (ERO), como es el caso de los procesos inflamatorios, incrementan los requerimientos del GSH y de sus precursores, y por tanto, puede afectarse el estado redox celular.[1,2]

Estas alteraciones en la homeostasis del GSH, se han implicado en la etiología y/o progresión de muchas enfermedades humanas. Se ha planteado que la disminución en los niveles de este tripéptido contribuye al estrés oxidativo (EO) asociado con el envejecimiento y muchos estados patológicos, entre los que se incluyen la neurodegeneración, la inflamación y las infecciones. Sin embargo, dadas las variadas funciones que desempeña el GSH, ha sido difícil atribuir relaciones causales entre los cambios en los niveles de GSH o el estado redox y el desarrollo de la enfermedad.[2]

A pesar de que son múltiples las evidencias que relacionan al EO con la inflamación,[3,4] aún quedan varios aspectos por dilucidar. Son pocos los estudios que relacionan los marcadores del estado redox en pacientes con procesos inflamatorios. De ahí, que el objetivo del presente estudio fue determinar la relación entre marcadores sistémicos de la inflamación y el estado redox celular, medido a través de la relación entre las formas reducida y oxidada del GSH. La exploración de estos aspectos podría impactar en el desarrollo de estrategias más eficientes en el abordaje terapéutico de las enfermedades inflamatorias.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de tipo serie de casos, que incluyó 56 pacientes, en edades comprendidas entre 1 y 76 años, con una edad promedio de 35 años, de ambos sexos (37 féminas y 19 hombres).

La investigación se desarrolló en el laboratorio de Genética Bioquímica del Centro Nacional de Genética Médica. Las muestras de todos los participantes fueron remitidas desde la consulta de inmunogenética, radicada en el Centro Provincial de Genética de La Habana, durante el periodo comprendido entre los meses de marzo a diciembre del año 2018.

En este estudio se utilizó como muestra biológica sangre venosa. La extracción se realizó en el laboratorio clínico del referido centro asistencial, en condiciones de ayuno.

Para las determinaciones previstas en el estudio, se extrajeron 10 ml. de sangre. Las muestras fueron dispensadas en dos tubos con anticoagulante (citrato y EDTA-K_2) y uno sin anticoagulante, atendiendo a los marcadores realizados.

Como marcadores sistémicos de inflamación fueron determinadas la velocidad de eritrosedimentación (VES) y la proteína C-reactiva (PCR). La VES fue determinada mediante el método de Westergren. [5] Los valores de este marcador se expresan mm/h y se consideran cifras normales menores de 20 mm/h para las mujeres y de 10 mm/h para los hombres.

Mientras que, la PCR fue determinada por inmunoturbinometría, empleando un estuche comercial (CPM Scientifica) y realizada en un analizador químico (SPINREACT, España). El valor normal fue definido como de 6 mg/L o menos, según las recomendaciones del fabricante.

El estado redox celular fue determinado a partir de las concentraciones de glutatión reducido (GSH) y oxidado (GSSG), presentes en muestras de lisado de eritrocitos. Este lisado celular se obtuvo posterior a la separación del plasma y luego de tres lavados con solución de NaCl 0,9 %

fría y lisis celular con agua destilada fría (1:4). Posteriormente, se realizó el pre-tratamiento de este lisado, el que consistió en la desproteinización con ácido perclórico al 10 % (5:1, v/v). Las concentraciones intraeritrocitarias de GSH y GSSG fueron medidas simultáneamente empleando un método isocrático de HPLC-UV en fase reversa con detección ultravioleta a 215 nm.[6] Para la separación cromatográfica de los compuestos se utilizó columna de fase reversa LiChrospher® RP-18 (5 µm, 125 x 4 mm) y una pre-columna 4x4 mm (LiChroCART®), se trabajó a un flujo de 1 mL/min y a 30ºC de temperatura. La fase móvil consistió en agua/acetonitrilo (96/4, v/v), ácido trifluoracético (TFA) al 0,1 % y 12 mg/ml de perclorato de sodio. El volumen de inyección fue de 20 µl de la muestra desproteinizada. El tiempo de corrida fue de 5,5 minutos. Los tiempos de retención fueron de 2,2 min y de 3,4 min para el GSH y el GSSG, respectivamente. El programa LabSolution (Shimadzu, Japón) fue utilizado para la adquisición y procesamiento de los datos cromatográficos. Las concentraciones del GSH y el GSSG se estimaron mediante curvas de calibración en el rango de concentraciones de 62,5 a 1000 µM para el GSH y de 25 a 1000 µM para el GSSG. Posteriormente a partir de los niveles de estos compuestos se calculó la relación GSH/GSSG como marcador del estado redox celular.

Todos estos procedimientos se llevaron a cabo dentro de las dos horas posteriores a la extracción.

Los resultados se expresaron como medias +/- desviación estándar y se calcularon los intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). De acuerdo a los valores de los marcadores de inflamación se conformaron dos grupos (normales y alterados), para la comparación entre grupos se empleó la prueba *U-Mann-Whitney*. Para evaluar la asociación se empleó la prueba de correlación de *Pearson*. La significancia estadística se estableció a partir de $p<0,05$. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico *Statistica* versión 8.0 para Windows.

Todos los participantes se incluyeron en el estudio luego de que emitieran voluntariamente su consentimiento, según los principios éticos de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en el 2013. El protocolo de la investigación se expuso a la aprobación del Comité de Ética de las investigaciones del Centro Nacional de Genética Médica.

RESULTADOS

A continuación se relacionan los marcadores estudiados en la serie de casos. En la muestra se apreció que en el 50 % de los pacientes la VES estaba alterada, mientras que la PCR se encontraba elevada en el 31,2 % de los casos. Así mismo, se obtuvo que la relación GSH/GSSG promedio fue de 7,9. A pesar de que en la serie de casos se aborda un amplio rango de edades, la edad de los pacientes incluidos no influyó en los resultados del estado redox (p=0,459). (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de los marcadores estudiados en la serie de casos (n=56)

Marcadores	Media ± SD*	IC 95 %†	Min-Max‡
Edad (años)	34,8 ± 24,0	28-41	1-76
GSH (µM)	1249,8 ± 649,6	1075,8-1403,8	288,6-2870,2
GSSG (µM)	249,0 ± 172,7	202,7-295,2	88,8-841,5
Relación GSH/GSSG	7,9 ± 5,6	6,4-9,4	0,7-18,6
VES (mm/h)	33,9 ± 32,8	22,2-45,5	5-135
PCR (mg/L)	2,5 ± 3,5	1,6-4,2	0,01-16,3

*SD: Desviación estándar. †IC 95 %: Intervalos de confianza del 95 %. ‡Min: mínimo. Max: máximo

Los pacientes que mostraron alteraciones en los marcadores sistémicos de inflamación presentaron una disminución en los valores de la relación GSH/GSSG comparados con aquellos que no tienen alterados estos marcadores. Por otra parte, en la muestra estudiada se apreció que a

medida que se incrementan los valores de la VES, la relación GSH/GSSG disminuye. No ocurre así cuando se analizan los valores de la PCR. (Fig. 1).

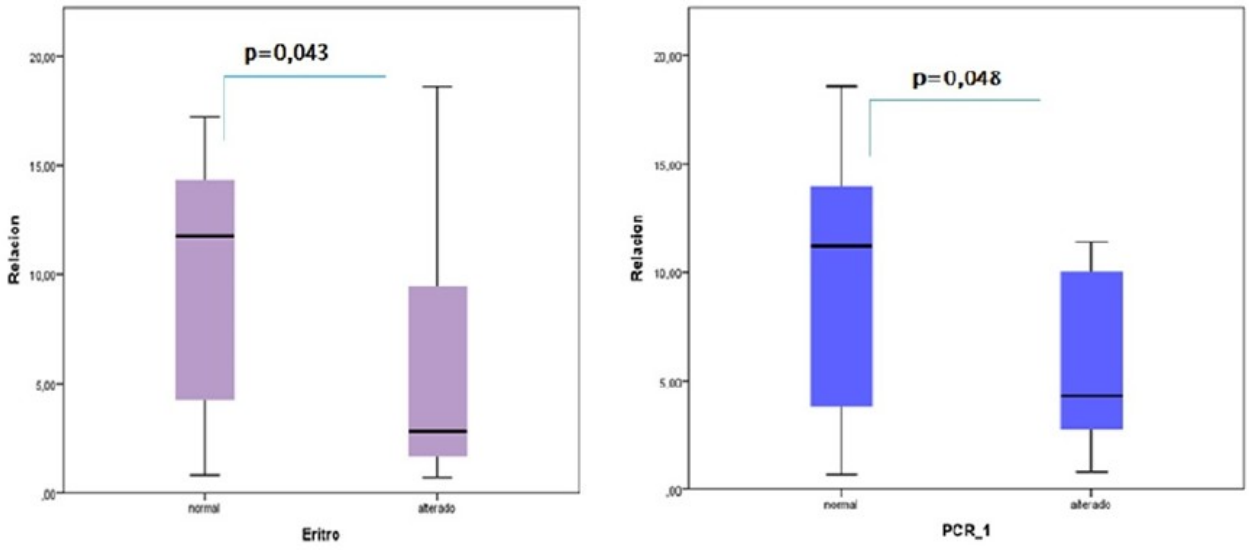


Fig. 1. Valores de la relación GSH/GSSG en los grupos de estudio atendiendo a los marcadores de inflamación; normal o alterado. Prueba de U-Mann-Whitney ($p< 0,05$)

Se muestra la relación entre el estado redox celular y los valores de VES y la relación entre el estado redox celular y los niveles de PCR en la muestra estudiada. (n=56) para evaluar la asociación con la correlación de Pearson. (Fig 2).

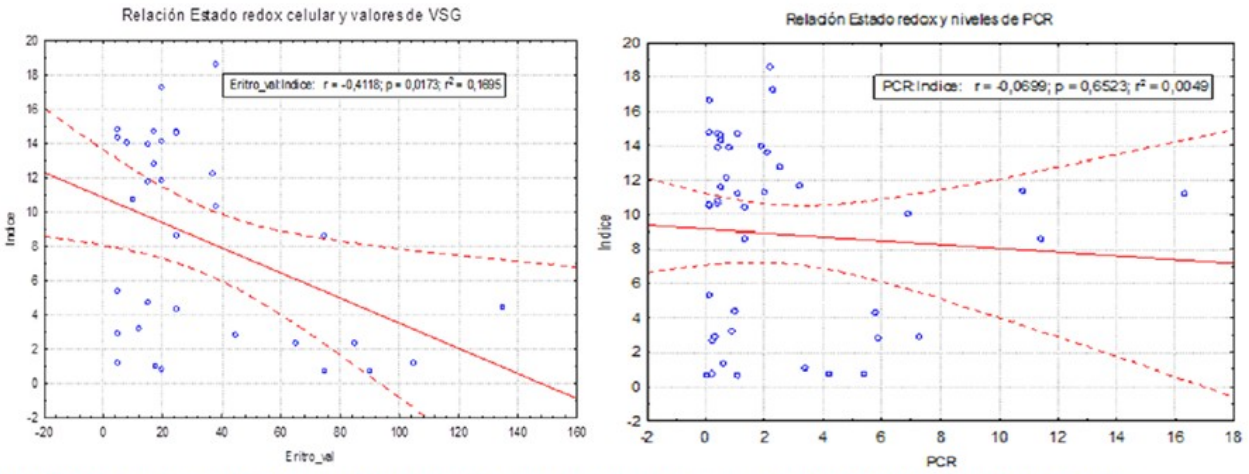


Fig 2. Relación entre los marcadores sistémicos de inflamación y el estado redox celular en la muestra estudiada. (n=56) Prueba de correlación de *Pearson*

DISCUSIÓN

La inflamación se produce en respuesta a cualquier alteración de la integridad tisular y tiene como fin restaurar la homeostasis a través de la activación de múltiples mecanismos de reparación. Una apropiada regulación de estos eventos resulta esencial para prevenir una amplificación incontrolada de la respuesta inflamatoria primaria; evitándose así daños

colaterales y el desarrollo de la enfermedad.[3]

En la muestra estudiada se aprecia que el 50 % de los casos incluidos mostraban un incremento de la VES, mientras que un 31,2 % tenía niveles elevados de PCR. Similar proporción fue encontrada en un estudio retrospectivo que incluyó a 5777 pacientes. Estos autores refieren que ambos marcadores además de ser los más empleados, resultan muy útiles para detectar y monitorear enfermedades con componentes inflamatorios.[7]

Varios estudios describen cambios significativos en el equilibrio redox, tanto en los procesos inflamatorios crónicos como los agudos.[3,4] En concordancia con estos hallazgos se encontró que en la serie de pacientes incluida en la presente investigación se aprecian cambios en el estado redox asociado a alteraciones en los marcadores sistémicos de inflamación. Esta influencia podría ser explicada atendiendo a que las células que se activan en las respuestas inflamatorias liberan grandes cantidades de ERO. Adicionalmente, otras células pueden producir ERO en respuesta a las citoquinas pro-inflamatorias. En estas condiciones oxidativas aumenta el consumo de GSH, lo que trae consigo su disminución a nivel intracelular con cambios en la relación GSH/GSSG.[3,4,8] Resultados similares a los reportados, han sido descritos previamente por Gyawali P y cols. quienes encontraron que los pacientes con síndrome metabólico mostraban menores concentraciones de GSH asociado a un incremento en los niveles de PCR de alta sensibilidad (hsPCR) en comparación con sujetos sanos.[9] Así mismo, otro equipo de investigadores reporta que en los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales se evidencia un incremento del EO asociado a alteraciones en los marcadores sistémicos de inflamación estudiados.[4] De igual forma, otros autores refieren la disminución en las concentraciones de GSH, unido al aumento en los niveles de GSSG, con la consiguiente modificación en la relación GSH/GSSG en pacientes con enfermedad articular crónica. Cambios que estaban vinculados con el aumento tanto de la VES como de la PCR.[10]

La correlación que se establece entre el estado redox, medido por la relación GSH/GSSG y la VES, constituye uno de los hallazgos más relevantes de la presente investigación. Datos que apoyan la vinculación descrita entre los procesos inflamatorios y la presencia de condiciones de EO.

Aun cuando la VES constituya un marcador inespecífico del grado de inflamación, es muy sensible y ampliamente utilizado en la práctica clínica para el diagnóstico y seguimiento de condiciones inflamatorias como las infecciones, los traumatismos, las neoplasias, enfermedades articulares inflamatorias y enfermedades autoinmunes.[11] En este sentido, estudios recientes reportan la asociación negativa entre el estado redox medido por la relación GSH/GSSG y los niveles elevados de PCR en pacientes con un cuadro clínico moderado de COVID-19. Estos autores argumentan a partir de los resultados obtenidos que la magnitud de la respuesta inflamatoria entre los pacientes con COVID-19, podría estar causada por las diferencias en el perfil redox que estos presenten.[12] Por otra parte, Ertürk y cols. describen que la relación GSH/GSSG puede ser considerada un indicador para el monitoreo de la respuesta terapéutica de pacientes con artritis séptica, dada la asociación de este marcador con los niveles de PCR y la respuesta al tratamiento empleado. Estos autores no encuentran esta asociación con los valores de VES, explicando que la PCR se eleva y disminuye más rápidamente, mientras que, la VES demora más tiempo en normalizarse.[13]

Los resultados obtenidos apuntan que aquellos pacientes con marcadores sistémicos de inflamación alterados, muestran una disminución en el estado redox celular. El estudio combinado de estos biomarcadores permitiría comprender la influencia de la inflamación en el estado redox celular, lo que posibilitaría un análisis integral del estado de salud de pacientes con enfermedades inflamatorias.

Conflicto de intereses:

Las autoras declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Gretel Riverón Forment.

2. Curación de datos: Gretel Riverón Forment.

3. Análisis formal: Gretel Riverón Forment.

4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con la adquisición de fondos.

5. Investigación: Gretel Riverón Forment, Tatiana Acosta Sánchez, Lilia Marín Padrón, Yaíma Zúñiga Rosales, Bárbara Torres Rives, Jacqueline Pérez Rodríguez.

6. Metodología: Gretel Riverón Forment, Tatiana Acosta Sánchez, Lilia Marín Padrón, Yaíma Zúñiga Rosales, Bárbara Torres Rives, Jacqueline Pérez Rodríguez.

7. Administración del proyecto: Gretel Riverón Forment.

8. Recursos: Tatiana Acosta Sánchez, Lilia Marín Padrón, Yaíma Zúñiga Rosales.

9. Software: Bárbara Torres Rives, Jacqueline Pérez Rodríguez.

10. Supervisión: Gretel Riverón Forment.

11. Validación: Gretel Riverón Forment, Tatiana Acosta Sánchez, Lilia Marín Padrón, Yaíma Zúñiga Rosales.

12. Visualización: Bárbara Torres Rives, Jacqueline Pérez Rodríguez.

13. Redacción del borrador original: Gretel Riverón Forment, Tatiana Acosta Sánchez, Lilia Marín Padrón.

14. Redacción revisión y edición: Yaíma Zúñiga Rosales, Bárbara Torres Rives, Jacqueline Pérez Rodríguez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lushchak VI. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. J Amino Acids. 2012;20(2):1-26

2. Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo MR. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. Front Pharmacol. 2014;5(1):196

3. Lorenzen I, Mullen L, Bekeschus S, Hanschmann EM. Redox regulation of inflammatory processes is enzimatically controlled. Oxid Med Cell Longev. 2017;20(1):8459402

4. Bourgonje AR, Feelisch M, Faber KN, Pasch A, Dijkstra G, van Goor H. Oxidative Stress and Redox-Modulating Therapeutics in Inflammatory Bowel Disease. Trends Mol Med. 2020;26(11):1034-46

5. Merino J. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. Rev Med Gen Integr [revista en Internet]. 2002 [citado 13 Nov 2020];39(7):[aprox. 4p]. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-utilidad-diagnostica-velocidad-sedimentacion-globular-13029997

6. Simona LD, Cacho C, Leva P, Barrero J, Aguar P. Development of a HPLC-UV method for simultaneous determination of intracelullar glutathione species in human cells. J Anal Bioanal Tech. 2015;6(4):259

7. Colombet I, Pouchot J, Kronz V, Hanras X, Capron L, Durieux P, Wyplosz B. Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice. Am J Med. 2010;123(9):7-13

8. Lauridsen C. From oxidative stress to inflammation: redox balance and immune system. Poult Sci. 2019;98(10):4240-6

9. Gyawali P, Richards RS. Association of altered hemorheology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. Redox Rep. 2015;20(3):139-44

10. Feijóo M, Túnez I, Ruíz A, Tasset I, Muñoz E, Collantes E. Biomarcadores de estrés oxidativo como indicadores de actividad en la enfermedad articular crónica. Reumatol Clin [revista en Internet]. 2010 [citado 6 Feb 2020];6(2):[aprox. 4p]. Disponible en: https://www.reumatologiaclinica.org/es-biomarcadores-estres-oxidativo-como-indicadores-articulo-S1699258X09001260

11. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, Yale SH. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. WMJ. 2016;115(6):317-21

12. Gadotti AC, Lipinski AL, Vasconcellos F, Marqueze LF, Cunha E, Campos AC, et al. Susceptibility of the patient infected with sars-Cov2 oxidative stress and possible interplay with severity of disease. Free Radic Biol Med. 2021;165(1):184-90

13. Ertürk C, Altay MA, Büyükdoğan H, Çalışkan G, Erel Ö. Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress during the treatment process of patients with septic arthritis. Jt Dis Relat Surg. 2020;31(3):502-8