

Hospital Pediátrico Provincial Eduardo Agramonte Piña

Artículo

Retos tecnológicos para un diagnóstico actual por el laboratorio: Estrés oxidativo en pediatría.

Technological challenges for a current diagnosis for the laboratory: Estrés oxidativo in pediatrics.

(1) María Antonia Acosta Valdés (2) Jorge Luis Quintana Torres (3) Maria Elena Macías Llanes (4) Dalyla Alonso Rodríguez

1 Especialista de Segundo Grado en Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico Provincial Eduardo Agramonte Piña. Camaguey. Cuba. maaval@finlay.cmw.sld.cu

2 Lic. en Filosofía. Profesor Auxiliar. Master en Ciencias de la Educación. Instituto Superior de Ciencias Médicas Carlos Juan Finlay

3 Maria Elena Macías Llanes. Lic. en Filosofía. Prof. Auxiliar. Msc. en Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología.

4 Dalyla Alonso Rodríguez. Lic. en Farmacia.

Resumen

El estrés oxidativo es un desequilibrio oxidante/antioxidante que se produce en el organismo por múltiples causas, a su vez puede ser la razón de muchas enfermedades; su diagnóstico y prevención pueden conducir al logro de mejor calidad de vida, para reflejar en que punto de este diagnóstico podemos ubicar nuestras condiciones de laboratorio se realizó una revisión bibliográfica de la trayectoria tecnológica del problema y evaluamos en qué posición nos encontramos respecto al mundo y al país. Se demostró según lo revisado y de acuerdo a las etapas de desarrollo tecnológico descritas que en el caso de la provincia de Camagüey el diagnóstico de estrés oxidativo, aún se encuentra en la fase de optimización inicial.

Palabras clave: CIENCIA, TECNOLOGÍA Y SOCIEDAD, DESARROLLO TECNOLÓGICO, ESTRÉS OXIDATIVO, DIAGNOSTICO, PEDIATRÍA.

Introducción

En los anales de la historia de la medicina ha tenido un impacto profundo el descubrimiento de los radicales libres (RL). Su influencia variable en los seres vivos está matizada por respuestas polifacéticas ¿Qué son los radicales libres?

Los radicales libres son producidos por reacciones de óxido reducción que se multiplican de forma objetiva y se distribuyen por toda la naturaleza externa al ser humano y acaecen también en las células de nuestro organismo porque hasta la transformación de los alimentos en sustratos más simples, de los cuales es posible obtener energía, involucra a las reacciones químicas de óxido reducción.

Durante el proceso de la respiración celular se consume oxígeno y se genera ATP (adenosin trifosfato), y quedan como productos dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O), a su vez, se producen otras moléculas residuales denominadas radicales libres, cuya producción se puede incrementar durante el período de la enfermedad, en los procesos tóxicos (importantes los tóxicos ambientales), en el transcurso de el ejercicio intenso, por contacto excesivo con radiaciones solares, por estar sometidos a dietas inadecuadas (hipercalóricas o hipocalóricas) y en múltiples condiciones controlables (1-3).

Los radicales libres son átomos o moléculas inestables derivadas del oxígeno o del nitrógeno, altamente reactivas que atacan a los enlaces de proteínas de los tejidos, los fosfolípidos poliinsaturados de las membranas celulares, carbohidratos, y los ácidos nucleicos de las células. Al actuar se activa una reacción en cadena que podría incluso llevar a la muerte de la célula (1-3).

Entre los compuestos señalados como radicales libres o que llevan a su formación se encuentran: radical peróxido, radical hidroxilo, anión superóxido, peróxido de hidrógeno, oxígeno singlete, óxido nítrico, radical peroxinitrito (1-3).

Como se aprecia la producción de radicales libres es un fenómeno natural, dinámico y continuo, el daño que estos compuestos pueden provocar depende de un delicado equilibrio con los sistemas antioxidantes que protegen a las células de nuestro organismo. De este modo los mecanismos de defensa para neutralizar a los radicales libres son múltiples y variados y pueden dividirse en dos grupos: Enzimáticos: de producción endógena. Las enzimas son proteínas con capacidad antioxidante las cuales no se consumen al reaccionar con los radicales libres y son dependientes de ciertos cofactores, generalmente, metales tales como el hierro, el cobre, el manganeso, el zinc o el selenio. Las enzimas antioxidantes de mayor importancia son la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa, y representan la primera barrera frente a la producción de radicales libres. No enzimáticos: elementos principalmente exógenos, responsables de la capacidad antioxidante de los fluidos biológicos. Estos compuestos a diferencia de las enzimas se consumen durante su acción antioxidante, por lo que deben ser reemplazados, provienen principalmente de la dieta a través de los aportes de vitamina E, vitamina C, Betacarotenos, polifenoles, flavonoides y oligoelementos. Además, existen algunos componentes de origen endógeno tales como glutatión, urato, ubiquinol, bilirrubina y proteínas plasmáticas que también ejercen un rol protector (1-3).

El estrés oxidativo se produce al romperse el equilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y los mecanismos de defensa antioxidante, lo que lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos que provocan el deterioro y la muerte celular. Esta entidad ha sido señalada como un fenómeno importante en la patogénesis de diversas enfermedades, con una elevada prevalencia; tales como el cáncer, la diabetes, el asma bronquial, la malnutrición, las cardiopatías, la aterosclerosis, la artritis o el Parkinson, como podemos apreciar en el gráfico A1.

El paradigma de la presencia de estrés oxidativo está en el análisis de la paradoja del oxígeno que necesitamos para vivir, pero que también nos daña. Su diagnóstico en los laboratorios dedicados a fines netamente clínicos se torna un

tanto difícil, hecho que se suma al contexto de los laboratorios de la provincia de Camagüey que carecen de la tecnología apropiada para lograrlo. No obstante el ingenio tecnocientífico de los especialistas y de los técnicos de laboratorio clínico reducen la brecha tecnológica y encuentran vías de diagnóstico “alternativos” porque tienen muy bien conceptuado que la salud es el más preciado de los bienes individuales, bien sin el cual no es concebible el desarrollo de las personas y, por ende, el de la sociedad. En el último siglo las Ciencias Médicas, al igual que el resto de las esferas de la sociedad, han tenido un considerable desarrollo que se ha manifestado con la mejoría del estado de salud y la prolongación de la vida hasta edades avanzadas. Es una estrategia que el sistema de salud en Cuba viene fomentando desde la misma niñez, de suyo, el diagnóstico precoz de desequilibrios homeostáticos y su tratamiento en edades pediátricas puede ser uno de los recursos que contribuyan, con base sólida, a esta noble intención social. (1)

Este trabajo describe el reto tecnológico del diagnóstico del estrés oxidativo pediátrico en Camagüey, debido a lo cual reconstruye la trayectoria tecnológica para este tipo diagnóstico. De la misma emanan conflictos epistemológicos, las necesidades sentidas y otros elementos que permiten validar el alcance de la cultura de los trabajadores del laboratorio, se conjuga en ella la conciencia del impacto social del problema, a pesar de que en nuestra provincia, todavía, no existe un derrotero claro para su uso y aplicación (por el desconocimiento parcial o total de sus ventajas); pero lo que si está claro es que las expectativas de garantizar una vida real más larga con este diagnóstico introducen una herramienta de gran valor en el saber médico profesional.

La revolución que se opera, constantemente, en la Ciencia y en la Tecnología de la Medicina y de la Salud está situando en la agenda de las prioridades la metamorfosis de nuestros laboratorios en Empresas que no se limiten a consumir los productos tecnológicos; sino que sean potenciadoras de la innovación y del cambio. ¿De qué modo puede influir esto en las posibilidades para que nuestro laboratorio clínico esté en condiciones de DIAGNOSTICAR el estrés oxidativo en

Pediatría? ¿Qué experiencia se puede extraer de la trayectoria tecnológica que ha experimentado esta forma de diagnóstico en los países desarrollados? ¿Estamos en condiciones de describir el trayecto tecnológico del que somos protagonistas? Creo que son muchas las experiencias y que sí podemos describir la nuestra. Ambos sentidos gnoseológicos nos obligan a incursionar en el esclarecimiento de conceptos como el de trayectoria tecnológica. (4)

En la trayectoria tecnológica una empresa va sacando productos al mercado que reflejan el nivel de desarrollo tecnológico en el cual se encuentra. En la medida que la empresa produce, acumula conocimientos y aprende nuevas formas de concebir y producir por lo que puede presentar diversas alternativas en el mercado (5-7).

La trayectoria tecnológica o “core business” ayuda a una empresa a definir claramente donde pondrá énfasis en la investigación, y la ayudará a identificar los conocimientos que tiene y aquellos que precisa incorporar, así mismo nuestros laboratorios pueden ubicarse adecuadamente en el mundo y enfatizar en la búsqueda de lo más idóneo para lograr sus propósitos. Así la empresa también podría dejar de actuar en determinada área distante de su “core business” o relegarla a otra organización, a nosotros nos ha servido para darnos cuenta de cuánto nos queda por lograr para alcanzar la etapa de madurez en este diagnóstico, ya que al conocer la trayectoria, una empresa puede saber claramente de dónde viene y hacia dónde va (5-7).

Se podría afirmar, entonces, que a lo largo de la trayectoria tecnológica se acumula y construye el conocimiento de la organización, por eso los conceptos de “learning organisation” están en boga actualmente. La trayectoria tecnológica considera, como se ha demostrado, procesos de acumulación de conocimientos, de capacidades y de recursos, y afianza la tesis de que los pasos de esfuerzos pasados repercutirán en los resultados futuros (path depend) (5-7).

En síntesis, este artículo prevé definir hasta dónde se ha llegado y hacia dónde nos dirigiremos para lograr el diagnóstico clínico del estrés oxidativo en la provincia.

Desarrollo

Desde la época de Hipócrates se sabía de la constancia de los sistemas biológicos, pero es sólo a partir del 1840, gracias al quehacer Claude Bernard, quien ayudó a establecer a la fisiopatología como una nueva disciplina, que no se detiene en el conocimiento del fisiologismo humano debido a que propone la regulación de los sistemas corporales para conservar la constancia del medio interno. Bernard sugirió que todos los fenómenos vivos eran atribuibles a reacciones bioquímicas y fisiológicas y que su análisis detallado proporcionaría el conocimiento más completo de la vida, es aquí donde los laboratorios comienzan a jugar su importante papel. (8)

El surgimiento de los Laboratorios Clínicos ha exigido, desde sus inicios, el dominio de un instrumento artefactual para registrar las mediciones físico-química-energéticas. Por fuerza del hábito dicho dominio no rebasa el marco del conocimiento tácito para desarrollar el proceder técnico de la medición y de los diagnósticos. Quizás la esfera donde más tiene que trabajar el pensamiento del laboratorista es en la fundamentación del proceder técnico que está depositado en las Ciencias Básicas Biomédicas. Es legítimo aseverar, que el diseño y la existencia funcional de un laboratorio es un efecto de un tipo de organización tecnológica que responde a imperativos sociales. Estas entidades funcionan en el entorno de disposiciones administrativas-gubernamentales que instituyen condiciones específicas y necesarias para su desarrollo sobre el complejo número de sustancias intra y extracelulares que deben medirse para llegar a un diagnóstico. Cualquier valoración a cerca del funcionamiento del laboratorio clínico pasa, forzosamente, por el prisma de las relaciones tecnológicas y científicas que establecen sus miembros.

Todo esto debe tenerse en cuenta si se va a describir la trayectoria tecnológica del diagnóstico de una entidad morbosa (9,10).

Describir la trayectoria tecnológica de un diagnóstico de laboratorio es una tarea ardua y sobretodo si éste implica el estudio ultramolecular de muchos metabolismos orgánicos, como es el caso del estrés oxidativo, donde es necesario demostrar la existencia de daño a macromoléculas importantes del organismo (lípidos, proteínas, DNA) por sustancias tan inestables y reactivas como los radicales libres que por su naturaleza fugaz son casi intangibles (10-13).

Las determinaciones de laboratorio que confirman la presencia de éste desequilibrio van desde los estudios más simples hasta los más sofisticados, todos ellos reconocen la dificultad para medir directamente las sustancias (radicales libres) causantes del daño a las células diana y resaltan el alcance para medir productos de ese daño; así como las sustancias presentes en el organismo capaces de contrarrestarlo (antioxidantes). La tecnología validada para medir este desequilibrio se ha clasificado en una familia de métodos que se entrecruzan. En la literatura especializada se clasifican en métodos directos e indirectos (10-13).

Métodos Directos: Entre los métodos directos está la medición de la concentración de agentes oxidantes, que es muy difícil debido a su corta vida media. El radical hidroxilo tiene una vida media aproximada de 10^{-10} segundos. El uso de la espectrometría de la resonancia de rotación (espín) de electrones, es la única técnica analítica que mide directamente las especies oxígeno reactivas. Existe, además, otra metodología, basada en el hecho de que los metales de transición, una vez liberados de su forma quelante (forma en que se encuentran en el plasma y dentro de las células), tienen la capacidad de catalizar reacciones de tipo óxido reducción, cuyos productos son atrapados por derivados fenólicos, que dan por resultado la formación de una solución coloreada que puede ser medida espectrofotométricamente. Hasta hoy el uso de estos métodos no es factible para fines clínicos, por su laboriosidad y costo elevado.

Métodos Indirectos:

1) Determinación de los productos finales del acto oxidante sobre algunas moléculas biológicas tales como los lípidos, ácidos nucleicos y proteínas. Los métodos para medir peróxidos lipídicos son el patrón de oro, cuando se trata de probar el papel de los oxidantes en algún tipo de daño celular. Es posible medir los dienos conjugados e isoprostanos derivados del ácido araquidónico mediante espectrofotometría UV, los hidroperóxidos lipídicos mediante cromatografía líquida de alta presión, método usado también para la medición de otro derivado llamado malondialdehído. La acción sobre las proteínas puede ser evaluada a través de la medición de la acumulación de grupos carbonilos, que pueden evidenciarse por su reacción con 2-4 dinitrofenilhidrazina (2,4-DNFH). Por otro lado, el efecto sobre los ácidos nucleicos puede ser determinado midiendo algunos metabolitos derivados de su daño oxidativo tales como thymidine glycol (TG) y 8-hidroxi-2-deoxiguanosine, medición del daño a las cadenas de DNA por método algo más simple como la electroforesis alcalina o ensayo Cometa.

2) Medición de la concentración de antioxidantes: los resultados de diferentes estudios muestran que los niveles de antioxidantes pueden disminuir o aumentar en diversas enfermedades, por lo que la medición de sus niveles pueden ser utilizados como marcadores de enfermedad o para el seguimiento de los tratamientos utilizados. Entre los más usados están las mediciones de antioxidantes enzimáticos como la catalasa y superóxido dismutasa, y determinación de los niveles de antioxidantes no enzimáticos tales como la ubiquinona y las vitaminas C, E, y A, ácido úrico, glutatión, ceruloplasmina, transferrina, la bilirrubina.3) Medición del estado antioxidante total: este método refleja el equilibrio dinámico entre el sistema antioxidante y la producción de especies reactivas de oxígeno. Uno de los métodos utilizados para obtener un acercamiento a este parámetro, es medir la capacidad antioxidante del plasma, sin embargo, no existe una técnica única para su determinación y deben utilizarse índices que son interpretados de acuerdo con el tipo de muestra y método usado para su evaluación.

Estos métodos indirectos son, en definitiva, los que se emplean actualmente para fines clínicos y su uso se ha generalizado en el mundo.

En Cuba se asimila lentamente esta tecnología y se focaliza en la capital. En nuestra provincia la trayectoria demuestra que las perspectivas son buenas.

Referentes históricos de la trayectoria tecnológica del diagnóstico del estrés oxidativo.

Descubrimientos bioquímicos importantes son el punto de partida de los estudios de laboratorio de esta entidad, tal es el caso de la descripción del proceso respiratorio celular como un proceso oxidativo por Lavoisier en 1789 y de la teoría de la dehidrogenación en los mecanismos oxidativos biológicos por H. Wieland en 1912.

Pero no fue hasta 1900 en que Moses Gomberg describió el primer radical libre: Trimetilfenil, radical libre de carbono, como compuesto fisicoquímico claramente definido. Ya en 1929 se descubren otros radicales libres inestables, por ejemplo, el metil, que interviene en múltiples reacciones químicas por A. Friedrich y W. Hofeditf con un experimento que utilizó una mezcla de tetrametilo de plomo ($(\text{Pb}(\text{CH}_3)_4)$) y gas hidrógeno (H_2) pasado a través de un tubo de sílica a baja presión y con temperatura de 800 °C. Desde entonces son múltiples las teorías que han revolucionado la existencia de estos radicales y su participación como entidad promotora de múltiples enfermedades. (17)

Este campo que, hasta ayer, fue patrimonio de físicos y químicos es transitado hoy, con pasos firmes, por profesionales de la salud, a pesar de los retos que el nuevo paradigma tecnológico conectado con el proceso de globalización significa para los países subdesarrollados.

En 1954 una investigadora Argentina, la Dra. Rebeca Gerschman, sugirió por primera vez que los radicales libres eran agentes tóxicos y generadores de

enfermedades y en una publicación, que fue pionera en este terreno, estableció tres postulados básicos:

a) Los radicales libres constituyen un mecanismo molecular común de daño cuando los animales son sometidos a altas presiones de oxígeno y a la radiación ionizante.

b) El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes producía los efectos tóxicos.

c) La producción de radicales libres es un fenómeno continuo de implicaciones en el envejecimiento y la carcinogénesis.

También en 1954, Harman postuló la teoría de los radicales libres en el envejecimiento, basada en la premisa de que un proceso único y común (toxicidad de los radicales libres) modificable por factores genéticos y ambientales era responsable del envejecimiento y muerte de todos los seres vivos.

En 1975 fue descubierta la superóxido dismutasa (SOD) por Fridovich, lo que constituyó un jalón importante en el avance de los conocimientos sobre los radicales libres, desde entonces se ha producido un incremento vertiginoso en las áreas de investigación y la clínica relativas a los radicales libres y los antioxidantes. Los estudios por el laboratorio se han multiplicado con el único objetivo de establecer con seguridad la magnitud de la participación de estos radicales libres en la patogenia de cada una de las enfermedades que en teoría se les atribuye y justificar de ese modo el uso de antioxidantes en el tratamiento de las mismas (17).

Hace 50 años que en el campo de la pediatría se demostró, por primera vez, la toxicidad del oxígeno al ser administrado en altas dosis en prematuros, reuniéndose paulatinamente evidencias de que los radicales libres del oxígeno están involucrados en la patogenia de los tres principales padecimientos del niño prematuro sobreviviente: Retinopatía, Neumopatía crónica y Hemorragia intraventricular (18-23).

Estudios más recientes realizados en niños muestran la presencia de alteraciones del metabolismo redox en enfermedades como: el Síndrome de Kwashiorkor, Síndrome de Down, Fibrosis Quística, Asma Bronquial, Diabetes Mellitus y el Síndrome Nefrótico (19-24).

La confirmación de la presencia de estrés oxidativo en niños basta para que centros importantes se dediquen de lleno al estudio de infantes, pero la obsesión por no envejecer privilegia los estudios en la edad adulta y estos son más frecuentes en la literatura especializada.

PubMed es un servicio de US National Library of Medicine que incluye más de 16 millones de citas de Medline y otras revistas de Ciencias de la vida y artículos biomédicos desde antes de los años 1950. De las citas de Medline, 14 487, desde la década del 1970 hasta lo transcurrido de 2006 correspondieron con enfermedad y radicales libres, de ellas sólo 191 se corresponden con estudios en Pediatría, que iniciaron publicaciones en 1990 con el diagnóstico de estrés oxidativo en un niño con Enfermedad de Kawasaki, posteriormente y en esa misma década se analizan niños con Síndrome Urémico y Síndrome de Down, este análisis en pacientes pediátricos se ha extendido a muchas otras afecciones agudas y crónicas que demuestran movilidad hacia el rango de lo patológico de los exámenes diagnósticos que se utilizan y, por tanto, una incidencia semejante a la del adulto, con la misma necesidad de tratamiento y el mismo riesgo de un tratamiento innecesario. Quizás esto ha derivado un incremento de los procedimientos diagnósticos en la población infantil con el mismo orden de exigencia molecular que para el adulto y con las mismas limitaciones que para fines clínicos el proceso implica.

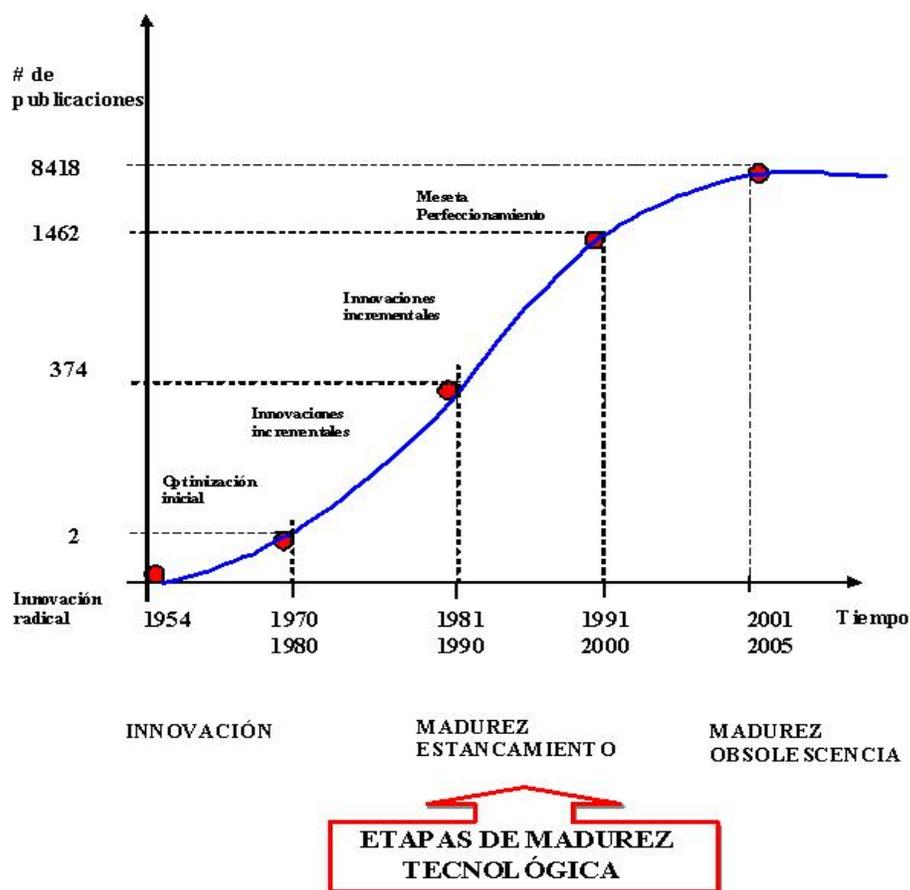
Las bases tecnocientíficas están garantizando el recorrido actual que va desde la idea del surgimiento de la entidad hasta el propio diagnóstico sugerido por el especialista del laboratorio al médico que atiende al paciente. Entra en el marco de la responsabilidad profesional, de unos u otros, la influencia educativa sobre la población, que cada día es más instruida y que reconoce la utilidad del uso de los

antioxidantes y que llega a sugerirlo al médico de asistencia; pero que no sabe del peligro de su uso inadecuado porque si terapéuticamente se incorporan los antioxidantes más allá de la medida de las necesidades defensivas del organismo, estos se convierten en potentes prooxidantes y autooxidantes que agravarían el estado del paciente. El laboratorio funciona como referente de diagnóstico, pronóstico y de prevención si es capaz de ofrecer una idea objetiva del comportamiento del desequilibrio y de cómo podríamos corregirlo adecuadamente (25-27).

En el transcurso de la trayectoria tecnológica del diagnóstico del estrés oxidativo en el ser humano se ponen de manifiesto los distintos grados de madurez de las tecnologías utilizadas y se expresan todos los ángulos que estructuran la pirámide de las innovaciones que se van produciendo. El comportamiento de esa pirámide a nivel mundial se ha agrupado en tres etapas que se caracterizarán en el acto. Obsérvese en el siguiente gráfico la idea cronológica de la evolución del diagnóstico del estrés oxidativo, esta se puede verificar consultando las publicaciones, más que autorizadas, de Medline (7).

Gráfico 1.

TRAYECTORIA TECNOLÓGICA DEL DIAGNÓSTICO DE
ESTRÉS OXIDATIVO SEGÚN PUBLICACIONES DE MEDLINE.



Si nos atenemos a lo que refleja el gráfico se pueden destacar:

1. La etapa de innovación que comprende dos sub-etapas:

Una de innovación radical que nace sobre la base de planteamientos teóricos que revolucionan las visiones bioquímicas asociadas a la génesis de un rumbo tecnológico nuevo. En el caso del diagnóstico del estrés oxidativo el inicio de esta etapa se remonta al planteamiento de la Dra. Rebeca Gerschman, que en el 1954 señaló que los radicales libres eran agentes tóxicos y generadores de

enfermedades, inmediatamente emerge una fuerte actividad investigativa en torno al tema, la que condicionó, epistemológicamente, el nacimiento de una nueva vertiente de la industria médica.

La otra sub-etapa es la de optimización inicial, ella implica una serie de innovaciones importantes que permitieron predecir el ritmo difusivo de esta tecnología y las variables económicas, sociales y políticas que acompañaron su generalización. En nuestro estudio coincide con el período que va desde 1970 a 1980, donde aparecieron en Medline tan sólo 2 publicaciones alrededor del tema, ninguna en niños. Es sugerente que la situación del mercado y de la producción de la tecnología en este período se encuentran limitadas, los recursos para inversiones I + D; aún, en el mundo desarrollado son escasos; pero se van creando las bases para su crecimiento y desarrollo. En el año 1975 se logra el gran descubrimiento de la enzima SOD y su empleo exitoso en el diagnóstico del estrés oxidativo en la medicina. Los estudios de laboratorio comienzan con el análisis del daño a lípidos, como patrón de oro sugestivo de estrés oxidativo, y en la segunda parte de este período se añaden los estudios iniciales de las concentraciones de SOD como enzima antioxidante de gran valor.

La etapa de madurez- estancamiento. Es la etapa de saturación del proceso tecnológico que se analiza y está constituida por momentos de innovaciones incrementales que incluyen las mejoras sucesivas que experimenta un producto o proceso no para eliminar su matriz; sino, para perfeccionarlo en su actividad o eficiencia. En el diagnóstico que estamos analizando debemos hacer hincapié en dos períodos que se pueden demarcar, fundamentalmente, por el número de publicaciones sobre la temática:

El período de 1981 al 1990 es testigo de un incremento de los recursos para inversiones I + D y del número de sustancias a medir para éste diagnóstico, con un mayor desarrollo de equipamientos de laboratorio para conseguirlo y con un mayor perfeccionamiento de las técnicas para lograrlo, la prueba está en las 374 publicaciones que aparecen en Medline en este período y que están avaladas por

datos logrados en laboratorios. Al valorar el perfil de las mismas nos dimos cuenta que, sólo, 4 significaban estudios realizados en niños. Se extienden las investigaciones de laboratorio respaldados por más sustancias que miden ese daño a lípidos, se inician estudios sobre la oxidación a lipoproteínas y del daño a proteínas.

El período de 1991 al 2000 experimenta el incremento de I + D y de un grado mayor de las exigencias sociales alrededor de los conocimientos sobre el tema por las implicaciones que tiene para la vida. Las publicaciones para esta fecha en Medline ascendían a 1462, 80 de ellas realizadas en niños, los exámenes de laboratorio decían mucho en sus resultados, su especificidad había aumentado en consideración con las sospechas, pero; todavía, el mundo desarrollado marcaba pautas de globalización al respecto. Comienza la medición de otras sustancias sugestivas de aumento de radicales libres como la citocromo P₄₅₀, grupos carbonilos de las proteínas y la xantina oxidasa, y para estudios investigativos se puede realizar la medición de radicales libres por espectroscopia de resonancia del electrón spin (ESR), se miden otras enzimas antioxidantes endógenas como la catalasa, así como otros antioxidantes endógenos como glutatión, la ceruloplasmina, la albúmina, y antioxidantes exógenos como la vitamina A, la vitamina E, el pool de ascorbato. Se intensifican estudios con la oxidación de la LDL, demostrándose la presencia de autoanticuerpos para la misma. Hay una efervescencia de los estudios que demuestran la genotoxicidad por radicales libres, demostrando roturas de cadenas de purinas y pirimidinas oxidadas, estos inicios fueron en los linfocitos.

La etapa de madurez-obsolencia: Esta etapa más que de obsolencia es de una madurez en meseta que no evade el progreso científico y tecnológico del diagnóstico, sino que refleja su perfeccionamiento gracias a la combinación de métodos con el análisis más profundo de sus altas y bajas; con el aumento de la instrucción, ahora se sabe el porqué y el para qué de todas las cosas alrededor del tema, lo que queda es aprender a usarlas adecuadamente con una buena educación médica en lo técnico y lo ético humanista. En el Informe del 2001 sobre

"Desarrollo Humano" se plantea, acertadamente, que la tecnología no es intrínsecamente ni buena ni mala, los resultados dependen de su aplicación. Coincido con los entendidos que apuntan que a la tecnología hay que interpretarla como aquel sistema de acciones intencionales que es susceptible de evaluación moral porque incluye a los agentes, fines, intereses, creencias, valores y normas. Obviamente, el desarrollo tecnológico, depende de las decisiones humanas.

En el período de 2001 a 2005 el número de publicaciones científicas en Medline fue de 8418 trabajos, de ellos 81 en niños. Todos ellos constituyen modos de socialización de los métodos diagnósticos que antes tratamos. Estados Unidos va a la cabecera con determinaciones de alta especificidad y metodología de avanzada, Argentina es un país de gran desarrollo en la temática y que cuenta con un sitio Web de publicaciones al respecto cuya dirección electrónica es: www.antioxidantes.com.ar

Para cada una de estas etapas las exigencias poblacionales van en aumento. El que ayer se conformaba con un estudio del daño oxidativo a lípidos, patrón de oro para el diagnóstico clínico del problema, hoy desea un estudio de daño al ADN; aunque, su costo sea más elevado. Cada proceder se fue perfeccionando con el tiempo y ha aumentado la especificidad de las determinaciones, desde los métodos más simples de titulación hasta los más sofisticados de determinación inmunoquímica o por cromatografía de alta resolución, el mundo médico ya está en estas determinaciones, se sabe que las sustancias que se miden son cada día más específicas de la entidad.

Situándonos en la mirada CTS hemos intentado capturar las líneas que ribetea la fuerza del cambio estructural tecnológico que experimenta el diagnóstico del estrés oxidativo, lo anterior posibilita identificar el campo tecnocientífico que está revolucionando dicho diagnóstico. Es importante recordar que la introducción de una nueva tecnología se difunde posteriormente a su descubrimiento. Como se ha observado su trayectoria cíclica se puede medir factiblemente en la medida que se identifican las etapas del crecimiento o de la evolución.

El recorrido analítico del diagnóstico del estrés oxidativo perteneciente al escenario mundial nos sitúa en la posibilidad de pensar cómo se ha manifestado en nuestro país en el curso de las mismas etapas. Estas bases cognitivas condicionan, favorablemente, la valoración sobre la calidad de dicho diagnóstico en la provincia de Camagüey. (28)

En Cuba el diagnóstico del estrés oxidativo se desarrolla gracias a la transferencia tecnológica que garantiza la transmisión e intercambio de tecnologías, se erige pues en un factor que contribuye a disminuir la brecha tecnocientífica que el potencial I + D mundial origina entre los países desarrollados y los que están en vías de serlo. En el país los laboratorios centran sus proyectos en la adquisición de equipamientos y juegos de reactivos, así como en el entrenamiento de los profesionales y de los técnicos que los manipulan (28, 29).

Nuestro capital humano en la esfera de la salud posee un elevado nivel de formación científica y técnica por lo que tiene más posibilidades de diseñar nuevas aplicaciones técnicas del conocimiento disponible y de utilizar sus recursos cognitivos para resolver de forma innovadora problemas prácticos, esta es una condicionante de nuestra ventaja, si nos comparamos con otras realidades para asimilar creadoramente la tecnología del diagnóstico.

El Centro de Investigaciones Biomédicas "Victoria de Girón" (CIBIOMED), fundado el 2 de Diciembre de 1994, es la institución pionera que tiene por objeto el estudio de los problemas del estrés oxidativo. Ha resuelto en la práctica la interdisciplinariedad entre la investigación, la docencia y la asistencia especializada (30).

Este centro se divide en tres áreas importantes:

- ESTRÉS OXIDATIVO
- MEDIOS DIAGNÓSTICOS
- GRUPO DE PRODUCTOS NATURALES

El área de estrés oxidativo, que es el objeto de nuestro trabajo, se divide a su vez de la siguiente forma:

- Diagnóstico.
- Purificación.
- Conservación de órganos.
- Biología Molecular.

Y para efectos del laboratorio se realiza en estos momentos la evaluación de indicadores bioquímicos relacionados con el Estrés Oxidativo en:

- Hipertensión arterial - Aterosclerosis
- Recién nacidos
- Isquemia y reperfusión
- Conservación de órganos.
- Asma bronquial.
- Enfermedad de Parkinson.
- Fallo multiórganos.
- Exposición a la luz ultravioleta.

Los estudios abarcan las áreas de:

- Purificación de Superóxido Dismutasa
- Purificación de Catalasa
- Purificación de Glutación Reductasa
- Purificación de Xantina Oxidoreductasa
- Desarrollo de ensayos de genotoxicidad aplicables al biomonitoreo con énfasis en la evaluación de la capacidad de reparación del ADN.
- Seguimiento y colaboración en el manejo terapéutico de personas afectadas por el Xeroderma Pigmentosum.
- Evaluación del efecto protector e inocuidad de biomoléculas con propiedades antioxidantes.
- Evaluación de la genotoxicidad de drogas antiparasitarias.

- Estudios de genotoxicidad del ozono terapéutico.

En noviembre de 1997, durante el 1^{er} Congreso de Patología Clínica, se impartió un simposio denominado: “Radicales libres: su impacto en la medicina”, coordinado por el profesor cubano DrC. José Carlos García con temas novedosos que lo recorren e incitan a buscar más. Este profesor encabezaba en nuestro país los estudios en el CIBIOMED, sus sólidas bases científicas han apoyado los estudios sobre esta temática, no sólo en teoría, sino también en la práctica. Este académico visitó la provincia de Camagüey en el año 2000 La Revista de Investigaciones Biomédicas, órgano editorial de este centro, socializa las investigaciones.

En el año 2000 se celebró en Ciudad de la Habana el 4to Congreso de Patología Clínica, allí se organizaron cursos precongresos y conferencias sobre la temática. Esto evidenciaba que en la capital del país el laboratorio marchaba a pasos agigantados hacia la confirmación diagnóstica de esta entidad.

El 5^{to} Congreso de Patología Clínica, celebrado en La Habana habilitó un día de cursos precongresos sobre el tema y un simposio durante el evento, se abrieron las puertas para acceder a las informaciones. (21)

En la actualidad circula un CD, editado por el CIBIOMED, que es una celosa reserva de materiales de estudio, posee al unísono, un acápite de promoción de cursos de superación para el país y para el mundo.

Se maneja el proyecto de la instalación de un laboratorio en cada provincia del país para estos fines diagnósticos. Villa Clara abre este laboratorio en el año 2005 con estudios más simples pero prometedores.

¿Cuál es la situación y las perspectivas de desarrollo en la provincia de Camagüey?

El Licenciado Jorge Lozano, profesor de Bioquímica del ISCM de Camagüey, en el año 1994 imparte un curso sobre el tema: Radicales libres y medicina. En el año 1998 inaugura en la página Web de Finlay una lista de discusión sobre los radicales libres y el estrés oxidativo. La lista dejó de funcionar cuando el profesor fue a cumplir misión internacionalista.

Las herramientas tecnológicas que da el saber científico posibilitaron que en el laboratorio clínico del hospital pediátrico Eduardo Agramante Piña, la Dra. María Antonia Acosta emprendiera la búsqueda de un modo sencillo para iniciar procedimientos diagnósticos que sugirieran la presencia del estrés oxidativo. Los inicios, como casi todos, fueron muy malos, logísticamente se carecía de recursos indispensables. Se comenzó a evaluar en pacientes con enfermedades en las cuales se sabía con certeza que existía el desequilibrio y fueron utilizadas concentraciones de sustancias que están validadas para otros diagnósticos, argumentándose la posibilidad de moverse patológicamente durante la exacerbación de los procesos de óxido reducción, tal es el caso del ácido úrico, la bilirrubina, la albúmina, la ceruloplasmina.

Los modelos tecnológicos para el diagnóstico del estrés oxidativo fundamentan el método a emplear, pero en el marasmo de las carencias el rigor de la tecnología probada se tiene que sustituir por el ingenio del especialista y del técnico que acuden al replanteo del saber hacer con el recurso disponible en el laboratorio. ¿Qué método se debe utilizar en estas circunstancias?

Según algunos críticos de la combinación de muchos métodos malos siempre debe surgir uno bueno. En esta coordenada fueron consultados métodos de determinación de cualquier cosa que midiesen la actividad prooxidante/antioxidante del organismo y que fueran factibles de instrumentarse en el laboratorio, tratamos de llevar el mensaje de la utilidad del diagnóstico y tratamiento de esta entidad para una mejor recuperación de los niños enfermos, intentando demostrar lo que podemos hacer con algunas pruebas que muestran ya rangos de eficiencia en este tipo de diagnóstico (31-32).

Desde el 2001 a la fecha se realizaron estudios en niños con Diabetes Mellitus, Síndrome Nefrótico, Cardiopatías Congénitas Acianóticas y en un pequeño grupo control de niños supuestamente sanos. A todos los enfermos se les suministró tratamiento con antioxidantes reconocidos, los resultados fueron alentadores, ya contamos con determinación de parámetros antioxidantes como la dosificación de Vitamina C, ácido úrico, ceruloplasmina, bilirrubina, índice glutatiónico, albúmina; y otros parámetros que nos miden capacidad de daño oxidativo como la LDL oxidada, el malondialdehído, y el ensayo Cometa para inferir daño al ADN.

Nuestra principal intención y expectativa, que van al unísono, es la de lograr una tecnología apropiada, o sea, una tecnología que estratégicamente nos permita con una menor cantidad de recursos y cumpliendo con el objetivo para el cual ha sido diseñada, lograr acciones capaces de servir para que más personas, dentro de un concepto de equidad, puedan defender su derecho de preservar la salud. Como se evidencia ni la curiosidad científica ni el cientificismo constituyen el lev motiv del trabajo del laboratorio clínico en esta vertiente.

Las estrategias investigativas y la propia acción diagnóstica que se han realizado se producen en el marco de la capacidad innovadora y tiene como efecto, precisamente, un proceder tecnológico innovado. Esta tesis parte del criterio que una innovación es reconocida como una propuesta novedosa en la forma de un nuevo producto, proceso o una nueva organización que es aceptada en el mercado o en una esfera de los servicios que se prestan a las personas. (33- 34)

Nuestro estudio se dirige al incremento de la calidad de vida de todo niño diagnosticado y tratado oportunamente, pero sabemos que en la literatura se plantea que este tipo de calidad deviene en un hecho que es difícil de medir; sin embargo, proponemos que podría valorarse de modo tangible mediante la medición del grado de: (33)

- disminución de las crisis en pacientes crónicos.
- disminución de la estadía hospitalaria en pacientes ingresados.
- aumento del período de vida real de los pacientes con cáncer.

- disminución de las complicaciones crónicas en enfermedades controlables.
- disminución de la frecuencia de enfermedades agudas.
- porcentaje de mejoría combinada de los resultados de laboratorio.

Según C. Mitcham un sistema debería ser lo suficientemente definitivo para proporcionar alguna guía y lo suficientemente abierto para permitir reajustes y la posibilidad de conectar nuevas ideas, este presupuesto se adecua a nuestro sistema diagnóstico, el cual puede ser implantado en el sentido más amplio de análisis del problema para resolver de modo inicial el diagnóstico de estrés oxidativo, pero permitiendo todos los cambios que de las innovaciones incrementadas puedan derivarse, perfeccionándose cada día en la búsqueda del punto más exacto y mejor coordinado de solución madura y del uso adecuado de la tecnología en nuestras condiciones.(35)

Conclusiones

1. La evolución de cualquier tecnología se refleja en su trayectoria que va marcando sus ciclos de vida en la medida que atraviesa las etapas de nacimiento, crecimiento, estancamiento y declive en las industrias o en los servicios.
2. La trayectoria tecnológica está en gran medida determinada por la posición y ritmo que la empresa tiene en relación con la dinámica innovadora del producto o proceso que elabora, por ello, el entendimiento de esta trayectoria implica conocer el grado de innovación tecnológica, en términos de distinguir categorías de “madurez” o de “innovación”.
3. La trayectoria tecnológica es un fenómeno complejo y evolutivo del que no sólo la dimensión tecnológica forma parte, sino también otras como la del mercado y de la producción.
4. Los estudios investigativos en la capital de nuestro país en cuanto al diagnóstico de estrés oxidativo se encuentran ya en la última etapa de la trayectoria tecnológica, pero en lo referido al diagnóstico para fines clínicos anda por las innovaciones incrementadas.

5. Los autores consideran que en el caso de la provincia de Camagüey el diagnóstico de estrés oxidativo, aún se encuentra según la trayectoria descrita en una etapa de optimización inicial de éste diagnóstico.

Summary

The oxidative stress is a lack of prooxidant/antioxidant balance that takes place in the organism by multiple causes, at the same time it could be the reason of many illnesses; its diagnosis and prevention can lead to the achievement of better life quality. To show where, in that diagnosis, our laboratory conditions can be located, a bibliographical revision of the technological trajectory of the problem was carried out, and we evaluated in what position we are, regarding the world and the country. It was demonstrated, according to what we revised and to the described stages of the technological development, that in the case of Camaguey province the diagnosis of the oxidative stress is in the initial optimization phase.

Words key: SCIENCE, TECHNOLOGY AND SOCIETY; TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT, history; OXIDATIVE STRESS; PEDIATRIES.

Recibido 19/7/06 Aprobado: 24/9/06

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez Perón IM, Menéndez López IR, Trujillo López Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. Rev Cubana Med Milit [serie en internet]. 2001 [citado 16 may 2005]; 30(1): [aprox. 17 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol30_1_01/mil07101.htm
2. Lykkesfeldt J, Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. Veterinar J [serie en internet]. 2006: [aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.doi:10.1016/j.tvjl.2006.06.005>
3. González N, Morera J. Oxidación celular y fármacos mucoactivos antioxidantes. Arch Bronconeumol 2001; 37: 407 – 10.

4. Sanabria G. Políticas y estrategias en Salud Pública. ¿Hemos avanzado en la evaluación de la Comunicación en salud?. Rev Cubana Salud Pública .27(.1). 2001
5. Jasso Villazul J. Trayectoria tecnológica y ciclo de vida de las empresas: una interpretación metodológica acerca del rumbo de la innovación. [aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.ejournal.unam.mx/rca/214/RCA21404.pdf>.
6. Álvarez JC. VA Es hora de innovar. [on line],[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.yahoo.com>
7. Pérez C. Revoluciones tecnológicas, cambios de paradigma y de modelos socio institucionales. [on line], [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.carlotapere.org/Articulos/1-revolucionestecnologicas.htm>
8. Cid F. Aspectos particulares en la evolución de las Ciencias Médicas. En: Cid F. Breve historia de las Ciencias Médicas. Tercera Edición. Barcelona, España. 1990. pp.291- 301.
9. Foladori G. EL reto de las enfermedades infecciosas al paradigma biomédico. Nómadas Rev. Crítica de Ciencias Sociales y Jurídicas[serial on line] 2005; 2. [aprox. 20 p. en internet]. ISSN: 1578-6730.
10. Masnatta LD, Fischer PA, Domínguez GN, Cabrera Fischer EI, Ramírez AJ, Sánchez RA. Marcadores de estrés oxidativo. Su valor en la prevención y detección precoz de la enfermedad cardiovascular en el hospital de día. Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32:177-83.
11. Pastore A, Tosí G, Goeta LM, Giannotti A, Bertini E, Federico G, et al. Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in children with Down síndrome. J Pediatr 2003; 142(5):583-5.
12. Mustfa C, Caksen H, Bairoglu F, Cemek F, Dede S. Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia. Cell Biochem Funct. 2006; 24(3):269-73.
13. Varvarovska J, Racek J, Stozicky F, Soucek J, Trefil L, Pomaacova R. Parameters of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus and their relatives. J Diabetes Complications 2003;17(1):7-10.

14. Belleze T. El elíxir de juventud [en internet]. 2005? [citado 20 dic 2005]: [aprox. 3 p.]. Disponible en:<http://www.estarguapa.com/belleze/cara/prevencion/antioxidantes.htm>
15. Revista de Medicina Estética N^o 21. Balance del estrés oxidativo. Medicina antienviejecimiento. Centro Europeo de Información de Automatización. 22 de febrero de 2006.
16. Alimentación, Antioxidantes y Envejecimiento. Pontificia Universidad Católica de Chile. Programa para el adulto mayor.
17. Frenk S. Enfermedades relacionadas con la acción de los radicales libres. Gac Med Mex Vol 132 (2):199-203.1995.
18. Rodríguez Perón IM, Menéndez López IR, Trujillo López Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. Rev Cubana Med Milit [serie en internet]. 2001 [citado 16 may 2005];30(1): [aprox. 17 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol30_1_01/mil07101.htm
19. Pérez Gastell PL, Pérez de Alejo JL. Métodos para medir el daño oxidativo. Rev Cubana Milit [serie en internet]. 2000 [citado 10 feb 2003]; 29(3): [aprox. 11 p.]. Disponible en : http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol29_3_00/mil07300.htm
20. Sánchez VR. Vitaminas antioxidantes [en internet]. 2003 [citado 22 may 2006]: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.anabolandia.com/articuloantioxidante.html>
21. Antioxidantes totales [en internet]. 2004? [citado 20 dic 2005]: [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medicentro.com.co/labclinico/analisi/a-f/antioxid.html>
22. Fechner A., Bohome CC., Gromer S., Funk M., Schirmer RH., Becker K. Antioxidant status and nitric oxide in the malnutrition syndrome Kwashiorkor. Pediatr. Res. 2001. 49 (2): 237 – 43.
23. Nagyova A., Sustrova M., Raslova K. Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's Syndrome. Physiol Res 2000.49(2):227-31.
24. Williams D., Dorchy H., Dufrasne D.: Serum antioxidant status and oxidized LDL in well-controlled young type 1 diabetes patients with and without subclinical complications. Atherosclerosis.1998., 137 suppl: 261-4.

25. Cap. 12 UNESCO Diez tendencias a largo plazo que podrían esbozar los futuros posibles de la humanidad en el siglo XXI. (El Nuevo Correo, 2002)
26. Núñez Jover J. De la ciencia a la tecnociencia: pongamos los conceptos en orden. En: Núñez Jover J. La Ciencia y la Tecnología como procesos sociales. Lo que la educación científica no debería olvidar. Ciudad de La Habana, Cuba: Editorial Félix Varela; 1999. p 7-48.
27. Armenteros MC. Transferencia de tecnología: ¿Dependencia o aprendizaje? En: Colectivo de autores GEST. Tecnología y Sociedad. Ciudad de La Habana, Cuba: Editorial Félix Varela; 1999. p 98-110.
28. Arana Ercilla M., Valdés Espinosa R. Tecnología apropiada: concepción para una cultura. En: Colectivo de autores GEST. Tecnología y Sociedad. Ciudad de La Habana, Cuba: Editorial Félix Varela; 1999. p 23-9.
29. Durbin Paul T. Filosofía de la tecnología en el continente americano en los últimos 25 años. En: Filosofía de la Tecnología. Temas de Iberoamerica. López Cerezo, JA, Luján J.L, García Palacios E. M. (Eds). OEI. p 98-99.
30. Albuérne Marín Y, Bermúdez Fajardo A, Broche Valle F, Cancino Badías L, Céspedes Miranda EM, Cisneros Prego E, et al. Estrés oxidativo en biomedicina. En: Centro de Cibernética Aplicada. Software educativo: generalización para ciencias médicas [CD-ROM]. Vol 1. Ciudad Habana: Cibiomed; 2001.
31. Stone I. Salud: Sobre ácido ascórbico y otras cosas más [en internet]. 2001 [citado 15 mayo 2003]: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.deporteyciencia.com/salud/05/03/29/0730257.shtml>
32. Oliva Moresco P. Salud y estrés oxidativo primaria [en internet]. 2002 [citado 15 mayo 2003]: [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.respyn.uanl.mx/iii/3/invitado/>
33. López Cerezo JA. Observaciones sobre los indicadores de impacto social. En: Indicadores de ciencia y tecnología en Iberoamérica. Agenda 2002. Editor: Red Iberoamericana de Ciencia y Tecnología. Buenos Aires. 2002. [aprox. 20 p. en internet].

34. Sánchez CE.: Economía en salud. Conceptos básicos de farmacoeconomía. Rev. Endotelio y Ciencia. 2003;2(3):57-62.
35. Quintanilla M A. Técnica y Cultura. En: Filosofía de la Tecnología. Temas de Iberoamerica., López Cerezo, JA, Luján J.L, García Palacios E. M. (Eds). OEI, p. 73-9.

Gráfico # A1. Patogénesis de los radicales libres en el humano.

