



## Hormesis: Antecedentes e Implicaciones en los Sistemas Biológicos

Gema PÉREZ DAVISON <sup>1\*</sup>, Ricardo RESTREPO MANRIQUE <sup>2</sup> & Gregorio MARTÍNEZ SÁNCHEZ <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas,  
Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana,  
San Lázaro y L. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Instituto Colombiano del Petróleo-ECOPETROL. Kilómetro 7 Vía a Piedecuesta, Santander, Colombia.

**RESUMEN.** A partir de la especialización que han experimentado algunas ramas de la ciencia, consecuencia del desarrollo científico, surgieron diferentes términos para denominar un mismo efecto. La hormesis como relación dosis-respuesta agrupa en un único concepto fenómenos que aparecen en todo el espectro biológico. En este artículo se hace un análisis sobre el origen de dicho concepto, las limitaciones que ha tenido su generalización, sus características como fenómeno biológico y manifestaciones en la vida diaria.

**SUMMARY.** "Hormesis: Background and Implication in the Biological Systems". Specialization of some branches of science due to the scientific development resulted in the rise of different terminology to refer to the same effect. Hormesis is a dose-response relationship encompassing in a single concept several biological phenomena. This article provides an analysis of the origin of hormesis and the limitations of generalizing this concept. It also describes the main features of hormesis as a biological phenomenon, and its manifestations in daily life.

### INTRODUCCIÓN

La Biología y la Medicina se desarrollaron considerablemente en el siglo XX con una tendencia cada vez mayor a la especialización. Tal especialización propició la creación de nuevas sociedades científicas, revistas especializadas, nuevos departamentos y nichos económicos. Sin embargo, dicha tendencia ha provocado la reducción de la comunicación entre disciplinas muy relacionadas entre sí lo que se ha visto reflejado, por ejemplo, en el surgimiento de diferentes términos para iguales conceptos.

Uno de los tópicos que más se ha visto afectado por la especialización científica es la relación dosis-respuesta. Los patrones "clásicos" de la relación dosis respuesta presentan un perfil sigmoideo en el cual a dosis bajas se logra un efecto insignificante, que luego aumenta a dosis mayores y se acerca a una meseta que representa el efecto máximo. Muchas de las disciplinas biomédicas han mostrado un profundo interés por la naturaleza de este fenómeno en la zona

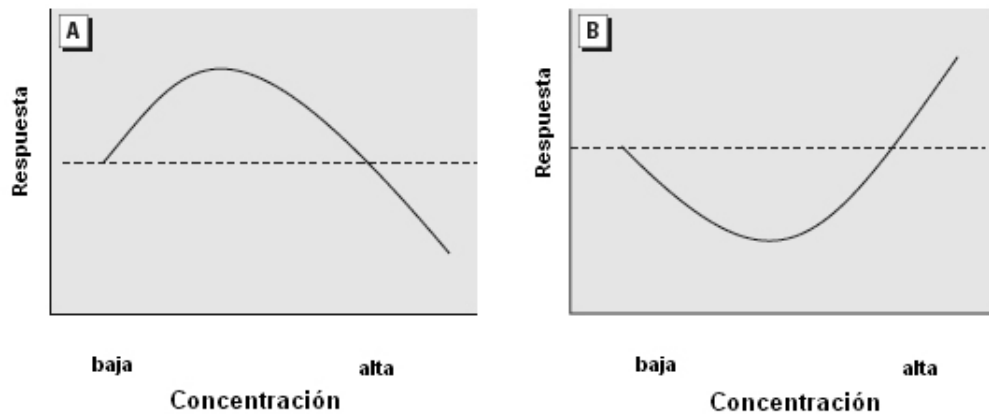
de las dosis más bajas. En el pasado siglo cierto tipo de curvas dosis-respuesta fueron descritos como *curva bifásica*, *curva tipo campana*, *tipo U*, *tipo J*, *no monotónica*, *bitónica*, *bimodal*, *bidireccional*, *Ley de Arndt-Schulz*, *regla de Hueppe*, *respuesta adaptativa*, *precondicionamiento*, *antagonismo funcional*, *hormologosis*, *hormesis*, *sobrecompensación*, *efecto de rebote*, *Ley de Yerkes-Dodson*, entre otras <sup>1</sup>.

El uso de términos diferentes para describir relaciones dosis-respuesta similares ha provocado que, por ejemplo, la *Ley de Yerkes-Dodson* se utilice exclusivamente en Psicología Experimental. De *antagonismo funcional* sólo se habla en Enzimología y en Farmacología, *curva tipo U* aparece en investigaciones relacionadas con Epidemiología, *respuesta adaptativa* se utiliza en Genética Molecular si se trata de los efectos de un agente tóxico, *hormesis* aplica para la evaluación de la toxicidad humana y ecológica y en Farmacología se refieren a *curvas bifásicas*. Todos esos términos describen relaciones dosis-

**PALABRAS CLAVE:** Hormesis, Ley de Arndt Schulz, precondicionamiento, Umbral, Respuesta adaptativa.

**KEY WORDS:** Adaptative response, Arndt Schulz Law, Hormesis, Preconditioning, Threshold.

\* Autor a quien debe dirigirse la correspondencia. E-mail: gema@infomed.sld.cu



**Figura 1.** Ejemplos de curvas horméticas que muestran el comportamiento de respuestas biológicas en función de la dosis. **(A)** Forma más común de curva dosis-respuesta hormética (bajas dosis inducen estimulación y altas inducen inhibición de la respuesta. Válida para curvas que describen desarrollo, fecundidad y longevidad. **(B)** Curva dosis-respuesta hormética que muestra una reducción de los efectos adversos a bajas dosis y aumento de ellos a dosis altas. Válida para inducción de carcinogénesis, mutagénesis e incidencia de enfermedades.

respuesta de naturaleza bifásica. Un análisis detallado del espectro biológico en el que aparece tal fenómeno revela que las características cuantitativas de esas relaciones dosis-respuesta son similares con respecto a la magnitud de la estimulación y la amplitud de la respuesta estimuladora <sup>1</sup>.

Las características de la relación dosis-respuesta descritas anteriormente pueden también emplearse para describir matemáticamente la plasticidad de los sistemas y procesos biológicos <sup>1</sup>. Lo más interesante es que este es un fenómeno generalizable que se observa independientemente del modelo biológico o el agente estresante (físico o químico).

El objetivo de esta revisión fue describir los principales acontecimientos que permitieron definir el concepto de hormesis y destacar su presencia en las respuestas de los organismos vivos frente a diversos agentes. La búsqueda y localización de la información, incluyó una revisión de artículos científicos en la Base de Datos MEDLINE, entre los años 2000-2009, para lo cual se utilizaron los descriptores: hormesis, respuesta bifásica, respuesta adaptativa fundamentalmente. Se localizaron las fuentes de información primaria (artículos originales).

## HORMESIS

La hormesis es una relación dosis-respuesta caracterizada por un efecto de estimulación a bajas dosis y de inhibición a altas dosis. La dosis-respuesta hormética ha sido típicamente representada en gráficos como una U invertida o una curva tipo J, dependiendo del efecto que se

está evaluando. Por ejemplo, en los casos de crecimiento, proliferación celular, memoria y longevidad, las respuestas horméticas aparecen fundamentalmente como curvas tipo U invertida. Para casos como la incidencia de enfermedades (formación de tumores, enfermedades cardiovasculares, genotoxicidad, anomalías congénitas, entre otros) los efectos horméticos se reflejan como curvas tipo J (Fig. 1) <sup>2</sup>.

Una amplia variedad de agentes físicos, químicos y biológicos exhiben dosis-respuesta horméticas, por ejemplo algunos metales pesados, plaguicidas, antibióticos, antineoplásicos, etanol, aldehídos, cloroformo, sustancias pro-oxidantes, vitaminas, trazas de elementos metálicos y radiaciones ionizantes <sup>3-6</sup>.

La hormesis es un fenómeno natural <sup>2</sup> que aparece literalmente en todo el espectro biológico. Aunque con otros nombres, ha sido observada en los campos de la Medicina <sup>7</sup>, Biología Molecular <sup>8</sup>, Farmacología <sup>9</sup>, Nutrición <sup>10</sup>, envejecimiento y geriatría <sup>11-12</sup>, agricultura <sup>13-14</sup>, microbiología <sup>15</sup>, inmunología <sup>16</sup>, toxicología <sup>17</sup>, ejercicio físico <sup>18</sup> y carcinogénesis <sup>19</sup>.

## BREVE HISTORIA

El término *hormesis* (del griego "excitar") fue reportado por primera vez en la literatura científica en 1943 por Chester Southam y John Ehrlich. Estos investigadores estudiaban los efectos de los extractos de cedro rojo en el metabolismo de un número de cepas de hongos e informaban que bajas dosis de dicho extracto aumentaban el metabolismo de los hongos de la madera, mientras que dosis elevadas lo inhibían

<sup>1</sup>. Southam y Ehrlich abandonaron rápidamente el campo forestal para dedicarse a las ciencias biomédicas. Ehrlich se convirtió en co-descubridor del cloranfenicol <sup>20</sup> y Southam se dedicó al estudio del reconocimiento inmune de antígenos tumorales. Aunque el crédito del término *hormesis* se le atribuye a Southam y Ehrlich, el “concepto” involucrado en el término es mucho más antiguo.

Hugo Schulz (1853-1932), farmacólogo de la Universidad de Greifswald, demostró en 1887 que bajas dosis de sustancias con reconocidos efectos desinfectantes (mercurio, fenol, formaldehído, entre otros) estimulaban el crecimiento y respiración de algunas levaduras pero dosis altas eran capaces de inhibir estos procesos <sup>3</sup>. El concepto dosis-respuesta integrada fue desarrollado por Schulz junto con el psiquiatra Rudolf Arndt, un apasionado de la homeopatía. La extensión de dicho concepto a otros modelos biológicos se conoció como Ley de Arndt-Schulz.

Schulz no mencionó la homeopatía en ninguna de sus publicaciones. Sin embargo, en su autobiografía él describió detalladamente su posición con respecto a este tema. Dijo no estar de acuerdo con los dos mayores paradigmas de la homeopatía: el principio de la alta potencia de las diluciones y el principio *similia similibus*. Sin embargo, no se opuso al uso de su nombre en la llamada Ley de Arndt-Schulz, la cual fue propagada por los protagonistas de la homeopatía como la piedra angular de su teoría <sup>20</sup>. Calabrese y Baldwin <sup>21</sup> identificaron esta conexión como una de las razones más importantes para la marginalización que ha sufrido el concepto de hormesis del pensamiento de la mayoría de los investigadores en el campo de las ciencias biomédicas, en particular los farmacólogos. Según Calabrese <sup>3</sup>, el mayor error de Schulz fue ofrecer una versión generalizada de la teoría de la dosis-respuesta bifásica a partir de los resultados de observaciones específicas con bacterias y microorganismos. Él especuló que si ocurría así con tales organismos, igualmente debía funcionar con todo el espectro biológico.

El conflicto entre la homeopatía y la medicina *tradicional* fue intenso y prolongado. Fue un conflicto de principios, ciencia, poder y dinero. Schulz fue blanco de muchas críticas por parte de la élite de los grupos de medicina tradicional. El principal crítico fue Alfred J. Clark, profesor primeramente de la Universidad de Londres y luego de la de Edimburgo. Clark fue reconocido como el líder de la farmacología cuantitativa y fundador de la Sociedad de Farmacología Bri-

tánica, autor de numerosos e influyentes libros de texto. Al retirarse Schulz y, por tanto, estar en menores condiciones de defender sus posiciones, la reputación de Clark creció. La esencia de su crítica fue que la respuesta bifásica de Schulz a menudo no era reproducible y que, aún siéndolo, su importancia era trivial. Vinculó a Schulz con el movimiento homeopático para marginalizar al hombre y sus ideas <sup>20</sup>.

Las críticas de Clark llegaron justamente en el momento en que el concepto dosis-respuesta comenzaba a consolidarse en la comunidad científica, las agencias regulatorias gubernamentales y en las instituciones académicas. El modelo dosis-respuesta con umbral tenía el apoyo de la literatura y todos los libros publicados por Clark y por lo tanto fue el adoptado, negando así la posibilidad de un efecto dosis-respuesta bifásico como el que había propuesto Schulz <sup>22</sup>. Así, Clark denegó no sólo la existencia de la hormesis sino también sus posibilidades teóricas.

El concepto de hormesis ha sido excluido de la mayoría de los libros de texto, la enseñanza, las investigaciones gubernamentales, financiamientos, reuniones de sociedades científicas y prácticas regulatorias gubernamentales <sup>23</sup>. Sin embargo, a lo largo del siglo XX numerosas publicaciones siguieron reportando ejemplos de dosis-respuesta bifásica. Hacia fines de la década del 70 del pasado siglo, los reportes sobre dosis-respuesta tipo horméticas fueron más evidentes. Una amplia variedad de disciplinas biológicas y biomédicas comenzaron a documentar este tipo de observaciones. Así, en el campo de la epidemiología aparecieron curvas U en varias condiciones de salud, especialmente aquellas relacionadas con el consumo de etanol y enfermedades cardiovasculares <sup>24</sup>.

En la última década Calabrese y algunos colaboradores de la Universidad de Massachusetts en Amherst retomaron el tema con numerosos artículos publicados <sup>21-26</sup> en prestigiosas revistas científicas, conferencias, talleres de trabajo y un boletín virtual.

## LA HORMESIS COMO FENÓMENO BIOLÓGICO

Calabrese & Baldwin en 2002 <sup>27</sup> definieron la hormesis como *una respuesta adaptativa caracterizada por una curva dosis-respuesta bifásica resultante de efectos estimulantes, ya sea por inducción directa o resultado de procesos biológicos compensatorios, seguido de una ruptura en la homeostasis del organismo*. El término ha sido

ampliamente utilizado en toxicología para describir una curva dosis-respuesta bifásica con una estimulación a bajas dosis (*efecto beneficioso*) y un efecto inhibitorio a altas dosis (*efecto tóxico*).

Los efectos estimulatorios o inhibitorios pueden ser en determinados momentos beneficiosos o perjudiciales. Según Calabrese & Baldwin<sup>27</sup>, *aún cuando la hormesis es considerada una respuesta adaptativa, las palabras beneficioso/perjudicial no deben aparecer en la definición de hormesis, sino reservarse para el momento de la evaluación del efecto biológico y el contexto ecológico de la respuesta*. Por ejemplo, en la clínica un tratamiento específico es beneficioso o no según la perspectiva del paciente o del ataque a los microorganismos. Una dosis que sea capaz de inhibir el crecimiento de los microorganismos y finalmente matarlos, curará al paciente. Sin embargo, un paciente puede morir como resultado de una dosis demasiado baja que estimule la invasión de todo el organismo y el bloqueo del sistema natural de defensas<sup>28</sup>. Otro ejemplo en este sentido son algunos glicósidos cardiotónicos que pueden incrementar a bajas dosis la proliferación del músculo liso prostático mientras que con dosis altas se aprecian efectos inhibitorios. En este caso la respuesta hormética estimuladora a dosis bajas no es beneficiosa para el paciente.

A pesar de que la hormesis ha sido vista como un tipo específico de relación dosis-respuesta, es más acertado decir que es una relación dosis-tiempo-respuesta<sup>29,30</sup>. Después de la exposición inicial a determinando agente tóxico, puede observarse un incremento dosis dependiente en la toxicidad. Sin embargo, los sistemas biológicos afectados responden de manera compensatoria, reparando los daños y restableciendo la homeostasis. Durante este período de recuperación es frecuente observar ligeras respuestas que superan los valores controles. Es precisamente esta respuesta compensatoria la que ha sido referida como estimulación a bajas dosis o respuesta hormética.

La hormesis ha sido también descrita como un proceso de reparación adaptativo y altamente conservador vía selección natural. La naturaleza discreta de la respuesta compensatoria refleja un eficiente reparto y utilización de las respuestas biológicas. La respuesta adaptativa inducida es temporal y variable aunque por lo general cae en un período comprendido entre 1 y 30 días luego de la exposición inicial, dependiendo del organismo, el tejido afectado, el punto medido y las características del agente estresante<sup>5</sup>.

Calabrese & Baldwin<sup>31</sup> y Calabrese & Blain<sup>32</sup> revisaron más de 7000 ejemplos de respuestas horméticas y concluyeron que el intervalo máximo de respuesta estimuladora no supera el 30-60 % de la respuesta del grupo control. Por otra parte, independientemente del modelo biológico de que se trate o el agente estresante, las respuestas horméticas aparecen en organismos hembras y machos de cualquier edad y en su aparición inciden determinantemente las variaciones de la dieta y el estado de salud de los individuos expuestos. Este fenómeno aparece igualmente en interacciones químicas como el sinergismo y la adición. Estos hallazgos indican que la hormesis es generalizable a todo el espectro biológico<sup>5</sup>.

Adicionalmente, se ha demostrado que la respuesta hormética es incluso más frecuente que el modelo umbral en Farmacología y Toxicología<sup>32</sup>. Esos estudios indican que los modelos tradicionales de umbral o lineales fallan para predecir los efectos a dosis bajas, mientras que en los mismos estudios los modelos horméticos son altamente predictivos.

Publicaciones recientes sobre ensayos clínicos crónicos en pacientes con asma bronquial y estudios realizados en la pasada década en el tratamiento del fallo cardíaco crónico sugieren un fenómeno denominado "hormesis temporal". Aunque ambas enfermedades difieren considerablemente, muestran significativas similitudes en su farmacología. En ensayos clínicos se administraron bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos: carvedilol, bucindolol y metoprolol (fallo cardíaco crónico) y nadolol y salbutamol (asma bronquial). Interesantemente se observó que los fármacos con actividad agonista inversa (carvedilol, metoprolol y bucindolol) fueron efectivos en el control de la enfermedad, a pesar de estar contraindicados en el tratamiento agudo de la enfermedad. Este fenómeno puede ser definido como un efecto beneficioso de determinado fármaco luego de una administración crónica, justo lo opuesto a lo que ocurriría con una administración aguda de ese mismo fármaco. En el caso del bucindolol (antagonista  $\beta$  adrenérgicos) y salbutamol (agonista  $\beta_2$  adrenérgico) no ocurrió lo mismo<sup>33</sup>.

La hormesis temporal puede estar relacionada con la clasificación de las moléculas como agonistas, antagonistas o agonistas inversos. Este fenómeno puede ser un principio general aplicable al tratamiento de otras enfermedades además del asma y el fallo cardíaco crónico.

Otro ejemplo de hormesis temporal puede

ser observado en el manejo del dolor. La administración crónica de morfina (agonista opioide) desarrolla tolerancia al efecto analgésico. Sin embargo, si es administrada con un antagonista/agonista inverso opioide tal como la naltrexona el efecto analgésico es más eficiente que cuando se administra sola. Al parecer la administración concomitante de la morfina y la naltrexona previenen la tolerancia. Aún no hay resultados concluyentes pues este estudio se encuentra en Fase III <sup>33</sup>.

La prevalencia en la literatura de las dosis-respuesta horméticas a toxinas ambientales ha sido ampliamente revisada <sup>34</sup>. Diferentes términos como *precondicionamiento* y *respuesta adaptativa al estrés* se han utilizado para describir respuestas horméticas específicas. Aunque la hormesis ha sido mayormente implicada en el contexto de la exposición a agentes exógenos o a las condiciones ambientales, se reconoce actualmente que forma parte del funcionamiento normal de las células y los organismos. Por ejemplo, la exposición de las neuronas al neurotransmisor excitatorio glutamato durante su actividad normal provoca estrés oxidativo y energético acompañado por la activación de rutas horméticas que ayudan a la célula a tolerar más estrés. Sin embargo, la activación excesiva de los receptores al glutamato pueden matar las células mediante un proceso denominado excitotoxicidad <sup>35</sup>.

Mattson <sup>36</sup> considera que la hormesis es un concepto fundamental en la teoría de la evolución. Desde los inicios hasta el presente, la vida en la Tierra ha estado sometida a condiciones ambientales diversas y en ocasiones muy adversas, expuesta a radicales libres y sustancias tóxicas. Para evitar la extinción, los organismos han desarrollado complejos mecanismos que contrarrestan los efectos ambientales. Las respuestas horméticas han involucrado por ejemplo proteínas cinasas, diacetilasa, canales iónicos y factores transcripcionales que regulan la expresión de genes que codifican proteínas citoprotectoras. Otras categorías mayores de proteínas resistentes al estrés hormético tales como las de estrés térmico, enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa, factores de crecimiento y neurotróficos también están involucrados en estos procesos. En algunos casos los organismos integraron las propiedades químicas de los *agentes tóxicos* y los incorporaron a las señales celulares o rutas metabólicas. Ejemplos son el oxígeno (crítico para la respiración), monóxido de carbono, hierro y selenio.

## LA CURVA BIFÁSICA COMO CARACTERÍSTICA FUNDAMENTAL DE LA HORMESIS

Miles de artículos publicados muestran respuestas horméticas en células y organismos como respuesta a sustancias químicas y variaciones ambientales. Lógicamente todas las sustancias químicas no inducen curvas dosis-respuesta bifásicas pero muchas sí lo hacen. Uno de los estudios más amplios de hormesis experimental, llamado *precondicionamiento isquémico* ocurre cuando un órgano como el corazón o el cerebro son sometidos a una breve isquemia. Luego de ello las células se vuelven más resistentes a un infarto o una isquemia posterior <sup>37</sup>. La isquemia exhibe una curva dosis-respuesta bifásica: en períodos cortos protege y en períodos largos resulta en daño celular. Los mecanismos celulares y moleculares relacionados con el precondicionamiento isquémico están aún en estudio y parecen involucrar al estrés oxidativo inducido por cascadas de señalización citoprotectoras (activación de cinasas, cambios en la mitocondria, expresión de genes que codifican para enzimas antioxidantes y proteínas chaperonas).

Hallazgos recientes sugieren que los beneficios sobre la salud que tienen ciertas sustancias de origen natural pueden deberse a mecanismos horméticos en los cuales una sustancia activa una o más rutas de respuesta adaptativa al estrés celular <sup>38</sup>.

## LA HORMESIS EN LA VIDA DIARIA

Numerosos artículos científicos reconocen a la hormesis como el mecanismo responsable de los efectos beneficiosos de una variedad de estilos de vida y factores ambientales. Se sabe que el ejercicio físico incrementa la resistencia del músculo esquelético y el sistema cardiovascular al daño y las enfermedades <sup>39</sup>. Sin embargo, ejercicios moderados practicados de manera regular benefician otros tejidos, incluido el sistema nervioso <sup>40</sup> y el digestivo <sup>41,42</sup>.

El público de los países desarrollados es constantemente bombardeado con información sobre los efectos de los factores dietéticos sobre la salud <sup>38</sup>. Sin embargo, solamente está comprobado que el mantenimiento de un bajo consumo calórico es lo que realmente puede mejorar la salud <sup>42</sup>. Numerosos componentes de la dieta, tales como vitaminas, antioxidantes, trazas de algunos elementos, minerales, etanol e incluso algunos pesticidas muestran curvas dosis-respuesta horméticas <sup>43-44</sup>. Todos esos compuestos (naturales o sintéticos) con actividad biológica beneficiosa sobre la salud, que actúan a través de una o más rutas para garantizar el manteni-

miento, reparación, respuesta al estrés se denominan *hormetinas*. Hayes <sup>45</sup> publicó una revisión sobre el efecto hormético de varias vitaminas y algunos macro y microelementos (hierro, iodo, selenio, cobre). Adicionalmente, los efectos del zinc también muestran una dosis-respuesta hormética.

Los efectos cardioprotectores, antioxidantes, entre otros que se le atribuyen al vino se deben a los compuestos flavonoides y no flavonoides tales como el resveratrol <sup>46</sup>, el cual exhibe una relación dosis-respuesta hormética. El mecanismo de acción del resveratrol involucra la regulación de varias rutas de mantenimiento, reparación y metabolismo por lo que clasifica como hormetina.

La hormesis puede ser también la explicación para los efectos beneficiosos sobre la salud que tienen muchos alimentos y componentes de los alimentos como el ajo, ginkgo y otras frutas y vegetales <sup>47-48</sup>.

La hormesis tiene un amplio potencial de aplicaciones clínicas. Actualmente se conoce que dosis pequeñas de sustancias tóxicas y de agentes infecciosos a menudo estimulan los procesos de crecimiento, reparación y protección celular en animales y humanos. Esos efectos han sido observados para numerosas toxinas como los metales pesados (cadmio, arsénico, plomo), medicamentos citotóxicos y carcinogénicos (adriamicina, cisplatino), agentes virales y bacterianos incluyendo toxinas ambientales. Igualmente aparecen en modelos experimentales y clínicos de exposición a isquemia, calor, peróxido de hidrógeno, nicotina, radicales de oxígeno, alcohol, bacterias gramnegativas, entre otras <sup>49</sup>.

Comprender la hormesis y sus mecanismos de acción representan un gran desafío en el campo de la investigación y tiene gran potencial en el desarrollo nutricional y las modificaciones del estilo de vida en el envejecimiento.

## CONCLUSIONES

Los términos *respuesta adaptativa* en Toxicología y el *precondicionamiento* inducido en varias ramas biomédicas representan una estrategia que utiliza un procedimiento de *preparación* para aumentar la capacidad de las células y el organismo completo para responder rápida y más eficientemente a los desafíos de las condiciones ambientales o a determinado estado patológico.

El tiempo que dura esta capacidad de respuesta adaptativa parece tener limitada duración aunque depende del organismo o tejido evalua-

do. Sin embargo, existe un consenso de que la capacidad de respuesta se conserva tanto en bacterias como en humanos, lo cual sugiere que juega un papel fundamental en la supervivencia de las especies. Aún se necesita estudiar mucho sobre las bases evolutivas de la respuesta adaptativa, pero sí está claro que la respuesta que se produce es rápida, consecuencia de pequeños estímulos estresantes y de naturaleza anticipada, que necesita ser renovada para mantenerse en el tiempo.

Como sugieren numerosos artículos de la literatura biomédica, la hormesis es común y tiene alta relevancia clínica. Por tanto, es importante explorar más ampliamente las implicaciones de relación dosis-respuesta bifásica/hormética, especialmente por el impacto que podrá tener en las futuras investigaciones biomédicas, el desarrollo de nuevos medicamentos y el tratamiento a los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calabrese, J.E. (2008) *Ageing Res. Rev.* **7**: 8-20
2. Calabrese, E.J. (2009) *Arch. Toxicol.* **83**: 227-47.
3. Calabrese, E.J. (2005) *Cell. Mol. Biol.* **51**: 643-54.
4. Calabrese, E.J. (2005) *Crit. Rev. Toxicol.* **35**: 463-582.
5. Calabrese, E.J. (2005) *Crit. Rev. Toxicol.* **35**: 89-295.
6. Brandes, L.J. (2005) *Crit. Rev. Toxicol.* **35**: 587-92.
7. Celik, I., O. Surucu, C. Dietz, J.V. Heymach, J. Force & I. Hoschele (2005) *Cancer Res.* **65**: 11044-50.
8. Randic, M. & E. Estrada (2005) *J. Proteome Res.* **4**: 2133-6.
9. Chiueh, C.C., T. Andoh & P.B. Chock (2005) *Ann. New York Acad. Sci.* **1042**: 403-18.
10. Lindsay, D.G. (2005) *Nutr. Res. Rev.* **18**: 249-58.
11. Rattan, S.I.S. (2004) *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **59**: 705-9.
12. Rattan, S.I.S. (2005) *EMBO Rep.* **6**: S25-9.
13. Brandt, K., L.P. Christensen, J. Hansen-Moller, S.L. Hansen, J. Haraldsdottir & L. Jespersen (2004) *Trends Food Sci. Technol.* **15**: 384-93.
14. Shama, G. & P. Alderson (2005) *Trends Food Sci. Technol.* **16**: 128-36.
15. Brugmann, W.B. & M.A. Firmani (2005) *J. Clin. Microbiol.* **43**: 4844-6.
16. Dietert, R.R. (2005) *Crit. Rev. Toxicol.* **35**: 305-6.
17. Stebbing, A.R.D. (2000) *J. Appl. Toxicol.* **20**: 93-101.
18. Radak, Z., H.Y. Chung & S. Goto (2005) *Biogerontol.* **6**: 71-5.

19. Fukushima, S., A. Kinoshita, R. Puatana-chokchai, M. Kushida, H. Wanibuchi & K. Morimura (2005) *Carcinogenesis* **26**: 1835-45.
20. Henschler, D. (2006) *Hum. Exp. Toxicol.* **25**: 347-51.
21. Calabrese, E.J. & L.A. Baldwin (2000) *Hum. Exper. Toxicol.* **9**: 2-40.
22. Calabrese, E.J. (2007) *Bioassays* **29**: 686-8.
23. Calabrese, E.J. (2008) *Intern. J. Toxicol.* **27**: 31-3.
24. Calabrese, E.J. (2008) *Crit. Rev. Toxicol.* **38**: 249-52
25. Calabrese, E.J. (2008) *Crit. Rev. Toxicol.* **38**: 253-348, 349-89, 391-418, 419-51, 453-62, 63-71, 473-87, 489-542, 543-56, 557-77, 579-90, 591-8, 599-618.
26. Calabrese, E.J. (2008) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **66**: 594-17.
27. Calabrese, E.J. & L. A. Baldwin (2002) *Hum. Exp. Toxicol.* **21**: 91-7.
28. Cook, R.R. & E.J. Calabrese (2006) *Environ. Health Perspect.* **114**: A688.
29. Calabrese, E.J. & L. A. Baldwin (2001) *Crit. Rev. Toxicol.* **31**: 353-424.
30. Calabrese, E.J. & L. A. Baldwin (2001) *Annu. Rev. Public Health* **22**: 15-33.
31. Calabrese, E.J. & L. A. Baldwin (1997) *Int. J. Toxicol.* **16**: 545-59.
32. Calabrese, E.J. & R. Blain (2005) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **202**: 289-301.
33. Dudekula, N., V. Arora, Z. Callaerts-Vegh & R.A. Bond (2005) *Dose-Response* **3**: 414-24.
34. Calabrese, E.J., J.W. Staudenmayer, E.J. Stanek & G.R. Hoffmann (2006) *Toxicol. Sci.* **94**: 368-78.
35. Mattson, M.P. (2003) *Neuromolecular Med.* **3**: 65-94.
36. Mattson, M.P. (2008) *Ageing Res. Rev.* **7**: 43-8.
37. Yellon, D.M. & J.M. Downey (2003) *Physiol. Rev.* **83**: 1113-51.
38. Mattson, M.P. (2008) *Ageing Res. Rev.* **7**: 43-8.
39. Kojda, G. & R. Hambrecht (2005) *Cardiovasc. Res.* **67**: 187-97.
40. Mattson, M.P. & A. Cheng (2006) Neurohormetic phytochemicals: Low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses. *Trends Neurosci.* **29**: 632-39.
41. Gomez-Pinilla, F. (2007) *Ageing Res. Rev.* **7**: 49-62.
42. Martin, B., M.P. Mattson & S. Maudsley (2006) *Ageing Res. Rev.* **5**: 332-53.
43. Calabrese, E. & R. Blain (2004) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **202**: 289-300.
44. Ali, R.E. & S.I.S. Rattan (2006) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1067**: 394-9.
45. Hayes, D.P. (2007) *Eur. J. Clin. Nutr.* **61**: 147-59.
46. Corder, R., W. Mullen, N.Q. Khan, S.C. Marks, E.G. Wood, M.J. Carrier & A. Crozier (2006) *Nature* **444**: 566.
47. S.I.S. Rattam (2008) *Ageing Res. Rev.* **7**: 63-78.
48. Everitt, A.V., S.N. Hilmer, J.C. Brand-Miller, H.A. Jamieson, A.S. Truswell, A.P. Sharma, R.S. Mason, B.J. Morris & D.G. Le Couteur (2006) *Clin. Intervent. Aging* **1**: 11-31.
49. Jonas, W.B. & J.A. Ives (2008) *Hum. Exp. Toxicol.* **27**: 123-7.