

## ALTERNATIVAS NATURALES PARA DISMINUIR EL IMPACTO DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL ENVEJECIMIENTO

### NATURAL ALTERNATIVES TO REDUCE THE IMPACT OF OXIDATIVE STRESS ON AGING

Alicia de la Caridad Duquesne Chávez<sup>a,\*</sup> (0000-0002-0966-1740)  
Yenny Reyes Nuñez <sup>a</sup> (0000-0001-7784-0268)

<sup>a</sup> Centro Nacional de Investigaciones Científicas.

\*Alicia.duquesne@cnic.cu

Recibido: 14 de marzo de 2022;

Aceptado: 22 de junio de 2022;

#### RESUMEN

El envejecimiento es un proceso multifactorial que conduce a cambios deletéreos en los seres vivos, alterando la arquitectura y función de los diferentes órganos y conduciendo a una pérdida de la homeostasis y de la adaptación al medio interno y externo. Las alteraciones asociadas al envejecimiento están relacionadas con un aumento del estrés oxidativo, una activación inflamatoria crónica secundaria a un proceso de inmunosenescencia en relación con la exposición continua a antígenos, y un desequilibrio entre las señales proapoptóticas y antiapoptóticas. El carácter irreversible de la tendencia al envejecimiento poblacional y las dolencias que este proceso trae consigo demanda el desarrollo de nuevas estrategias para la mejora de la calidad de vida de los pacientes de la tercera edad. El objetivo de esta revisión es exponer cómo el consumo de antioxidantes de origen natural influye en la disminución del impacto del estrés oxidativo durante la vejez. El uso de antioxidantes en la vejez es una buena opción para detener el progreso de muchas de las condiciones que ocurren en ella como ya se ha demostrado anteriormente. Su uso se debe encaminar a restablecer un balance y no un valor más bajo de lo normal de RL ya que esto implicaría una detención de varias funciones que desempeñan los mismos en la homeostasis celular.

**Palabras Claves:** Envejecimiento, oxidación, antioxidantes, especies reactivas de oxígeno, radicales libres, estrés oxidativo.

#### ABSTRACT

Aging is a multifactorial process that leads to deleterious changes in living beings, altering the architecture and function of the different organs and leading to a loss of homeostasis and adaptation to the internal and external environment. The alterations associated with aging are related to an increase in oxidative stress, a chronic inflammatory activation secondary to an immunosenescence process in relation to continuous exposure to antigens, and an imbalance between proapoptotic and antiapoptotic signals. The irreversible nature of the population aging trend and the diseases that this process brings with it demand the development of new strategies to improve the quality of life of elderly patients. The aim of this review is to show how the consumption of antioxidants of natural origin influences the reduction of the impact of oxidative stress during old age. The use of antioxidants in old age is a good option to stop the progress of many of the conditions that occur in it as already shown above. Its use should be aimed at restoring a balance and not a lower-than-normal value of RL since this would involve a stop of several functions that they perform in cellular homeostasis.

**Keywords:** aging, oxidation, antioxidants, reactive oxygen species, free radicals, oxidative stress.

## INTRODUCCION

La población mundial está envejeciendo a pasos acelerados en un proceso conocido como envejecimiento poblacional; esto quiere decir que la proporción de personas mayores de 60 años está aumentando más que cualquier otro grupo de edad (OMS, 2021)

Se denomina envejecimiento al proceso gradual y adaptativo, caracterizado por una disminución de la respuesta homeostática, debido a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, propiciadas por los cambios de la edad y por el desgaste acumulado ante los retos que enfrenta el individuo; los primeros indicios de este proceso son la vulnerabilidad a la presencia de enfermedades crónico-degenerativas (Instituto Nacional de Geriatria, 2017).

En ciertos aspectos, es un proceso evolutivo gradual, y puede ser considerado como una serie de estadios que se organizan en torno a ciertas características de orden físico, psicológico, social y material. (Huenchuan, 2018)

### Cambios biológicos relacionados con el envejecimiento

#### Sistemas orgánicos.

##### A. Estructura muscular:

- El envejecimiento provoca cambios radicales en la estructura, la organización y el funcionalismo del músculo esquelético. La masa muscular disminuye a razón del 1% anualmente a partir de la cuarta década de vida. La sarcopenia resulta en una reducción importante (de entre el 20 – 80%) de la masa muscular esquelética del sujeto, mucho más notable en los miembros inferiores. Consecuentemente, estos cambios traen consigo el deterioro de la fuerza muscular, ya que el tamaño de la masa muscular esquelética se asocia estrechamente con la fuerza de contracción muscular, y la capacidad de realizar actividad física. (Zayas *et al.*, 2018).

##### B. Sistema Esquelético:

- Desde hace décadas el envejecimiento se ha asociado con fragilidad ósea, principalmente debido a los cambios generados en la arquitectura trabecular y porosidad cortical. Las osteonas presentes en la corteza ósea disminuyen con la edad, induciendo fragilidad, osteoporosis, caídas y fracturas. En el adulto mayor la fractura más frecuente ocurre en la articulación coxofemoral, debido a variaciones en las propiedades histológicas del cuello femoral, tales como adelgazamiento cortical y pérdida de hueso esponjoso, ocasionando un alto nivel de morbilidad, mortalidad y discapacidad. También se ha reportado que el envejecimiento se acompaña de disminución en la modulación osteoblástica, lo que influye negativamente sobre la densidad mineral ósea y explica las altas tasas de fracturas ocurridas por caídas en el adulto mayor (Conchas *et al.*, 2020).

##### C. Articulaciones:

- Según Norkin, White & Zafra (2019), la movilidad articular se reduce considerablemente con los años, en el caso de la cadera puede verse disminuida entre un 20% y un 50% en un individuo de 60 años al compararse con uno de 20 años. De forma general, se produce mayor rigidez articular debida a la degeneración de los cartílagos, los tendones y los ligamentos, trayendo como principal consecuencia: dolor.

##### D. Sistema Cardiovascular:

El envejecimiento se asocia a un incremento en la prevalencia de la HTA, derivado de los cambios en la estructura y función arterial propios de la edad.

- **Corazón y válvulas:** el aparato valvular se ve afectado de forma general, principalmente la válvula aórtica, que es la que soporta mayor estrés y presiones más elevadas. Esto conduce a un proceso similar a la arteriosclerosis, por tanto, un proceso inflamatorio crónico que produce aumento de la rigidez valvular, fibrosis y calcificación progresiva. (de Berrazueta, 2018)

Los cambios miocárdicos se caracterizan por el aumento de tamaño y el peso del corazón, debido a la hipertrofia de los cardiomiocitos, aunque disminuye el número de los mismos, lo mismo que la cantidad de elastina y colágeno. (de Berrazueta, 2018)

- **Vasos sanguíneos:** Los grandes vasos son menos distensibles lo cual incrementa la velocidad de la onda de pulso, causando aumento de la presión arterial sistólica, incremento de la demanda de oxígeno miocárdico y limitación de la perfusión sanguínea en otros órganos vitales. (Arias *et al.*, 2019).

La elevación de lípidos es un factor de riesgo significativo de la enfermedad coronaria y está presente en aproximadamente el 25 % de los varones y 42 % de las mujeres mayores de 65 años. (Arias *et al.*, 2019).

### E. Sistema Respiratorio:

- Su rendimiento queda mermado debido a diversos factores, por ejemplo: nivel de las vías aéreas hay aumento de la rigidez y luz traqueal, disminución de la cuantía y enlentecimiento de cilios, aumento de tamaño de glándulas mucosas bronquiales. A nivel del parénquima pulmonar aparece pérdida del resorte elástico pulmonar, menor capacidad de retracción hística, agrandamiento de conductos, aplanamiento de los alveolos, pérdida de la superficie interna, cambios en composición y propiedades del colágeno. (Saldivia, 2020).

En la caja torácica los cambios están relacionados a osteoporosis, calcificación de cartílagos costales, pérdida de tono de la musculatura auxiliar; y en la circulación pulmonar están relacionados con el espesamiento de la capa íntima, pérdida de vasos periféricos y cambios arterioscleróticos. (Saldivia, 2020).

### F. Sistema Excretor:

- Hay disfunción renal progresiva por glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial con reducción del filtrado glomerular y otros mecanismos homeostáticos renales como alteraciones de la bomba sodio-potasio, incremento del sodio intracelular reducción del intercambio sodio-calcio y expansión de volumen. (Arias *et al.*, 2019).

### G. Sistema Gastrointestinal:

- **Esófago:** Hipertrofia músculo esquelético, disminución plexo mientérico y reducción de las contracciones secundarias.
- **Estómago:** Sin grandes cambios, mantiene la capacidad de acidificación y motilidad.
- **Intestino delgado:** Moderada atrofia vellositaria, discreto efecto de absorción de micronutrientes, y sin efecto fisiológico sobre macronutrientes.
- **Colon:** Reducción plexo mientérico y células intersticiales de Cajal, estudios controversiales, aceptan un deterioro en la capacidad propulsiva
- **Recto:** Disminución 30-40% presión esfinteriana basal y máxima, disminución del compliance rectal.
- **Páncreas:** Exocrino, cambios mínimos fibróticos
- **Hígado:** Disminución de la masa hepática 20-40% y del flujo hasta en 50%, también disminuyen muchas funciones; aclaramiento de fármacos, cafeína, galactosa y síntesis de la vitamina K. (Correa, 2019).

### Cambios oxidativos relacionados con el envejecimiento

La teoría del estrés oxidativo (EO) es una de las hipótesis que intenta explicar los cambios degenerativos y la pérdida neuronal que ocurren durante la senescencia. Considera que el envejecimiento y el desarrollo no son fases distintas de la vida, sino más bien que el envejecimiento es la etapa final del desarrollo y que aun cuando no es un fenómeno genéticamente programado ocurre por la influencia del EO en el programa genético. (León *et al.*, 2018)

La esencia de esta teoría radica en que las células aeróbicas, al captar la molécula oxígeno (O<sub>2</sub>) imprescindible para la viabilidad celular por su papel como aceptor final de la cadena transportadora de electrones (CTE) en la respiración mitocondrial, producen una reducción parcial de este oxígeno y además de originar agua (H<sub>2</sub>O) como producto final, se generan ERONs. Un exceso de RL rompe el equilibrio celular dando lugar al inicio de una serie de reacciones químicas que pueden conducir a la aparición de graves desórdenes fisiológicos y la agudización de la enfermedad o incluso alterar el desempeño físico o psíquico de una persona supuestamente sana. No obstante, ciertos autores consideran que esto ocurre exactamente al revés; es decir, que el EO conduce a la aparición de la enfermedad y es la causa de las alteraciones que se observan después en sistemas biológicos. (León *et al.*, 2018)

Las ERONs son altamente reactivas y todas las células pueden ser lesionadas por los mecanismos siguientes: (Zorrilla, 2002)

1. Alteraciones oxidativas acumuladas en el colágeno, la elastina y el ADN.
2. Ruptura de mucopolisacáridos mediante la degradación oxidativa.
3. Acumulación de sustancias metabólicamente inertes, como ceras y pigmentos, y fibrosis de arteriolas capilares.

Según estos mecanismos metabólicos, la expectativa de vida depende de la lentificación en el consumo de oxígeno. (Zorrilla, 2002)

El EO aparece en las células y tejidos cuando existe un desbalance a nivel celular en la producción de especies reactivas de oxígeno y la contrapuesta de mecanismos antioxidantes, esto ya sea por aumento de la producción de especies reactivas o por déficit de estas defensas antioxidantes. (Agüero *et al.*, 2019)

Todo esto genera alteraciones de la relación estructura - función de los órganos, sistema o grupo celular especializado, produciendo enfermedades crónicas o degenerativas, así como acelerar del proceso de envejecimiento e induciendo la aparición enfermedades agudas. (Agüero *et al.*, 2019)

El daño oxidativo al ADN ocasiona mutaciones génicas, inestabilidad microsatelital y afecta la unión de los factores de transcripción. (Carvajal, 2019)

Las proteínas también sufren diversas modificaciones y representan casi el 70% por ciento de los blancos de estas especies reactivas. Las ERONS ocasionan modificaciones oxidativas tales como la oxidación de la metionina y la cisteína, derivados hidróxidos y carbonilos de la oxidación de las cadenas laterales de ciertos aminoácidos (lisina, arginina, prolina, treonina, cisteína e histidina). El daño oxidativo de las proteínas es irreversible e irreparable y las proteínas dañadas pueden activar proteosomas para la degradación de las proteínas oxidadas. (Carvajal, 2019)

Los lípidos de membrana, especialmente los ácidos grasos poliinsaturados, son más susceptibles a la oxidación por radicales libres. La peroxidación lipídica ocasiona una pérdida de la fluidez de la membrana, cuando un radical libre toma un hidrógeno de un grupo CH<sub>2</sub> en un ácido graso y origina un radical lipídico. Este radical puede reaccionar con el oxígeno molecular formando un radical peroxilo lipídico (LOO $\cdot$ ). Este último radical sufre rearrreglos originando endoperóxidos, que llevan finalmente a la formación de malondialdehido (MDA) y 4 hidroxil-nonenal (4-HNA), los productos finales tóxicos de la peroxidación lipídica que causan daño al ADN y a las proteínas. (Carvajal, 2019)

Las ERONS pueden provenir desde fuentes intrínsecas como mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, retículo endoplásmico y membrana celular o citoplasmática, mediante reacciones de activación celular, inmunológicas, inflamatorias, isquémicas, infecciosas, cancerígenas, ejercicio excesivo, estrés mental o envejecimiento. También producirse a partir de factores externos como contaminación ambiental, exposición a radiaciones ionizantes, consumo de tabaco o alcohol, algunos medicamentos, aditivos químicos en alimentos procesados, métodos de cocción (ahumados o reutilización de aceites) y exposición a xenobióticos (pesticidas, herbicidas y fungicidas). (Agüero *et al.*, 2019)

El envejecimiento por la intervención de los RL se debe a:  
(Zorrilla, 2002)

- Incremento en la velocidad de consumo del oxígeno en la mitocondria, lo cual disminuye su longevidad.
- Intervención de los RL en el desarrollo de ciertas enfermedades (cáncer y aterosclerosis).

Con el desarrollo de la vejez, las acciones de las especies reactivas de oxígeno y de otros radicales son mucho más perjudiciales, porque con el envejecimiento los sistemas antioxidantes se ven disminuidos y por tanto, existe una mayor probabilidad de que las especies radicalarias ejerzan su acción sobre sus moléculas blancos. (Zorrilla, 2002)

El EO también puede modificar la expresión de factores de transcripción y de enzimas como la telomerasa que, a su vez, producirán acortamiento del telómero; todas estas señales llevan al envejecimiento de la célula y, con ello, de los sistemas. (Lozada y Rueda, 2010)

Los telómeros son repeticiones del ADN al final del cromosoma, que le confieren estabilidad al cromosoma, lo protegen de las exonucleasas que lo pueden fraccionar y funciona "contando" las divisiones celulares. Su acortamiento conduce a la célula a un estado de senescencia, en el cual no muere, pero es metabólicamente inactiva. El acortamiento de los telómeros es producto de la ausencia de actividad de la telomerasa. (Lozada y Rueda, 2010)

La reactivación de la telomerasa pudiera ser útil para producir reactivación celular; sin embargo, su disminución tiene actividad antitumoral al controlar la replicación de células malignas. No sólo las telomerasas regulan los telómeros, también las proteínas de unión a las telomerasas, cuya acción y función son muy similares y permiten que, ante la falla de un mecanismo, se active el siguiente. (Lozada y Rueda, 2010)

Son numerosas las patologías que han sido asociadas con este desbalance entre oxidantes y antioxidantes; la aterosclerosis, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la Diabetes Mellitus, enfermedades autoinmunes, inflamatorias crónicas, situaciones de injuria por isquemia y reperfusión en los tejidos, el síndrome de distrés respiratorio, etc. (Gutiérrez, 2018)

La enfermedad cardiovascular secundaria al proceso de aterosclerosis constituye la primera causa de mortalidad e invalidez en los países desarrollados, y dentro de ellas el infarto agudo de miocardio ocupa un lugar cimero. Numerosas experiencias "*in vitro*" e "*in vivo*" demostraron que en esta patología existe una activación de la peroxidación lipídica (PL). (Giráldez, 2020)

Los productos de este daño oxidativo sobre los lípidos se acumulan en las paredes vasculares dando las características anatomopatológicas de la aterosclerosis. Las LDL (lipoproteínas de baja densidad) principales transportadoras de colesterol hacia la célula sufren modificaciones oxidativas (constituyendo uno de los mecanismos básicos de la aterogénesis). (Castro, 2022).

### **Papel de los radicales libres en la patogenia de enfermedades**

Durante la última década se han incrementado la realización de estudios sobre el papel de los EROs en la patogenia de un grupo importante de enfermedades partiendo de la hipótesis de que el EO contribuye al desarrollo de una amplia gama de ellas, pero aún no se han realizado los suficientes estudios, para confirmar si los oxidantes la desencadenan o si se producen como consecuencia de esta y provocan los síntomas de la enfermedad. (Bodega et al., 2019)

Rodríguez-Castañeda *et al.* refirieron en un estudio en adultos mayores hipertensos y diabético, que la hipertensión arterial es el factor que más contribuye a la producción de EROs, mientras que la DM no afecta la producción de ERO o la peroxidación de lípidos.

El aumento en el estrés oxidativo genera otras alteraciones en los sistemas reguladores que afectan la hipertensión, incluidas la regulación positiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la activación del sistema nervioso simpático, la perturbación de la señalización celular de la proteína G, la inflamación y la alteración en la función de las células T. (Pawluk *et al.*, 2017)

Investigaciones realizadas en pacientes con hipertensión arterial evidenciaron una situación de EO, con incremento de la concentración sanguínea de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, como indicador de peroxidación lipídica y reducción de las actividades antioxidantes de las enzimas superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y la catalasa en sangre total. Así mismo, estudios encontraron una disminución de barredores de ERO, como la vitamina E y el glutatión reducido, que puede contribuir al daño oxidativo que se observa en la hipertensión en humanos. (Viada *et al.*, 2017)

Estudios realizados han demostrado la disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares con suplementos individuales de antioxidantes. (Mayor, 2010)

El proyecto CHAOS (Cambridge Heart Antioxidantes Study) agrupó a 2000 pacientes con enfermedad coronaria comprobada por angiografía observándose una reducción significativa del infarto agudo del miocardio en el grupo tratado con vitamina E a la dosis de 800 UI /día contra el grupo placebo. (Mayor, 2010)

Por otra parte, el estrés oxidativo se ha relacionado en una amplia variedad de procesos degenerativos y enfermedades, entre los cuales están: mutaciones (transformación celular y cáncer), arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades crónicas inflamatorias (artritis, lupus), estrés oxidativo ocular (cataratas), alteraciones del sistema nervioso central (esclerosis lateral amiotrófica), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer). En el proceso de envejecimiento natural es más común la presencia de desbalance, propiciando la aparición de estrés oxidativo, lo que favorece diversas enfermedades e incluso los rasgos característicos de la edad avanzada. (Gutiérrez, 2018)

En la piel los EROs sustraen un electrón a la célula del tejido elástico, esencialmente al colágeno, lo cual va seguido de adelgazamiento cutáneo, de pérdida de elasticidad, resequedad y de aparición precoz de las arrugas. En la catarata senil, los EROs ocasionan un daño irreversible de las proteínas del cristalino y consecuentemente determina su progresiva opacificación. (Viada *et al.*, 2017)

La etiopatogenia de la degeneración de la mácula lútea referida a la edad, está directamente relacionada con la actividad de los EROs. Los daños al ADN (ácido desoxirribonucleico) nuclear disminuyen la facultad de regeneración y sustitución celular, disminución y enlentecimiento del proceso inmunológico, de la respuesta inflamatoria, de la actividad enzimática y consecuentemente acelera el proceso aterosclerótico y el envejecimiento. Algunos genes que regulan la longevidad actúan mediante una mayor carga genética de enzimas antioxidantes. Se ha establecido una correlación entre los niveles de SOD (Superóxido Dismutasa), el índice de longevidad y la apoptosis celular. (Viada *et al.*, 2017)

Las EROs oxidan a las LDL, lo cual aumenta su potencial aterogénico y tiempo de permanencia en la íntima vascular, al quedar unidas a los proteoglicanos, inactivan el óxido nítrico al unirse a él, al promover la disfunción endotelial. (Guerra et al., 2020)

Además, las EROs provenientes de los macrófagos de la íntima vascular propician la activación de las metaloproteinasas, lo cual lleva a la degradación de la cápsula de colágeno y a la ruptura de la placa. El proceso inflamatorio bien sea de origen microbiano, físico-químico o traumático es una reacción de defensa excitada por un daño celular, por medio de la cual el organismo localiza, destruye y elimina el agente nocivo, en este se incrementan los EROs por la hipoxia y cuando aumenta la oxigenación de la zona inflamada, lo cual es demostrable por la presencia de la enzima superóxido dismutasa especialmente en el área de mayor fagocitosis. (Viada *et al.*, 2017)

En cuanto al humo del tabaco, este provoca la formación de radicales superóxidos, oxígeno singulete, hidroxilo, óxido nítrico, peroxinitro y peróxido de hidrógeno. Estas acciones peroxidan lípidos, modifican bases y rompen hebras de DNA. Asimismo, inducen activación de neutrófilos y macrófagos, que son agentes de necrosis y apoptosis. (Prado, 2022)

El consumo de cigarrillos en general tiene efectos nocivos para la salud. La composición de estos, como la nicotina, tienen una gran toxicidad, afectando

especialmente al endotelio, debido al estrés oxidativo. Esto tiene un efecto directo en el aumento de la permeabilidad endotelial a las lipoproteínas y otros elementos plasmáticos, además de adhesión y migración de leucocitos y monocitos-macrófagos mediados por LDL-oxidada hacia el espacio subendotelial, provocando una hiperplasia del revestimiento de los vasos sanguíneos y, en consecuencia, formando una placa aterosclerótica, aumentando la probabilidad de una ECV (Fernández, 2018).

La aparición de patologías durante el desarrollo fetal puede resultar de la formación endógena o xenobiótica de ERO, que dañan oxidativamente macromoléculas como el ADN, proteínas, lípidos celulares y alterar la transducción de señales que median la disfunción celular y muerte intrauterina o teratogenicidad durante la gestación. Se ha demostrado que la exposición a oxidantes en el primer trimestre de embarazo se asocia con un mayor riesgo de anomalías congénitas graves, debido a que la mayoría de los órganos vitales del cuerpo están en desarrollo y algunos se vuelven funcionales dentro de este período en la descendencia. (Viada *et al.*, 2017)

La diabetes mellitus se encuentra vinculada a cuadros de sobrepeso/obesidad, se observa un aumento en los niveles de biomarcadores de daño por EO inducida por infiltración de macrófagos *M1* en el tejido adiposo. Se ha propuesto que el EO generado por la disfunción mitocondrial y desregulación de NOX2 en el músculo esquelético, junto con la disfunción del adipocito en sobrepeso/obesidad inducida por macrófagos *M1* juegan un papel relevante en la patogénesis de la enfermedad. Teniendo en cuenta el desarrollo de las complicaciones asociadas, la evidencia actual sugiere que la disminución de factores pro oxidantes o el aumento de factores antioxidantes debe ser considerado en el tratamiento de esta patología. (Poblete *et al.* 2018).

### Control biológico de los procesos de óxido-reducción

Existen dos vías fundamentales para proteger al organismo de los EROs; la vía enzimática y la no enzimática (antioxidantes endógenos y exógenos) cuya interacción puede ser intracelular o extracelular. La vía endógena requiere apoyo externo y por ello se recomiendan los antioxidantes exógenos cuyo papel es relevante dado que son los que pueden formar parte de la dieta diaria. (Mayor, 2010).

### Sistema de defensa antioxidante

Las reacciones de oxidación son esenciales en los procesos metabólicos celulares. Dichas reacciones involucran la transferencia de electrones que producen RL. (Puig, 2021)

Esta situación es incompatible con la vida, a menos que existan en las células mecanismos de defensa que neutralicen los RL. A estas defensas se les denomina antioxidantes y se considera como tal a cualquier sustancia que en concentraciones normales posea una afinidad mayor que cualquier otra molécula para interactuar con un RL. (Puig, 2021)

La protección de los sustratos biológicos promovida por la mayor parte de los antioxidantes involucra su interacción directa con especies reactivas. Sin embargo, es posible distinguir también otros mecanismos a través de los cuales los antioxidantes activamente contribuyen a prevenir o retardar la oxidación de un sustrato biológico. Con el fin de precisar dichos mecanismos, previamente se debe realizar una clasificación de aquellos antioxidantes que normalmente están presentes en el organismo humano. (Miroczuk-Chodakowska, Witkowska & Zujko, 2018; Niki, 2020; Sies, 2020; Sies & Jones, 2020)

Si bien existen diversas formas para clasificar a los antioxidantes, desde una perspectiva de su origen y presencia en el organismo, es posible distinguir entre aquellos que son normalmente bio-sintetizados por el organismo, y aquellos que ingresan a éste a través de la dieta. Entre los primeros se encuentran:

I) los antioxidantes enzimáticos, como: superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión S-transferasas, Hemo-oxigenasa I, NAD(P)H-Quinona oxido-reductasa I, tioredoxina-reductasas, sulfóxido-metionina-reductasas, y

II) los antioxidantes no-enzimáticos, como glutatión, ácido úrico, tioredoxina, ácido dihidrolipoico reducido, metalotioneína, ubiquinol (o Co-enzima Q reducida) y melatonina, ceruloplasmina, transferina y enzimas reparadoras de ADN terciarias.

Si bien I y II son primariamente bio-sintetizados por el organismo humano, la dieta puede también contener algunos de dichos antioxidantes. Debe aclararse, sin embargo, que el aporte que podría suponer para el organismo la ingesta de alimentos con dichos antioxidantes no es muy significativo pues estos experimentan una degradación/biotransformación significativa a lo largo del tracto gastrointestinal, de modo que una parte ínfima de lo ingerido alcanza la circulación sanguínea. (Miroczuk-Chodakowska, Witkowska & Zujko, 2018; Niki, 2020; Sies, 2020; Sies & Jones, 2020)

Respecto a los antioxidantes que ingresan al organismo sólo a través de la dieta, estos se clasifican, esencialmente, en:

- I) vitaminas-antioxidantes, como el ácido ascórbico (o vitamina C), alfa-tocoferol (o vitamina E) y beta-caroteno (o pro-vitamina A),
  - II) carotenoides (como luteína, zeaxantina y licopeno),
  - III) polifenoles, clasificados como flavonoides y no-flavonoides, y
  - IV) compuestos que no caen en ninguna de las tres categorías anteriores, como son algunos glucosinolatos (ej. isotiocianatos) y ciertos compuestos organoazufrados (ej. dialil-disulfido). (Miroczuk-Chodakowska, Witkowska & Zujko, 2018; Niki, 2020; Sies, 2020; Sies & Jones, 2020)
  - V) oligoelementos, cuya incorporación es necesaria por constituir parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes. (ej: cobre, zinc, selenio, magnesio y hierro). (Mayor, 2010)
- Además, según su mecanismo de acción se pueden clasificar en primarios, secundarios o terciarios.

**Principales Mecanismos de acción antioxidantes:**

El antioxidante al colisionar con RL, le cede un electrón oxidándose y se transforma en un RL débil no tóxico, aunque no todos los antioxidantes actúan de esta manera (Ver figura 1), algunos actúan como eliminadores de radicales, donantes de hidrógeno, de electrones, descomponedores de peróxido, inhibidores de moléculas de oxígeno, inhibidores de enzimas, sinergistas o agentes quelantes de metales. (Mayor, 2010)

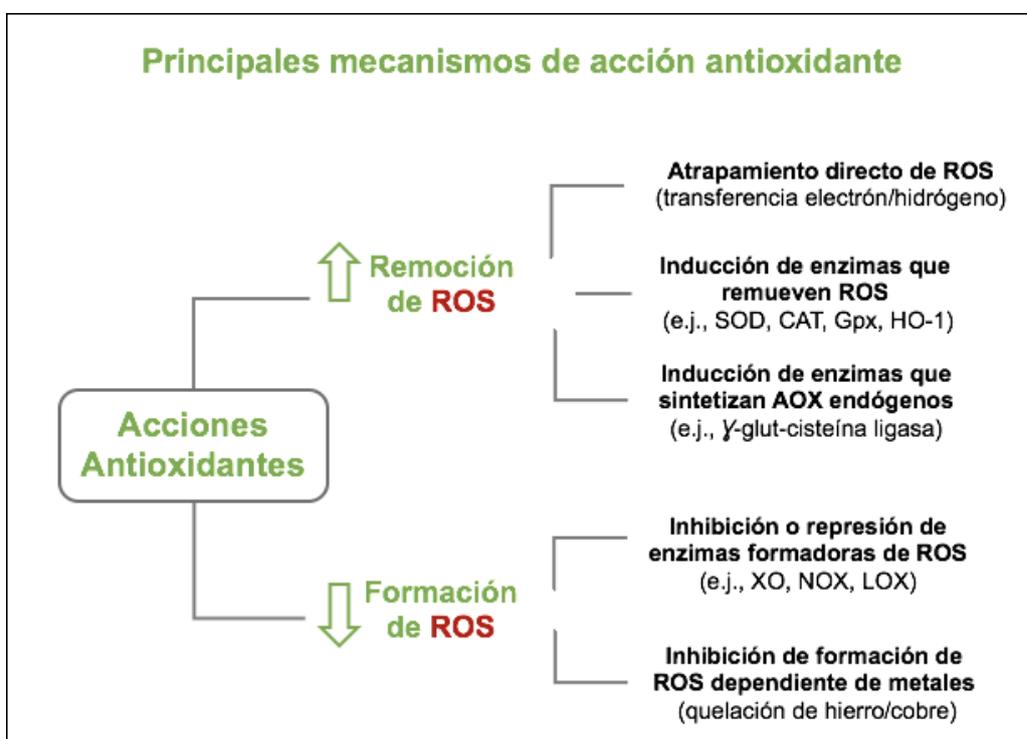


Fig. 1. Principales mecanismos de acción antioxidante

**Suplementos con actividad antioxidante:**

La **Coenzima Q10 (CoQ10)** también conocida como ubiquinona, ha mostrado que tiene potencial antioxidante. Siendo un translocador de electrones en la cadena respiratorias de las mitocondrias ya que durante el metabolismo y dentro de las mitocondrias, la cadena de transporte de electrones utiliza CoQ10 como portador de electrones para la fosforilación oxidativa y la producción de ATP; y es conocido como un potente antioxidante ya sea por eliminación directa de radicales libres o indirecta por regeneración de vitamina E. Los cambios en el estado redox de la coenzima Q10 pueden considerarse como un indicador de estrés oxidativo. (Alkholy *et al.*, 2019)

La **Spirulina** es una microalga rica en minerales y antioxidantes con actividad antidiabética, así como auxiliar en la disminución del síndrome metabólico en roedores, aunque aún no hay evidencias de estos beneficios en humanos. (León *et al.*, 2019)

Los estudios preclínicos sobre las propiedades terapéuticas de la biomasa de spirulina o de sus extractos son numerosos, sin embargo, el número de estudios clínicos publicados es mucho más reducido. De la Jara *et al.* (2018), clasifica los efectos del consumo de biomasa de spirulina en diferentes campos relacionados con la salud

a partir de una revisión sistemática de estudios clínicos ciegos, aleatorizados y con control, que son los parámetros que se emplean como criterio de calidad en este tipo de estudios. Los resultados muestran que su papel más notorio sobre la salud tiene que ver con su actividad antioxidante.

Otros estudios clínicos analizados por de la Jara *et al.* (2018) demostraron que el aporte de spirulina en un rango de 1-10 g/día durante periodos de entre 2 y 6 meses combinado con una dieta sana, redujo el colesterol total, el colesterol LDL-C y los triglicéridos, incluso en personas con el sistema inmune deprimido, como es el caso de los pacientes con VIH, diabéticos o ancianos.

Hernández-Lepe *et al.* (2015). reportan, en una revisión sistemática, ocho estudios donde se evaluó el efecto de la administración de la *Spirulina* sobre indicadores antioxidantes en humanos demostraron efectos positivos sobre la salud.

La *N-acetilcisteína* posee propiedades antioxidantes directas e indirectas. Su grupo tiol libre es capaz de interactuar con grupos electrofílicos de especies reactivas de oxígeno; y se ha comprobado que mejora los *sprints* repetidos en atletas bien entrenados. (León *et al.*, 2019)

La *Astaxantina* es un carotenoide natural con fuertes propiedades antioxidantes, aunque la suplementación con esta incrementa sus niveles plasmáticos, esto no produce aumento en la oxidación de grasas ni en la duración del ejercicio submáximo en ciclistas entrenados. (León *et al.*, 2019)

La uva es probablemente la fuente más importante de *resveratrol*; muchos estudios han mostrado beneficios cardiovasculares y actividad quimiopreventiva del cáncer. (León *et al.*, 2019)

Los *arándanos* han sido etiquetados como "superfrutas" por su capacidad para prevenir mitigar numerosos síndromes, como los síndromes cardiovasculares, la diabetes y el cáncer. Principalmente poseen antocianinas, flavonoides, ácido gálico, catequinas (mismo compuesto que en el té verde). El alto potencial antioxidante de los extractos de arándanos se ha relacionado con la mejora de los síntomas del envejecimiento. (Dhalaria *et al.*, 2020)

Otro producto natural muy utilizado es el *jugo de remolacha* que fue evaluado en el rendimiento muscular y se encontraron resultados positivos en relación con el rendimiento muscular en extensión de rodilla isométrica. (León *et al.*, 2019)

La suplementación con minerales es otro punto interesante a la hora de combatir el estrés oxidativo. El Zn, un mineral esencial para la salud humana, participa en numerosas funciones biológicas. La administración de Zn podría tener efectos beneficiosos sobre el estado glucémico, la presión arterial sistólica, además, fortalecer el sistema de defensa antioxidante proporcionando estabilidad estructural a las membranas celulares. A través de este estudio se puede concluir que la suplementación con Zn tiene mayores efectos en los niveles de GSH y la capacidad antioxidante total a corto plazo ( $\leq 8$  semanas) y en individuos mayores de 40 años; mientras que en periodos más prolongados podría resultar una disminución de la eficacia. (Faghfour *et al.*, 2021)

Los *Policisanoles* son alcoholes alifáticos de alto peso molecular de origen natural, cuyas cadenas varían entre 24 y 34 carbonos. (Chicango, 2016)

Los compuestos biológicos de la caña y sus propiedades, han adquirido relevancia en la sustitución de los alimentos antioxidantes sintéticos por naturales, fomentado la investigación de nuevos antioxidantes, necesarios para evitar el deterioro celular y proveer propiedades anticarcinogénicas, antimutagénicas, anti alergénicas. Dentro de la identificación de los compuestos que actúan, se evaluó las cantidades de flavonoides (apigenina, triciluteolina y derivados) y fenilpropanoides (ácidos caféico, clorogénico y cumárico) de los tallos de caña de azúcar, jugo crudo, jarabe, melaza y azúcar. (Revelo, 2011).

**El triacontanol** es un alcohol graso primario, también se conoce como alcohol de melisilo o alcohol miricilo, es un componente de las ceras epicuticulares de plantas como alfalfa o de ceras como la de abeja. Fue descubierto por primera vez por Crosby y Vlitos en 1959, e investigado por Riesetal en 1977, quienes lo describen como una sustancia que aumenta el crecimiento y rendimiento de los cultivos. (Naeem *et al.*, 2012).

El consumo de alcoholes provenientes de las ceras forma parte de la cadena de alimentación humana y animal. Las ceras esencialmente constituidas por ésteres de alcoholes y ácidos de muy larga cadena ( $C_{24}$ - $C_{34}$ ) son abundantes en cereales, granos, germen de trigo, semillas, nueces, hojas y aceites sin refinar. En particular, la cera representa cerca del 10% del peso total del panal. (Padmakumari *et al.* 2021) Por tanto, las poblaciones que tradicionalmente han utilizado la miel para endulzar los alimentos han consumido cera de abejas en dosis de gramos por día, por lo cual la cera de abejas ha proporcionado alcoholes de cadena larga como parte de la dieta a través de los años (García *et al.* 2022).

### **Perspectiva de la relación antioxidantes-envejecimiento humano:**

En 2010 Goldstein y Cassidy las dividieron en dos categorías: la primera, la de las teorías estocásticas, las cuales señalan que los cambios en el envejecimiento ocurren de manera aleatoria y se acumulan a lo largo del tiempo. Entre estas se incluyen: a) la teoría del error catastrófico, en la que se propone que la acumulación de errores en la síntesis de proteínas, ocasiona daño en la función celular; b) la teoría del entrecruzamiento, la cual propone un entrecruzamiento entre las proteínas y otras macromoléculas celulares, como responsables del envejecimiento; c) la teoría del desgaste, la cual plantea que la acumulación de daño en las partes vitales lleva a la muerte de células, tejidos, órganos y finalmente del organismo; d) la teoría de los radicales libres, que es probablemente la más estudiada y la de mayor importancia, de la cual hablaremos más adelante. La segunda categoría representa las teorías no estocásticas (aquellas que suponen que el envejecimiento está predeterminado), e incluye la genética, según la cual se considera que la edad está genéticamente determinada y que los individuos tienen un reloj interno que programa su longevidad. (Rico, 2018)

Otra teoría estocástica es la del marcapaso, que propone a los sistemas inmunológico y neuroendócrino como “marcadores” intrínsecos del inicio del envejecimiento. Según esta teoría la involución de ambos sistemas está genéticamente programada para ocurrir en momentos específicos de la vida. (Rico, 2018)

En 1956 Denham Harman de la Universidad de Nebraska, planteó la relación entre RL y envejecimiento. Sus estudios concluyeron que la expectativa de vida humana podría aumentar al reducir los efectos del proceso oxidativo, siendo que las EROs, los RL, entre otros pueden alterar la membrana interna o el ADN mitocondrial lo que conlleva a un aumento de la producción de EROs, y, por tanto, al incremento del EO, perdiéndose el equilibrio requerido por la célula. (Coronado *et al.*, 2015)

A partir de la teoría anterior, se planteó la Teoría Mitocondrial del Envejecimiento Celular, la cual defiende que, en la mitocondria durante el proceso de fosforilación oxidativa, se genera daño oxidativo en las macromoléculas mitocondriales como el ADN o las proteínas, siendo el responsable del envejecimiento. Además, estos daños desencadenan una mayor acumulación del ROS mitocondrial, el agotamiento del ATP y finalmente la muerte celular. (Coronado *et al.*, 2015)

Sin embargo, la teoría del envejecimiento más actual es la propuesta por Sahin *et al.* (2011), que postula que la rotura de los telómeros de los cromosomas, como consecuencia del aumento del estrés oxidativo a lo largo del tiempo, conduce a los múltiples daños celulares que se observan en el proceso de envejecimiento. De tal manera, disminuye la expresión de genes que controlan la defensa antioxidante y las proteínas reguladoras de diversas vías como la biogénesis mitocondrial (Sahin *et al.*, 2011).

Durante el envejecimiento disminuye la protección antioxidante y puede haber más ataque a las moléculas blanco. Sin embargo, algunas moléculas como carbohidratos, lípidos o proteínas pueden tener un efecto particular. (Coronado *et al.*, 2015)

En el caso de los lípidos, durante la peroxidación se produce malondialdehído (MDA), el cual reacciona con lípidos y proteínas formando las denominadas bases de Schiff conjugadas, que finalmente enlazan al producto fluorescente insoluble que se acumula en los tejidos (lipofucsina) y que se toma como indicador de vejez. (Coronado *et al.*, 2015)

Por otra parte, la literatura señala que la longevidad parece aumentar en concordancia con los niveles de antioxidantes en la dieta y con una reducción calórica; lo que puede propiciar una menor degradación de las mitocondrias, del metabolismo celular y del consumo de oxígeno. (Coronado *et al.*, 2015)

Se ha observado una disminución de antioxidantes (como el glutatión) durante el proceso normal de envejecimiento, sobre todo en la sangre y en algunos órganos, tanto en animales como en humanos. Estos cambios degenerativos del sistema inmune pueden conducir a la formación de cataratas, inicios de Alzheimer, Parkinson o problemas cardiovasculares. Por lo anterior, un buen sistema inmune se asocia con salud y longevidad. (Coronado *et al.*, 2015)

Para fundamentar la relación vejez-antioxidante Cesari, *et al.* (2004) realizaron un estudio en personas de la tercera edad (>75.3 años) en el cual se evaluó la ingesta diaria de antioxidantes con particular atención al consumo de vitamina C, vitamina E,  $\beta$ -caroteno y retinol y la concentración plasmática de éstos en relación con los parámetros de rendimiento físico (fuerza de extensión de la rodilla, velocidad al caminar, equilibrio y capacidad para levantarse). Se midió la ingesta de alimentos, observándose una correlación significativa entre la ingesta diaria de vitamina C y  $\beta$ -caroteno y la fuerza de extensión de rodilla en los sujetos participantes. (Coronado *et al.*, 2015)

En 2009, la Universidad de New Hampshire llevo acabó un estudio acerca del papel de los antioxidantes combatiendo el envejecimiento; en dicho estudio se discutió sobre cómo combatir el envejecimiento a través del uso de antioxidantes. Para probar esto, llevó a cabo los experimentos para obstruir la inducción del factor nuclear kappa (NF- $\kappa$ B). Para la inactivación de NF- $\kappa$ B, los antioxidantes deben capturar/recoger los radicales libres que causan desequilibrio redox e inflamación. Su primer experimento fracasó con el producto de soja

(isoflavona) en los tejidos renales de ratas. Su Segundo experimento con nueve antioxidantes morina, silimarina, rutina, aloína, quercetina, linalool, vainillina, kaempferol y salicina. La silimarina y la morina demostraron ser las fuentes más poderosas de radicales libres en muestras diferentes. Morin fue encontrado para ser el antioxidante más activo que podría suprimir la activación de NFκB, en modelos de células renales durante la existencia de radicales libres. (Neha et al., 2019)

Se conoce muy poco acerca de las necesidades antioxidantes concretas del organismo, especialmente en poblaciones sensibles (ancianos) o ante la aparición de ciertas enfermedades, como pueden ser en el caso de las cardiovasculares o algunos tipos de cáncer. Sin embargo, hasta el momento la evidencia científica de un claro beneficio es contradictoria y la recomendación más asertiva es la de consumir, a dosis fisiológicas y a través de la dieta, todos los antioxidantes necesarios y solo tomarlos a dosis farmacológicas, a través de preparados farmacéuticos, tan sólo durante ciertas etapas de la vida.

### CONCLUSIONES:

El carácter irreversible de la tendencia al envejecimiento poblacional y las dolencias que este proceso trae consigo demanda el desarrollo de nuevas estrategias para la mejora de la calidad de vida de los pacientes de la tercera edad. Es importante tener en cuenta el papel perjudicial que juega el estrés oxidativo en el incremento de la morbilidad en este grupo etario, así como resaltar los beneficios del consumo de antioxidantes, que son incontables a pesar de que no hay suficiente evidencia. Sin embargo, es un hecho que un adecuado aporte de antioxidantes, ya sea a través de la dieta o con el empleo de suplementos antioxidantes contrarresta el daño ocasionado por los ERONS y contribuye a prevenir enfermedades.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agüero, S. D. L. Á. M., Aguilera, A. S. Z., & Rubio, T. V. (2019). Estrés oxidativo y antioxidantes: efectos en el embarazo. *Revista Médica Sinergia*, 4(05), 89-100.
- Alkholly, U. M., Abdalmonem, N., Zaki, A., Elkoumi, M. A., Hashim, M. I. A., Basset, M. A., & Salah, H. E. (2019). The antioxidant status of coenzyme Q10 and vitamin E in children with type 1 diabetes☆. *Jornal de Pediatria*, 95, 224-230.
- Arias-Medina, O. A., Figueredo-González, J. M., Figueredo-Arias, O. M., & Figueredo-Arias, O. D. (2020). Tratamiento no farmacológico de la Hipertensión Arterial en adultos mayores (I). *Revista Cubana de Medicina del Deporte y la Cultura Física*, 14(2).
- Bodega, G., Alique, M., Puebla, L., Carracedo, J., & Ramírez, R. M. (2019). Microvesicles: ROS scavengers and ROS producers. *Journal of extracellular vesicles*, 8(1), 1626654.
- Carvajal C. (2019). Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91-100.
- Cesari, M., Marco, P., Bartali, B., Antonio, Ch., Penninx, B., Williams, G., Atkinson, H., Antonio, M., Gurainik, J. & Ferrucci, L (2004). Los antioxidantes y el rendimiento físico en personas de edad avanzada: la Invecchiare in Chianti (In CHIANTI) un estudio. *Am J Clin Nutr.*, 79 (2), 289-294.
- Chicango, A. (2016) *Método de extracción de policosanoles y su aplicación como agentes hipocolesterolémicos*. (Monografía previa la obtención del título de Licenciada en Ciencias Químicas) Pontificia Universidad Católica del Ecuador Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Quito, Ecuador.
- Concha Y., Vargas R., & Celis C. (2020). Cambios morfofisiológicos y riesgo de caídas en el adulto mayor: una revisión de la literatura. *Revista Salud Uninorte*, 36(2), 450-470.
- Correa, I. (2019). Desarrollo y cambios con la edad en el tubo digestivo, hígado y páncreas. *Gastroenterol. latinoam*, 30(1), 9-12.
- Coronado, M., Vega, S., Gutierrez, R., Vásquez, M. & Radilla, C. (2015) Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Revista Chilena de Nutrición*, 42 (2), 206-212.
- Dhalaria, R., Verma, R., Kumar, D., Puri, S., Tapwal, A., Kumar, V., ... & Kuca, K. (2020). Bioactive compounds of edible fruits with their anti-aging properties: A comprehensive review to prolong human life. *Antioxidants*, 9(11), 1123.
- De Berrazueta, J. R. (2018). Envejecimiento y Enfermedades Cardiovasculares. In *ANALES* (p. 266).
- De la Jara A, Ruano-Rodríguez C, Polifrone M, Assunção P, Brito-Casillas Y, Wägner AM, & Serra-Majem L (2018) Impact of dietary Arthrospira (Spirulina) biomass consumption on human health: main health targets and systematic review. *J Appl. Phycol.*
- Faghfour, A. H., Zarezadeh, M., Aghapour, B., Izadi, A., Rostamkhani, H., Majnoui, A., ... & Ostadrahimi, A. (2021). Clinical efficacy of zinc supplementation in improving antioxidant defense system: A comprehensive systematic review and time-response meta-analysis of controlled clinical trials. *European Journal of Pharmacology*, 907, 174243.

Fernández, E. & Figueroa, D. (2018). Tabaquismo y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 17(2), 225-235.

Flores, G. P. (2019). Relaciones entre el Estrés Oxidativo y la Salud. *Sociedades Rurales, Producción y Medio Ambiente*, 19(38), 34-34.

García-Chaviano, M., Armenteros-Rodríguez, E., Escobar-Álvarez, M., García-Chaviano, J., Méndez-Martínez, J., & Ramos-Castro, G. (2022). Composición química de la miel de abeja y su relación con los beneficios a la salud. *Revista Médica Electrónica*, 44(1), 1-13. Recuperado de <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/4397>

Giráldez, F. J., Fernández Gutiérrez, M., del Cano, J. J., & Andrés, S. (2020). Estrés oxidativo, enfermedades asociadas al envejecimiento y empleo de antioxidantes.

Hernández-Lepe M., Wall-Medrano A., Juárez-Oropeza M., Ramos-Jiménez A. & Hernández-Torres R. (2015). Spirulina y su efecto hipolipemiante y antioxidante en humanos: una revisión sistemática. *Nutr Hosp [Internet]*, 32(2), 494-500. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/html/3092/309243317004/>

Hernández, R. G., Estrada, C. A. R., Rodríguez, J. L. M., López, J. A., & Ramos, B. P. L. (2018). Estrés Oxidativo: Promotor de enfermedades. *IBN SINA*, 9(1).

Huenchuan S., del Castillo M., Sosa Z., González D., Saad P., Gallo C., Morlachetti A. & Villarroel M. (2018) Envejecimiento, personas mayores y agenda 2030 para el desarrollo sostenible. Perspectiva regional y de derechos humanos. Santiago: Editorial Libros CEPAL.

Instituto Nacional de Geriatria. Envejecimiento. Ciudad de México: Instituto Nacional de Geriatria; 13 de noviembre de 2017. Recuperado de: <http://www.geriatria.salud.gob.mx/contenidos/institucional/envejecimiento.html>

León Fierro, L., Rodríguez-Villalobos, J., Candia-Luján, R., Carrasco-Legleu, C., & Enriquez del Castillo, L. (2019). Efectividad de los suplementos antioxidantes en la mejoría del desempeño físico atlético. Artículo de revisión. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 18(2), 194-216. Recuperado de <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2250>

León M., Cedeño R., Rivero R., Rivero J., García D., & Bordón L. (2018). La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. *MediSur*, 16(5), 699-710.

Lozada, S. M., & Rueda, R. (2010) Envejecimiento cutáneo. *Revista Asociación Colombiana de Dermatología*, 18, 10-17.

Mayor, R. (2010) Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante. *R. Revista Instituto de Medicina Tropical*, 5(2), 23-29.

Miroczuk-Chodakowska, I.; Witkowska, A.M & Zujko, M.E. (2018) Endogenous Non-Enzymatic Antioxidants in the Human Body. *Adv. Med. Sci.* 63, 68-78.

Molina, E (2012). El papel de los antioxidantes como desaceleradores del envejecimiento. *ReNut*, 6 (3), 1109-1119.

Naem M., Masroor M. & Shaikh A. (2012). Triacotanol: a potent plant growth regulator in agriculture. *Journal of Plant Interactions* 7(2), 129-142. Recuperado de [https://www.researchgate.net/publication/254249527\\_Triacotanol\\_A\\_potent\\_plant\\_growth\\_regulator\\_in\\_agriculture](https://www.researchgate.net/publication/254249527_Triacotanol_A_potent_plant_growth_regulator_in_agriculture)

Neha, K., Haider, M. R., Pathak, A., & Yar, M. S. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 178, 687-704.

Niki, E. (2016) Oxidative Stress and Antioxidants: Distress or Eustress?. *Arch. Biochem. Biophys.* 595, 19-24.

Norkin, C. C., & White, D. J. (2019). *Manual de goniometría: Evaluación de la movilidad articular (Color)*. Paidotribo.

Organización Mundial de la Salud. (2021) Temas de Salud, Envejecimiento. Actualizado. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

Padmakumari N., Mini S., Sivan S. & Mondal S. (2021) Bioactive compounds in functional food and their role as therapeutics. *Bioactive Compounds in Health and Disease*, 4(3): 24-39

Pawluk H, Pawluk R, Robaczewska J, Kędziora-Kornatowska K, Kędziora J. (2017) Biomarkers of antioxidant status and lipid peroxidation in elderly patients with hypertension. *Redox Rep.* 22(6):542-546.

Poblete C., Russell J., Parra P., Soto M., Villegas B., Cofré C., & Herrera T. (2018). Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista médica de Chile*, 146(3), 362-372.

Puig Ramos, Á. (2021). Modulación del estatus oxidativo y proinflamatorio en el envejecimiento pulmonar mediante la administración de sustancias antioxidantes.

Revelo, D. (2011) *Extracción de la cera del bagazo de caña de azúcar (Saccharum officinarum) mediante tratamiento de explosión de vapor y tratamiento de combinación de solventes heptano/hexano/agua*. Tesis (Ingeniería Agroindustrial). Universidad Nacional de Colombia, Palmira, Colombia.

Rico, M. G., Oliva, D., & Vega, G. B. (2018). Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 56(3), 287-294.

Rodríguez A., Martínez K. L., Sánchez R., Sánchez S., Grijalva I., Basurto L., ... & García P. (2018). Estrés oxidativo en adultos mayores con diabetes mellitus o hipertensión arterial. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 56(S1), 12-17.

Saldivia, R. K. O., Ojeda, S., & Ivanissevich, M. L. (2020). Envejecimiento y Enfermedades Respiratorias en las Personas Adultas Mayores. El caso de un centro de jubilados de Rio Gallegos. *Informe Científico Técnico UNPA*, 12(3), 166-193.

Sies, H. (2020) Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants*, 9, 852.

Sies, H. & Jones, D.P. (2020) Reactive Oxygen Species (ROS) as Pleiotropic Physiological Signalling Agents. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 21, 363-383.

Smith-Ryan A., Fukuda D., Stout J., Kendall K. (2012) High-velocity intermittent running: effects of beta-alanine supplementation. *J Strength Cond Res*, 26(10), 2798-2805. Recuperado de: [https://journals.lww.com/nsca-jscr/Abstract/2012/10000/High\\_Velocity\\_Intermittent\\_Running\\_Effects\\_of.25.aspx](https://journals.lww.com/nsca-jscr/Abstract/2012/10000/High_Velocity_Intermittent_Running_Effects_of.25.aspx)

Somoza, E. M. Z., Alvarez, V. F., & Porbén, S. S. (2018). Sobre las interrelaciones entre la sarcopenia, envejecimiento y nutrición. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 28(1), 25.

Viada Pupo, E., Gómez Robles, L., & Campaña Marrero, I. (2017). Estrés oxidativo. *Correo Científico Médico*, 21(1), 171-186. Recuperado de <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2173/985>

Zorrilla, A. E. (2002) El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Revista Cubana Investigación Biomédica*, 21(3), 178-185.