



## REPERCUSIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y LOS ANTIOXIDANTES EN LOS PROCESOS RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO

**Autores:** Jorge Ceiro Miranda<sup>1</sup>, Dra. Ana Beatriz Calás Peña<sup>2</sup>, Lic. Mercedes Miranda Aleaga<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de 1er año de Medicina. Correo: [jcmir@infomed.sld.cu](mailto:jcmir@infomed.sld.cu)

Teléfono: 23431445

<sup>2</sup> Especialista en 1er grado en Histología. Profesor Instructor. Aspirante a Investigador

<sup>3</sup> Licenciada en Enfermería. Profesor Asistente

Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas Bayamo

### ABSTRACT

Oxidative stress is an imbalance towards oxidative species caused by the overproduction of reactive oxygen and nitrogen species (RONS), which in the organism causes numerous damages to different macromolecules, these when accumulated trigger some diseases and cause complications in others, most of these typical of the senile state. This literature review article sought to clarify this relationship and the role of antioxidants in the prevention of conditions that originate during aging, through the analysis of XX bibliographic sources obtained through a search in the databases of PubMed, SciELO and Google Scholar.

**Key words:** oxidative stress, aging, antioxidants, RONS

### RESUMEN

El estrés oxidativo es un desbalance hacia las especies oxidantes ocasionado por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS), que en el organismo que provoca numerosos daños a diferentes macromoléculas, estos al acumularse desencadenan algunas enfermedades y ocasiona complicaciones en otras, la mayoría de estas propias del estado senil. Este artículo de revisión bibliográfica persiguió esclarecer esta relación y la función de los antioxidantes la prevención de las afecciones que se originan durante el envejecimiento, a través del análisis de XX fuentes bibliográficas obtenidas mediante una búsqueda en las bases de datos de PubMed, SciELO y Google Académico

**Palabras clave:** estrés oxidativo, envejecimiento, antioxidantes, RONS



## INTRODUCCION

El envejecimiento se caracteriza biológicamente por la acumulación de una variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo trayendo como consecuencia pérdidas en la capacidades físicas y fisiológicas. (1)

Muchas han sido las teorías que intentan explicar el envejecimiento, todas concuerdan en que a pesar de que el cuerpo tiene numerosas maneras de restaurar o reemplazar el daño molecular, estos mecanismos no son perfectos y cierto daño se acumula inevitablemente y más en las poblaciones celulares que experimentan poco o ningún recambio (2-3).

- Las reacciones hidrolíticas pueden dañar proteínas y nucleótidos: a pesar de que el agua es un nucleófilo débil pero debido a su ubicuidad y su concentración puede reaccionar con componentes susceptibles en las células. En las proteínas; además de la hidrólisis del enlace peptídico, el agua puede reaccionar con las cadenas R de los aminoácidos y por tanto transformarlas. En los ácidos nucleicos, los grupos aminos que se proyectan en adenina, guanina y citosina son susceptibles a ataque hidrolítico y también lo es el enlace N-glicosídico, reacciones que evidentemente dañan la secuencia contenida en estos. (2)
- El envejecimiento es un proceso programado: ya sea por la relación directamente proporcional y aun así muy difícil de demostrar entre la tasa metabólica de un individuo y su esperanza de vida o por el acortamiento de los telómeros y la pérdida de información que trae consigo, es indudable que estamos genéticamente programados para envejecer (2)
- La teoría de los radicales libres del envejecimiento, denominada posteriormente teoría del estrés oxidativo del envejecimiento se basa en la hipótesis de daños estructurales, según la cual las pérdidas funcionales se deben a la acumulación de daño oxidativo en macromoléculas (lípidos, ADN y proteínas) por RONS (4) El cambio de nombre es sugerido por Chandrasekaran A, et al. basados en que los radicales libres también tienen un papel fisiológico (6) que será tratado más adelante.

En 1956, Denham Harmon propuso la llamada teoría de radicales libres del envejecimiento. Se había informado que la toxicidad del tratamiento y la radiación de oxígeno hiperbárico podrían explicarse por un factor común a ambos, la generación de ROS. Este informe encajó muy bien con la propia observación de Harmon de que la duración de la vida estaba relacionada de forma inversa con la tasa metabólica y, por extrapolación, la respiración. Por tanto, postuló que el daño



acumulativo fue causado por la producción continua e ineludible de ROS. (3) Más adelante, en 1985 Helmut Sies definió el estrés oxidativo como un desequilibrio entre prooxidantes y antioxidantes que da como resultado daños moleculares (5)

Comprender las causas y desencadenantes de su inicio puede ayudar a disminuir o prevenir alguno de los procesos degenerativos que causan o acompañan el envejecimiento, logrando una ancianidad más vital, productiva y saludable.

### **PROBLEMA CIENTÍFICO**

Necesidad de esclarecer la relación que existe entre el desbalance oxidativo y el surgimiento y complicación de enfermedades en edades avanzadas de la vida.

### **OBJETIVO**

Determinar el papel de las especies prooxidantes en los procesos y enfermedades que se relacionan con el envejecimiento y sus efectos en el funcionamiento en el organismo.

### **DESARROLLO**

La molécula de oxígeno ( $O_2$ ) es esencial para la vida de los organismos aerobios. Aunque a temperaturas elevadas es sumamente reactivo en reacciones de combustión, a la temperatura corporal el oxígeno es relativamente inerte; tiene una energía de activación elevada para las reacciones de oxidación. Este hecho es favorable, ya que de no ser así podríamos arder de forma espontánea. Aproximadamente el 90% de nuestro consumo de  $O_2$  se destina a la fosforilación oxidativa. Las enzimas que usan  $O_2$  para las reacciones de hidroxilación y oxigenación consumen alrededor de un 10 %, y menos del 1% se convierte en especies reactivas de oxígeno (*ROS, reactive oxygen species*), como el superóxido y el peróxido de hidrógeno. (2)

Por si solo el oxígeno libre en el cuerpo no es muy activo, es necesario que sea activado por iones metálicos como hierro y cobre, contenido en todas las enzimas que lo utilizan e incluso en las proteínas que lo transportan como la hemoglobina y la mioglobina. (2)

Las *ROS* se forman mediante 3 mecanismos principales in vivo:

- Por reacción del oxígeno con iones metálicos no compartimentalizados



- como reacción colateral de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, el “escape” desde la cadena de transporte de electrones constituye con mucho la principal fuente de ROS en casi todas las células de mamíferos (3)
- o por reacciones enzimáticas normales (p. ej., formación de  $H_2O_2$  por las oxidasas de ácidos grasos en el peroxisoma)

Otro radical es el óxido nítrico (NO), que al reaccionar con el  $O_2$  forma especies reactivas de nitrógeno y oxígeno (RONS) como el anhídrido nitroso ( $N_2O_3$ ) y el peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) (6)

En los neutrófilos y macrófagos las NOX sobrepasan a las mitocondrias en la generación de ROS, es importante cuantificar las contribuciones mitocondriales y citosólicas en células que no estén especializadas en la fagocitosis. Utilizando inhibidores de la NOX y moléculas que suprimen la fuga de electrones en los sitios de la CTE que producen mayor cantidad de ROS, se demostró que en los mioblastos de músculo esquelético de ratón aproximadamente el 40% del  $H_2O_2$  que se liberaba al medio provenía de las NOX, un 30% del sitio IIIQ y un 15% del sitio IQ (50). Con otras palabras, la contribución mitocondrial, dada por los complejos I y III (45%), no es mucho mayor que la citosólica, de las NOX (40%). (7)

Además de las fuentes endógenas previamente mencionadas los prooxidantes pueden provenir de fuentes exógenas: contaminación del aire y del agua, tabaco, alcohol, metales pesados o de transición, drogas (p. ej., ciclosporina, tacrolimus, gentamicina y bleomicina), solventes industriales, cocción (p. ej., carne ahumada, aceite usado y grasa) y radiación, los cuales en el interior el cuerpo se metaboliza en radicales libres. (4)

### **Estrés oxidativo, procesos y enfermedades relacionadas con el envejecimiento**

La teoría del estrés oxidativo sobre el envejecimiento afirma que pérdidas funcionales asociadas a la edad se producen debido a la deposición de daños inducidos por RONS. Simultáneamente, el estrés oxidativo se asocia a diversas enfermedades relacionadas con la edad

#### **Nivel molecular: Alzheimer, Arteriosclerosis**

A nivel molecular se evidencia el daño oxidativo:

El radical hidroxilo ataca a las cadenas de ácidos grasos poliinsaturados (*PUFA*) en las membranas biológicas, cuando un  $OH^{\bullet}$  extrae un átomo de hidrógeno de un *PUFA*, comienza una cadena de peroxidación lipídica cuyos productos se degradan hasta formar malondialdehído (MDA) y el



hidroxinonenal (HNE), se ha detectado el aumento de estos compuestos unidos a residuos de lisina en:

- lipoproteínas en la pared vascular en la arterosclerosis, cuando en ausencia de antioxidantes una especie reactiva sustrae, en el lumen vascular, un electrón a la grasa poliinsaturada del colesterol LDL, éste se oxida y da comienzo a la formación de la placa aterosclerótica, y la disfunción del endotelio vascular. El resquebrajado endotelio permite el paso del LDL oxidado al espacio oxidado al espacio subendotelial. El endotelio enfermo origina fácilmente nuevas especies reactivas que van acumulando las llamadas moléculas de adhesión que facilitan la formación de la placa. (8)
- en placas amiloides del Alzheimer. (2) La ferroptosis es una forma recientemente reconocida de muerte celular programada dependiente del hierro que está causada por la acumulación de ROS de origen lipídico. Durante décadas, antes de que se reconociera la ferroptosis, la muerte de las células cerebrales se atribuía a la apoptosis o a la necrosis. Sin embargo, la ferroptosis no puede prevenirse con inhibidores bien conocidos de la apoptosis, la necrosis o la autofagia. Con la acumulación de pruebas que correlacionan los niveles elevados de hierro y el aumento de la peroxidación lipídica en los cerebros de pacientes con Alzheimer con los procesos patológicos, se ha sugerido que la ferroptosis es la principal causa de muerte celular neurológica en estos pacientes. (9)

Las ROS también reaccionan con los carbohidratos para formar compuestos carbonílicos reactivos que reaccionan con las proteínas para crear entrecruzamientos y aductos, conocidos como productos finales de la glucosilación avanzada (*AGE, advanced glycation end products*). En la diabetes, hay un incremento de *AGE* en proteínas tisulares como consecuencia de la hiperglucemia y del estrés oxidativo. (2-3)

### **Efecto del estrés oxidativo en las complicaciones de la diabetes**

La diabetes es un trastorno metabólico polifacético caracterizado por un aumento anormal de los niveles de glucosa en sangre, que puede estar asociado o no a una menor secreción de insulina. Normalmente, las células beta pancreáticas ajustan su secreción de insulina en función de las fluctuaciones de la concentración de glucosa en sangre, detectadas por la glucoquinasa, un sensor de glucosa. Sin embargo, durante la diabetes mellitus, los niveles de glucosa aumentan por encima del rango normal durante un periodo de tiempo prolongado. Esta hiperglucemia crónica tiene varios efectos negativos mortales sobre la estructura y las funciones de distintos órganos, como



la inducción de neuropatía, retinopatía, nefropatía, enfermedades hepáticas e impedimentos cardiovasculares. Estas afecciones surgen debido a la generación de radicales superóxidos ( $O_2^-$ ), peróxido de hidroxilo y radicales hidroxilo ( $OH^\bullet$ ) a través de la autooxidación durante el estado hiperglucémico, que afectan a la síntesis de insulina al dañar el ARNm de la insulina y, finalmente, disminuyen el contenido de insulina y reducen la eficacia funcional de la respuesta de la insulina. (10)

### **Catarata senil**

A nivel molecular en pacientes con cataratas senil también se aprecia la modificación a proteínas mediante la adición de un grupo tiol por parte de la GSH y modificaciones específicas de sulfóxido de metionina a nivel de las proteínas nucleares se van a desencadenar, a partir de la combinación de  $H_2O_2$ , además la presencia de metales como el Fe (hierro) y el Cu (cobre) forman también radicales hidroxilo ( $OH^\bullet$ ). La descomposición y la permanencia de moléculas inestables, así como su formación sin reparación, potencializan el mecanismo vicioso en la formación de opacidad del cristalino. Es por esto por lo que, al aumentar la edad, se explica esta teoría y la formación última de  $H_2O_2$  como mecanismo común a nivel del núcleo del cristalino. (11)

### **Artrosis**

Las pruebas de los elevados niveles de producción de ROS en el cartílago de pacientes con artrosis proceden de los condrocitos aislados del cartílago enfermo en fase terminal o de la presencia de productos de peroxidación lipídica y nitrosilación en los fluidos sinoviales y en el cartílago.

Los principales lugares de producción de ROS son las mitocondrias, los peroxisomas y otras estructuras membranosas que contienen NADPH oxidasas (NOX), xantina oxidasa (XO) y óxido nítrico sintasa (NOS).

Independientemente de la fuente de producción, el óxido nítrico (NO) puede reaccionar con las proteínas celulares provocando su nitrosilación, lo que altera su función normal. Se ha descrito que el NO aumenta la inflamación activando la vía del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), lo que provoca un aumento de la producción de IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . En condiciones patológicas, cantidades excesivas de ROS funcionan como mensajeros secundarios y promueven la degradación del cartílago induciendo la expresión de proteasas degradadoras de la matriz, reduciendo la síntesis de matriz extracelular e induciendo la apoptosis de los condrocitos. (12)



## Cáncer

El estrés oxidativo induce daños en el ADN e inestabilidad genómica, lo que constituye una de las principales causas de malignidad celular e inicio del cáncer. Los niveles excesivos de ROS provocan mutaciones en el ADN, como las mutaciones de transversión GC → TA, roturas de cadena sencilla e inestabilidad. En los tumores humanos, la mutación de G a T es la más frecuente en el gen supresor p53. Dado que los niveles excesivos de ROS pueden generar 8-OHdG en el ADN y provocar mutaciones de GC a TA, la 8-hidroxiguanosina (8-OHdG) se ha utilizado ampliamente como biomarcador del estrés oxidativo en estudios sobre antioxidantes y múltiples enfermedades relacionadas con las ROS.

El exceso de ROS también puede potenciar la carcinogénesis al inducir y mantener los fenotipos oncogénicos de las células cancerosas. Además, las células que se han adaptado al estrés oxidativo inhiben la apoptosis y sufren transformación maligna y metástasis, además de desarrollar resistencia a los fármacos contra el cáncer.

Los efectos del estrés oxidativo en el desarrollo del cáncer a través de modificaciones epigenéticas han llamado la atención, debido a su acción sobre mecanismos de acetilación y metilación provoca un aumento de la agresividad de algunos tipos de cáncer como el colorrectal y de mama. El estrés oxidativo está asociado a las tres etapas de la carcinogénesis: inicio, promoción y progresión. Como iniciador de la carcinogénesis, las ROS contribuyen al inicio de mutaciones del ADN nuclear o mitocondrial, incluidas mutaciones puntuales, deleciones, inserciones, translocaciones cromosómicas y otras. Las ROS pueden generar daños en el ADN produciendo modificaciones oxidativas del ADN en los tejidos cancerosos. La etapa de iniciación transforma las células normales en células cancerosas. Tras la etapa de iniciación, las células iniciadas se expanden en colonias en la etapa de promoción, acompañada de proliferación celular y/o inhibición de la apoptosis. En esta fase, las ROS promueven la expansión de las células malignas regulando la proliferación celular y la apoptosis. Genes relacionados con la proliferación/apoptosis celular y factores de transcripción como el factor nuclear-kappaB (NF-κB), la proteína activadora-1 (AP-1), Nrf2 y el factor inducible por hipoxia (HIF). La etapa de etapa de progresión es irreversible y presenta propiedades más agresivas, incluida la secreción de proteasas relacionadas con la metástasis y la invasión más allá de la localización inmediata del tumor primario. Los niveles excesivos de ROS pueden inhibir las antiproteasas, regular al alza las de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y dañar los tejidos. Además, se ha descrito que las ROS y los complejos NADPH



oxidasa son vitales para desencadenar la angiogénesis tumoral, ya que la regulación del factor de crecimiento endotelial vascular, la angiotensina II, el HIF, la AP1 y la inflamación. (13)

### **SASP y estado proinflamatorio**

A nivel celular el mecanismo por el que ocurre daño por estrés oxidativo no está todavía claro, pero probablemente el incremento de los niveles de *RONs* desencadenan la senescencia celular. Las células senescentes adquieren un irreversible fenotipo secretor asociado a la senescencia (*SASP, Senescence-Associated Secretory Phenotype*) implica la secreción de factores solubles (interleucinas, quimiocinas y factores de crecimiento), enzimas degradantes como las metaloproteasas de matriz (MMP) y las proteínas insolubles/componentes de matriz extracelular que pueden alterar el microentorno tisular. Morfológicamente la senescencia está caracterizada por un aumento y aplanamiento de la célula, acompañado con un aumento de su volumen; se incrementa el tamaño de organelos celulares incluyendo Complejo de Golgi, lisosomas y núcleo. Aparecen además vacuolas en el citoplasma y el RER y se incrementa el número de microfilamentos. La fisiopatología de las células senescentes está aún por dilucidar. (4)

Las *RONs* inducen la senescencia celular actuando sobre diversos componentes de *SASP* como, por ejemplo: (6)

- regulación de las funciones de los complejos de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (4): existen dos complejos mTORC1 y mTORC2 que puede estar asociado a proteínas Raptor y Rictor respectivamente, ambos complejos tienen un papel crucial en: la señalización mediada por nutrientes, autofagia y regulación del crecimiento (mTORC1) y también regula la supervivencia celular y organización espacial del citoesqueleto (mTORC2). La actividad de ambos complejos se encuentra regulada por los estados de oxidación y reducción. Por ejemplo, la actividad de mTORC1 se ve aumentada frente a un exceso de nutrientes que llevan a un aumento del estrés oxidativo ocasionado por el elevado consumo de O<sub>2</sub> por parte de la mitocondria (6).
- Producción de interleucina-1 $\alpha$  que conduce a un estado proinflamatorio, que aumenta la actividad del factor nuclear kappa- $\beta$  (NF $\kappa$  $\beta$ ) Los niveles de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) intracelular en estado estacionario promovieron significativamente la expresión y translocación nuclear de IL-1 $\alpha$ , que actúa como mediador proinflamatorio al aumentar la actividad de NF- $\kappa$  $\beta$ , delineando así el papel de IL-1 $\alpha$  en la inflamación mediada por ROS. (6)



Basado en la relación entre el estrés oxidativo y el estrés inflamatorio, se propuso una innovadora teoría de oxidación-inflamación del envejecimiento. En esta teoría postulan que el estrés oxidativo crónico afecta a todas las células inmunitarias y particularmente a los sistemas reguladores como son los sistemas neural, endocrino e inmunológico, así como las interacciones entre estos sistemas. Estos eventos conducen a trastornos en el microambiente interno que son perjudiciales para la salud, ya que la relación entre el estado redox y la función inmune afecta la velocidad del envejecimiento. (14)

### **Mecanismos y sustancias antioxidantes**

Las reacciones prooxidantes tienen su contraparte gracias a la presencia de antioxidantes que no son más que un grupo de sustancias que, al estar presente en concentraciones bajas con respecto al sustrato oxidable, retrasan o previenen significativamente la oxidación de este. Los antioxidantes impiden que otras moléculas se unan al oxígeno, al reaccionar e interactuar más rápido con los radicales libres del oxígeno y las especies reactivas del oxígeno que con el resto de las moléculas presentes, en un determinado microambiente. (3)

Una de las principales formas de evitar la formación de ROS es la quelación de metales, este es el caso de la haptoglobina que se une a la hemoglobina procedente de hematíes rotos y libera la molécula al hígado para su catabolismo, de manera semejante ocurre con la hemopexina que se une al grupo hemo. (3)

A pesar de la existencia de estos mecanismos de quelación la producción de ROS no se detiene, en estos casos intervienen proteínas que se encargan de la degradación de estos y de sus precursores: superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx). (3)

La SOD convierte el  $O_2^{\bullet-}$  en un compuesto menos tóxico el  $H_2O_2$ , existen dos clases de SOD: la isoenzima MnSOD en las mitocondrias y una isoenzima CuSOD ampliamente distribuida en la célula. Una glucoproteína extracelular secretada que es una isoforma de la CuZnSOD (EC-SOD) se une a los proteoglicanos de la pared vascular y se cree que protege frente a la lesión por  $O_2^{\bullet-}$  y  $ONOO^-$ . (3)

La CAT, que inactiva el  $H_2O_2$ , se encuentra en gran parte en los peroxisomas, el sitio principal de generación de en la célula. (3)

La GPx se halla ampliamente distribuida en el citosol, en las mitocondrias y en el núcleo. Reduce el  $H_2O_2$  e hidroperóxidos lipídicos a agua y un lípido-alcohol, respectivamente, con empleo de



glutación reducido (GSH) como cosustrato. La GPx es en realidad una familia de isoenzimas que contienen selenio; una glutatión peroxidasa de hidropéroxidos de fosfolípidos reduce los hidropéroxidos lipídicos a fosfolípidos en las lipoproteínas y membranas, mientras que otras isoenzimas son específicas de hidropéroxidos de ácidos grasos libres o de ésteres de colesterol. Hay también una isoforma de GPx en las células epiteliales intestinales, que se piensa que interviene en la degradación de hidropéroxidos de la alimentación (p. ej., en los alimentos fritos).

(3)

Tres vitaminas (A, C y E) proporcionan defensa frente a prooxidantes, estas vitaminas y principalmente la C (ascorbato) en la fase acuosa y la E ( $\alpha$ - y  $\gamma$ -tocoferol) en la fase lipídica, actúan como antioxidantes, interrumpiendo las cascadas de oxidación. Actúan como agentes reductores, donando un átomo de hidrógeno y desactivando los radicales orgánicos formado por la interacción de las ROS con las biomoléculas. (2,3)

La vitamina C reduce el superóxido, los radicales peroxilo lipídicos, pero también tiene un cometido especial en la reducción y el reciclado de la vitamina E. Como respuesta a un importante estrés oxidativo, la vitamina C recicla la vitamina E, de modo que la vitamina E se mantiene a una concentración constante en la fase lipídica hasta que se consume toda la vitamina C. Estos antioxidantes trabajan juntos para inhibir las reacciones de peroxidación lipídica en las lipoproteínas plasmáticas y las membranas (2,15). Sin embargo, la vitamina C también puede convertirse en un prooxidante cuando se combina con Cu reduciendo  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Cu}^{+}$ , que a su vez reduce  $\text{H}_2\text{O}_2$  a  $\text{OH}^{\bullet}$ . El que la vitamina C tenga un efecto prooxidante o antioxidante neto depende del gradiente de concentración y del estado redox de una célula. (15)

Los compuestos fenólicos como antioxidantes naturales tienen una gran diversidad estructural y variaciones en la composición química entre las sustancias derivadas de plantas. Además de su actividad como antioxidante, se ha relacionado a los fenoles con propiedades biológicas anticancerígenas, antimutagénicas, antimicrobianas, antiinflamatorias y otras. La mayoría de los antioxidantes naturales son compuestos fenólicos y los grupos más importantes de antioxidantes naturales son los tocoferoles, flavonoides y ácidos fenólicos. La actividad antioxidante de los ácidos fenólicos y sus derivados depende del número y la posición de los grupos hidroxilo unidos al anillo aromático, el sitio de unión y la posición mutua de los grupos hidroxilo en el anillo aromático y el tipo de sustituyentes. (6,15)



Los flavonoides son antioxidantes muy eficaces y se ha propuesto que protegen contra las enfermedades cardiovasculares al reducir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Los flavonoides, que incluyen flavonas, flavonoides, isoflavonas, flavanonas y chalconas, se observan en los tejidos superiores de las plantas. Los flavonoides actúan fundamentalmente como tampones, y capturan radicales libres para generar el radical flavínico, mucho menos reactivo, ya que en él los electrones desapareados están más deslocalizados. Además, flavonoles como la quercitina, y otras flavononas pueden quelar iones metálicos de transición como el hierro o el cobre, evitando así la formación de las especies reactivas de oxígeno producidas por la reacción de Fenton. (15)

Los carotenoides son pigmentos liposolubles coloridos. Existen más de 600 carotenoides con variantes estructurales naturales que se dividen en carotenos, xantofilas y licopeno. Los efectos beneficiosos de los carotenoides se derivan principalmente de sus propiedades antioxidantes como principal eliminador de ROS, como el oxígeno molecular único ( $O_2$ ) y los radicales peroxilo. La presencia de dobles enlaces conjugados permite que estos compuestos acepten electrones de especies reactivas y luego neutralicen los radicales libres. (15)

Una combinación de dos antioxidantes lipofílicos (p. Ej., Vitaminas E, C y  $\beta$ -caroteno) produce efectos sinérgicos como resultado de la captación de especies de nitrógeno reactivo y la inhibición de la peroxidación lipídica, que es significativamente mayor que la de un solo efecto. (2,15)

En cuanto a estos minerales, uno de los que mayor actividad antioxidante presenta es el selenio. La investigación ha revelado que alrededor de un centenar de selenoproteínas se pueden encontrar en 18 organismos mamíferos. El más importante de ellos son las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa en la que el selenio se encuentra en su sitio activo por lo que se convierte en esencial para su actividad y controla la síntesis de la proteína y tioredoxina reductasa, así como la selenoproteína P, responsable del almacenamiento y transporte de selenio. (16)

Los antioxidantes son grandes aliados en la prevención del envejecimiento precoz y de algunas enfermedades. No solo necesitamos sustancias con función bioenergética, sino también otras que nos protejan contra los daños titulares causados por el desbalance de especies prooxidantes. (16) La clave está en complementar una dieta rica en alimentos antioxidantes con unos hábitos de vida saludables que apoyen la calidad de nuestra alimentación, y nos permitan mantener un buen estado físico. Con rutinas que nos ayuden a estar en mejor forma a través de la práctica del deporte, y a conseguir un pensamiento más positivo. (17)



Tras el análisis de las fuentes la autoría del presente trabajo recomienda un consumo moderado de productos ricos en antioxidantes puesto que a pesar de la necesidad de incorporarlos a nuestra dieta y alternativamente como suplementos nutricionales, el sobreconsumo de estos puede causar problemas a la salud

Estos ocasionados en parte por una excesiva disminución de los prooxidantes que tienen también un papel fisiológico en el organismo controlando el crecimiento y división celular, manteniendo la homeostasia redox, balanceando la activación de quinasas y fosfatasa y regulando el metabolismo en los compartimientos celulares, por ejemplo, el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido son factores importantes que intervienen en la transducción de señales de desarrollo en las células  $\beta$  del páncreas y tienen la capacidad de controlar la secreción de insulina. (6)

## **CONCLUSIONES**

Queda demostrado que existe una estrecha relación entre el estrés oxidativo y las afecciones propias del envejecimiento. Las RONS atacan a numerosas macromoléculas que influyen en la aparición de la arterosclerosis, Alzheimer, artrosis, catarata senil y en el cáncer se evidencia un daño directo a la información contenida en el ADN, pero también a su regulación epigenética. Además, enfermedades existentes como la diabetes cuyo estado hiperglucémico aumenta las RONS puede complicarse derivando en retinopatías, nefropatías, neuropatías, entre otras.

A nivel celular se tiene evidencia de que el estrés oxidativo puede inducir la senescencia celular, desarrollando el SASP, y sobre componentes de este ejerce también cierta función como, por ejemplo, interviene en la regulación de los complejos de mTOR y facilita el estado proinflamatorio al actuar sobre IL-1 $\alpha$  y NF- $\kappa$  $\beta$ .

El estrés oxidativo es combatido por mecanismos como la quelación de metales y la transformación de ROS por algunas enzimas, además de la acción de los antioxidantes con el objetivo de balancear el estado redox.

La investigación científica ha demostrado que la prevención del estrés oxidativo mediante la ingesta de antioxidantes puede tener efectos beneficiosos en la salud humana, reduciendo el riesgo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y mejorando la calidad de vida de las personas. Por lo tanto, es importante fomentar una dieta rica en antioxidantes y promover su consumo como parte de un estilo de vida saludable.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Envejecimiento y salud [Internet]. Who.int. [citado el 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Baynes JW, Dominiczak MH. Bioquímica médica. Elsevier; 2015.
3. Rodwell VW, Bender D, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper's Illustrated Biochemistry 31/e. 31a ed. Columbus, OH, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Education; 2018.
4. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging [Internet]. 2018;13:757–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S158513>
5. Go Y-M, Jones DP. Redox theory of aging: implications for health and disease. Clin Sci (Lond) [Internet]. 2017;131(14):1669–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/cs20160897>
6. Chandrasekaran A, Idelchik MDPS, Melendez JA. Redox control of senescence and age-related disease. Redox Biol [Internet]. 2017;11:91–102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2016.11.005>
7. Matus OG, Pardo JP, Guerra SG, et al. Un vistazo a la morfología y dinámica de la mitocondria y a los sitios de producción de las especies reactivas de oxígeno. Rev Educ Bioquímica. 2021;40(3):111-127. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=102080>
8. González-Urbaneja I. Radicales libres: Algunas consideraciones clínicas. Gac Med Caracas [Internet]. 2006 [citado el 28 de julio de 2023];114(2):91–8. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0367-47622006000200001&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622006000200001&lng=es).
9. Zhao Z. Iron and oxidizing species in oxidative stress and Alzheimer's disease. Aging Med [Internet]. 2019;2(2):82–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/agm2.12074>
10. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, et al. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives. Cells [Internet]. 2022 [citado el 28 de julio de 2023];11(3):552. Disponible en: [https://www.mdpi.com/2073-4409/11/3/552?type=check\\_update&version=2](https://www.mdpi.com/2073-4409/11/3/552?type=check_update&version=2)
11. Molinet Vega LM, Pérez Pacheco AI, Morell Ochoa Z. Participación de las especies reactivas de oxígeno en la formación de la catarata. Rev Cuba Oftalmol [Internet]. 2021 [citado el 28 de julio de 2023];34(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762021000200014&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762021000200014&script=sci_arttext)



12. Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020 [citado el 28 de julio de 2023];129(110452):110452. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452>
13. Li W, Guo Y, Zhang C, Wu R, Yang AY, Gaspar J, et al. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: A perspective on oxidative stress, inflammation, and epigenetics. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2016;29(12):2071–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00413>
14. Alcalá-Pérez D, Cobos-Lladó DE, Jurado Santa-Cruz F. «Inflammaging»: envejecimiento inflamatorio. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* [Internet]. 2018;27(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84923>
15. García Cavero R. Compuestos antioxidantes en los alimentos de origen vegetal y su importancia en las dietas anti envejecimiento. *Revisión bibliográfica*. [Aragón, España]: Universidad de Zaragoza; 2021.
16. Jovani Casano C. Nutrición, gasto energético, estrés oxidativo y factores neurotróficos en el escolar y adolescente deportista [Internet]. [Valencia, España]: Universidad de Valencia; 2014. Disponible en: <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/35904/TESIS%20DOCTORAL.pdf?sequence=1>
17. Coronado H M, Vega y León S, Gutiérrez T R, Vázquez F M, Radilla C V. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2015;42(2):206–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182015000200014>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto. Además, se deberá hacer referencia a las fortalezas y debilidades de los estudios así como a la existencia o no de conflictos de intereses.