

Envejecimiento, radicales libres y antioxidantes

Aging, free radicals and antioxidants

 Eduardo Menéndez-Álvarez¹

 Edmme Baguer²

edmenendezalvarez@gmail.com 

1.- Universidad Le Cordon Bleu. Lima, Perú

2.- Lima, Perú

Recibido: 28/07/2024

Revisado: 11/09/2024

Aceptado: 04/12/2024

Publicado: 10/01/2025

RESUMEN

En el artículo se examina el envejecimiento como un proceso biológico multifactorial, intrínseco y progresivo, vinculado a múltiples teorías complementarias. Se destaca el rol central de las especies reactivas de oxígeno (ROS), particularmente los radicales libres, como agentes prooxidantes que generan daño molecular acumulativo en lípidos, proteínas y ADN, promoviendo disfunción celular y organular. La teoría del estrés oxidativo, propuesta por Denham Harman, sugiere que el desequilibrio entre prooxidantes y antioxidantes conduce a la peroxidación lipídica, mutaciones somáticas y senescencia celular. Aunque se han investigado estrategias terapéuticas basadas en antioxidantes endógenos y exógenos (enzimáticos y no enzimáticos), los resultados in vivo sobre longevidad y prevención de enfermedades asociadas han sido inconsistentes, posiblemente debido a la baja biodisponibilidad y efectos pleiotrópicos. Se revisan teorías genéticas como la del “reloj biológico”, junto con la contribución mitocondrial al envejecimiento a través de la disfunción en la cadena de transporte de electrones y acumulación de daño en el ADNmt. El trabajo resalta la necesidad de un enfoque integrador que vincule modelos genéticos, moleculares y ambientales, así como la urgencia de establecer políticas de salud pública basadas en evidencia para abordar el aumento en la población adulta mayor.

Palabras clave: Daño celular, estrés oxidativo, homeostasis, longevidad, peroxidación lipídica.

ABSTRACT

The article presents aging as a multifactorial, progressive biological process shaped by intersecting theories, with special focus on oxidative stress and free radical involvement. The Free Radical Theory of Aging posits that reactive oxygen species (ROS), produced both endogenously and via environmental exposures, induce cumulative molecular damage to lipids, proteins, and DNA impacting cellular and tissue integrity. This oxidative stress contributes to age-related degenerative diseases such as cancer and Alzheimer's. Although antioxidants (both endogenous enzymes and exogenous dietary compounds)



offer protective mechanisms against ROS, empirical evidence on their efficacy in extending lifespan remains inconclusive, largely due to bioavailability challenges and systemic complexity. The article also addresses mitochondrial dysfunction and genomic instability especially mitochondrial DNA mutations as key contributors to aging, proposing a dynamic interaction between genetic regulation, oxidative insults, and physiological decline. Experimental findings from animal models suggest associations between oxidative damage and aging phenotypes, though not always consistent across species. The authors advocate for a comprehensive approach that integrates molecular, genetic, and environmental perspectives, urging evidence based public health strategies to manage the rising aging population. In sum, aging is characterized as a heterogeneous, irreversible process not reducible to a single cause but rather to a complex network of biological mechanisms.

Keywords: Cellular damage, oxidative stress, homeostasis, longevity, lipid peroxidation.

INTRODUCCIÓN

Al referirse a la vejez, se aborda un tema controversial en la actualidad, no solo por lo que significa al no tener una única explicación del proceso y sino porque el número de adultos mayores aumenta cada año, lo que plantea un reto por lo que implican sus tratamientos en el orden social y económico. Ante estas realidades e influenciado por ellas, se plantea el debate centrado en si es considerada la vejez como una enfermedad o no, debate que se ha avivado por la propuesta de la Organización Mundial de Salud (OMS) de actualizar del Manual de Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-11), donde se propone sin convocar a expertos gerontólogos, que a partir del 2022. en el capítulo, correspondiente a “Síntomas, signos y hallazgos clínicos”, se reemplace la senilidad y términos relacionados que en el figuraban y que aludían a patologías, por el término “vejez” lo que sugiere algún interés para destacar la patología en el envejecimiento y el manejo de tratamientos y medicaciones.

Resulta importante y útil para muchos profesionales de la salud, estar actualizado en las diferentes corrientes y teorías que abordan el proceso de envejecimiento desde varios puntos de vista, cada uno con sus lógicas (Teoría de los radicales libres, Teoría de la Acumulación de mutaciones, Teoría del Desgaste, Teoría del Soma - desechable, Teoría de la Oxidación-Inflamación, Teoría del Telómero, Teoría Inmunológica, Teoría de la Mitocondria entre otras) en aras de entender este proceso multifactorial, para influir en la calidad de vida de los adultos mayores a partir, en ocasiones de los numerosos cuestionamientos relacionados con el bienestar físico y social (Bloom y Zucker, 2023) al ritmo que están envejeciendo las poblaciones, cada vez es más necesario plantearse políticas de salud enfocadas en la prevención de enfermedades de carácter crónico como la diabetes, obesidad, depresión, entre otras y todo lo que se proponga, debe estar bajo el marco normativo de cada nación que avale las correctas políticas públicas sostenidas en la evidencia científica.

La teoría de los radicales libres cobra mayor importancia cada día para entender el envejecimiento ya que se refiere y propone acerca del daño acumulativo que generan las especies reactivas de oxígeno (ROS) y que deterioran poco a poco en el tiempo a las células y tejidos del cuerpo, provocando el llamado estrés oxidativo, que se ha asociado con enfermedades como el cáncer y el Alzheimer. Junto a las otras teorías, la suma de las reacciones perjudiciales de los radicales libres que ocurren continuamente en las células y tejidos, se responsabilizan con el proceso de envejecimiento o contribuye de forma importante al mismo (Wickens, 2001).

DESARROLLO

La vejez no será considerada como una enfermedad, por los autores, aun cuando en los ancianos aparecen discapacidades asociadas con las pérdidas de la reserva orgánica y cambios característicos que van a aparecer en diferentes momentos y con diferentes intensidades dependiendo de la variación individual que está relacionada con el tipo de vida previo, sus predisposiciones a algún padecimiento, y que muchas veces se acompaña con enfermedades crónicas que van apareciendo desde la adultez y que de manera acumulativa llegan a la persona mayor (diabetes, reuma, artritis, padecimientos cardíacos entre otros), que será paciente clínico de acuerdo al padecimiento que tenga, independiente de los cambios anatómicos y fisiológicos que se manifiesten, una vez que aumenta la susceptibilidad para enfermar ante el sometimiento de estímulos de baja intensidad, es importante tener en cuenta que anatomía y fisiología deben ser tenidas en cuenta como un par de disciplinas que van condicionándose la una a la otra

(Ribera-Casado y García, 2021 y Miralles *et al.*, 2022).

Existe una relación de cambios paulatinos a partir de los 55 años que a edades más jóvenes pudieran ser consideradas como enfermedades, pero que en estas edades están relacionados con el propio proceso de envejecimiento, así se tiene:

- Cambios en la elasticidad y apariencia de la piel.
- Cambios en la postura y la forma de caminar.
- Debilitamiento de la función pulmonar.
- Debilitamiento de los mecanismos inmunológicos.
- Disminución de la estatura.
- Disminución de la frecuencia cardíaca.
- Disminución de la fuerza muscular.
- Disminución de la memoria.
- Disminución de las funciones sensoriales (auditiva, táctil, sabor, olfato y visual).
- Endurecimiento de paredes arteriales.
- Osteoporosis.
- Pérdida de la adaptación al frío y al calor.
- Reducción de la motilidad intestinal.
- Reducción del agua corporal.

Entre otras (Esmeraldas *et al.*, 2019 y Bonnet-Zamponi, 2016).

Hay varios enfoques desde el punto de vista biológico de la vejez, Davies en 1992, planteó que el envejecimiento biológico se manifiesta como una disminución progresiva en la capacidad del

organismo para conservar la homeostasis frente a situaciones de estrés fisiológico. Esta falla funcional se relaciona con una disminución de la viabilidad celular y una mayor susceptibilidad del individuo. Con una visión bio-médica, Johnson en 1999 definió como proceso de envejecimiento, al estado en el que se conjugan la probabilidad de morir, que aumenta con el paso del tiempo, y la edad del organismo, con la ocurrencia de cambios fenotípicos en todos los individuos.

Estos planteamientos han resultado útiles para diferenciar al proceso de envejecimiento de aquellas enfermedades asociadas al envejecimiento (Hoyl, 2016). En lo que sí concuerdan ambos puntos de vista es que el envejecimiento es universal, continuo e irreversible, Intrínseco, heterogéneo y letal, teniendo en cuenta que: afecta a todos los seres vivos sin distinción de manera continua sin pausas y se manifiesta de manera diferente en cada ser, otorgándole cierta “exclusividad” a cada individuo, ocurriendo a nivel molecular, celular, de tejido y de órgano.

El proceso del envejecimiento ha sido y es estudiado por muchos grupos de investigación y con diferentes “ópticas”, todos explicando un proceso que tiene una casuística multifactorial si se quiere ser más racional y acertado (Alvarado y Salazar, 2014, Piña *et al.*, 2022 y Rodríguez *et al.*, 2012). Existen teorías, modelos y propuestas, que aportan conocimientos al envejecimiento, pero ninguna por sí puede explicar el proceso, lo que sugiere tenerlas en cuenta y relacionarlas unas como complemento de otras.

Un enfoque interesante es el genético, que tiene diferentes vertientes como: La regulación génica referida al desequilibrio de factores involucrados en el

desarrollo y la reproducción del organismo (Gladyshev, 2015). Las modificaciones en la expresión génica, causadas posiblemente por el metabolismo (Cutler, 1991). La inestabilidad genómica ocasionada por cambios en el ADN (Slagboom, 1989). En resumen, que la edad está determinada por factores genéticos y que hay un “reloj interno” que determina la longevidad (Goldstein y Cassidy, 2010). Hay otra teoría que se refiere a la acumulación de daños celulares por largos períodos de tiempo que no pueden ser reparados por el debilitamiento del sistema de reparación del ADN, por lo que las mutaciones se acumularan en la mitocondria y el núcleo, que más tarde originan proteínas anormales (Avendaño-Monsalve *et al.*, 2024).

Radicales libres

El envejecimiento en sí, es un proceso multifactorial, que, dada su complejidad, ha generado diferentes teorías relacionadas con: la estocástica, la acumulación de productos de desecho, las mutaciones somáticas, catástrofe en la homeostasis, la inmunología, la capacidad replicativa finita de las células, el desarrollo, la genética, hasta la de los radicales libres (Quintero *et al.*, 2024). Algunas más discutidas que otras en la actualidad, lo que indica que el envejecimiento, no se debe explicar con solo una de las teorías planteadas, por demás, cada una en un momento diferente. Aunque sí se puede vislumbrar que la teoría genética tiene mucho peso al estar involucrados muchos genes y mutaciones en el proceso, que está presente a todos los niveles. Cada vez más se estudian los temas de los radicales libres relacionados la vejez y enfermedades degenerativas (Yang *et al.*, 2024).

La relación entre las teorías que permiten identificar el cúmulo de daños

a partir de mutaciones, acumulación de desechos metabólicos, explica como en el tiempo se van sumando daños irreparables, que llegan a estar presentes en el ADN nuclear y mitocondrial que pueden llegar a sintetizar proteínas anormales (Zorrilla, 2002). Una explicación válida a estos errores en los mecanismos de reparación y mutaciones acumulados, está relacionada con los radicales libres originados cuando el oxígeno se convierte en energía en exceso, desbalanceando la producción de oxidantes y de antioxidantes que se conoce como estrés oxidativo, que incluso pueden generar muerte a nivel celular al reaccionar con otros compuestos presentes en las células (Quintanar y Calderón, 2009 y González, 1995).

Los estudios sobre los radicales libres, que, igual que en otras teorías, valoran la presencia de mutaciones y daños a nivel molecular que no han sido reparados y que se han originado en el proceso de obtener energía a partir del oxígeno, lo que forma radicales libres. Estos radicales en rangos normales, ayudan a eliminar toxinas, pero en caso de super- producirse o acumularse, resultan dañinos, pudiendo causar hasta la muerte celular (estrés oxidativo) (Korovesis *et al.*, 2023 y Hong *et al.*, 2024). Los radicales libres tienen la capacidad de combinarse con moléculas de ADN incluso proteínas a las que desactivan, siendo esta parte de su participación en el proceso de envejecimiento (González, 1995).

A nivel celular, el envejecimiento también es considerado como resultado de la programación genética en el desarrollo y maduración de las células, controlados a nivel de ADN y ARN que al mismo tiempo son blanco de los radicales libres, que pueden intervenir en la célula y por ende en el correcto funcionamiento de

algún órgano (Hayflick, 1983.), referido a estos últimos, no en todos es posible reemplazar las células que mueren, por lo que disminuyen en cantidad y esto altera el correcto funcionamiento del órgano. La aparición de aldeídos como resultado de la oxidación, anclados al colágeno, generan pérdida de flexibilidad en los tejidos y alteraciones en el intercambio de sustancias entre células en el que el colágeno juega un papel fundamental.

¿Que son los radicales libres?

Los radicales libres son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado, por lo que son altamente reactivos, al tratar de captar un electrón de otros átomos con el fin de alcanzar su estabilidad, cuando esto ocurre se conoce como reducción, y la molécula estable que perdió el electrón (oxidación) pasa a ser un nuevo radical libre que repetirá el proceso de captación del electrón y de esta manera se inicia una reacción en cadena que al carecer de receptores específicos, ocurren y dañan a cualquier célula o tejido (Čolak, 2008 y Venereo y Justo, 2002) Estas transferencias de electrones ocurren mediadas por iones metálicos sin la participación de enzimas. Diversos estudios plantean que los radicales libres también pueden generarse a partir de hábitos de fumar, de la contaminación ambiental, exposición a radiaciones, consumo indiscriminado de medicamentos entre otros (Finkel y Holbrook, 2000).

¿Desde cuándo los radicales libres?

En 1900 fueron descritos los radicales libres por Gomberg, al observar la descomposición del hexa-feniletano dentro de dos radicales trifenilmetil. Años más tarde, Paneth y Hofeditz publicaron la descomposición del plomo-tetrametil en radicales libres. En 1954 Gerschman

expuso que los radicales anión superóxido (O_2^-) y el radical hidroxilo (OH) eran responsables del mecanismo molecular de la toxicidad del oxígeno y la radiación, y en 1956 Denham Harman tras acumular información, planteó la teoría que involucra a los radicales libres en el envejecimiento, junto a predeterminaciones genéticas y medio ambientales (Hernández y McCord, 2007 y Maldonado *et al.*, 2010).

La segunda era de los radicales libres comenzó con el descubrimiento de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en 1969 por McCord y Fridovich, que abrió las puertas a varias hipótesis relacionadas con el efecto antioxidante de los radicales libres en las células, sus estructuras y productos.

La tercera era de los radicales libres se ubica 10 años después, cuando se exponen evidencias de efectos biológicos importantes con la activación de la guanilato ciclasa (GC) por el derivado OH del anión superóxido O_2^- (Bergendi *et al.*, 1999). En 1985 se planteó el concepto de estrés oxidativo y a partir de aquí, se ha abierto un campo de estudio relacionado con su participación en diferentes patologías, así como su participación en eventos benéficos para la salud (Maldonado, 2010 y Mittal y Murad, 1977).

A nivel molecular los radicales libres son considerados agentes oxidantes al tener en su estructura uno o más electrones no apareados o libres lo que los convierte en muy reactivos al tratar de lograr su estabilidad electroquímica apareándose a un electrón de una molécula estable, de manera que el lograrlo, la molécula dadora del electrón pasa a ser un radical libre al quedar con un electrón desapareado que buscará aparearse, iniciándose así una dañina reacción en cadenas de radicales libres en fracciones

de segundos, se les considera relacionados con el envejecimiento y daño celular, al reaccionar con estructuras celulares, y con los ácidos grasos insaturados de las membranas fosfolipídicas, las proteínas y el ADN, modificándolos y en consecuencia alterando sus funciones, lo que puede explicar el inicio de algunas patologías como pudiera ser el cáncer (Gutteridge y Halliwell, 1999 y Okamoto *et al.*, 1996). En ocasiones, los radicales libres son considerados como parte de los mecanismos de defensa frente a infecciones bacterianas y de virus. (Finkel y Holbrook, 2000). Su origen puede ser a partir del metabolismo humano, pero también de contaminantes ambientales ya sean atmosféricos, acuáticos, del suelo, radiaciones, consumo de alcohol, tabaco, drogas entre otros (Llancari y Matos, 2011).

La suma de las reacciones perjudiciales de los radicales libres que ocurren continuamente en las células y tejidos constituyen en sí el proceso de envejecimiento o contribuye de forma importante al mismo. Esta fue la interpretación de Denham Harman sobre cómo se produce el envejecimiento, acompañado de procesos degenerativos como el cáncer y la inmunosuficiencia (Johnson *et al.*, 1886), que se suma a su “Teoría del reloj del envejecimiento” justificada por la desorganización de las mitocondrias que producen los radicales libres (Miquel, 2005).

La cadena respiratoria mitocondrial (o cadena de transporte de electrones, CTE) es la principal fuente celular de especies reactivas de oxígeno (ROS), como el superóxido, que podría ser convertido en H_2O_2 por las superóxido dismutasas (SOD), esta última genera radicales hidroxilos (OH) altamente dañinos a través de la

reacción de Fenton en presencia de metales de transición como el hierro o el cobre (Collin, 2019). Los efectos perjudiciales de estos radicales se deben básicamente a su falta de carga y su pequeño tamaño, lo que le permite moverse entre las estructuras celulares dañando proteínas y lípidos de membrana causando la peroxidación lipídica y roturas del ADN.

Un elemento experimental clave para el daño acumulativo del ADNmt como causa del envejecimiento se generó, a partir de ratones knockin homocigotos que expresaron una versión deficiente en corrección de errores de PolgA, la subunidad catalítica de la polimerasa del ADNmt. Los ratones presentaron un aumento en las mutaciones somáticas del ADNmt, una menor esperanza de vida y la aparición prematura de fenotipos relacionados con el envejecimiento (Pinto y Moraes, 2015). En consonancia con estos resultados, se observó una correlación inversa entre el grado de daño oxidativo del ADNmt en varias especies de mamíferos y su esperanza de vida máxima. Si bien esta teoría es lógica y muy popular, probablemente debido a la aparente facilidad de intervención con antioxidantes, estudios más recientes han cuestionado estas perspectivas simplistas de una relación directa entre las ROS, el daño oxidativo y el envejecimiento (Cui *et al.*, 2011). también existen resultados que discrepan, lo que genera inquietudes sobre el tema en diversas formas y especies. En primer lugar, la sobreexpresión o la eliminación de genes antioxidantes no siempre produjo los resultados esperados. Ejemplo: La sobreexpresión transgénica de Cu/ZnSOD en ratones (76) y *C. elegans* no aumentó la esperanza de vida (Pérez *et al.*, 2009). Por otro lado, los gusanos que carecen por completo de actividad

de SOD tienen una esperanza de vida normal (Labunsky y Gladyshev, 2013). Los ratones homocigotos deficientes para la Cu/ZnSOD citoplasmática acumulan daño oxidativo masivo y presentan una esperanza de vida reducida, lo que podría deberse al aumento de la sarcopenia y la incidencia de cáncer en etapas avanzadas de la vida (Ligibel *et al.*, 2020).

Antioxidantes, su roll

La homeostasis de manera general, permite al cuerpo mantener el equilibrio funcional a corto, mediano y largo plazo a través de diferentes mecanismos. En el caso de la oxidación, hay diferentes mecanismos en función de los diferentes tipos de radicales libres y de los diferentes sitios donde actúan (Avello y Suwalsky, 2006).

Cuando se refieren a los antioxidantes, es a sustancias presentes en bajas concentraciones si se tiene en cuenta la cantidad de sustratos posibles de oxidar, y que constituyen un sistema de protección-defensa que inhiben o retrasan a niveles importantes las reacciones de oxidación al interactuar con los radicales libres del O₂ sacrificando su estructura en aras de evitar las dañinas alteraciones en moléculas -lípidos, proteínas, ADN entre otros que alterarían procesos y funciones previamente establecidas a células, colaborando con el equilibrio necesario entre oxidantes y antioxidantes a favor de los últimos.

Los antioxidantes se clasifican atendiendo a diferentes parámetros según el interés de los investigadores, en dependencia de su origen, se clasifican en: antioxidantes endógenos, los producidos por el cuerpo humano como defensa para controlar la formación excesiva de radicales libres, y en antioxidantes exógenos, los

que se toman desde el exterior en la dieta, pudiendo ser naturales a partir de la ingesta de frutas, verduras y carnes y sintéticos (Mironczuk- Chodakowska *et al.*, 2018). Los antioxidantes exógenos se “consumen”, al oxidarse cuando neutralizan al radical libre, por lo que deben ser “repuestos” constantemente a través de la dieta.

En la actualidad, se está estudiando intensamente, la actividad antioxidante y la capacidad de eliminación de radicales libres en plantas con actividad medicinal reconocida, estos estudios, sobre la base de la preferencia de productos naturales a los sintéticos (Warjeet, 2012). En plantas se han descrito y usado compuestos fenólicos, flavonoides, vitaminas C y E, carotenoides entre otros, de conocida actividad medicinal y ahora antioxidante (Aluyor y Oboh, 2014). Los compuestos derivados de plantas poseen una actividad antioxidante bien conocida y establecida. No pueden dejar de mencionarse, los microorganismos como eficientes productores de metabolitos con potencial antioxidante específico (Singh *et al.*, 2019) reconocido por su eficacia frente a infecciones fúngicas y bacterianas como las tetraciclinas, anfotericina, penicilinas, eritromicinas, estreptomicina y vancomicina, frente al cáncer la daunorrubicina, bleomicina, mitomicina, y doxorrubicina, en rechazo de trasplantes la rapamicina y la ciclosporina y en el control de colesterol la mevastatina y la lovastatina (Demain, 2014).

Hasta el momento, el consumo de antioxidantes, no han resultado en beneficios importantes relacionados con la longevidad in vivo, lo que puede deberse a la baja biodisponibilidad si se tienen en cuenta los resultados más optimistas se referían a experimentos in vitro (Bjelakovic *et al.*, 2007, Biesalski *et al.*, 2010 y Baguer

y Menéndez-Álvarez, 2024) con dosis considerablemente mayores a las realmente posibles de consumir lo que no refleja en ningún caso evidencia de su efectividad en seres vivos, en los que se han aplicado altas dosis de antioxidante con algunos resultados desalentadores, sugiriendo no solo que hay que tener en cuenta la biodisponibilidad sino también otros factores no siempre considerados, ejemplo, la muy recurrida suplementación con vitamina C del Dr. Pauling (Pauling, 1971), incluso a bajas concentraciones puede tener un efecto oxidante en presencia de metales de transición, como el hierro (Bast *et al.*, 1991).

PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

Se ha planteado que un blanco importante de los radicales libres, por lo que implica, son las membranas celulares, que estructuralmente tienen lípidos y proteínas encargados de la permeabilidad selectiva al interior de las células y las interacciones con otras células. Esta estructura es rica en ácidos grasos poliinsaturados y esto genera que ante la presencia de radicales libres se extraiga un átomo de Hidrogeno (H) originando un radical lipídico que reaccionará con el oxígeno que pasa a radical lipídico peroxilo, que se propaga originando una reacción en cadena a partir de los ácidos grasos presentes provocando la peroxidación lipídica a partir de esta cadena de reacción oxidativas que se origina (Kim *et al.*, 2012). Un indicador de la peroxidación lipídica es la cantidad de malondialdehído obtenido, que es estable y que además en altos niveles se le relaciona con enfermedades como las afecciones cardiovasculares, el cáncer y trastornos neurodegenerativos. De

igual manera, se le usa como marcador en terapias antioxidantes, indicando su disminución, un tratamiento eficaz (Goodsell, 2004). Existen evidencias de la implicación de mecanismos de estrés oxidativo en la enfermedad de Parkinson (Avello y Suwalsky, 2006). Este daño a nivel de membrana es posible evitarlo a partir de complejos estables conformados por los antioxidantes (Halliwell, 1990). Al igual que con los ácidos grasos, los radicales libres pueden interactuar con las proteínas oxidándolas, cuando ocurre esto, las cadenas peptídicas se fragmentan, perdiendo actividad enzimática y degradando proteínas estructurales, lo que conduce a la disfunción y muerte celular (Chrzyszcz *et al.*, 2021 y Rani *et al.*, 2021).

CONCLUSIONES

El envejecimiento, es debido a varios factores que están involucrados en varias teorías que desvelan que: no existe una única explicación, lo que hace ganar en complejidad al proceso.

La producción constante de radicales libres constituye un proceso fisiológico con implicaciones importantes en la senescencia celular y la oncogénesis. No obstante, deben considerarse otras teorías y procesos moleculares, particularmente aquellas asociadas con la señalización mitocondrial.

Los antioxidantes están cobrando más notoriedad cada día en el campo de las investigaciones asociadas a diversas patologías y al envejecimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aluyor, E. O., y Oboh, I. O. (2014). Encyclopedia of Food Microbiology. (Second Edition) *Traditional Preservatives – Vegetable Oils* Pages 137-140
- Alvarado, A. M., y Salazar, Á. M. (2014). Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*, 25(2), 57-62. <https://dx.doi.org/10.4321/S1134-928X2014000200002>
- Avello, M., y Suwalsky, M. (2006). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea*, (494), 161-172. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-04622006000200010>
- Avendaño-Monsalve, M. C., Ponce-Rojas, J. C., y Funes, S. (2021). Viaje al centro de la mitocondria: importación de proteínas, sus alteraciones y enfermedades relacionadas. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 24, e370. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2021.370>
- Baguer, E. A., y Menéndez-Álvarez, E. (2024). El Mango (*Mangifera indica* L.) como modelo de estudios de los flavonoides. *Revista De Investigaciones De La Universidad Le Cordon Bleu*, 11(2), 76-86. <https://doi.org/10.36955/RIULCB.2024v11n2.007>
- Bast, A., Haenen, G. R., & Doelman, C. J. (1991). Oxidants and antioxidants: State of the art. *American Journal of Medicine* (91) :2S–13S. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90278-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90278-6)

- Biesalski, H. K., Grune, T., Tinz, J., Zöllner, I., & Blumberg, J. B. (2010). Reexamination of a Meta-Analysis of the Effect of Antioxidant Supplementation on Mortality and Health in Randomized Trials. *Nutrients*, 2(9), 929-949. <https://doi.org/10.3390/nu2090929>
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., Simonetti, R. G., & Gluud, C. (2007). Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Journal of American Medical Association*, 297(8), 842–857. <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.842>
- Bloom, E., y Zucker, L. (2023). El envejecimiento de la población es la principal tendencia demográfica a nivel mundial; la pandemia puede enseñarnos a prepararnos para ella. *Finanza y Desarrollo*. <https://www.imf.org/es/Publications/fandd/issues/SeriesAnalytical-Series/aging-is-the-real-population-bomb-bloom-zucker>
- Bonnet-Zamponi, L. (2016). Drug-related readmissions to medical units of older adults discharged from acute geriatric units: results of the optimization of medication in AGEd multicenter randomi. *Journal of American Geriatric Society*, 61(1), 113-21. <https://doi.org/10.1111/jgs.12037>
- Collin, F. (2019). Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2407. <https://doi.org/10.3390/ijms20102407>
- Cui, H., Kong, Y., Zhang, H., (2012). Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging, *Journal of Signal Transduction*, 2012(1), 646354. <https://doi.org/10.1155/2012/646354>
- Cutler, R. (1991). Recent progress in testing the longevity determinate and dedifferentiation hypothesis of aging. *Archives of gerontology and geriatrics*, 12(2).75-98 [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(91\)90021-H](https://doi.org/10.1016/0167-4943(91)90021-H)
- Chrzęszcz, M., Krzemińska, B., Celiński, R., & Szewczyk, K. (2021). Phenolic Composition and Antioxidant Activity of Plants Belonging to the Cephalaria (*Caprifoliaceae*) Genus. *Plants*, 10(5), 952. <https://doi.org/10.3390/plants10050952>
- Demain, A. L. (2014). Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 41(1) 185–201. <https://doi.org/10.1007/s10295-013-1325-z>
- Esmeraldas, E., Falcones, M., Vásquez, M., y Solórzano, J. (2019). El envejecimiento del adulto mayor y sus principales características. *Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*, 3(1) 58-74 <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6788154>
- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
- Gladyshev, P. (2015). Thermodynamics of aging and heredity. *Natural Science*, 7(5) <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1482869>

- Goldstein, J., y Cassidy, T. (2010). How slowing senescence changes life expectancy. MPIDR Working paper WP 2010-006. Max Planck Institute for Demographic Research. <https://citeseerx.ist.psu.edu/>
- González, R. (1995). Rehabilitación médica de ancianos: fisiología del envejecimiento. Masson, 1-5 http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2007000200005&lng=es&tlng=es
- Goodsell, D. S. (2004). Lecciones de la Naturaleza. John Wiley & Sons, Inc.; Hoboken, Bionanomedicina en acción.
- Gutteridge, J. y Halliwell, B. (1999). Reactive oxygen species in biological systems, pp. 189-218, D.L. Gilbert and C.A. Colton, eds.
- Halliwell, B. (1990). How to Characterize a Biological Antioxidant. *Free Radical Research Communications*, 9(1), 1–32. <https://doi.org/10.3109/10715769009148569>
- Hayflick, L. (1983). Theories of ageing. *Fundamentals of Geriatric Medicine*: Raven:43-50.
- Hernández, D., y Ligibel, J. A., Schmitz, K. H., & Berger, N. A. (2020). Sarcopenia in aging, obesity, and cancer. *Translational cancer research*, 9(9), 5760–5771. <https://doi.org/10.21037/tcr-2019-eaoc-05>
- Hong, Y., Boiti, A., Vallone, D., y Foulkes, N. S. (2024). Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress: Transcriptional Regulation and Evolution. *Antioxidants*, 13(3), 312. <https://doi.org/10.3390/antiox13030312>
- Hoyl, T. (2016). Teorías actuales de envejecimiento. *Revista De Ciencias Médicas*, 32(2), 33–38. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v32i2.258>
- Korovesis, D., Rubio-Tomás, T., & Tavernarakis, N. (2023). Oxidative Stress in Age-Related Neurodegenerative Diseases: An Overview of Recent Tools and Findings. *Antioxidants*, 12(1), 131. <https://doi.org/10.3390/antiox12010131>
- Labunskyy, V. M., & Gladyshev, V. N. (2013). Role of reactive oxygen species-mediated signaling in aging. *Antioxidants & redox signaling*, 19(12), 1362–1372. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4891>
- Ligibel, J. A., Schmitz, K. H., & Berger, N. A. (2020). Sarcopenia in aging, obesity, and cancer. *Translational cancer research*, 9(9), 5760–5771. <https://doi.org/10.21037/tcr-2019-eaoc-05>
- Llancari, A., y Matos, A. (2011). Valoración de los nutrientes y antioxidantes en la salud humana e industria alimentaria. I Congreso Nacional de Investigación. Perú, Lima, 2-4 noviembre, 2011).
- Maldonado, S. O., Jiménez, V. E., Guapillo, V. M., Ceballos, R.G., y Méndez, B. E. (2010). Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 10(2) <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=29254>

- McCord, J. (2007). Evolución y radicales libres. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*; 45(5). 477-484. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=14192>
- Miquel, J. (2006). Integración de teorías del envejecimiento. *Revista Española de Geriatria Gerontología*, 41(1), 55-63. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(06\)72923-7](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(06)72923-7)
- Miralles, M., Fusco, M., y Florentin, R. (2022). La vejez no es una enfermedad: críticas a la recategorización de la OMS postpandemia COVID-19, XXXVI Jornada de Investigación y XXVIII Encuentro regional. Secretaría de Investigaciones | FADU | UBA <https://repositorio.uca.edu.ar/bitstream/123456789/19026/1/vejez-no-es.pdf>
- Mironczuk-Chodakowska, I., Witkowska, A., & Zujko M (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body *Advances in Medical Science*; 63(1) :68–78. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>
- Mittal, C. K., & Murad, F. (1977). Activation of guanylate cyclase by superoxide dismutase and hydroxyl radical: a physiological regulator of guanosine 3',5'-monophosphate formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 74: 4360-64. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.10.4360>
- Okamoto, K., Toyokuni, S., Kim, W. J., Ogawa, O., Kakehi, Y., Arao, S., Hiai, H., & Yoshida, O. (1996). Overexpression of human mutT homologue gene messenger RNA in renal-cell carcinoma: evidence of persistent oxidative stress in cancer. *International Journal of Cancer*, 65(4), 437–441. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960208\)65:4<437::AID-IJC7>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19960208)65:4<437::AID-IJC7>3.0.CO;2-Y)
- Pauling, L. (1971). Vitamin C and Common Cold. *Journal of American Medical Association*, 216(2), 332. <https://doi.org/10.1001/jama.1971.03180280086025>
- Pérez, V. I., Bokov, A., Van Remmen, H., Mele, J., Ran, Q., Ikeno, Y., & Richardson, A. (2009). Is the oxidative stress theory of aging dead?. *Biochimica et biophysica acta*, 1790(10), 1005–1014. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.06.003>
- Pinto, M., & Moraes, C. T. (2015). Mechanisms linking mtDNA damage and aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 85 250-258. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.005>
- Piña, M., Olivo, V., Martínez, C., Poblete, M., y Guerra, V. (2022). Envejecimiento, calidad de vida y salud. Desafíos para los roles sociales de las personas mayores. *Rumbos TS*, 17(28), 7-27. <https://dx.doi.org/10.51188/rtrs.num28.642>
- Quintanar, M., y Calderón, J. (2009). La capacidad antioxidante total. Bases y Aplicaciones. *Revista de Educación de Bioquímica*, 28(3):89-101. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=37157>
- Quintero, F., Garraza, M., Navazo, B., y Cesani, M. (2024). Teorías del envejecimiento biológico: una revisión. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 59 (6) 101530 <https://doi.org/10.1016/j.regg.2024.101530>

- Rani, A., Saini, K. C., Bast, F., Mehariya, S., Bhatia, S. K., Lavecchia, R., & Zuorro A. (2021). Microorganisms: A Potential Source of Bioactive Molecules for Antioxidant Applications. *Molecules*, 26(4), 1142. <https://doi.org/10.3390/molecules26041142>
- Ribera-Casado, J. M., y García, J. (2021). La vejez no es una enfermedad. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 56(5), 257-258, <https://doi.org/10.1016/j.regg.2021.07.002>.
- Rodríguez, V., Rodríguez L., Sancho, M., Díaz, R., (2012). Envejecimiento. La investigación en España y Europa. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 47(4), 174-179. <https://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2012.02.005>
- Singh, B. P., Rateb, M. E., Rodriguez-Couto, S., Polizeli, M. L., y Li, W.J. (2019). Editorial: Microbial Secondary Metabolites: Recent Developments and Technological Challenges. *Frontiers in Microbiology*;10, 914. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00914>
- Slagboom, P., & Vijg, J. (1989). Genetic instability and aging: theories, facts, and future perspectives. *Genome*, 31(1), 373-85. <https://doi.org/10.1139/g89-057>
- Venereo, J. R. (2002). Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 31(2), 26-133. <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=5753>
- Warjeet, S. L. (2012). Natural Antioxidants (NAO) of Plants Acting as Scavengers of Free Radicals. Editor: Atta-ur-Rahman, *Studies in Natural Products Chemistry*, 37. 259-275 <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59514-0.00009-2>
- Wickens, A. P. (2001). Ageing and the free radical theory. *Respiration physiology*, 128(3), 379–391. [https://doi.org/10.1016/s0034-5687\(01\)00313-9](https://doi.org/10.1016/s0034-5687(01)00313-9)
- Yang, J., Luo, J., Tian, X., Zhao, Y., Li, Y., & Wu, X. (2024). Progress in Understanding Oxidative Stress, Aging, and Aging-Related Diseases. *Antioxidants*, 13(4), 394. <https://doi.org/10.3390/antiox13040394>
- Zorrilla, E. (2002). El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(3), 178-185. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000300006

Declaración de roles de autores

- Menéndez-Álvarez, Eduardo: Conceptualización; metodología; escritura.
- Baguer, Edmme: Escritura, revisión y edición.

Financiamiento de la investigación/ Agradecimientos

Los autores agradecen al Centro de investigaciones de la Universidad Le Cordon Bleu por las revisiones y recomendaciones oportunas.