



ENVEJECIMIENTO, SALUD Y ENFERMEDAD

CIENCIAS BÁSICAS

textosuniversitarios

Fernando Jaramillo Juárez
Ana Rosa Rincón Sánchez
Miguel Arturo Reyes Romero
Compiladores


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ENVEJECIMIENTO, SALUD Y ENFERMEDAD

ENVEJECIMIENTO, SALUD Y ENFERMEDAD

Fernando Jaramillo Juárez
Ana Rosa Rincón Sánchez
Miguel Arturo Reyes Romero
Compiladores



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ENVEJECIMIENTO, SALUD Y ENFERMEDAD

Primera edición 2024 (versión electrónica)

D.R. © Universidad Autónoma de Aguascalientes
Av. Universidad No. 940
Ciudad Universitaria
C.P. 20100, Aguascalientes, Ags.

D.R. © Fernando Jaramillo Juárez
Ana Rosa Rincón Sánchez
Miguel Arturo Reyes Romero
Compiladores

Ma. del Carmen Terrones Saldívar
Ana Rosa Rincón Sánchez
Nory Omayra Dávalos Rodríguez
Sergio Alberto Ramírez García
Jorge Alberto Burciaga Nava
Miguel Arturo Reyes Romero
Fernando Jaramillo Juárez
Alejandro Rosas Cabral

Ana Cecilia Valdivia Martínez
Arturo Gerardo Valdivia Flores
Elvia E. Patricia Herrera Gutiérrez
Catalina E. Flores Maldonado
Juan Manuel Gallardo Montoya
Fernando Jaramillo Juárez
Raúl Ortiz Martínez
Ma Luisa Rodríguez Vázquez

ISBN 978-607-8972-92-0

Hecho en México / *Made in Mexico*



editorial.uaa.mx



libros.uaa.mx



revistas.uaa.mx



libreriavirtual.uaa.mx

Los autores agradecen a la Universidad Autónoma de Aguascalientes el apoyo para la publicación de este libro, a través de su Departamento Editorial.

Índice

- 11 **Prólogo**
- 13 CAPÍTULO 1
Aspectos generales del envejecimiento
Ma. del Carmen Terrones Saldívar
- 27 CAPÍTULO 2
Telómeros, longevidad y envejecimiento
Ana Rosa Rincón Sánchez
Nory Omayra Dávalos Rodríguez
Sergio Alberto Ramírez García
- 67 CAPÍTULO 3
Envejecimiento y estrés oxidativo celular
Jorge Alberto Burciaga Nava
Miguel Arturo Reyes Romero
- 81 CAPÍTULO 4
Teorías del envejecimiento
Fernando Jaramillo Juárez
Alejandro Rosas Cabral
- 127 CAPÍTULO 5
Envejecimiento y enfermedad
Ana Cecilia Valdivia Martínez
Arturo Gerardo Valdivia Flores
- 145 CAPÍTULO 6
Envejecimiento y daño cognitivo
Elvia E. Patricia Herrera Gutiérrez

- 201 CAPÍTULO 7
Envejecimiento y antioxidantes celulares
Fernando Jaramillo Juárez
Raúl Ortiz Martínez
Ma Luisa Rodríguez Vázquez
- 263 CAPÍTULO 8
Envejecimiento y salud
Catalina E. Flores Maldonado
Juan Manuel Gallardo Montoya

PRÓLOGO

Conforme avanza la década, propuesta por las Naciones Unidas para el Envejecimiento Saludable (2012-2030), el conocimiento que permite aceptar nuevas oportunidades para un envejecimiento más saludable y con mejor calidad de vida progresa, y se distingue su interacción desde el plano biológico, psicológico, social y espiritual, lo cual también nos lleva a considerar que la gerontología no sólo se refiere a la etapa de la vejez y del adulto mayor, sino que va más allá en lo que ahora reconocemos como el ciclo de vida de las personas. Bajo este concepto, entonces nos estamos refiriendo al proceso envejecimiento. El envejecimiento es el conjunto de cambios que ocurren a lo largo de la vida (desde la concepción hasta la muerte) que se combina con el desarrollo y donde no todos esos cambios tienen que ser adversos. Por lo cual, este libro, *Envejecimiento, salud y enfermedad*, me parece, además de importante, muy trascendente para la difusión del conocimiento y su aplicación. ¡Es una contribución para el envejecimiento saludable!

El objetivo de esta edición es dar a conocer en lo particular los avances biológicos en la búsqueda de alternativas para prevenir, retardar o revertir los efectos adversos asociados al envejecimiento, especialmente va orientado a ser una herramienta útil que la población estudiosa de las ciencias de la salud, estudiantes, profesores o personas interesadas en esta área del conocimiento, con un atractivo profesional o de su propio envejecimiento y salud. Los autores de cada capítulo nos llevan de la mano hacia la comprensión del envejecimiento, la vejez y las enfermedades del adulto mayor.

La perspectiva desde la que se plantea el libro es evolutiva, estructurada en cuatro ejes temáticos: el primero incluye los aspectos generales del envejecimiento como proceso y tres trayectorias de vida exitosa, normal y patológica, a través de describir en forma concisa los cambios fisiológicos y fisiopatológicos; el segundo da énfasis al papel de la biología en la explicación de las teorías más relevantes del proceso de envejecimiento y realza las propuestas del estrés oxidativo y los telómeros; el tercero nos explica cómo el envejecimiento, a través de la vida con factores de riesgo y protectores,

hace que las personas sean más vulnerables a las enfermedades y, a su vez, contribuyen a acelerar el envejecimiento, ejemplo de ello, se muestra el deterioro cognitivo; y el cuarto da cuenta de los avances para un envejecimiento más saludable, particularmente una perspectiva de los antioxidantes celulares. Dado los avances científicos y los progresos sociales a partir de mediados del siglo pasado y con mayor énfasis en esta última década, el envejecimiento humano y de las poblaciones han despertado mayor interés, las personas viven más años y con mayor interés en una vida más saludable, exitosa y con bienestar social. Es así que en esta obra, para terminar, se cierra con el capítulo de Envejecimiento y salud.

Como lo mencioné anteriormente, este libro será de gran utilidad para los profesionales de ciencias de la salud y personas interesadas en su propio envejecimiento y su salud. Destaco que, sumado a la fortaleza de este libro, los recopiladores y autores son investigadores, docentes y clínicos reconocidos por su quehacer profesional. En la labor de planificar y desarrollar esta obra, debo resaltar su trabajo multidisciplinar en los capítulos y la contribución interinstituciones de universidades y centros de investigación reconocidos en el ámbito nacional e internacional. Envejecer es una contribución a través de la vida del conocimiento adquirido, la herencia genética, la capacidad vital, el compromiso del autocuidado y la interacción de nuestro ambiente social. Esta obra contribuye a aprender, crecer y tomar decisiones para envejecer saludablemente.

Dra. Elva Dolores Arias Merino
Docente-investigadora en envejecimiento y salud
ORCID: 0000-0003-4265-5489

ASPECTOS GENERALES DEL ENVEJECIMIENTO

1

Dra. Ma. del Carmen Terrones Saldívar
Centro de Ciencias Biomédicas-UAA

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un fenómeno presente a lo largo del ciclo vital, desde el inicio de la vida hasta que llega la muerte. Se acepta que es un proceso continuo, irreversible, individual, dinámico, multifactorial e inherente a todos los seres humanos (Alvarado García, 2014) que se manifiesta como un conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que tienen lugar paulatina y gradualmente como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos (Rico-Rosillo, 2018). En otra definición menciona que el envejecimiento es un proceso dinámico, gradual, natural e inevitable, en el que ocurren cambios a nivel biológico, corporal, psicológico y social, que repercuten en el estado funcional y físico de las personas, de forma heterogénea, progresiva y deletérea (Delgado Silveira, 2015; Viña 2007; Izquierdo Martínez, 2007). Mientras que Esmeraldas Vélez et al (2019) explican que es un deterioro funcional progresivo y generalizado que ocasiona una pérdida de la respuesta de adaptación a la agresión y un aumento de la vulnerabilidad del individuo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2015) considera que la vejez es la última etapa del ciclo vital. En México, incluye a la población mayor de 60 años, de acuerdo con la Ley de Derechos de las Personas Adultas Mayores, emitida el 2002 (Diario Oficial de la Federación, 2002); este concepto también está relacionado con la jubilación, que en nuestro país está establecida a los 65 años (CONSAR, 2021).

El envejecimiento de la población es un fenómeno de alcance global que se caracteriza por el incremento del número de personas mayores de 60 años (Galle, 2018). El grupo de la población mayor de 60 años ha mantenido una tendencia al incremento desde la segunda mitad del siglo pasado. La esperanza de vida (EV) en 1960 era de 53 años y para el 2015 de 71 años; actualmente es de alrededor de 77-78 años (Cárcamo-Regla, 2021). Debido al incremento en la EV y la disminución de la fecundidad, la proporción de adultos mayores ha aumentado más rápido que cualquier otro grupo de edad (Martínez Pérez, 2018) y puede alcanzar los 1,400 millones en 2030 (Cárcamo-Regla, 2021). Actualmente, el porcentaje de la población mundial mayor de 60 años o adultos mayores (AM) es

de 12%, y se calcula que para el 2050 el porcentaje será del 21% (Alvarado García, 2014), esto es, aproximadamente 2000 millones de AM.

Para la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la esperanza de vida al nacer se refiere al número promedio de años que se espera viva un recién nacido, si en el transcurso de su vida estuviera expuesto a las tasas de mortalidad específicas por edad y por sexo prevalentes al momento de su nacimiento, para un año específico, en un determinado país, territorio o área geográfica (OPS, 2015).

En general, se identifica que los factores influyentes en el incremento de la EV y de la población de adultos mayores son la mejora de los avances médicos, la tecnología que apoya al área de la salud, la disminución de la mortalidad infantil, la disponibilidad de vacunas, la disminución de la fecundidad, la prevención de las enfermedades infectocontagiosas y el mejor control de las crónico-degenerativas; de igual importancia es la alimentación saludable, las políticas de salud de cada país, el grado de escolaridad de la población y el interés por adquirir hábitos saludables, como realizar actividad física y evitar el tabaquismo y el alcohol.

México, como muchos otros países, experimenta un acelerado proceso de envejecimiento poblacional (Ugalde, 2010; INEGI, 2018) y esto ocasiona un cambio en la estructura demográfica y en la pirámide poblacional (Castro Suárez, 2019; González, 2022; Martínez Pérez, 2018). Aunque todavía se considera que en México predomina la población joven, se calcula que la población de adultos mayores incrementará paulatinamente y para el 2050 será de alrededor del 19-21% de la población. Acerca del envejecimiento demográfico en México, la Comisión Nacional de Población (CONAPO, 2019) nos da los siguientes datos: en el 2015, la población menor de 15 años representaba el 27.6% y sólo el 10% la población mayor de 60 años; la misma institución ha calculado que para el 2050, la población menor a 15 años disminuirá al 20.7% y la mayor de 60 años será de aproximadamente 21.5%; es decir, uno de cada cuatro habitantes será AM, y se vislumbra una esperanza de vida de 80 años (González, 2022).

El envejecimiento poblacional se refiere al incremento en la proporción de personas de edad avanzada (mayores de 60 años) con respecto al total de los individuos, expresada en porcentaje y es de interés global debido a su incremento acelerado (Esmeraldas Vélez, 2019). Si bien se puede considerar como un éxito de las políticas de salud, también es cierto que representa diferentes retos inevitables, como, por ejemplo, esperar un incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles y, por consiguiente, mayores problemas incapacitantes (Galle, 2018; Esmeraldas Vélez, 2019), o limitaciones en las actividades básicas de la vida diaria, como lo informa la ENASEM, pues señala que 15% de las personas adultas mayores mencionó tener, al menos, una dificultad o limitación. Actividades como caminar, ir a la cama y usar el excusado de forma autónoma fueron las que representaron mayores dificultades (INEGI, 2021).

De igual importancia es el mayor gasto requerido para la atención integral de los AM, el reordenamiento de las políticas de salud, educación para modificar ideas falsas asociadas con la vejez, nuevas consideraciones y expectativas con la finalidad de que los AM puedan seguir participando como sujetos activos en el quehacer

social y, por supuesto, la dinámica familiar (Martínez Pérez, 2018). Recientemente, utilizando como instrumento el autorreporte de salud de los adultos mayores en México 2012-2018, Lozano y cols. (2021) han encontrado tres factores con efecto negativo para los AM: si habitan solos, si tienen multimorbilidad y si cursan con depresión. En el último reporte de la Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) y la Encuesta de Evaluación Cognitiva 2021, observamos que las enfermedades que más afectaron a la población de 53 años y más fueron: hipertensión arterial (43.3%), diabetes (25.6%) y artritis (10.7%). En este mismo reporte nos informan que entre la población de 60 años y más que padeció covid-19 presentó un aumento en la prevalencia de depresión. En 2018, 26.4% de estas personas adultas mayores manifestaron depresión y en 2021 aumentó a 35.5% (INEGI, 2021).

De acuerdo con los factores que influyen para considerar a una persona como adulto mayor, vieja o de la tercera edad, podemos señalar la edad cronológica (mayor de 60 años), la edad biológica (según el grado de deterioro de los órganos y sistemas), la edad psicológica (que se refiere a la competencia conductual y de adaptación) y la edad social (papel que desempeña en la sociedad en que se desenvuelve) (Alvarado García, 2014). Por otro lado, a las sociedades actuales se les puede clasificar de acuerdo con el Índice Global del Envejecimiento (Age Watch) en *sociedad joven* si la población mayor de 60 años es del 10%; *sociedad en transición* si es entre el 10% y 19%; *sociedad envejecida* si es 29% y *sociedad híper envejecida* cuando la proporción es mayor del 30% (Rodríguez Ávila, 2018).

Los cambios observados en la vejez tienen lugar en forma gradual a nivel molecular, celular y orgánico de una forma irreversible y letal (Rico-Rosillo, 2018) y se encuentran modulados por factores genéticos y ambientales que, finalmente, incrementan las posibilidades de enfermar y morir. Hay una afectación de la capacidad fisiológica para mantener la homeostasis, con alteraciones a nivel cognitivo, fisiológico, físico, psicológico y social (Galle, 2018). Los cambios físicos y psicológicos que presentan los AM están relacionados entre sí. La salud del AM está influida por factores biológicos y del medio ambiente, el estilo de vida y el sistema de atención de salud (Ugalde, 2010).

Al llegar a la edad del AM, aún sin la presencia de enfermedades concurrentes, se produce el deterioro de todas las funciones de órganos y sistemas y, como ya se señaló, se va perdiendo la eficiencia para mantener la homeostasis, por lo que se incrementa la vulnerabilidad a enfermedades y a morir (Fedarko Neal, 2011). La mayoría de los órganos vitales presentan atrofia o degeneración, hay disminución de las fibras elásticas, alteraciones en el sistema inmune con mayor riesgo de enfermedades autoinmunes, de enfermedades malignas y crónico-degenerativas (Viña, 2007). Por ejemplo, en el sistema músculo-esquelético hay disminución de la masa y fuerza muscular (Rico Rosillo, 2018; Viña, 2007), así mismo sucede con la agilidad y flexibilidad (Galle, 2018); se manifiestan alteraciones en la respuesta inmune, existe una disminución de la filtración glomerular, se aminora la capacidad de ventilación pulmonar y de la capacidad auditiva y visual, se reduce la memoria, con dificultad para nombrar objetos de uso infrecuente y existe un leve compromiso en la concentración o atención (Castro-Suárez, 2019); hay una disminución de la coordinación motora y alteraciones en la piel (más

delgada y menos elástica) y coloración del cabello (Ugalde, 2010; Alvarado García, 2014; Rico-Rosillo, 2018).

Para explicar dichos cambios, se han propuesto varias teorías sin que hasta la fecha exista la que explique de forma global el fenómeno del envejecimiento humano, entre las que destacan las siguientes:

1. Teoría del desgaste: ocurre por la acumulación de daño en todos los órganos y sistemas de los organismos vivos (Alvarado García, 2014). En un metaanálisis realizado en el 2018, encontraron que el estrés y algunos estados inflamatorios influyen en el acortamiento de los telómeros, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, el asma y la obesidad, entre otras. Observaron también una asociación entre el acortamiento de los telómeros y el antecedente de eventos adversos en la edad temprana. Los telómeros son complejos de ADN y proteínas comprimidas en tándem, esenciales para el mantenimiento de los cromosomas y la estabilidad genética. Los telómeros se acortan con cada replicación del ADN, de tal forma que dicho acortamiento puede servir como un biomarcador de envejecimiento biológico (Ridout, 2018).
2. Teoría de los radicales libres: propuesta por Miquel y cols. en 1980, es considerada la de mayor importancia para entender el envejecimiento. Conecta el estrés oxidativo con el proceso de envejecimiento y con las enfermedades asociadas al mismo. Se explica por el desbalance en el equilibrio entre el estrés oxidativo (radicales libres que se producen en la cadena respiratoria mitocondrial para producir energía) y los sistemas antioxidantes celulares disminuidos (Alvarado García, 2014), lo que puede conducir al estrés oxidativo molecular y, por lo tanto, al daño celular (El Assar, 2020). Los radicales libres son moléculas inestables con un electrón desapareado en su último orbital, por lo que son muy reactivas y pueden producir daño a las macromoléculas celulares, como a lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos, a través de uniones covalentes (Rico-Rosillo, 2018). El daño celular acumulado por el estrés oxidativo puede producir acortamiento de los telómeros, condición que conduce a una incapacidad celular para la replicación eficiente de su material genético (Rico-Rosillo, 2018). El resultado es la presencia de la senescencia celular; así, una célula senescente presenta modificaciones estructurales y produce mayor cantidad de radicales libres (RL). La fuente de RL puede ser exógena (por ejemplo, contaminación ambiental) o endógena, generado por sistemas enzimáticos oxidativos y disminución de sistemas antioxidantes. La disfunción mitocondrial relacionada con el estrés oxidativo es clave en el daño músculo-esquelético que se observa en el síndrome de fragilidad (El Assar, 2020).
3. Teoría genética: establece que la predeterminación genética conlleva al incremento del riesgo de ciertas condiciones para adquirir enfermedades (Rico-Rosillo, 2018). Actualmente hay evidencias que sugieren que algunos cambios epigenéticos pueden ser determinantes en la senescencia celular. En el AM

existe una disminución de la metilación global del ácido desoxirribonucleico (ADN) por la disminución de la actividad de la ADN metiltransferasa. También se ha descrito que el patrón postraducciona l de las histonas se altera durante el envejecimiento (metilación y acetilación de las histonas). En modelo animal, la restauración de la acetilación de H4 mediante inhibidores de desacetilasas de histonas evita el deterioro de la memoria asociada con la edad (Rico-Rosillo, 2018).

4. Teoría sobre el estilo de vida: el sedentarismo es factor de riesgo para enfermedades crónico-degenerativas que pueden manifestarse en los adultos mayores. Por el contrario, la actividad física se asocia a una mejor calidad de vida del AM; no sólo disminuye el estrés psicológico, sino que también disminuye el estrés oxidativo y se ha observado que en individuos con el hábito de realizar actividad física, es mayor el número de nucleótidos, por ende, telómeros más largos. Se ha reportado también que la actividad física habitual se correlaciona con cambios positivos en la estructura y volumen cerebral y beneficia a las actividades cognitivas específicas, como la percepción visual-espacial, la memoria y la atención (Ingold, 2020). Sobre el consumo de alcohol, se ha observado que incluso el consumo moderado se relaciona con telómeros más cortos, así como incremento del estrés oxidativo. Por otro lado, es conocido que el hábito del tabaquismo es otro factor de riesgo para diferentes enfermedades, promueve el estrés oxidativo y existe asociación entre el número de cigarrillos y el acortamiento de los telómeros (Rico-Rosillo, 2018).

Actualmente, las teorías aceptadas para explicar el envejecimiento no son lo suficientemente claras (Viña, 2007).

Ahora bien, los cambios que se producen en el organismo de un individuo sano cercano a los 60 años o más son graduales y se observan en todos sus órganos y sistemas. Diferenciar los cambios que corresponden al envejecimiento normal del patológico es difícil de establecer, debido a la heterogeneidad entre los sujetos y la alta prevalencia de comorbilidades (Salech, 2012). A continuación, se describen los cambios más importantes:

- 1) Envejecimiento cerebral: el envejecimiento normal se acompaña de una serie de cambios a nivel cerebral, como la disminución progresiva de la masa cerebral, del flujo sanguíneo a determinadas áreas cerebrales, de la plasticidad neuronal, espesor y excitabilidad de la materia gris (Galle, 2018). El cerebro es especialmente sensible al daño de las especies reactivas de oxígeno (ERO), explicado por su reducida capacidad antioxidante, su alta tasa metabólica, gran matriz lipídica, así como la importante cantidad de hierro (Fe^{2+}) y cobre (Cu^{+}); de tal forma que las células del sistema nervioso central (SNC) acumulan daño ocasionado por el estrés oxidativo (Galle, 2018). Entre otros cambios observados, aminoran los niveles totales de dopamina, que se acompaña con una disminución de sus receptores; asimismo, existe alteración de otros neurotransmisores (serotonina, acetilcolina) (Salech, 2012; Benavides-Caro, 2017). Debido a estos cambios, el envejecimiento se ha relacionado con un deterioro

cognitivo (Sanjuán, 2020). La cognición es la función intelectual que permite interactuar con el medio en el que nos desenvolvemos. El daño en la función se refleja con un enlentecimiento generalizado en el procesamiento de la información y la disminución de la capacidad de atención, de la memoria, de la fluidez verbal, de la lógica matemática y de la eficiencia y rapidez del análisis (Benavides-Caro, 2017). Los cambios cognitivos pueden ser influidos también por el deterioro de la percepción del medio ambiente y por la disminución de la capacidad visual (dado que son frecuentes las cataratas y el glaucoma) y auditiva (Ugalde, 2010; Salech, 2012). Aunado a lo anterior, otro factor que influye en el deterioro cognitivo es la soledad, que con frecuencia se presenta en poblaciones envejecidas; así, se ha encontrado una asociación negativa entre la soledad y las funciones o habilidades cognitivas en general, en parte, explicado a causa de la reducción de interacciones sociales y a la disminución de estímulos intelectuales (Boss, 2015).

- 2) Envejecimiento cardiovascular: una característica del envejecimiento es la rigidez de las arterias, debido a cambios estructurales en las paredes arteriales, conocido factor de riesgo de la hipertensión arterial sistémica. Hay incremento de las fibras colágenas y disminución de la elastina; además, disfunción endotelial con una disminución de la función vasodilatadora y tendencia al desarrollo de procesos inflamatorios. Baja el óxido nítrico (NO) y se incrementan los factores vasoconstrictores. En el corazón, hay una reducción de la distensibilidad y de la respuesta fisiológica del corazón al ejercicio (Salech, 2012); aumenta la rigidez de la pared ventricular y hay una remodelación del ventrículo izquierdo con la disminución consecuente de la función sistólica. Disminuye la elasticidad de las válvulas del corazón y es frecuente la hipotensión postural (Ugalde, 2010).
- 3) Envejecimiento renal: la función renal declina con la edad en la mayoría de los AM (Wiggins, 2012). Se han reportado cambios estructurales y disminución de la función renal en los AM, sin embargo, no se han identificado como específicos del envejecimiento (Salech, 2012). La pérdida del parénquima renal comienza a partir de los 40 años, con cada década de vida se pierde aproximadamente 10% del parénquima renal y se acompaña, en la misma proporción, de la disminución del flujo plasmático renal. Existe glomeruloesclerosis relacionada con los podocitos y un incremento del número de células mesangiales y endoteliales (Wiggins, 2012). Por otro lado, hay un engrosamiento de la membrana basal glomerular, mientras que en los túbulos renales aminora la capacidad de concentrar la orina (Salech, 2012). En las vías urinarias bajas, es frecuente la hipertrofia prostática y la incontinencia urinaria (Ugalde, 2010).
- 4) Sistema inmune: al envejecimiento del sistema inmune se le denomina inmunosenescencia (Teissier, 2022). Existe un desbalance entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios. Hay menor producción y diversificación de linfocitos y una alteración en la función de inmunovigilancia y síntesis de anticuerpos (Lutz, 2022). Suceden modificaciones en la estructura y función

de las células de la inmunidad innata y de la adquirida (Rico-Rosillo, 2018). Se observa una disminución en su capacidad de fagocitosis, los neutrófilos manifiestan una migración deficiente porque incrementa su adherencia al endotelio vascular, debido al aumento del VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) y de ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*). Hay tendencia a una baja de la interleucina 2 (IL-2) y aumento de la interleucina 10 (IL-10) que conduce a un mayor riesgo de exacerbación de alergias o enfermedades autoinmunes (Rico-Rosillo, 2018). El aumento crónico, leve o moderado de la concentración de marcadores inflamatorios induce el conocido “estado de inflamación crónica de bajo grado” que está asociado a enfermedades como la aterosclerosis, demencia, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, entre otras (Galle, 2018). A causa del deterioro del funcionamiento del sistema inmune y las alteraciones del estado redox presentes en el envejecimiento, autores como Galle y cols. (2018) han propuesto la teoría de la inflamación molecular. La importancia clínica de la inmunosenescencia la observamos en lo ocurrido en la pandemia por SARS CoV-2 (antes de la vacunación) en los AM, debido a la dificultad del sistema inmune para el reconocimiento, señalización y eliminación de amenazas, factores que se aducen como posibles impulsores de las altas tasas de muerte entre los AM enfermos de covid-19 (Pedreáñez Santana, 2020).

- 5) Envejecimiento músculo-esquelético: el AM muestra una disminución de la masa muscular y del tejido conectivo, con una reducción del flujo sanguíneo, además de disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y daño molecular. El músculo sufre cambios estructurales y fisiológicos, con una restricción del tamaño y número de fibras musculares, proceso que ocasiona lenta y progresivamente atrofia, denominada sarcopenia (Galle, 2018). Hay atrofia de los discos intervertebrales con disminución de la estatura (Ugalde, 2010). La osteopenia y la osteoporosis son frecuentes en los adultos mayores. También se presenta la sarcopenia, que es un síndrome caracterizado por la pérdida generalizada y progresiva de la masa del músculo esquelético. Dicha condición ocasiona disminución de la movilidad, inactividad física y marcha lenta (Salech, 2012). La sarcopenia forma parte del síndrome de fragilidad (SF), que es el deterioro acumulativo en múltiples sistemas fisiológicos, incluyendo el neuromuscular. Es un predictor de morbilidad y mortalidad en el AM (Wilson, 2017). La fragilidad en el AM es un estado de vulnerabilidad que conlleva un aumento de riesgo de eventos adversos y discapacidad en los ancianos (Casas Herrero, 2015; Soysal, 2016), se define como un “síndrome resultante de la disminución de la capacidad de reserva en múltiples sistemas, por lo tanto, la persona frágil tiene un mayor riesgo de discapacidad y muerte por estresores externos” (Otero, 2011); su fisiopatología es poco clara, pero la inflamación es un fenómeno asociado al SF (Soysal, 2016; Samson, 2019). En una revisión sistemática que abarcó 23,910 AM, se encontraron niveles elevados de parámetros inflamatorios en los AM con SF comparado con AM sin SF (Soysal, 2016). El diagnóstico

se establece cuando se encuentran tres de los cinco criterios, que son: sentirse exhausto, pérdida involuntaria de peso, pobre fuerza muscular de prensión, lentitud de la marcha y baja actividad física (Otero Ángel, 2011; Xue, 2011). El SF se asocia con mayor riesgo de comorbilidades, hospitalizaciones y muerte (Romero Ortuño, 2011; Soysal, 2016).

- 6) Envejecimiento del aparato respiratorio: en el sistema respiratorio se instala una disminución lenta y progresiva de la presión de retracción elástica del pulmón, de la distensibilidad de la pared torácica, de la fuerza de los músculos respiratorios, de la respuesta a la hipoxia y a la hipercapnia y de la percepción del aumento de la resistencia de las vías aéreas (Oyarzún, 2009). Por lo tanto, hay una disminución de la capacidad vital, que se acompaña de la reducción del reflejo tusígeno y del movimiento de los cilios del epitelio pulmonar. Estos cambios incrementan el riesgo de infecciones respiratorias (Ugalde, 2010).
- 7) Otros cambios: el metabolismo de la glucosa se altera en el AM; aproximadamente uno de cada cuatro AM tiene diabetes mellitus (Saleh, 2012). En otros cambios, se observa una tendencia al aumento progresivo del peso corporal, con depósito de grasa visceral, en donde se producen mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6) y la leptina. Estos cambios favorecen la resistencia a la insulina.

El estado general de los AM es diferente porque influyen diferentes factores, como las enfermedades padecidas con anterioridad, la calidad y el estilo de vida que haya tenido cada individuo, factores genéticos y la presencia de factores de riesgo con los que se llega a la vejez (Alvarado García, 2014). Para disminuir las condiciones negativas asociadas con el envejecimiento, como el concepto de ageísmo o edadismo (que se refiere al prejuicio discriminatorio a las personas por su edad cronológica) (Menéndez, 2016; Burnes, 2019), así como el conjunto de enfermedades crónicas (como Alzheimer, Parkinson, aterosclerosis, cáncer) (Rico-Rosillo, 2018), con sus secuelas y discapacidades que llevan a limitar las actividades diarias y conducen al aislamiento, en las últimas décadas se ha propuesto el concepto de envejecimiento exitoso o saludable, que tiene el objetivo de lograr llegar a la vejez con riesgo bajo de contraer enfermedades y conservando la actividad física y mental (Alvarado García, 2014). La OMS lo define como el “proceso de desarrollo y mantenimiento de la capacidad funcional que permite el bienestar en la edad madura” (Castro-Suárez, 2019) y recomienda llevar, desde edades tempranas, hábitos y estilos de vida saludables, con énfasis en la prevención temprana de enfermedades (Petretto, 2016). Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología ha recomendado que, sin importar su edad, los AM realicen, por lo menos, 150 minutos de actividad física a la semana, de moderada intensidad, o 75 minutos por semana en caso de actividad física vigorosa. Se observó que los AM que realizan actividad física tienen menor riesgo (40%) de morir por enfermedad cardiovascular (European Society of Cardiology, 2022). La actividad física en el AM debe prescribirse con la misma exactitud que otros tratamientos médicos (Casas Herrero, 2015).

En una revisión sistemática publicada por Lin y cols. (2020), recomiendan el entrenamiento multicomponente para los AM, con ejercicios de fuerza, aeróbicos, de equilibrio y flexibilidad, de ayuda para el control de la fragilidad y la disminución del riesgo de caídas. Dos sesiones por semana de 45 a 60 minutos, durante seis meses, sugieren que es una potente herramienta terapéutica (Lin, 2020; Cárcamo-Regla, 2021).

El envejecimiento saludable ayuda a conservar la calidad de vida y a retrasar la aparición de las enfermedades crónicas y degenerativas (Lin, 2020). Promocionar herramientas no farmacológicas orientadas a mejorar y mantener la salud de los AM, como las intervenciones que favorecen la capacidad cognitiva, la educación nutricional y programas de activación física (Galle, 2018), coadyvarán para que satisfaga sus necesidades básicas, tome sus decisiones, se mantenga activo, construya relaciones y continúe contribuyendo a la sociedad (Castro-Suárez, 2019).

BIBLIOGRAFÍA

- Alvarado García AM, Salazar Maya AM: Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*, 25(2): 57-62, 2014.
- Benavides-Caro CM: Deterioro cognitivo en el adulto mayor. *Rev Mex Anestesiol*, 40(2): 107-112, 2017.
- Boss L, Kang D-H, Branson S: Loneliness and cognitive function in the older adult: A systematic review. *Int Psychogeriatr*, 27(4): 1-13, 2015.
- Burnes D, Sheppard C, Henderson CR, Wassel M, Cope R, Barber C, Pillemer K: Interventions to reduce ageism against older adults: A systematic review and meta-analysis. *AJPH Open Themed Research*, 109(8), 2019.
- Cárcamo-Regla R, Zapata-Lamana R, Ulloa N, Cigarroa I: Where and how is multicomponent exercise being applied, and in which elderly people, to obtain health benefits? A systematic review. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 56(2): 100-108, 2021.
- Casas Herrero A, Cadore EL, Martínez Velilla N, Izquierdo Redin M: El ejercicio físico en el anciano frágil: una actualización. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 50(2): 74-81, 2015.
- Castro-Suárez S: Envejecimiento saludable y deterioro cognitivo. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 81(4): 215, 2019.
- Comisión Nacional del Sistema de Ahorro para el Retiro (CONSAR): La edad de retiro en el Sistema de Ahorro para el Retiro. 2021. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/503385/1_Apuntes_SAR_Edad_de_retiro.pdf
- Consejo Nacional de Población: Proyecciones de la población de México y de las entidades federativas, 2016-2050. Consultado el 04/07/2023, en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2016-205>
- Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez Castellano C, Cruz-Jentoft A: Improving drug prescribing in the elderly: A new edition of STOPP/START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 50(2): 89-96, 2015.

- Diario Oficial de la Federación: Ley de los Derechos de las Personas Adultas Mayores. 2002. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=752473&fecha=25/06/2002#gsc.tab=0
- El Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañas L: Frailty as a phenotypic manifestation of underlying oxidative stress. *Free Rad Biol Med*, 149: 72-77, 2020.
- Esmeraldas Vélez EE, Falcones Centeno RM, Vásquez Zevallos MG, Solórzano Vélez JA: The aging of the elderly and its main characteristics. *Recimundo*, 3(1): 58-74, 2019.
- European Society of Cardiology: Octogenarians should walk 10 minutes a day to prolong life. *ScienceDaily*. (2022, August 24). Consultado el 16/mayo/2023, en: www.sciencedaily.com/releases/2022/08/220824102906.htm
- Fedarko Neal S: The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med*, 27(1): 27-37, 2011.
- Galle Fernando A, Martella D, Bresciani G: Modulación antioxidante y antiinflamatoria del ejercicio físico durante el envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 53(5): 279-284, 2018.
- González KD: La situación demográfica de México. Envejecimiento demográfico en México: análisis comparativo entre las entidades federativas. Consejo Nacional de Población. 2022. Disponible en: <https://www.gob.mx/conapo/documentos/la-situacion-demografica-de-mexico-2022>
- Ingold M, Tulliani N, Chan CHC, Liu KPY: Cognitive function of older adults engaging in physical activity. *BMC Geriatrics*, 20: 229, 2020.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI): Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México (ENASEM). 2018. Disponible en: https://enasem.org/Home/StudyDescription_Esp.aspx
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI): Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM). 2018. Disponible en: <https://inegi.org.mx/programas/enasem/2018/>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI): Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) y Encuesta de Evaluación Cognitiva. 2021.
- Izquierdo Martínez A: Psicología del desarrollo de la edad adulta: Teorías y contextos. *Revista INFAD de Psicología. Int J Develop Educ Psychol*, 1(2): 67-86, 2007.
- Lin Y-H, Chen Y-C, Tseng Y-C, Tsai S-T, Tseng Y-H: Physical activity and successful aging among middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *AGING*, 12(9), 2020.
- Lozano Keymolen D, Gaxiola Robles Linares SC, Martínez Espinosa A: Autorreporte de salud de los adultos mayores en México, 2012-2018. *R. Bras Est Pop*, 38: 1-21, 2021.
- Lutz M, Arancibia M, Papuzinski C, Stojanova J: Immunosenescence, viral infections and nutrition: A narrative review of scientific available evidence. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 57(1): 33-38, 2022.
- Martínez Pérez T, González Aragón C, Castellón León G, González Aguiar B: El envejecimiento, la vejez y la calidad de vida: ¿éxito o dificultad? *Rev Finlay [Internet]*, 8(1): 59-65, 2018.

- Menéndez Álvarez-Dardet S, Cuevas-Toro AM, Pérez-Padilla Jr, Lorence Lara B: Assessment of negative stereotypes about old age in young people and adults. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 51(6): 323-328, 2016.
- Miquel J: Integración de teorías del envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 41(1): 55-63, 2006.
- Organización Mundial de la Salud: Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. OMS, 2015. Recuperado de: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186471/WHO_FWC_ALC_15.01_spa.pdf
- Organización Panamericana de la Salud, Unidad de Información y Análisis de Salud (HA): Iniciativa Regional de Datos Básicos en Salud; Glosario de Indicadores. Washington DC, junio 2015.
- Otero A, Castell MV, Canto de Hoyos M: Cribado de fragilidad en atención primaria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 46(5): 239-240, 2011.
- Oyarzún GM: Función respiratoria en la senectud. *Rev Méd Chile*, 137(3): 411-418, 2009.
- Pedreáñez Santana AB, Mosquera Sulbarán JA, Muñoz Castelo NE: Envejecimiento inflamatorio e inmunosenescencia, la posible respuesta a la severidad de la Covid-19 en los adultos mayores. *Revisión Narrativa. KAMERA*, 48(2), 2020.
- Petretto Donatella R, Pili R, Gaviano L, Matos López C, Zuddas C: Envejecimiento activo y de éxito o saludable: una breve historia de modelos conceptuales. *Active ageing and success: A brief history of conceptual models. Rev Esp Geriatr Gerontol*, 51(4): 229-241, 2016.
- Rico-Rosillo MG, Oliva-Rico D, Vega-Robledo GB: Envejecimiento: Algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 56(3): 287-294, 2018.
- Ridout KK, Levandowski M, Ridout SJ, Gantz L, Goonan K, Palermo D, Price LH, Tyrka AR: Early life adversity and telomere length: A meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 23(4): 858-871, 2018.
- Rodríguez Ávila N: Envejecimiento: edad, salud y sociedad. *Horizonte Sanitario*, 17(2): 87-88, 2018.
- Romero Ortuño R: The frailty instrument for primary care of the survey of health, ageing and retirement in Europe (SHARE-FI): Results of the Spanish sample. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 46(5): 243-249, 2011.
- Salech MF, Jara LR, Michea AL: Physiological changes associated with normal aging. *Rev Méd Clín Las Condes*, 23(1): 19-29, 2012.
- Samson LD, Boots AMH, Verschuren WMM, Picavet HSJ, Engel-friet P, Buisman AM: Frailty is associated with elevated CRP trajectories and higher numbers of neutrophils and monocytes. *Exp Gerontol*, 125: 110674, 2019.
- Sanjuán M, Navarro E, Calero MD: Effectiveness of cognitive interventions in older adults: A review. *Eur J Investig Health Psychol Educ*, 10(3): 876-898, 2020.
- Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, Sergi G, Isik AT, Manzano E, Maggi S, Maggio M, Prina AM, Cosco TD, Wu Y-T, Veronese N: Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 31: 1-8, 2016.
- Teissier T, Boulanger E, Cox LS: Interconnections between inflammation and immunosenescence during ageing. *Cells*, 11: 359, 2022.

- Ugalde O: Guía clínica para el tratamiento de los trastornos psicogeríatricos. (S Berenzon, J del Bosque, J Alfaro, ME Medina-Mora, Ed). Instituto Nacional de Psiquiatría, México, 2010. (Serie: Guías Clínicas para la Atención de Trastornos Mentales), 2010.
- Viña J, Borra´s C, Miquel J: Theories of ageing. *IUBMB Life*, 59: 249-254, 2007.
- Wiggins JE: Aging in the glomerulus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(12): 1358-1364, 2012.
- Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM: Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev*, 36: 1-10, 2017.
- Xue Q-L: The frailty syndrome: Definition and natural history. *Clin Geriatr Med*, 27(1): 1-15, 2011.

TELÓMEROS, LONGEVIDAD Y ENVEJECIMIENTO

2

Dra. en C. Ana Rosa Rincón Sánchez
Dra. en C. Nory Omayra Dávalos Rodríguez
CVCS-Universidad de Guadalajara

Dr. en C. Sergio Alberto Ramírez García
Facultad de Cs. Químicas-UABJ de Oaxaca

INTRODUCCIÓN

Los telómeros son estructuras especializadas localizadas al final de los cromosomas que, junto con un complejo proteico, forman una estructura protectora contra la degradación de los cromosomas. El acortamiento o deterioro de los telómeros origina una respuesta de daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN), cuyo resultado es que las células entren en senescencia o apoptosis. A medida que las células se dividen, los telómeros se acortan y esto conlleva al envejecimiento celular. Así es como lo describe la teoría del acortamiento de los telómeros, la cual se relaciona con la longevidad y el envejecimiento.

En este capítulo se describe en detalle la participación de los telómeros como mecanismo temporizador que, además de limitar el número de divisiones celulares, provoca el fin del ciclo de vida de la célula. También se analiza el papel de la telomerasa, enzima que puede contrarrestar el acortamiento de los telómeros, así como el proceso de pérdida del control de los telómeros en la célula que aumenta el riesgo de desarrollar procesos degenerativos. Además, se propone como un nuevo biomarcador del envejecimiento la medición de la longitud de los telómeros en linfocitos de sangre humana. Finalmente, se muestra la utilidad de los productos de transcripción, llamados TERRA, que están involucrados en la regulación de la longitud de los telómeros. Este conocimiento puede ayudar a comprender con más claridad el proceso de envejecimiento. Al respecto, en modelos animales se han hecho grandes avances; un ejemplo, en experimentos realizados en el pez cebra se encontró que la extensión de los telómeros en el intestino puede mejorar la esperanza de vida de estos peces. Además, la terapia génica en ratones, que introduce el gen de la telomerasa, será una terapia que, en el futuro, pueda curar o bien retrasar algunas enfermedades del envejecimiento.

Aunque en el Capítulo 4 se describen las teorías del envejecimiento, para entender por qué se asocia con el acortamiento de los telómeros, describiremos brevemente la clasificación de estas teorías. Al respecto, las teorías del envejecimiento se agrupan en alteraciones o modificaciones estocásticas (que implican la aparición de daños al azar) y las genético-evolucionistas (en donde los

cambios están programados y/o dependen de variaciones genéticas debidas a la evolución). En este último grupo se incluye el acortamiento de los telómeros. Hasta la fecha, no puede afirmarse que una sola teoría pueda explicar totalmente el envejecimiento, ya que es un proceso fisiológico multifactorial y multisistémico; por ello, cada teoría aporta un eslabón para entender este complejo proceso. Sin embargo, la teoría del acortamiento de los telómeros es más holística y engloba la mayor parte de los procesos fisiológicos, bioquímicos, genéticos y moleculares que explican el proceso del envejecimiento. Cabe señalar que el acortamiento de los telómeros está relacionado también con las variaciones genéticas, el estrés oxidativo y los cambios epigenéticos del envejecimiento.

ANTECEDENTES

Los doctores Elizabeth Helen Blackburn y Jack William Szostak descubrieron que una secuencia de ADN única y presente en los telómeros era la responsable de proteger a los cromosomas de ser degradados. Las doctoras Carolyn Widney Greider y Elizabeth Blackburn identificaron una enzima que era capaz de producir el ADN telomérico y la llamaron telomerasa. Este reporte se hizo en 1985 y, hasta el 2009, a estos tres investigadores se les otorgó el Premio Nobel de Medicina. Así, se identificó una secuencia de ADN que se repetía varias veces al final de los cromosomas (Greider, 1985).

La actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros tienen un papel crucial en la senescencia celular y el envejecimiento humano, además, desempeñan un papel importante en el desarrollo de varias enfermedades. Se sabe que los telómeros son estructuras que protegen los extremos de los cromosomas y, por lo tanto, le proporcionan estabilidad al genoma. Por ello, los telómeros tienen un papel importante en el envejecimiento y en el desarrollo de tumores. La longitud de los telómeros en las células somáticas humanas normales está estrictamente controlada. No obstante, esta longitud se acorta debido a un mecanismo molecular que es propio del proceso de replicación del ADN durante la división celular. Pero no sólo la longitud de los telómeros es importante, también es relevante su integridad para mantener su función. Por eso es necesario la protección de los telómeros para evitar que se emita una señal de daño al ADN (Schumacher, 2021).

Aunque en las últimas décadas se ha investigado con mayor interés cómo mantener la homeostasis de los telómeros, su papel en el envejecimiento humano aún no es bien comprendido. Con todo, este avance ha aportado más mecanismos que pueden explicar, en parte, cómo se realiza el acortamiento y la homeostasis de los telómeros, y este efecto lo da la posición de los telómeros (TPE, *telomere position effect*, por sus siglas en inglés) y los productos de transcripción telomérica (*telomeric repeat-containing RNA*, o TERRA).

A continuación, se describen los elementos involucrados, para después analizar, en su conjunto, de qué manera el acortamiento de los telómeros está involucrado en el envejecimiento. Es claro que una mejor comprensión de los mecanismos que regulan la estructura y función de los telómeros es esencial para la posible prevención y tratamiento del envejecimiento, así como para entender y poder evitar las enfermedades relacionadas con la edad.

TELÓMEROS

Los primeros antecedentes de los telómeros provienen de los experimentos de Hermann J. Müller (1938) y Barbara McClintock (1941). Ambos investigadores, en forma separada y empleando diferentes organismos, se dieron cuenta de que los cromosomas llevan un componente especial en sus extremos que les proporcionan estabilidad. Pero fue Müller quien acuñó el término “telómero”, del griego τέλος (fin) y μέρος (parte), “parte final”. Él se dio cuenta de que, tras la irradiación con rayos X, son posibles algunos cambios cromosómicos estructurales, pero los extremos naturales de los cromosomas no son afectados después de los reordenamientos (Müller, 1938). No fue sino hasta 1978 que se determinó la composición precisa de los telómeros cuando se descubrió que los telómeros de *Tetrahymena thermophila* contenían una secuencia simple y extremadamente corta de timinas (T) y guaninas (G) (Blackburn y Gall, 1978).

Los telómeros son estructuras heterocromáticas ubicadas en los extremos de los cromosomas lineales. Las estructuras están formadas por repeticiones en tándem de ADN unidas por complejos proteicos especializados que ejercen una función protectora. En efecto, estos capuchones funcionan como capas protectoras naturales y realizan dos funciones importantes: 1) evitar que los cromosomas se fusionen de un extremo a otro y que esta fusión produzca roturas accidentales de doble cadena (dc) (Müller, 1938, 1941; McClintock, 1938, 1941), 2) evitar la pérdida recurrente de ADN que se produce durante la replicación (Watson, 1972; Olovnikov, 1973; Greider, 1985) (Figura 2-1).

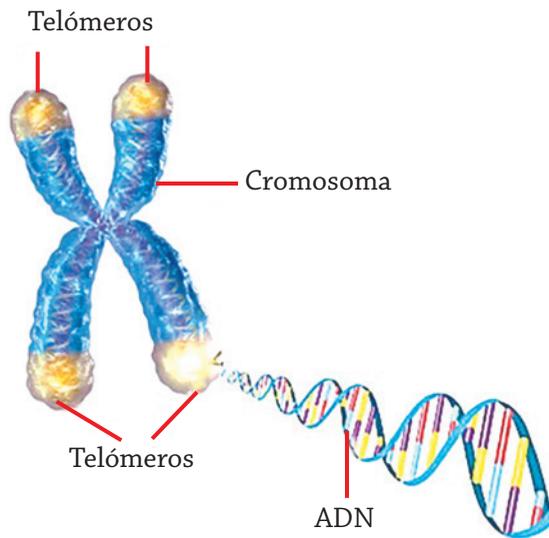


Figura 2-1. Localización de los telómeros. Se encuentran en la parte final de los cromosomas para darles estabilidad. Están formados de secuencias repetitivas de ADN (TTAGG) y cada vez que la célula se divide, su longitud se acorta. (Fuente: <https://www.istockphoto.com/es/search/2/image-film?phrase=crom%C3%A1tida+ilustraciones> y <https://www.shutterstock.com/es/search/tel%C3%B3mero>).

Otro tipo de protección que dan los telómeros a los cromosomas es evitar la recombinación anormal, la fusión cromosómica (previene las aberraciones cromosómicas, incluidas las translocaciones, duplicaciones y deleciones) o su degradación como resultado del ataque de una exonucleasa (Martínez, 2011; Kowalska, 2006; Shore, 2009).

Estas secuencias repetidas de ADN no codificante de los telómeros tienen la propiedad de ser expandibles (Cottliar, 2001) y consisten en miles de repeticiones del hexanucleótido **TTAGGG**. Un dato relevante es que la misma secuencia TAGGG, observada en los mamíferos, también se encontró en organismos inferiores, como las esponjas. Estas regiones están asociadas a seis proteínas con las que forman un complejo multiproteico conocido como shelterina/telosoma que se une al ADN telomérico (Blackburn, 2001, 2010; Hermann, 2018; Palm, 2008). El ADN telomérico humano varía de 10 a 15 kb de repeticiones teloméricas de doble cadena (dc). La cadena que comprende el extremo 3' de esta región es rica en guanósina y sobresale como una cadena sencilla (cs) (Palm, 2008) (Figura 2-2). Esta saliente se considera esencial para la conformación tridimensional de cada telómero, porque los cromosomas lineales necesitan proteger los extremos de las actividades de reparación del ADN (Mullins et al, 2016).

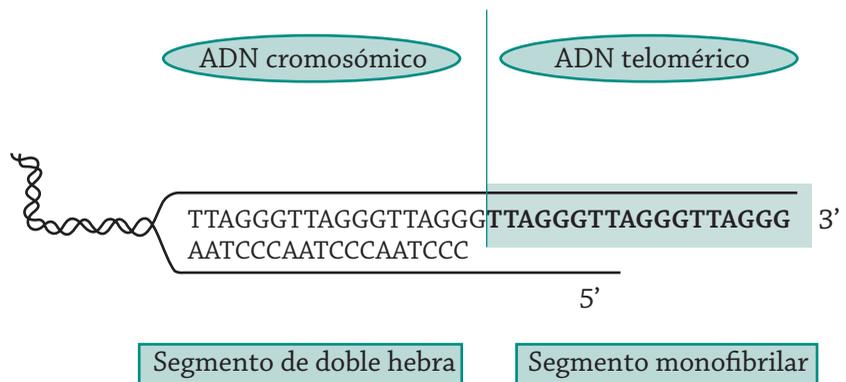


Figura 2-2. Diferencias entre el ADN cromosómico y telomérico. El ADN cromosómico es un segmento de doble cadena; en cambio, el ADN telomérico es de cadena sencilla. Por eso se presenta el llamado “problema de la replicación final”, debido a la incapacidad de las polimerasas replicativas del ADN para duplicar completamente los extremos 3’.

Replicación final del ADN

Aunque la replicación es un proceso normal en las células, existe el llamado “problema de la replicación final”, en donde los telómeros se acortan durante cada ciclo de duplicación celular debido a la incapacidad de las polimerasas replicativas de ADN para duplicar completamente los extremos 3’ de los cromosomas lineales (Blackburn, 2001; Hermann, 2018). Este problema se presenta porque se eliminan los cebadores de ácido ribonucleico (ARN) que proporcionan el grupo 3’OH necesario para la adición de nuevos nucleótidos (dNTP) por parte de las polimerasas de ADN; esto origina que la hebra de ADN recién sintetizada sea cada vez más corta que la plantilla original. Así que después de repetidas divisiones celulares, los cromosomas se van acortando progresivamente desde ambos extremos. Este proceso que se lleva a cabo en cualquier organismo y contribuye al acortamiento progresivo de los telómeros es lo que explica el envejecimiento en todos los tipos celulares que han sido estudiados (Griffiths, 2008).

De esta manera, cuando los telómeros alcanzan una longitud críticamente corta, los sistemas de reparación del ADN detectan este acortamiento extremo y el sistema lo entiende como daños en el ADN; esta señal es lo que provoca respuestas de detención del ciclo celular, lo que ocasiona la posterior muerte de las células (Ferrara-Romeo, 2020). Es por eso que el acortamiento de los telómeros *per se* se ajusta al “reloj molecular”, propuesto por Hayflick para explicar la vida limitada de las células en cultivo, o el llamado “límite de Hayflick” (Ferrara-Romeo, 2020; Boticario, 2009). En este contexto, aunque la longitud y la estructura de los telómeros pueden variar entre las especies, desde una serie de repeticiones irregulares de sólo 1.3 kilobases (kb) en la levadura (D’Mello y Jazwinski, 1991) hasta varias kilobases en los seres humanos e incluso más largas en algunas especies de ratones, que pueden alcanzar hasta 40-80 kB (Blasco, 1997), es preciso resaltar que, en cada una de las especies, la longitud de los telómeros está estrictamente regulada por el “límite de Hayflick”, esto es, el número de duplicaciones que puede

sufrir una célula eucariota antes de entrar en senescencia (Ferrara-Romeo, 2020; Boticario, 2009).

Lo que no se entendía de esta “replicación final” es cómo se podía añadir ADN al extremo de una de sus dos cadenas que se replicaba durante la división celular. El ARN proporciona un molde para la síntesis del ADN, pero se descubrió que la telomerasa es capaz de montar una plataforma al final de la molécula, a partir de la cual pueden actuar otras enzimas que sintetizan el ADN. Estos hallazgos hacen más comprensible el funcionamiento celular en condiciones fisiológicas y en muchas enfermedades. Es así como el mal funcionamiento de la telomerasa, debido a una mutación, puede provocar envejecimiento prematuro. Se ha descrito una rara enfermedad, denominada disqueratosis congénita, cuyos síntomas se asemejan a los del envejecimiento prematuro. Éste es un buen ejemplo que explica que la disqueratosis es debida a deficiencias en el sistema de mantenimiento de la telomerasa, lo que confirma su trascendente papel fisiológico; también se observa en la progeria de Hutchinson-Gilford (envejecimiento prematuro), causada por mutaciones en el gen LMNA que codifica para las láminas de tipo A y C o en la progeria de Werner, causada por mutaciones en el gen WRN, donde existe actividad baja de la telomerasa, así como acortamiento telomérico. Las esperanzas puestas en la estimulación de la telomerasa para la prolongación de la vida son aún prematuras, ya que el envejecimiento es un proceso que obedece a múltiples causas, pero ofrecen, sin duda, un interesante punto de partida para la especulación acerca de sus determinantes biológicos.

Hay varios factores que afectan la longitud de los telómeros (se discutirán más adelante) e incluyen: a) la cantidad de estrés que se maneja en el día, b) el aumento de peso corporal y la cantidad de grasa abdominal, c) la mala nutrición, d) dormir poco, e) no hacer ejercicio, f) la ingesta de toxinas, como alcohol y fumar, así como g) la exposición a pesticidas.

Telomerasa

La telomerasa es una transcriptasa inversa especializada en ribonucleoproteínas (TERC) y cuya función es agregar repeticiones de ADN telomérico en los extremos de los cromosomas, para contrarrestar la pérdida de telómeros que ocurre durante cada ciclo de replicación (Greider, 1987). La telomerasa se compone de una subunidad de ARNTR (telomerasa RNA) y una subunidad de proteína TERT (telomerasa transcriptasa inversa) que, en conjunto, forman el núcleo catalítico de la holoenzima (Blackburn, 2011; Greider 1987; Blackburn, 1989; Lingner, 1997).

Es así como la transcriptasa reversa (TR) proporciona la plantilla para la elongación del ADN para la síntesis de nuevas repeticiones de telómeros, mientras que la TERT actúa como una transcriptasa inversa capaz de extender los extremos de los cromosomas de una manera dependiente de la plantilla de TR (Feng, 1995; Cong, 1999). Por lo que TERT y TERC son subunidades esenciales para el correcto funcionamiento de la telomerasa (Beattie, 1998; Weinrich, 1997). Mientras que TERC se expresa de forma constitutiva en la mayoría de las células somáticas y en las células germinales, TERT se considera un factor limitante porque su expresión está estrictamente regulada. La proteína sólo se expresa en células somáticas

con potencial de renovación rápida, como las células hematopoyéticas y las células madre (Counter, 1995; Cienfuentes-Rojas, 2012).

La telomerasa se activa en células que se dividen continuamente y es así como se resuelve el problema de la replicación final. La expresión de la telomerasa se reprime en las células somáticas tras la diferenciación, lo que evita el alargamiento no deseado de los telómeros que puede conducir a la inmortalidad replicativa. De hecho, la telomerasa aumenta en más del 90% de todos los cánceres (Kim, 1994). La telomerasa, en términos sencillos, lo que hace es añadir nucleótidos a la cadena de ADN telomérico que sobresale y para esto utiliza el ARN complementario como molde. Cuando el transcrito tiene un largo suficiente, la maquinaria de replicación del ADN normal (es decir, la que usa cebadores de ARN y ADN polimerasa), ya en esas condiciones, puede sintetizar una cadena complementaria y se produce el ADN de doble cadena.

La telomerasa se encuentra activa en células germinales, hematopoyéticas, células madre y mitóticamente activas que se regeneran rápidamente. Sin embargo, la actividad de la telomerasa es muy baja o está ausente en las células somáticas, aunque se ha encontrado actividad de la telomerasa en las células sanguíneas humanas normales, en la capa basal proliferativa de la piel, en el tejido endometrial, la zona proliferativa de las criptas intestinales y los folículos pilosos (Broccoli, 1995; Harle-Bachor, 1996; Kyo, 1997; Hiyama, 1995; Ramirez, 1997). La actividad de la telomerasa está estrechamente relacionada con las etapas de la vida del cuerpo. La enzima está activa durante el desarrollo embrionario, además, la reactivación de ésta en células humanas normales le confiere una capacidad proliferativa ilimitada y puede causar inesitabilidad genómica, con una alta probabilidad de desarrollar cáncer (Kim, 1994; Jafri, 2016; Trybek, 2020). La telomerasa está activa en el 85% de las células tumorales, mientras que el otro 15% muestra un mecanismo diferente de mantenimiento de la longitud de los telómeros basado en la recombinación, conocido como alargamiento alternativo de los telómeros (ALT) (Murnane, 1994; Shay, 1997).

Los dominios TERT, junto con TERC, además de la función bien establecida en el alargamiento de los telómeros, tiene funciones no canónicas como regulador transcripcional de genes en diferentes vías, pero también desempeña un papel antiapoptótico y antioxidante (Zhang, 2003; Indran, 2011; Martens, 2019). En los últimos años, muchos informes diferentes se han centrado en el papel de TERT en el aumento de la resistencia a agentes específicos que dañan el ADN y en la reducción de los niveles celulares de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés: *reactive oxygen species*), con un efecto protector sobre el estado redox celular (Martens, 2019; Sharma, 2003). En este sentido, destaca que la telomerasa está regulada en múltiples niveles moleculares (para una revisión, consultar Liu, 1999; Stewart, 2002; Gladych, 2011).

De la reactivación de la telomerasa surgen dos vías: a) el alargamiento alternativo de los telómeros (ALT) y b) el acortamiento de los telómeros.

a) Alargamiento alternativo de los telómeros

Entre 6,835 cánceres estudiados, el 73% expresó la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) que se asoció con mutaciones puntuales, reordenamientos, amplificaciones de ADN y fusiones de

transcritos de TERT (Barthel, 2017); sólo el 27% restante depende de un mecanismo llamado alargamiento alternativo de los telómeros (ALT). Mientras que la elongación de los telómeros realizada por la telomerasa requiere plantillas de ARN, el ALT necesita plantillas de ADN.

El alargamiento alternativo de los telómeros (del inglés: *alternative lengthening of telomeres*, ALT) es un mecanismo importante que mantiene la longitud de los telómeros y la proliferación en las células tumorales negativas a la telomerasa. Aunque aún no se sabe cómo este mecanismo molecular del ALT se presenta en varios tipos de tumores, sí se ha advertido que se asocia con pronóstico clínico malo. El fenotipo de ALT se ha observado en una amplia gama de cánceres humanos y algunos cánceres relacionados con el ALT son agresivos (Counter, 1995; Cifuentes-Rojas, 2012). Sin embargo, el desarrollo de terapias contra el cáncer dirigidas a la vía ALT aún está muy limitado, debido a la falta de comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la acción y el inicio de la vía ALT. Este alargamiento alternativo de los telómeros es un mecanismo que utiliza proteínas de recombinación homóloga (HR) (Londoño-Vallejo, 2004). Dado que el acceso al ADN para las enzimas HR está regulado por el estado de la cromatina, se espera que la elongación de los telómeros esté relacionada con modificaciones epigenéticas.

b) Acortamiento de los telómeros

Con respecto al acortamiento de los telómeros, este mecanismo puede conducir al desplazamiento (progresivo) de las proteínas shelterinas (en algunos textos traducidas como proteínas refugio) en la parte distal de los telómeros, dejando expuestas a las secuencias TTAGGG y reclutando a la telomerasa (o señales de daño del ADN que bloquean el ciclo); un telómero extremadamente corto o una rotura de doble cadena en la parte proximal (donde normalmente están presentes los TVR, *telomere variant repeat*), así es como se podrían iniciar los mecanismos de ALT. Es crucial señalar la posibilidad de modificaciones epigenéticas de los telómeros en las células con ALT, ya que muchos reguladores de la cromatina están alterados en los tumores dependientes del ALT (Ninova, 2019).

En este sentido, valdría la pena preguntarse qué pasa si los telómeros son heterocromáticos y se presenta un código de histonas represor (siendo idénticos a los subtelómeros). Una hipótesis que se podría plantear es que la característica epigenética de los telómeros no es espacialmente homogénea: la parte proximal es heterocromática, debido a la vecindad con el subtelómero (H3K9me3) (Ninova, 2019), mientras que la parte distal está marcada por histonas activas y compactada por proteínas shelterinas (y no por histonas represivas). Sin embargo, cuando se trató con inhibidores de la metilación del ADN, la desacetilación de histonas o la trimetilación de histonas no condujo a la descompactación de los telómeros, mientras que la eliminación de las proteínas shieldinas sí lo hizo (Bandaria, 2016).

Algunos autores han reportado la pérdida de la heterocromatina telomérica y la consiguiente descompactación como un requisito previo para la actividad de ALT. Si bien es lógico que la descompactación de la cromatina es necesaria para el acceso de la telomerasa o los complejos de proteínas de recombinación, lo que se debe aclarar es que la compactación telomérica y la heterocromatinización no son necesariamente sinónimos. Esto se puede explicar porque

cuando la región TTAGGG está descompactada y la TVR (*telomere variant repeat*) es heterocromática, la primera da acceso a la telomerasa y en la segunda se impide el alargamiento alternativo del telómero (ALT). Por lo contrario, si la parte TVR (*telomere variant repeat*) es eucromática y el TTAGGG está compactado, se produce la recombinación ALT y se excluye la telomerasa si está presente (Fraga, 2005; Fernández, 2015).

Así, el estudio de la modificación epigenética de los telómeros, antes y después del cambio, podría ser de utilidad para dilucidar las modificaciones reales de la cromatina asociadas a la ALT. Lo que sí está definido es que durante el envejecimiento celular y del organismo, los subtélómeros sufren desmetilación (Fraga, 2005; Fernández, 2015).

LOS TRANSCRITOS TERRA

Los promotores subtelo méricos impulsan la transcripción de un ARN largo no codificante, llamado TERRA, por la ARN polimerasa II hacia los extremos cromosómicos, para los cuales la hebra telomérica rica en citocina (C) actúa como plantilla (Azzalin, 2007). Los transcritos TERRA (*telomeric repeat containing RNA*) son fragmentos largos de ARN no codificante que se expresan a partir de los telómeros. El papel exacto de los ARNs teloméricos aún no se resolvía, debido en parte a desconocerse las regiones del genoma que dan lugar a los mismos.

Azzalin y colaboradores (2007) analizaron 18 regiones del genoma propuestas para contener fragmentos TERRA y encontraron que sólo aquellos localizados en el brazo largo del cromosoma 20 (20q) y en el brazo corto del cromosoma X (Xp) presentaban las características propias de los TERRA. Para demostrarlo, se suprimieron, mediante el sistema CRISPR de edición del genoma en células humanas, ambas regiones genómicas. Luego de la supresión de la región Xp, hubo menos consecuencias para los cromosomas. No obstante, la supresión de la zona 20q afectaba dramáticamente la expresión de los TERRA, lo que confirmó que los transcritos obtenidos de la región 20q son genuinos fragmentos TERRA. Fue así como se reconoció que, en humanos, un único *locus*, localizado en el cromosoma 20q, aporta la mayor parte de ARNs teloméricos TERRA.

Cabe señalar que los transcritos generados a partir de Xp son más abundantes que los obtenidos de 20q y que, cuando se elimina la región Xp, aumenta drásticamente la expresión de transcritos generados de la región 20q. Esto indica la existencia de mecanismos de compensación e influencia entre ambas regiones que deberán ser evaluados en estudios adicionales (Montero, 2016).

Los transcritos TERRA desempeñan un papel esencial en la viabilidad celular y en el mantenimiento de los telómeros; además, son tan importantes para la función de los telómeros como la telomerasa o las proteínas shelterinas que protegen a los telómeros (Azzalin et al, 2007). Las alteraciones en la región genómica, donde se encuentran los 20q-TERRA, han sido observadas en pacientes con síndromes hematológicos o con discapacidad intelectual, aunque las regiones delecionadas o amplificadas en estos pacientes incluyen también otros genes. El descubrimiento del locus 20q-TERRA garantiza estudios futuros en los que se analice la posible

asociación de 20q-TERRA con estas y otras enfermedades. De esta forma, TERRA se compone de secuencias subteloméricas seguidas de repeticiones teloméricas (5'-UUAGGG-3')ⁿ (Schoeftner, 2010). Se ha propuesto que las moléculas TERRA largas, producidas por telómeros largos, aumentan los niveles de H3K9me3 (histona H3 con lisina 9 trimetilada) telomérico, reprimiendo así su propia transcripción (Arnoult, 2012).

COMPLEJO DE SHELTERIN (TELOSOMA O COMPLEJO REFUGIO)

El telosoma es un complejo multiproteico especializado, cuyas proteínas están involucradas en el control de la longitud de los telómeros debido a la regulación que hacen del acceso de la telomerasa a la cadena sobresaliente rica en guanina. Estas proteínas protectoras son llamadas colectivamente “shelterinas” (TRF1, TRF2, TIN2, POT1, TPP1 y RAP1) y son seis componentes proteicos en humanos: factores de repetición de telómeros 1 y 2 (TRF1/TRF2), proteína nuclear 2 que interactúa con TRF1 (TIN2), proteína organizadora 1 POT1 y TIN2 (TPP1), protección de los telómeros 1 (POT1) y proteína represora/activadora 1 (RAP1) (Liu et al, 2004; De Lange, 2005; Palm y De Lange 2008; Takai et al, 2010). Todas las proteínas del telosoma, o complejo Shelterin, tienen diversas propiedades estructurales y funcionales (Mir, 2020) (Cuadro 2-1).

Componentes de Shelterin	Funciones importantes	Tipo de regulador de la telomerasa
TRF1	Regulación de longitud, protección, replicación de telómeros, DDR, mitosis, polimerización de microtúbulos, prevención de la fragilidad de los telómeros.	Regulador negativo
TRF2	Regulación de longitud, limitación, DDR.	Regulador negativo
TIN2	Regulación de longitud, protección puente.	Regulador negativo
TPP1	Tapado, reclutamiento de telómeros, protección puente, regulación de longitud, prevención de la fragilidad de los telómeros.	Conexión
POT1	Protección del saliente 3' contra la recombinación ilegítima DDR que regula la longitud de los telómeros, la inestabilidad cromosómica catastrófica y la segregación cromosómica anormal.	Regulador negativo
RAP1	Regulación de longitud, DDR, silenciamiento subtelomérico, prevención de la recombinación de telómeros y fragilidad de los telómeros, regulación de genes transcripcionales, reguladores de la vía NF-κB, pérdidas de histonas específicas de sitio, mantenimiento de la integridad cromosómica.	Regulador positivo

Cuadro 2-1. Papel de los componentes del complejo Shelterin en los telómeros y la regulación de la telomerasa. DDR: respuesta al daño del DNA (del inglés: *DNA damage response*) (tomado de Mir, 2020).

Debido a las interacciones del ADN y las proteínas, así como las proteínas entre sí, los telómeros forman estructuras de bucle características: el bucle de telómero (lazo T) y un bucle de desplazamiento (asa D) (Figura 2-3).

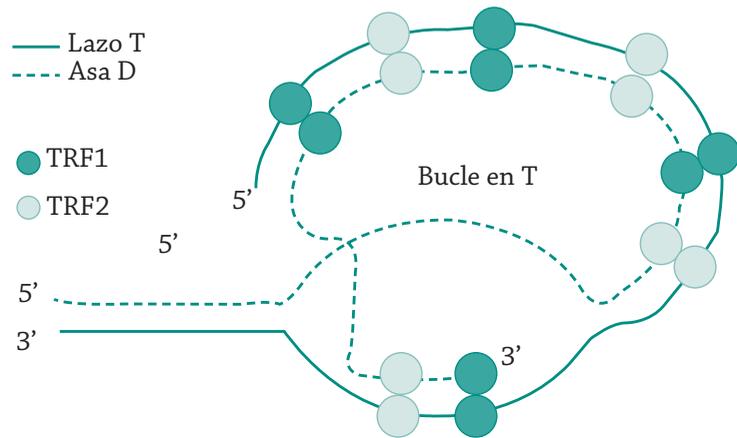
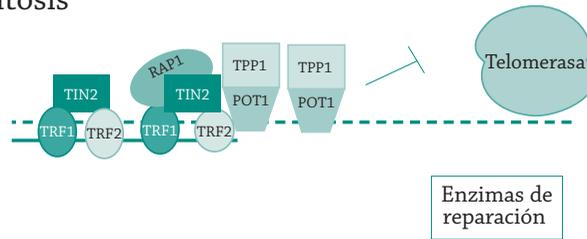


Figura 2-3. Estructura del bucle en T del extremo distal del telómero. En este esquema se muestra al ADN en forma de un bucle grande, denominado bucle en T (T-loop). Los bucles en T sirven para secuestrar el extremo terminal de los cromosomas. El ADN de una sola hebra se enrolla alrededor de un largo círculo estabilizado por proteínas de unión al telómero (TRF1, 2). Al final del bucle T, el ADN telomérico de una sola hebra se entrelaza con una región de ADN de doble cadena, dando lugar a una estructura de triple hebra, denominada bucle de desplazamiento, o asa D (Perez et al, 2002).

Este último protege el exceso de ADN monocatenario de la degradación (Henderson y Blackburn, 1989), manteniéndolo con la ayuda de POT1 y TPP1 (De Lange, 2009). Se sabe que los cambios en la composición de los telómeros y las proteínas acompañan a los cambios en la longitud de los telómeros y también ocurren durante las diferentes etapas del ciclo celular, el desarrollo y el envejecimiento (De Lange, 2009) (Figura 2-4).

G₁, G₂, Mitosis



Fase S

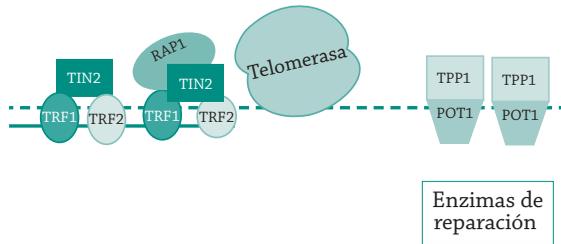


Figura 2-4. El complejo de proteínas Shelterin participa en las fases del ciclo celular. En la mitosis, G₁ y G₂, las proteínas TPP1 y POT1 bloquean el paso de la telomerasa; en cambio, en la fase S, estas proteínas son removidas para permitir el paso a la telomerasa, sin que participen las enzimas de reparación (modificada de Soriano Amador y Sánchez-Muniz, 2021).

Recientemente, se identificó una nueva proteína asociada a telómeros: la proteína telomérica asociada a dedos de zinc (TZAP, *telomeric zinc finger-associated protein*), que se une a telómeros largos con una baja concentración de complejo Shelterin que compite con TRF1 y TRF2 (Li, 2017). Luego, TZAP desencadena un proceso de recorte de estos telómeros largos, lo que contribuye a la regulación y homeostasis de la longitud de los telómeros.

PROTEÍNA TZAP

Hasta el 2017, las únicas proteínas conocidas que se asociaban exclusiva y específicamente con la secuencia TTAGGG eran los componentes del complejo Shelterin. Pero el hallazgo de la proteína TZAP fue algo sorprendente, pues se pensaba que no existían más proteínas con la capacidad de unirse a los telómeros, además de la telomerasa. TZAP se une preferentemente a los telómeros largos que tienen una baja concentración de complejo de Shelterin, compitiendo con los factores de unión de repetición telomérica TRF1 y TRF2. La interacción estable del complejo de Shelterin con los telómeros depende principalmente de la unión de dos de sus componentes, TRF1 y TRF2, a repeticiones teloméricas bicatenarias. La unión de las proteínas TRF a los telómeros se produce en un entorno de cromatina caracterizado por una organización nucleosomal muy compacta. Cabe señalar que la unión de TRF1 y TRF2 a secuencias teloméricas está modulada por el octámero de histonas (Galati, 2015).

TZAP desencadena un proceso conocido como recorte del telómero, cuyo resultado es la rápida eliminación de repeticiones teloméricas. Sobre esta base, se ha propuesto un modelo para la regulación de la longitud de los telómeros en células de mamíferos: la concentración reducida del complejo Shelterin en los telómeros largos da como resultado la unión de TZAP y, por lo tanto, el inicio del recorte de telómeros. La unión de TZAP a telómeros largos representa una especie de interruptor que activa el recorte de los telómeros, estableciéndose así el límite superior de la longitud de los telómeros (Li, 2017) (Figura 2-5).

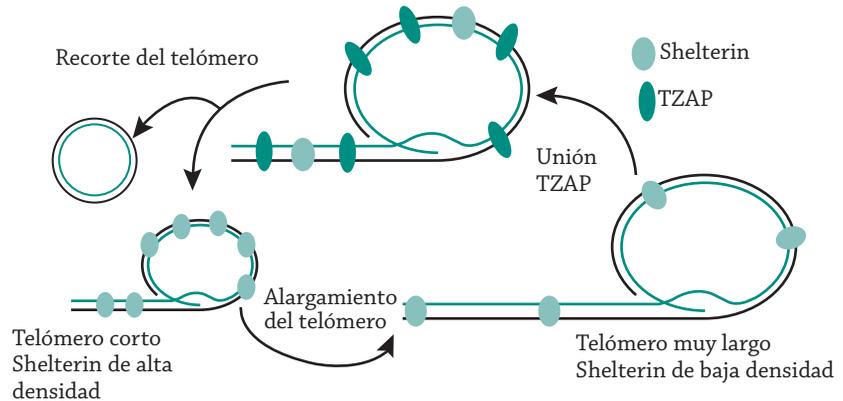


Figura 2-5. Modelo para la regulación de los telómeros. Representación esquemática del papel propuesto para la proteína TZAP en la homeostasis de longitud de los telómeros y su interacción con el complejo Shelterin (tomado de Li, 2017).

Aunque todavía falta una imagen clara de la estructura de la cromatina de los telómeros humanos, datos recientes sugieren que la hipoacetilación de histonas es esencial para un estado telomérico protegido (Michishita, 2008).

MEDICIÓN DEL ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS

El acortamiento de los telómeros se puede contrarrestar con una enzima específica denominada transcriptasa inversa de la telomerasa. Como ya se mencionó anteriormente, no todas las células somáticas humanas expresan activamente esta enzima; de modo que los tipos de células que se utilizan para analizar la longitud de los telómeros en humanos son los linfocitos sanguíneos, junto con los monocitos de sangre periférica (PBMC, del inglés: *peripheral blood mononuclear cells*). Estas células pueden regular al alza la actividad de la telomerasa cuando se activan. Así que la evaluación de la longitud media de los telómeros como biomarcador del envejecimiento no es sencilla. La longitud de los telómeros en leucocitos (LTL) ha sido propuesta como marcador del acortamiento de los telómeros en todo el cuerpo.

Algunos estudios demostraron que la asociación entre LTL y los telómeros de otros tejidos (como cerebro, corazón y piel) presentan una asociación entre un acortamiento acelerado de LTL y el

envejecimiento (Dlouha, 2014; Friedrich, 2000). De esta manera, se ha desarrollado una amplia gama de métodos para medir la longitud de los telómeros. Estos métodos incluyen las siguientes técnicas:

- 1) Transferencia Southern, que mide la longitud media de los telómeros utilizando la distribución de longitud de los fragmentos de restricción terminales (TRF).
- 2) pcr cuantitativa (qpcr), que mide la proporción entre el número de copias repetidas de los telómeros y el número de copias del gen de copia única.
- 3) Análisis de la longitud de elongación de un solo telómero (STELA), en el que los telómeros de los cromosomas individuales se amplifican por PCR y luego se mide su longitud mediante electroforesis en gel.
- 4) Ensayo de longitud más corta de los telómeros (TeSLA), mide las longitudes de todos los telómeros, incluidos los telómeros más cortos, sin detectar secuencias teloméricas intersticiales.

Estos métodos permiten la evaluación de la longitud de los telómeros con diferentes grados de sensibilidad en células y tejidos homogeneizados, pero no a nivel unicelular. El qPCR es el método más utilizado en estudios epidemiológicos a gran escala (principalmente en células sanguíneas), ya que es más fácil de realizar, más rentable y fácilmente adaptable a procesos de alto rendimiento en comparación con la transferencia Southern, STELA o TeSLA (Lai, 2018).

Recientemente, se desarrolló un ensayo (sin emplear PCR) que utiliza la química QuantiGene en una plataforma Luminex que facilita mediciones de alto rendimiento de la longitud media de los telómeros en diferentes tejidos (Demanelis, 2020). Para la evaluación de la longitud de los telómeros a nivel unicelular, se han desarrollado otros métodos, como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sondas de ácido peptídico nucleico (PNA) de los telómeros, que pueden medirse mediante citometría de flujo (Flow-FISH) o en tejido y secciones por microscopía de fluorescencia (qFISH).

El método más utilizado en estudios epidemiológicos es el Flow-FISH que emplea sangre periférica. Sin embargo, a diferencia de qFISH, no permite determinar la longitud de los telómeros individuales por célula. El qFISH también tiene limitaciones, ya que no detecta telómeros con un número de repeticiones teloméricas por debajo de un umbral suficiente para la hibridación y detección de la sonda PNA (Lai, 2018). La variabilidad media de las réplicas de las muestras es baja, con un coeficiente de variación de aproximadamente el 5%. Un cromosoma humano puede contener cerca de 150 millones de pares de bases, mientras que la longitud inicial de un telómero puede estar entre 10,000 y 15,000 pares de bases o menos de 1/10,000 de la longitud del cromosoma (Lai, 2018). El sistema considera como telómeros críticamente cortos aquellos que se han acortado a menos de 3,000 pares de bases. La Tecnología de Análisis Telomérico® TAT® de Life Length es tan precisa que permite obtener mediciones de telómeros con una longitud mínima de 200 pares de bases (De Pedro, 2020).

Últimamente, se mostró un nuevo método para medir la longitud de los telómeros de alto rendimiento con resolución de nucleótidos utilizando la plataforma de secuenciación de alta fidelidad PacBio. Se emplean telobaits de nuevo diseño (*integrated DNA*

technologies) y se mide la longitud con precisión y con resolución de nucleótidos mediante secuenciación de una sola molécula en tiempo real (SMRT) (Tham, 2023).

ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS Y PATOLOGÍAS

La primera demostración de que el acortamiento de los telómeros se asocia con las patologías relacionadas con la edad y es un factor determinante de la longevidad se originó del estudio de ratones deficientes en telomerasa, que muestran fenotipos de envejecimiento prematuro tanto en ratones con órganos de baja proliferación (corazón, cerebro) como de alta proliferación (médula ósea, intestino, piel y testículo) (Blasco, 1997; Lee, 1998; Herrera, 1999; Leri, 2003; Ferrón, 2004). Los ratones deficientes en telomerasa mostraron un empeoramiento de los fenotipos con el aumento de generaciones de ratones, debido a la herencia de telómeros progresivamente más cortos; además, las generaciones posteriores mostraron fenotipos severos y la muerte prematura en edades pre-reproductivas (Lee, 1998; Herrera, 1999; García-Cao, 2002). Este fenómeno indicó por primera vez la participación genética asociada con la deficiencia de la telomerasa. Por otro lado, las telomeropatías o síndromes de los telómeros se desarrollan cuando el desgaste de los telómeros ocurre prematuramente como consecuencia de mutaciones de la línea germinal en genes que codifican factores involucrados en el mantenimiento y la reparación de los telómeros.

Las **telomeropatías** humanas son las enfermedades que muestran una amplia y compleja gama de síntomas clínicos y todas ellas se caracterizan por presentar telómeros críticamente cortos. Se asocian principalmente con el síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson, la disqueratosis congénita, la anemia aplásica y la enfermedad pulmonar y hepática (Holohan, 2014; Stanley y Armanios, 2015). La edad de aparición y la gravedad de las manifestaciones clínicas varían entre los individuos. Estos síndromes se caracterizan por la pérdida prematura de la capacidad regenerativa de los tejidos, afectando tejidos de baja proliferación (corazón, cerebro) y de alta proliferación (médula ósea, intestino, piel y testículo) (Armanios y Blackburn, 2012; Holohan, 2014; Townsley, 2014).

Son varios los factores que provocan el acortamiento de los telómeros. El desgaste de los telómeros está influenciado por el daño oxidativo y el estrés replicativo causado por factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Como ya se ha descrito anteriormente, entre las principales causas moleculares del envejecimiento están el desgaste de los telómeros, la disfunción mitocondrial y las alteraciones epigenéticas, entre otras (López-Otín, 2013). El desgaste de los telómeros se considera una causa primaria del envejecimiento, lo que también conduce a patologías relacionadas con la edad (Flores, 2005; Sharpless y Sherr, 2015).

La pérdida de puntos de control de daño en el ADN también puede permitir la propagación de células con telómeros cortos/dañados, lo que lleva a fusiones cromosómicas de extremo a extremo e inestabilidad genómica, así como a enfermedades asociadas con la edad, como el cáncer (Counter, 1992; Chin, 1999). También se ha propuesto un vínculo entre los telómeros disfuncionales y el compromiso mitocondrial a través de la represión transcripcional

de los genes PGC-1 α y PGC-1 β (coactivadores transcripcionales que regulan genes implicados en el metabolismo energético) por telómeros cortos, vinculando así los telómeros disfuncionales con el envejecimiento mitocondrial (Sahin, 2011).

Finalmente, los telómeros cortos pueden desencadenar cambios epigenéticos en la cromatina telomérica y subtelomérica (Blasco, 2007). En este sentido, la regulación epigenética de los telómeros se ha descrito en procesos que implican desdiferenciación y pérdida de identidad celular, como sucede en la tumorigénesis (Vera, 2008). En humanos, un gran número de estudios epidemiológicos transversales confirmaron el acortamiento de los telómeros con el envejecimiento (Harley, 1990; Sanders, 2013). Los datos publicados recientemente de la cohorte GERA (Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging), que comprende más de 100,000 individuos, confirmaron esta correlación y también mostraron que la longitud de los telómeros se correlaciona positivamente con la supervivencia en sujetos mayores de 75 años; es decir, los telómeros más largos proporcionan más años de vida (Lapham, 2015). Asimismo, en los seres humanos, la elección del estilo de vida puede modificar el acortamiento de los telómeros; ejemplos, individuos con el hábito de fumar o bien que consumen una dieta poco saludable (que incluye elevado colesterol y consumo de alcohol) u obesidad pueden provocar acortamiento de los telómeros al generar inflamación de los tejidos y estrés oxidativo (Valdes, 2005; Verde, 2015; Révész, 2015; Strandberg, 2012). Además, el acortamiento acelerado de los telómeros en los leucocitos se ha asociado con el estrés psicológico, en particular, los pacientes con trastornos de depresión tienen telómeros más cortos en comparación con individuos sanos (Wolkowitz, 2011).

SENESCENCIA Y TELÓMEROS DISFUNCIONALES (CORTOS O DAÑADOS)

Hayflick y Moorhead (1961) descubrieron que los fibroblastos tienen un número limitado de divisiones celulares (a pesar de la accesibilidad de los factores de crecimiento, nutrientes y el espacio adecuado) y que, luego, experimentan una pérdida permanente de proliferación celular y entran en un estado de senescencia replicativa (RS). Ésta fue la primera evidencia experimental del envejecimiento celular en estudios *in vitro*.

La hipótesis de Hayflick no se puso a prueba por décadas, ya que se desconocían los determinantes moleculares de la senescencia y no se tenía la capacidad de manipular células senescentes *in vivo*. Posteriormente, se mostró que la senescencia celular tenía numerosas causas, pero el mecanismo más probable es que sea por el acortamiento de los telómeros (Harley, 1990; Herbig, 2004; von Zglinicki, 2005) o el daño a los telómeros (Hewitt, 2012; Nakamura, 2008); este fenómeno también se da en todas las células somáticas (Schafer, 2020). Mientras que la senescencia inducida (IS) o no telomérica es producida por daño al ADN, oncogenes, señales mitogénicas o estrés excesivo (Zampino, 2020; Schafer, 2020; Mohamad Kamal, 2020; Saleh, 2020). Hasta 1997 se observó que los telómeros que estaban acortados podían provocar la inestabilidad

del cromosoma y, por tanto, la consiguiente formación de tumores (Blasco, 1997).

Ahora se sabe que la senescencia celular es un proceso que tiene efectos duales y/o controvertidos. En otras palabras, ofrece un mecanismo molecular potencial para que una célula evite la transformación maligna; es decir, las células senescentes interrumpen permanentemente su ciclo celular y representan un mecanismo anticancerígeno (Muñoz-Espín, 2014). Por otro lado, existe evidencia que muestra que son capaces de hacer cambios en el microambiente a través de un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP, del inglés: *senescence-associated secretory phenotype*). Este fenotipo expresa citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento y proteasas; mismas que al ser secretadas al medio ambiente provocan un estímulo que favorece el desarrollo del cáncer (Figura 2-6).

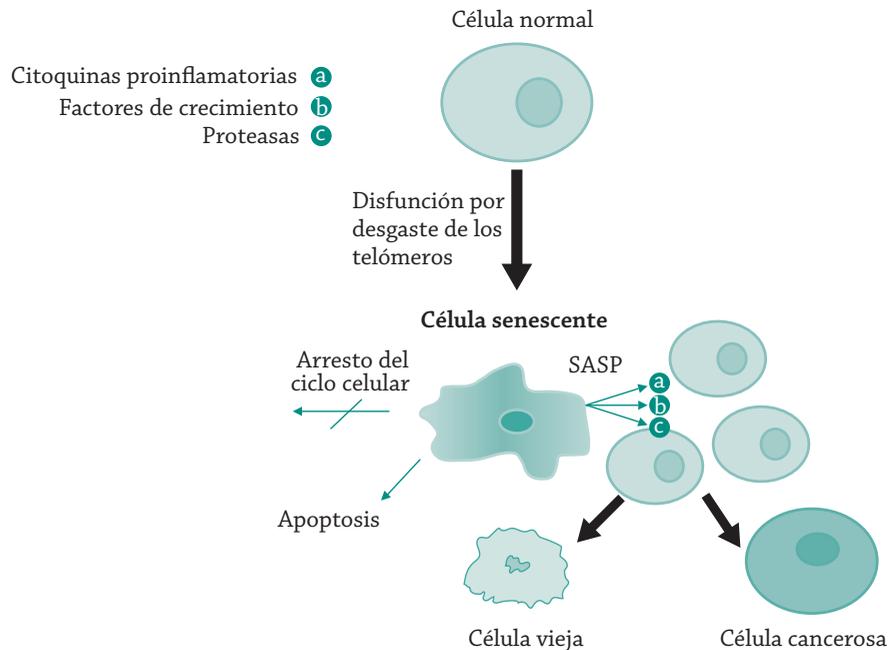


Figura 2-6. Transformación a células senescentes. Después de un estímulo que puede ser la disfunción de los telómeros, una célula normal se transforma en una célula senescente. Ésta secreta diversas moléculas, como citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento, quimiocinas, proteasas, etc., que juntas se conocen como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). El SASP, además de mantener el fenotipo senescente, también atrae a células inmunitarias que estimulan la división de células vecinas, lo que finalmente puede promover a las células cancerosas o células viejas (modificada de Sharpless y Sherr, 2015).

Independientemente de los factores o de los eventos que inicien el crecimiento senescente en la célula, se requiere una acción coordinada de las vías supresoras de tumores p53/p21 y p16INK4A/retinoblastoma (RB) (van Deursen, 2014). Los telómeros descubiertos y las roturas de la doble hebra del ADN activan una

respuesta al daño del ADN que conduce a la estabilización de p53 mediante la fosforilación postraducciona (van Deursen, 2014).

Normalmente se piensa que el daño de los telómeros es irreparable (Petersen, 1998; Hewitt, 2012; Fumagalli, 2012), mientras que nuevos datos sugieren que puede ocurrir la reparación de la rotura de doble hebra (DSB) (del inglés: *double-strand break*) en los sitios internos de los telómeros (Doksani y De Lange, 2016). Varios grupos han demostrado recientemente que los telómeros pueden adquirir daños en el ADN independientemente de la longitud, la presencia de actividad de telomerasa o la fusión de los telómeros (Hewitt, 2012; Fumagalli, 2012; Cesare, 2009). Estos resultados también pueden explicar por qué los telómeros de los ratones, aunque son muy largos, pueden dañarse e inducir una detención del ciclo celular (Hewitt, 2012).

Doksani y De Lange (2016) muestran que los sitios DSB de los telómeros internos se reparan mediante recombinación homóloga (HR) y que la unión de extremos dependientes de PARP1, familia de proteínas de poli ADP ribosa polimerasa (PARP), enzimas necesarias en la reparación de rupturas de cadena sencilla del ADN, utilizando eventos de recombinación entre telómeros hermanos, no se reprime en todo el ADN telomérico. Esto se sugiere para inducir un fenotipo más parecido al alargamiento alternativo de los telómeros (ALT).

COMPONENTE GENÉTICO Y ENVEJECIMIENTO

La longitud de los telómeros también está dictada por un componente genético. Estudios de gemelos y familias y un metaanálisis que incluyó casi 20,000 sujetos demuestran que la longitud de los telómeros es altamente heredable (Slagboom, 1994; Bischoff, 2005; Broer, 2013). Sin embargo, todavía se debate si la herencia de la longitud de los telómeros se correlaciona más fuertemente con la longitud de los telómeros paternos o maternos (Eisenberg, 2014).

HERENCIA DE LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS (LT)

Además de una erosión gradual de los telómeros a lo largo de la vida celular en la división de los tejidos, debido al problema de replicación final (ERP, del inglés: *end replication problem*) y al estrés oxidativo, existe una notable variabilidad interindividual en la longitud de los telómeros en la población general que parece ser altamente hereditaria. El análisis de PBMC de gemelos dicigóticos y monocigóticos jóvenes mostró una heredabilidad del 78% de LT (Slagboom, 1994; Kimura, 2008). Algunos estudios informaron correlaciones padre-hijo más fuertes que madre-hijo para LT, lo que sugiere que la herencia de este rasgo podría estar determinada principalmente por el padre (Nordfjäll, 2005, 2010; Njajou, 2007). También se ha descrito una fuerte correlación entre la LT de la descendencia y la edad paterna al nacer (Unryn, 2005; De Meyer, 2007; Njajou, 2007; Kimura, 2008; Arbeev, 2011).

Aunque está bien establecido que la longitud de los telómeros se acorta con la edad en la mayoría de los tejidos proliferantes, la LT del esperma es una excepción: los hombres mayores

tienen espermatozoides con telómeros más largos (Allsopp, 1992; Kimura, 2008). Se ha encontrado evidencia del alargamiento acumulativo y multigeneracional de los telómeros, lo que sugiere que los cambios relacionados con la edad en la LT del espermatozoides pueden transmitirse a lo largo de al menos dos generaciones y, por lo tanto, es acumulativo a través de la herencia paterna: los nietos mayores de los abuelos paternos, al nacer éstos, sus padres tenían telómeros más largos. Este hallazgo tiene serias implicaciones para la LT humana en el futuro, debido al hecho de que, en muchos países desarrollados, la edad reproductiva promedio de los padres influye acumulativamente en la LT de su descendencia (Eisenberg, 2012).

INFLUENCIA DEL ESTILO DE VIDA Y LONGITUD DE LOS TELÓMEROS

Además de los factores genéticos, también se sabe que las influencias ambientales, como la dieta, la actividad física, el estilo de vida y el estrés modulan los parámetros fisiológicos del estrés y la inflamación y, por lo tanto, podrían influir en la salud y la longevidad (Figura 2-7). Es así como la influencia de los efectos ambientales en la longitud de los telómeros está respaldada a nivel de población por una correlación de LT entre cónyuges (Broer et al, 2013). Los factores del estilo de vida pueden incluir: ejercicio físico, dieta, suplementos de micronutrientes y meditación. Varios estudios han encontrado una asociación entre la actividad de la telomerasa y el estrés psicológico y los factores del estilo de vida.

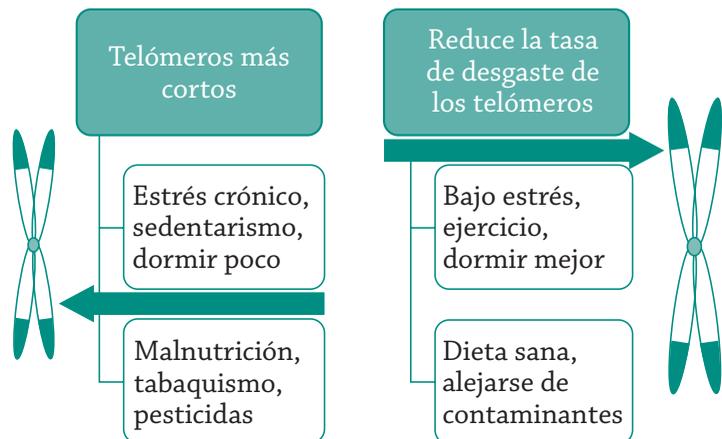


Figura 2-7. Factores no genéticos que acortan los telómeros. Los factores estresantes de la vida, la falta de ejercicio, dormir poco, la mala nutrición, la exposición a pesticidas, el humo del cigarro y la ingesta de alcohol pueden modular la tasa de desgaste de los telómeros durante el envejecimiento normal. Un cambio en el estilo de vida con menos estrés, más ejercicio, dormir mejor, una dieta sana, dejar de fumar y alejarse de los contaminantes logra reducir el desgaste de los telómeros (modificada de Bär y Blasco, 2016).

El impacto de los hábitos

Ningún indicador que se tome de forma aislada será un reflejo real de la salud, y la longitud de los telómeros no es la excepción. Sin embargo, es importante entender cómo distintos comportamientos nos afectan a nivel celular, así como poder modificarlos puede mejorar nuestra salud. Si tomamos al envejecimiento como una “enfermedad” que afecta a toda la población, sin excepción, el siguiente paso para modificar la enfermedad sería tener una cura. Pero antes de tener esa “cura efectiva”, tenemos la oportunidad de modificar nuestro ritmo de envejecimiento a través de cambios integrales en el estilo de vida. Esto se describe a continuación, acompañado de estudios que midieron la longitud de los telómeros en cada caso comparativo.

Diferencia entre hombres y mujeres

Una revisión sistemática y metaanálisis de 36 cohortes (con 36,230 participantes) mostraron que, en promedio, las mujeres tenían telómeros más largos que los hombres. No obstante, la diferencia sólo se encontró en estudios que utilizaron métodos de transferencia Southern (Gardner, 2104). El grupo de Okuda reveló que la longitud de los telómeros parece mantener la sincronía entre los tejidos en el momento del nacimiento y la longitud de los telómeros parece ser semejante entre los bebés varones y mujeres (Okuda, 2002). Los telómeros más largos se encuentran en las mujeres adultas en comparación con los hombres, una observación que ya se había realizado (Du, 2012). Se cree que esto se debe a niveles más altos de estrógeno en las mujeres, lo que les confiere propiedades antiinflamatorias y antioxidantes y se sabe que promueve la expresión de la telomerasa (Kyo, 1999).

Pocos estudios han evaluado la asociación entre factores dietéticos y la longitud de los telómeros de los leucocitos (LTL). En un análisis transversal de la cohorte de nacimientos de Helsinki, el alto consumo total de grasas se asoció con LTL más cortos en los hombres, pero no en las mujeres (P=NS) (Tiainen, 2012). Por el contrario, las carnes procesadas, las bebidas alcohólicas o carbonatadas azucaradas y otros alimentos ricos en ácidos grasos saturados, el alcohol y el azúcar se han relacionado con frecuencia con la inflamación y el estrés oxidativo en paralelo con telómeros más cortos.

Estrés psicológico

La transmisión del estrés psicológico a los cambios fisiológicos, neuroendocrinos, autonómicos, celulares y moleculares está vinculada por múltiples procesos interconectados, que se refuerzan por cambios de retroalimentación positiva. Aunque hay muchos cambios involucrados, se debe destacar el papel fundamental de los principales mediadores del estrés: los glucocorticoides (GC), las especies reactivas de oxígeno (ROS), el debilitamiento de las defensas antioxidantes y la inflamación. Las personas que están estresadas durante períodos prolongados tienden a verse con baja energía y con rasgos de poca salud, además, es común pensar que el estrés psicológico pueda provocar envejecimiento prematuro. Algunos estudios demuestran una relación entre enfermedades crónicas, estrés e índices de mala salud (McEwen, 1998; Segerstrom, 2004).

Hay que señalar que lo que no está completamente entendido es el mecanismo de cómo el estrés cotidiano puede acelerar el envejecimiento a nivel celular y del organismo completo. Al respecto, estudios recientes señalan que los telómeros están involucrados al promover la inestabilidad de los cromosomas (Epel, 2004). El diseño del siguiente estudio es interesante, ya que se compararon dos grupos de mujeres premenopáusicas con una edad promedio de 38 años. Aunque ellas tenían condiciones físicas muy similares, eran diferentes, pues las madres del grupo control cuidan a su hijo biológico sano (n=19) y, en el grupo de prueba, las madres cuidan a su hijo con una enfermedad crónica (n=38). Se considera que este segundo grupo tenía una mayor exposición ambiental al estrés. En este estudio se observó un acortamiento mayor de pares de bases en el grupo de mujeres que tenían estrés alto, lo que indica que sus linfocitos habían envejecido más, en comparación con el grupo de madres con bajo estrés (Epel et al, 2004).

Nivel socioeconómico

Se observó que un nivel socioeconómico más bajo al nacer, el consumo frecuente de alcohol (específicamente el consumo de licores), un historial de cáncer y un estado de salud deficiente están significativamente asociados con una longitud de los telómeros más corta en leucocitos (De Rooij et al, 2015). El estatus socioeconómico bajo se ha relacionado con peores resultados de salud, que pueden derivarse de una mayor probabilidad de un estilo de vida poco saludable y eventos adversos, mientras se tiene un acceso limitado a los beneficios de salud (Needham, 2013). Un estilo de vida poco saludable que incluye el tabaquismo, la obesidad y la falta de ejercicio parecen tener un impacto importante en la longitud de los telómeros, ya que podrían traducirse en un aumento del estrés oxidativo y, de esa manera, contribuir a la disminución de la actividad de la telomerasa y al acortamiento de los telómeros. Sin embargo, hay estudios que reportan una longitud de los telómeros más corta en hombres de nivel socioeconómico más alto (Woo et al, 2009).

Alcohol

El alcohol se ha relacionado con la mortalidad por diferentes asociaciones de enfermedades (Plunk, 2014; Andréasson, 1998), pero su relación con la longitud de los telómeros es controvertida. En un estudio de casos y controles realizado con 457 sujetos (200 alcohólicos y 257 controles), se investigó la asociación entre la ingesta de alcohol y la longitud de los telómeros (LT). Los participantes que bebían más de 40 g de alcohol por día (unidades de bebida) tenían una LT significativamente más corta, en comparación con los que bebían menos (Pavanello, 2011). No obstante, es controvertido si el alcohol acelera el envejecimiento biológico a nivel celular; además, el mecanismo involucrado no está claro. Hay un estudio que sugiere que es el alcohol, no el acetaldehído (AcH), el que se asocia con el acortamiento de los telómeros, y que el acortamiento puede acelerarse por la deficiencia de tiamina. Los futuros estudios deben centrarse en la asociación entre el acortamiento de los telómeros y el efecto del alcohol en el contexto del estrés oxidativo (Yamaki, 2019).

También se ha reportado una relación entre la erosión de los telómeros y un estilo de vida proenvejecimiento, particularmente en los hombres. Esto fue debido a una mayor actividad de fumar, circunferencia de la cintura, consumo de alcohol, una disminución de la actividad física y la baja ingesta de frutas y verduras. Esta asociación no fue significativa en las mujeres, lo que podría atribuirse a su estilo de vida generalmente más saludable (Bekaert, 2007).

Tabaquismo

Un estudio mostró que la longitud de los telómeros era más corta entre los que alguna vez fumaron en comparación con los que nunca fumaron, así como entre los fumadores actuales en comparación con los exfumadores. Como los telómeros más cortos pueden ser un marcador de cambios tempranos en las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, el beneficio sugerido entre los exfumadores comparado con los fumadores actuales puede indicar también la necesidad de optimizar las políticas dirigidas a dejar de fumar, particularmente a una edad más temprana. De modo que es notoria la necesidad de realizar más estudios para cuantificar la implicación de exposiciones específicas al tabaquismo en la longitud de los telómeros y el envejecimiento biológico (Astuti, 2017). Se debe subrayar que fumar se ha relacionado con una longitud de telómeros más corta (Latifovic, 2016).

El mecanismo por el cual se asocia el humo del cigarrillo con una longitud corta de los telómeros se debe a que el humo es una fuente importante de radicales libres y el estrés oxidativo que provoca es un mecanismo potencial de sus efectos nocivos para la salud. El sistema de defensa antioxidante está compuesto en parte por micronutrientes antioxidantes, por lo que es importante comprender la relación entre el tabaquismo y las concentraciones circulantes de micronutrientes antioxidantes. Así que, si estas concentraciones disminuyen en los fumadores después de fumar cigarrillos, se puede generar daño oxidativo celular. Las asociaciones observadas con el tabaquismo activo también parecen ser válidas para el tabaquismo pasivo, lo que implica que incluso exposiciones en dosis bajas al humo del tabaco pueden resultar en concentraciones reducidas de micronutrientes antioxidantes circulantes (Alberg, 2002).

Plaguicidas

Se han asociado siete plaguicidas (alacloro, metolacloro, trifluralina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, o 2,4-D, permetrina, toxafeno y DDT) con telómeros sensiblemente más cortos en los trabajadores agrícolas que usan estos compuestos en sus cultivos (Hou, 2013). En un estudio se observó que cuanto mayor era la exposición acumulada a los plaguicidas, más cortos eran los telómeros. El mecanismo que lo explica es que los plaguicidas causan estrés oxidativo, de tal manera que cuando se acumula el estrés oxidativo, se acortan los telómeros. Otro mecanismo por el cual la exposición a pesticidas puede provocar un acortamiento de los telómeros es que provoca inflamación (Figgs, 2000).

INTERVENCIONES EN EL ESTILO DE VIDA QUE INFLUYEN EN LA REDUCCIÓN DE LA VELOCIDAD DE ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS

Nutrición sana

En un estudio trasversal con 66 mujeres sanas de mediana edad (35-55 años), se examinó el efecto de un complejo de suplementos de micronutrientes durante 12 semanas sobre biomarcadores anti-envejecimiento, incluida la actividad de la telomerasa. El estudio mostró que la suplementación aumentó significativamente la actividad de la telomerasa de PBMCs (células mononucleares de sangre periférica) junto con una mejora en la capacidad antioxidante (Balcerczyk, 2014). Se ha reportado también que la reducción del estrés oxidativo aumenta la longitud de los telómeros en PBMC (Kiecolt-Glaser, 2013). Este efecto podría ser causado por una disminución de las citocinas proinflamatorias y, por tanto, una reducción en la tasa de desgaste de la longitud de los telómeros.

Un estudio realizado con niños y adolescentes españoles confirmó el efecto benéfico de la capacidad antioxidante de la dieta sobre la longitud de los telómeros, mientras que una dieta con ingesta alta de pan blanco se ha asociado con una longitud de telómeros más corta (García-Calzón, 2015). Estos resultados coinciden con los datos sobre los efectos beneficiosos generales de la restricción calórica en los biomarcadores del envejecimiento (Wang, 2010; Ogrodnik, 2017).

Alimentos y telómeros

Se ha demostrado que el mantenimiento de los telómeros se asocia positivamente con el estado nutricional. Ya se ha señalado que varios nutrientes influyen en la longitud de los telómeros, probablemente a través de mecanismos implicados en funciones celulares que incluyen: inflamación, regulación del estrés oxidativo, metilación del ADN, integridad del ADN y actividad de la telomerasa.

Desafortunadamente, la mayoría de los estudios que relacionan el estilo de vida y la salud de los telómeros son observacionales; aunque los resultados de dos estudios transversales han mostrado que se presenta una asociación positiva entre la ingesta de fibra dietética y la longitud de los telómeros (Cassidy, 2010; Tucker, 2018), lo que sugiere que la calidad de los carbohidratos y, especialmente, la fibra dietética puede tener un efecto beneficioso potencial sobre la salud de los telómeros. En otro estudio se encontraron asociaciones positivas entre la longitud de los telómeros y la adherencia a la dieta mediterránea y el consumo de verduras y frutas. El estudio también mostró que las carnes procesadas, los cereales, el alcohol y las bebidas endulzadas podrían estar asociados con telómeros más cortos (Marti, 2017). Para conocer más sobre la influencia de la nutrición y los telómeros puede consultar las revisiones de Freitas-Simoes (2016 y 2018).

La actividad física

Ya se describió que los factores genéticos y ambientales, como la dieta y el estilo de vida, modulan los parámetros fisiológicos del

estrés y la inflamación. Es importante señalar que la actividad física y el ejercicio se han estudiado intensamente durante las últimas décadas y se ha demostrado que esto es beneficioso para el mantenimiento de los telómeros (Cherkas et al, 2008; Puterman et al, 2010). A continuación, describiremos cómo la actividad física puede influir en la salud y la longevidad, así como en la dinámica de los telómeros. Estos hallazgos están respaldados a nivel poblacional por la presencia de una correlación significativa de telómeros largos similares entre cónyuges. Esto fue más pronunciado en los cónyuges de mayor edad en comparación con los más jóvenes, sugiriendo que una convivencia más prolongada tiene una mayor influencia (Broer et al, 2013). Las parejas, al no compartir el material genético, sí participaban de un mismo estilo de vida que incluía el ejercicio físico.

En un estudio con ratones, se encontró que después de 6 meses de ejercicio aumentó la actividad de la telomerasa cardíaca y los niveles de la proteína TERT, comparado con los controles sedentarios (Werner, 2008). En este contexto, se llevó a cabo un estudio sobre el efecto de una intervención integral en el estilo de vida acerca de la actividad de la telomerasa en 30 hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo (Ornish et al, 2008). La intervención consistió en cambios en el estilo de vida que incluían: dieta saludable, ejercicio aeróbico moderado (como caminatas ligeras todos los días) y estiramientos moderados diarios, basados en yoga, respiración y meditación. La actividad de la telomerasa en las PBMC de los participantes aumentó significativamente después de la intervención de 3 meses.

Asimismo, se analizaron los telómeros de leucocitos circulantes en practicantes de atletismo jóvenes y de mediana edad. Los leucocitos de sangre periférica aislados del grupo de atletas mostraron mayor actividad de la telomerasa y una regulación negativa de los inhibidores del ciclo celular, en comparación con los individuos no entrenados. El entrenamiento de resistencia a largo plazo se asoció con una reducción de la erosión de los telómeros de leucocitos en contraste con los controles no entrenados (Werner, 2009). También se analizó el efecto del ejercicio en individuos control y con diabetes tipo 2, donde se encontró en ambos grupos un efecto beneficioso similar sobre la longitud de los telómeros de PBMC. Al mismo tiempo, las PBMC de individuos ejercitados mostraron un menor daño oxidativo y apoptosis (Dimauro et al, 2017).

Teniendo como antecedente la movilización de las células T CD8+ de memoria que expresan el marcador de superficie celular relacionado con la senescencia KLRG1, se intentó dar una explicación biológica que justificara el porqué de los telómeros más largos después del ejercicio riguroso. En este estudio se demostró que después de 1 h de ejercicio riguroso, las células T CD8+ senescentes KLRG1+ se movilizaban preferentemente momentos después del ejercicio y regresaban a la línea basal 1 h después. Sólo los telómeros en las células T CD8+ mostraron una longitud más larga inmediatamente después del ejercicio. Se propone que esta movilización preferencial de células senescentes las llevaría a su muerte y posterior desaparición, por lo que esta movilización deja un espacio para ser ocupado por células T vírgenes con telómeros más largos (Simpson et al, 2010).

Finalmente, utilizando datos de más de 6,000 participantes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (1999-2002, en edades de 20 a 85 años), se analizó la asociación entre la longitud de los telómeros de los leucocitos y la mortalidad, al incluir la actividad física en su rutina, y observaron que los telómeros más largos estaban asociados a una mayor supervivencia en hombres físicamente activos (Loprinzi y Loenneke, 2018). Para saber más acerca de los mecanismos asociados entre la influencia del ejercicio y los telómeros, puede consultar la revisión de Arsenis (2017).

FALTA DE CORRELACIÓN ENTRE LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS Y LA LONGEVIDAD

En cuanto a la longevidad, los centenarios representan un fenotipo raro que aparece aproximadamente entre 10 y 20 por 100,000 personas en la mayoría de los países industrializados. Sin embargo, en personas de Okinawa, Japón, esta frecuencia es de 40 y 50 por 100,000 (Willcox, 2006). Se pensaba que esta alta frecuencia de centenarios se debía sólo a la suma de la genética y los buenos hábitos. No obstante, en esta población se estudiaron los alelos de FoxO3 (factor de transcripción regulado por la vía de señalización de insulina) (Forkhead Box clase O) asociados a la longevidad y se correlacionó con la longitud de los telómeros, por grupos de edad: jóvenes (21-50; n = 44) y mayores (51-95; n = 77). Los resultados mostraron que la longitud promedio de los telómeros para los participantes jóvenes con el genotipo TT FoxO3 fue significativamente mayor que para los portadores del alelo G. Por el contrario, la longitud de los telómeros fue mayor en los portadores del alelo G para los participantes de edad avanzada. Las personas extremadamente mayores, que presentaron un enriquecimiento en los alelos asociados a la longevidad, tienden a tener telómeros más largos (Arai, 2015). Debe señalarse que ya se había demostrado que la frecuencia del alelo G (rs2802292) (portadores del alelo protector) aumenta aproximadamente dos veces entre los 70 y los 100 años (Willcox, 2016). El alelo FoxO3 G se convierte en el alelo principal en los japoneses muy ancianos (Morris, 2015). En realidad, a los 90 años, la mayoría de los japoneses, blancos y negros, son portadores del alelo G. A mayor edad, existe una gran reducción del riesgo de mortalidad para los portadores del alelo G, debido principalmente a una menor mortalidad por enfermedad coronaria (Willcox, 2016).

Este estudio demuestra, por primera vez, la falta de correlación entre la longitud de los telómeros y la edad, que se observa en la población general, en portadores de un alelo validado asociado a la longevidad humana. FoxO3 es un factor de transcripción conservado evolutivamente en la vía de señalización de la insulina (Kenyon, 2010); regula la expresión de genes que controlan muchos procesos. Esto sugiere que conocer el mecanismo potencial para el efecto protector del genotipo FoxO3 puede ser la esperanza de mayor vida y de la salud humana, lo que resultaría en la reducción de la tasa de desgaste de los telómeros en los tejidos replicativos durante el envejecimiento (Davy, 2018).

MODELOS GENÉTICOS PARA COMPRENDER EL PAPEL CAUSAL DE LOS TELÓMEROS EN LA ENFERMEDAD Y LA LONGEVIDAD

La falta de telomerasa en vertebrados inferiores como el pez cebra también causa envejecimiento prematuro que puede ser rescatado por restauración de la telomerasa o inhibición de la proteína p53, lo que señala el daño de los telómeros (Anchelin, 2013). Estos hallazgos demuestran que los telómeros cortos son causantes del envejecimiento y que el envejecimiento prematuro inducido específicamente por la deficiencia de telomerasa y los telómeros cortos pueden ser rescatados por la reexpresión de la telomerasa. Las analogías entre humanos y ratones resaltan que la longitud de los telómeros como determinante genético de la enfermedad y la longevidad es un mecanismo molecular conservado en estas especies.

Terapia génica

Dado que el envejecimiento fisiológico es provocado, al menos en parte, por el acortamiento de los telómeros, una terapia génica que incluya al gen TERT (del inglés: *telomerase reverse transcriptase*) puede usarse no sólo para la prevención y el tratamiento de los síndromes de los telómeros, sino también para el tratamiento de múltiples enfermedades relacionadas con la edad. Varios estudios muestran que los telómeros cortos se han asociado ampliamente con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (De Meyer, 2011; Fyhrquist, 2013; Haycock, 2014).

Es importante destacar que la idea de que las posibles estrategias terapéuticas basadas en el aumento transitorio de la expresión de la telomerasa también podrían retrasar las patologías asociadas con la edad y aumentar la longevidad. Esto se logró por primera vez mediante la administración del gen TERT utilizando vectores de terapia génica no integrativos (vectores adenoasociados, AAV) en ratones de mediana edad y viejos, lo que resultó en un aumento transitorio de la expresión de TERT en la mayoría de los tejidos del ratón. Es importante destacar que un solo tratamiento con estos vectores resultó en telómeros alargados en una variedad de órganos, retraso de patologías asociadas con la edad y una vida útil media y máxima significativamente extendida en ambos grupos de edad (Bernardes de Jesus, 2012). Sin embargo, en estas condiciones, los ratones no mostraron un aumento de presencia de cáncer y, como se ve en otras afecciones relacionadas con la edad, el cáncer también se retrasó (Bernardes de Jesus, 2012). Las terapias génicas basadas en telómeros que utilizan vectores no integrativos pueden representar una nueva estrategia terapéutica con el propósito de activar transitoriamente la TERT para la prevención o el tratamiento de diversas patologías relacionadas con la edad.

Telómeros y telomerasa como dianas terapéuticas

El uso de la activación de la telomerasa para retrasar las condiciones asociadas al envejecimiento ha estimulado el interés de las empresas comerciales. Se ha demostrado que el activador de telomerasa de baja potencia TA-65 (un compuesto bioactivo aislado de la hierba *Astragalus membranaceus*) conduce a un leve aumento en la longitud

de los telómeros en ratones (Bernardes de Jesus, 2011) y humanos (Harley, 2011), además, mejora varios parámetros relacionados con el envejecimiento. Sin embargo, las estrategias para la activación de la telomerasa (indirecta o directa) han planteado problemas de vigilancia debido a la estrecha correlación de la mayoría de los cánceres y la reactivación constitutiva de la telomerasa endógena. Así que el desarrollo de estrategias seguras para la activación transitoria y controlable de la telomerasa en humanos tendrá que ser un objetivo a futuro.

CONCLUSIONES

De las terapias más novedosas, la terapia génica puede lograr un aumento transitorio de la expresión de la telomerasa y también podría retrasar las patologías asociadas con la edad, así como aumentar la longevidad. Pero para esto hay que esperar a que los estudios puedan hacerse en humanos. Por otro lado, están los genes de longevidad, que son los que mantienen las altas frecuencias de personas centenarias en buen estado de salud, a pesar de su edad, pero quizá estos genes no los tengamos. Finalmente, se describieron los factores ambientales que se sabe acortan los telómeros. Por lo que hacer un cambio de hábitos podría ser lo más fácil para reducir la velocidad de acortamiento de nuestros telómeros.

BIBLIOGRAFÍA

- Alberg A: The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology*, 180(2): 121-37, 2002.
- Alibhai FJ, Lim F, Yeganeh A, DiStefano PV, Binesh-Marvasti T, Belfiore A et al: Cellular senescence contributes to age-dependent changes in circulating extracellular vesicle cargo and function. *Aging Cell*, 19(3): 1-14, 2020.
- Allsopp et al: Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89(21): 10114-10118, 1992.
- Anchelin M, Alcaraz-Pérez F, Martínez CM et al: Premature aging in telomerase-deficient zebrafish. *Dis Model Mech*, 6(5): 1101-12, 2013.
- Andréasson S: Alcohol and J-shaped curves. *Alcoholism: Clin Exp Res*, 22: 359s-364s, 1998.
- Arai Y, Martin-Ruiz CM, Takayama M, Abe Y, Takebayashi T, Koyasu S, von Zglinicki T: Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age: A longitudinal study of semi-supercentenarians. *EBioMedicine*, 2(10): 1549-1558, 2015.
- Arbeev KG, Hunt SC, Kimura M, Aviv A, Yashin AI: Leukocyte telomere length, breast cancer risk in the offspring: The relations with father's age at birth. *Mech Ageing Dev*, 132(4): 149-153, 2011.
- Armanios M, Blackburn EH: The telomere syndromes. *Nat Rev Genet*, 13: 693-704, 2012.

- Arnoult N, Van Beneden A, Decottignies A: Telomere length regulates TERRA levels through increased trimethylation of telomeric H3K9 and HP1 α . *Nat Struct Mol Biol*, 9: 948-956, 2012.
- Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L: Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*, 8(27): 45008-45019, 2017.
- Astuti Y, Wardhana A, Watkins J, Wulaningsih W: Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res*, 158: 480-489, 2017.
- Azzalin CM, Reichenbach P, Khoraiuli L, Giulotto E, Lingner J: Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. *Sci*, 318: 798-801, 2007.
- Balcerczyk A, Gajewska A, Macierzyńska-Piotrowska E, Pawelczyk T, Bartosz G, Szemraj J: Enhanced antioxidant capacity and anti-ageing biomarkers after diet micronutrient supplementation. *Molecules*, 19(9): 14794-14808, 2014.
- Bandaria JN, Qin P, Berk V, Chu S, Yildiz A: Shelterin protects chromosome ends by compacting telomeric chromatin. *Cell*, 164: 735-746, 2016.
- Barthel FP, Wei W, Tang M, Martinez-Ledesma E, Hu X, Amin SB, Akdemir KC, Seth S, Song X, Wang Q et al: Systematic analysis of telomere length and somatic alterations in 31 cancer types. *Nat Genet*, 49: 349-357, 2017.
- Bär C, Blasco MA: Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases. *F1000Res*, 5: F1000 Faculty Rev-89, 2016.
- Beattie TL, Zhou W, Robinson MO, Harrington L: Reconstitución de la actividad de la telomerasa humana in vitro. *Actual Biol*, 8: 177-180, 1998.
- Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Langlois M et al: Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*, 6(5): 639-647, 2007.
- Bernardes de Jesus B, Schneeberger K, Vera E et al: The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell*, 10(4): 604-21, 2011.
- Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K et al: Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med*, 4(8): 691-704, 2012.
- Bischoff C, Graakjaer J, Petersen HC, et al: The heritability of telomere length among the elderly and oldest-old. *Twin Res Hum Genet*, 8(5): 433-9, 2005.
- Blackburn EH, Collins K: Telomerase: An RNP enzyme synthesizes DNA. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 3(5): a003558, 2011.
- Blackburn EH, Gall JG: A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. *J Mol Biol*, 120: 33-53, 1978.
- Blackburn EH, Greider CW, Henderson E, Lee MS, Shampay J, Shippen-Lentz D: Recognition and elongation of telomeres by telomerase. *Genome*, 31(2): 553-60, 1989.
- Blackburn EH: Switching and signaling at the telomere. *Cell*, 106: 661-673, 2001.

- Blackburn EH: Telomeres and telomerase: The means to the end (Nobel-lecture). *Angel Chem Int Ed Engl*, 49: 7405-7421, 2010.
- Blasco MA, Lee HW, Hande MP, Samper E, Lansdorp PM, DePinho RA, Greider CW: Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell*, 91: 25-34, 1997.
- Blasco MA: The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat Rev Genet*, 8(4): 299-309, 2007.
- Boticario Boticario C, Cascales Angosto M: ¿Por qué tenemos que envejecer? Enfermedades asociadas a la edad. UNED. Artes Gráficas Batanero Palencia, 117-121, 2009.
- Broccoli D, Young JW, De Lange T: Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 9082-9086, 1995.
- Broer L, Codd V, Nyholt DR, Deelen J, Mangino M, Willemsen G, Boomsma DI: Meta-analysis of telomere length in 19,713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect. *Eur J Hum Genet*, 21(10): 1163-1168, 2013.
- Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, Han J, Prescott J, Hunter DJ, Rimm EB: Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *Am J Clin Nutr*, 91: 1273-80, 2010.
- Cesare AJ, Kaul Z, Cohen SB, Napier CE, Pickett HA, Neumann AA, Reddel RR: Spontaneous occurrence of telomeric DNA damage response in the absence of chromosome fusions. *Nat Struct Mol Biology*, 16(12): 1244-1251, 2009.
- Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, Aviv A: The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Int Med*, 168(2): 154-158, 2008.
- Chin L, Artandi SE, Shen Q et al: p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. *Cell*, 97(4): 527-38, 1999.
- Cifuentes-Rojas C, Shippen DE: Regulación de la telomerasa. *Mutat Res*, 730: 20-27, 2012. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.003.
- Cong YS, Wen J, Bacchetti S: La subunidad catalítica de la telomerasa humana hTERT: Organización del gen y caracterización del promotor. *Tararear Mol Gineta*, 8: 137-142, 1999.
- Cottliar ASH, Slavutsky IR: Telómeros y actividad de telomerasa: su participación en el envejecimiento y el desarrollo neoplásico. *Medicina*, 61(3): 331-342, 2001.
- Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE et al: Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J*, 11(5): 1921-9, 1992.
- Counter CM, Gupta J, Harley CB, Leber B, Bacchetti S: Telomerase activity in normal leukocytes and in hematologic malignancies. *Sangre*, 85: 2315-2320, 1995.
- Davy PM, Willcox DC, Shimabukuro M, Donlon TA, Torigoe T, Suzuki M, Willcox BJ: Minimal shortening of leukocyte telomere length across age groups in a cross-sectional study for carriers of a longevity associated FoxO3 allele. *J Gerontol: Series A*, 73(11): 1448-1452, 2018.
- De Lange T: Shelterin: The protein complexes that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Develop*, 19(18): 2100-2110, 2005.

- De Lange T: How telomeres solve the end-protection problem. *Science*, 326(5955): 948-952, 2009.
- De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML et al: Telomere length and cardiovascular aging: The means to the ends? *Ageing Res Rev*, 10(2): 297-303, 2011.
- De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Van Criekinge W, De Backer GG, Bekaert S: Paternal age at birth is an important determinant of offspring telomere length. *Human Molecular Genetics*, 16(24): 3097-3102, 2007.
- De Pedro N, Díez M, García I, García J, Otero L, Fernández L, Najarro P: Analytical validation of telomere analysis technology® for the high-throughput analysis of multiple telomere-associated variables. *Biol Proc Online*, 22(1): 1-13, 2020.
- De Rooij SR, van Pelt AM, Ozanne SE, Korver CM, van Daalen SK, Painter RC, Roseboom TJ: Prenatal undernutrition and leukocyte telomere length in late adulthood: The Dutch famine birth cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(3): 655-660, 2015.
- Demanelis K, Jasmine F, Chen LS, Chernoff M, Tong L, Delgado D, Pierce BL: Determinants of telomere length across human tissues. *Science*, 369: eaaz6876, 2020.
- Dimauro I, Sgura A, Pittaluga M, Magi F, Fantini C, Mancinelli R, Caporossi D: Regular exercise participation improves genomic stability in diabetic patients: An exploratory study to analyse telomere length and DNA damage. *Sci Rep*, 7(1): 4137, 2017.
- Dlouha D, Maluskova J, Kralova Lesna I, Lanska V, Hubacek JA: Comparison of the relative telomere length measured in leukocytes and eleven different human tissues. *Physiol Res*, 63(Suppl 3): S343-S350, 2014.
- D'Mello NP, Jazwinski SM: Telomere length constancy during aging of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Bacteriol*, 173(21): 6709-6713, 1991.
- Doksani Y, De Lange T: Telomere-internal double-strand breaks are repaired by homologous recombination and PARP1/Lig3-dependent end-joining. *Cell Rep*, 17(6): 1646-1656, 2016.
- Du M, Prescott J, Kraft P, Han J, Giovannucci E, Hankinson SE et al: Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. *Am J Epidemiol*, 175: 414-22, 2012.
- Eisenberg DT: Inconsistent inheritance of telomere length (TL): Is offspring TL more strongly correlated with maternal or paternal TL? *Eur J Hum Genet*, 22(1): 8-9, 2014.
- Eisenberg DT, Hayes MG, Kuzawa CW: Delayed paternal age of reproduction in humans is associated with longer telomeres across two generations of descendants. *Proc Nat Acad Sci*, 109(26): 10251-10256, 2012.
- Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM: Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(49): 17312-17315, 2004.
- Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich SL, Avilion AA, Chiu CP, Adams RR, Chang E, Allsopp RC, Yu J et al: El componente de ARN de la telomerasa humana. *Ciencia*, 269: 1236-1241, 1995.
- Fernández AF, Bayón GF, Urdinguio RG, Torano EG, García MG, Carella A, Petrus-Reurer S, Ferrero C, Martinez-Cambor P, Cubillo I et al: H3K4me1 marks DNA regions hypomethylated

- during aging in human stem and differentiated cells. *Genome Res*, 1: 27-40, 2015.
- Ferrara-Romeo I, Martinez P, Saraswati S, Whittemore K, Graña-Castro O, Poluha LT, Serrano R, Hernandez-Encinas E, Blanco-Aparicio C, Flores JM, Blasco MA: The mTOR pathway is necessary for survival of mice with short telomeres. *Nature Commun*, 11: 1168, 2020.
- Ferrón S, Mira H, Franco S, Cano-Jaimez M, Bellmunt E, Ramírez C, Fariñas I, Blasco MA: Telomere shortening, and chromosomal instability abrogates proliferation of adult but not embryonic neural stem cells. *Development*, 131: 4059-4070, 2004.
- Figgs LW, Holland NT, Rothman N, Zahm SH, Tarone RE, Hill R, Blair A: Increased lymphocyte replicative index following 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicide exposure. *Cancer Causes Control*, 11: 373-380, 2000.
- Flores I, Cayuela ML, Blasco MA: Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science*, 309(5738): 1253-6, 2005.
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suñer D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J et al: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 10604-10609, 2005.
- Freitas-Simoes TM, Ros E, Sala-Vila A: Nutrients, foods, dietary patterns, and telomere length: Update of epidemiological studies and randomized trials. *Metabolism*, 65(4): 406-415, 2016.
- Freitas-Simoes TM, Ros E, Sala-Vila A: Telomere length as a biomarker of accelerated aging: Is it influenced by dietary intake? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 21(6): 430-436, 2018.
- Friedrich U, Griesse E, Schwab M, Fritz P, Thon K, Klotz U: Telomere length in different tissues of elderly patients. *Mech Ageing Dev*, 119(3): 89-99, 2000.
- Fumagalli M, Rossiello F, Clerici M, Barozzi S, Cittaro D, Kaplunov JM, D'Adda di Fagagna F: Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat Cell Biol*, 14(4): 355-365, 2012.
- Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T: The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 10(5): 274-83, 2013.
- Galati A, Micheli E, Alicata C, Ingegnere T, Cicconi A, Pusch MC, Giraud-Panis MJ, Gilson E, Cacchione S: TRF1 and TRF2 binding to telomeres is modulated by nucleosomal organization. *Nucleic Acids Res*, 43(12): 5824-37, 2015.
- García-Calzón S, Moleres A, Martínez-González MA, Martínez JA, Zalba G, Martí A: Dietary total antioxidant capacity is associated with leukocyte telomere length in a children and adolescent population. *Clin Nutr*, 34(4): 694-699, 2015.
- García-Cao I, García-Cao M, Martín-Caballero J, Criado LM, Klatt P, Flores JM, Weill JC, Blasco MA, Serrano M: "Super p53" mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally. *EMBO J*, 21: 6225-6235, 2002.
- Gardner M, Bann D, Wiley L, Cooper R, Hardy R, Nitsch D, Halcyon Study Team: Gender and telomere length: Systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*, 51: 15-27, 2014.
- Gladych M, Wojtyła A, Rubis B: Human telomerase expression regulation. *Biochem Cell Biol*, 89(4): 359-376, 2011.

- Greider CW, Blackburn EH: Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*, 43: 405-413, 1985.
- Greider CW, Blackburn EH: The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell*, 51(6): 887-98, 1987.
- Griffiths AJF, Wessler SR, Lewontin RC, Carroll SB. (Eds.). *Genética*, 9ª ed., McGraw Hill, Madrid, 2008.
- Härle-Bachor C, Boukamp P: Telomerase activity in the regenerative basal layer of the epidermis in human skin and in immortal and carcinoma-derived skin keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 6476-6481, 1996.
- Harley CB, Futcher AB, Greider CW: Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 345(6274): 458-60, 1990.
- Harley CB, Liu W, Blasco M et al: A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. *Rejuvenation Res*, 14(1): 45-56, 2011.
- Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S et al: Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 349: g4227, 2014.
- Hayflick L: The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 37(3): 614-36, 1965.
- Hayflick L, Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 25: 585-621, 1961.
- Henderson ER, Blackburn EH: An overhanging 3' terminus is a conserved feature of telomeres. *MCB*, 9(1): 345-348, 1989.
- Herbig U, Jobling W A, Chen BP, Chen DJ, Sedivy JM: Telomere shortening triggers senescence of human cells through a pathway involving ATM, p53, and p21CIP1, but not p16INK4a. *Mol Cell*, 14(4): 501-513, 2004.
- Hermann M, Pusccheddu I, März W, Herrmann W: Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med*, 56(8): 1210-1222, 2018.
- Herrera E, Samper E, Martín-Caballero J, Flores JM, Lee HW, Blasco MA: Disease states associated with telomerase deficiency appear earlier in mice with short telomeres. *EMBO J*, 18: 2950-2960, 1999.
- Hewitt G, Jurk D, Marques FD, Correia-Melo C, Hardy T, Gackowska A, Anderson R, Taschuk M, Mann J, Passos JF: Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nat Commun*, 3(1): 708, 2012.
- Hiyama K, Hirai Y, Kyoizumi S, Akiyama M, Hiyama E, Piatyszek MA, Shay JW, Ishioka S, Yamakido M: Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells. *J Immunol*, 155: 3711-3715, 1995.
- Holohan B, Wright WE, Shay JW: Cell biology of disease: Telomeroopathies: An emerging spectrum disorder. *J Cell Biol*, 205(3): 289-99, 2014.
- Hou L, Andreotti G, Baccarelli AA, Savage S, Hoppin JA, Sandler DP, Barker J, Zhu ZZ, Hoxha M, Dioni L, Zhang X, Koutros S, Freeman LE, Alavanja MC: Lifetime pesticide use and telomere shortening among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*, 121(8): 919-24, 2013.

- Indran IR, Hande MP, Pervaiz S: La sobreexpresión de hTERT alivia la producción de ROS intracelular, mejora la función mitocondrial e inhibe la apoptosis mediada por ROS en las células cancerosas. *Cáncer Res*, 71: 266-276, 2011.
- Jafri MA, Ansari SA, Alqahtani MH, Shay JW: Funciones de los telómeros y la telomerasa en el cáncer y avances en las terapias dirigidas a la telomerasa. *Genoma Med*, 8: 69, 2016.
- Jurk D, Wilson C, Passos JF, Oakley F, Correia-Melo C, Greaves L, Von Zglinicki T: Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nature Commun*, 5(1): 4172, 2014.
- Kenyon CJ: The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288): 504-512, 2010.
- Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, Andridge R, Lin J, Glaser R, Blackburn E: Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*, 28: 16-24, 2013.
- Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PLC, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW: Asociación específica de la actividad de la telomerasa humana con células inmortales y cáncer. *Ciencia*, 266: 2011-2015, 1994.
- Kimura M, Cherkas LF, Kato BS, Demissie S, Hjelmborg JB, Brimacombe M, Aviv A: Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm. *PLoS Genetics*, 4(2): e37, 2008.
- Kimura M, Hjelmborg JVB, Gardner JP, Bathum L, Brimacombe M, Lu X, Christensen K: Telomere length and mortality: A study of leukocytes in elderly Danish twins. *Am J Epidemiol*, 167(7): 799-806, 2008.
- Kowalska A, Kowalik A: Telomeres and telomerase in oncogenesis. *Contemp Oncol*, 10: 485-496, 2006.
- Kyo S, Takakura M, Kanaya T, Zhuo W, Fujimoto K, Nishio Y, Ori-mo A, Inoue M: Estrogen activates telomerase. *Cancer Res*, 59(23): 5917-21, 1999.
- Kyo S, Takakura M, Kohama T, Inoue M: Telomerase activity in human endometrium. *Cancer Res*, 57: 610-614, 1997.
- Lai TP, Wright WE, Shay JW: Comparison of telomere length measurement methods. *Philos Trans R Soc Lond, Biol Sci*, 2018.
- Lapham K, Kvale MN, Lin J et al: Automated assay of telomere length measurement and informatics for 100,000 subjects in the Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging (GERA) cohort. *Genetics*, 200(4): 1061-72, 2015.
- Latifovic L, Peacock SD, Massey TE, King WD: The influence of alcohol consumption, cigarette smoking, and physical activity on leukocyte telomere length. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 25(2): 374-380, 2016.
- Lee HW, Blasco MA, Gottlieb GJ, Horner JW II, Greider CW, De-Pinho RA: Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. *Nature*, 392: 569-574, 1998.
- Leri A, Franco S, Zacheo A, Barlucchi L, Chimenti S, Limana F, Nadal-Ginard B, Kajstura J, Anversa P, Blasco MA: Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J*, 22: 131-139, 2003.

- Li JS, Miralles Fusté J, Simavorian T, Bartocci C, Tsai J, Karlseder J, Lazzerini Denchi E: TZAP: A telomere-associated protein involved in telomere length control. *Science*, 355(6325): 638-641, 2017.
- Lingner J, Hughes TR, Shevchenko A, Mann M, Lundblad V, Cech TR: Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science*, 276(5312): 561-7, 1997.
- Liu D, O'Connor MS, Qin J, Songyang Z: Telosome, a mammalian telomere-associated complex formed by multiple telomeric proteins. *J Biol Chem*, 279(49): 51338-51342, 2004.
- Liu JP: Studies of the molecular mechanisms in the regulation of telomerase activity. *FASEB J*, 13(15): 2091-2104, 1999.
- Londoño-Vallejo JA, Der-Sarkissian H, Cazes L, Bacchetti S, Reddel RR: Alternative lengthening of telomeres is characterized by high rates of telomeric exchange. *Cancer Res*, 64: 2324-2327, 2004.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G: The hallmarks of aging. *Cell*, 153 (6): 1194-1217, 2013.
- Loprinzi PD, Loenneke JP: Leukocyte telomere length and mortality among US adults: Effect modification by physical activity behaviour. *J Sports Sci*, 36(2): 213-219, 2018.
- Lulkiewicz M, Bajsert J, Kopczynski P, Barczak W, Rubis B: Telomere length: How the length makes a difference. *Mol Biol Rep*, 47(9): 7181-8, 2020.
- Martens A, Schmid B, Akintola O, Saretzki G: La telomerasa no mejora la reparación del ADN en las mitocondrias bajo estrés, pero aumenta la proteína MnSOD en condiciones sin suero. *Int J Mol Sci*, 21(1): 27, 2019.
- Marti A, Echeverría R, Morell-Azanza L, Ojeda-Rodríguez A: Telómeros y calidad de la dieta. *Nutrición Hospitalaria*, 34(5): 1226-1245, 2017.
- Martínez P, Blasco MA: Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer*, 11: 161-176, 2011.
- McClintock B: The fusion of broken ends of sister half chromatids following chromatid breakage at meiotic anaphase. *Miss. Agric Exp Stn Res Bull*, 190: 1-48, 1938.
- McClintock B: The stability of broken ends of chromosomes in *Zea Mays*. *Genetics*, 26: 234, 1941.
- McEwen BS: Protective and damaging effects of stress mediators. *New Eng J Med*, 338(3): 171-179, 1998.
- Michishita E, McCord RA, Berber E, Kioi M, Padilla-Nash H, Damian M, Cheung P, Kusumoto R, Kawahara TL, Barrett JC et al: SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*, 452: 492-496, 2008.
- Mir SM, Samavarchi Tehrani S, Goodarzi G, Jamalpoor Z, Asadi J, Khelghati N, Maniati M: Shelterin complex at telomeres: Implications in ageing. *Clin Interv Aging*, 15: 827-839, 2020.
- Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, Foroozandeh P: Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol*, 99(6): 151108, 2020.
- Montero JJ et al: Telomeric RNAs are essential to maintain telomeres. *Nat Commun*, 7: 12534, 2016.
- Morris BJ, Willcox DC, Donlon TA, Willcox BJ: FoxO3: A major gene for human longevity—A mini-review. *Gerontol*, 61: 515-525, 2015.

- Muller HJ: Induced mutations in *Drosophila*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 9: 151-167, 1941.
- Muller HJ: The remaking of chromosomes. *Collect Net*, 13: 181-198, 1938.
- Mullins et al: Mullins MR, Rajavel M, Hernandez-Sanchez W, De la Fuente M, Biendarra SM, Harris ME, Taylor DJ: POT1-TPP1 binding and unfolding of telomere DNA discriminates against structural polymorphism. *J Mol Biol*, 428(13): 2695-2708, 2016.
- Muñoz-Espín D, Serrano M: Cellular senescence: From physiology to pathology. *Nature Rev Mol Cell Biol*, 15(7): 482-496, 2014.
- Murnane JP, Sabatier L, Marder BA, Morgan WF: Dinámica de los telómeros en una línea celular humana inmortal. *EMBO J*, 13: 4953, 1994.
- Nakamura AJ, Chiang YJ, Hathcock KS, Horikawa I, Sedelnikova OA, Hodes RJ, Bonner WM: Both telomeric and non-telomeric DNA damage are determinants of mammalian cellular senescence. *Epigenetics Chromatin*, 1(1): 1-12, 2008.
- Needham BL, Adler N, Gregorich S, Rehkopf D, Lin J, Blackburn EH, Epel ES: Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Social Sci Med*, 85: 1-8, 2013.
- Ninova M, Tóth KE, Aravin AA: The control of gene expression and cell identity by H3K9 trimethylation. *Development*, 146(19): dev181180, 2019.
- Njajou OT, Cawthon RM, Damcott CM, Wu SH, Ott S, Garant MJ, Hsueh WC: Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan. *Proc Natl Acad Sci*, 104(29): 12135-12139, 2007.
- Nordfjäll K, Larefalk Å, Lindgren P, Holmberg D, Roos G: Telomere length and heredity: Indications of paternal inheritance. *Proc Natl Acad Sci*, 102(45): 16374-16378, 2005.
- Nordfjäll K, Svenson U, Norrback KF, Adolffsson R, Roos G: Large-scale parent-child comparison confirms a strong paternal influence on telomere length. *Eur J Hum Genet*, 18(3): 385-389, 2010.
- Ogrodnik M, Jurk D: Senescence explains age-and obesity-related liver steatosis. *Cell Stress*, 1(1): 70, 2017.
- Okuda K, Bardeguet A, Gardner J et al: Telomere length in the newborn. *Pediatr Res*, 52: 377-381, 2002.
- Olovnikov AM: A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol*, 41: 181-190, 1973.
- Ornish D, Lin J, Daubenmier J, Weidner G, Epel E, Kemp C, Blackburn EH: Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: A pilot study. *Lancet Oncol*, 9(11): 1048-1057, 2008.
- Palm W, de Lange T: How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet*, 42: 301-334, 2008.
- Passos JF, Nelson G, Wang C, Richter T, Simillion C, Proctor CJ, Von Zglinicki T: Feedback between p21 and reactive oxygen production is necessary for cell senescence. *Mol Syst Biol*, 6(1): 347, 2010.

- Pavanello S, Hoxha M, Dioni L, Bertazzi PA, Snenghi R, Nalesso A, Baccarelli A: Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *Int J Cancer*, 129(4): 983-992, 2011.
- Perez MDR, Dubner D, Michelin S, Gisone P, Carosella E: Telómeros y reparación de daño genómico: Su implicancia en patología humana. *Medicina (Buenos Aires)*, 62(6): 593-603, 2002.
- Petersen S, Saretzki G, von Zglinicki T: Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts. *Exp Cell Res*, 239(1): 152-160, 1998.
- Plunk AD, Syed-Mohammed H, Cavazos-Rehg P, Bierut LJ, Grucza RA: Alcohol consumption, heavy drinking, and mortality: Rethinking the J-shaped curve. *Alcohol Clin Exp Res*, 38(2): 471-478, 2014.
- Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'donovan A, Adler N, Epel E: The power of exercise: Buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PloS One*, 5(5): e10837, 2010.
- Ramirez RD, Wright WE, Shay JW, Taylor RS: Telomerase activity concentrates in the mitotically active segments of human hair follicles. *J Invest Dermatol*, 108: 113-117, 1997.
- Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Lin J, Penninx BW: Longitudinal associations between metabolic syndrome components and telomere shortening. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(8): 3050-9, 2015.
- Sahin E, Colla S, Liesa M et al: Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*, 470(7334): 359-65, 2011.
- Saleh T, Bloukh S, Carpenter VJ, Alwohoush E, Bakeer J, Darwish S et al: Therapy-induced senescence: An "old" friend becomes the enemy. *Cancers (Basel)*, 12(4): 1-38, 2020.
- Sanders JL, Newman AB: Telomere length in epidemiology: A biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol Rev*, 35(1): 112-31, 2013.
- Schafer MJ, Zhang X, Kumar A, Atkinson EJ, Zhu Y, Jachim S et al: The senescence-associated secretome as an indicator of age and medical risk. *JCI Insight*, 5(12): 1-12, 2020.
- Schoeftner S, Blasco MA: Chromatin regulation and non-coding RNAs at mammalian telomeres. *Semin Cell Dev Biol*, 21: 186-193, 2010.
- Schumacher B, Pothof J, Vijg J, Hoeijmakers JHJ: The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature*, 592(7856): 695-703, 2021.
- Seegerstrom SC, Miller GE: Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*, 130(4): 601, 2004.
- Sharma GG, Gupta A, Wang H, Scherthan H, Dhar S, Gandhi V, Iliakis G, Shay JW, Young CSH, Pandita TK: hTERT associates with human telomeres and enhances genomic stability and DNA repair. *Oncogene*, 22(1): 131-146, 2003.
- Sharpless NE, DePinho RA: How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8(9): 703-13, 2007.
- Sharpless, NE, Sherr CJ: Forging a signature of in vivo senescence. *Nat Rev Cancer*, 15(7): 397-408, 2015.
- Shay JW, Bacchetti S: A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur J Cancer*, 33(5): 787-791, 1997.

- Shore D, Bianchi A: Telomere length regulation: Coupling DNA end processing to feedback regulation of telomerase. *EMBO J*, 28: 2309-2322, 2009.
- Simpson RJ, Cosgrove C, Chee MM, McFarlin BK, Bartlett DB, Spielmann G, O'Connor DP, Pircher H, Shiels PG: Senescent phenotypes and telomere lengths of peripheral blood T-cells mobilized by acute exercise in humans. *Exerc Immunol Rev*, 16: 40-55, 2010.
- Sitte N, Saretzki G, von Zglinicki T: Accelerated telomere shortening in fibroblasts after extended periods of confluency. *Free Rad Biol Med*, 24(6): 885-893, 1998.
- Slagboom PE, Droog S, Boomsma DI: Genetic determination of telomere size in humans: A twin study of three age groups. *Am J Hum Genet*, 55(5): 876-82, 1994.
- Soriano Amador C, Sánchez-Muniz FJ: Telómeros, telomerasa y envejecimiento. Una visita al Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2009. *JONNPR*, 6(8):1079-100, 2021.
- Stanley SE, Armanios M: The short and long telomere syndromes: Paired paradigms for molecular medicine. *Curr Opin Genet Dev*, 33: 1-9, 2015.
- Stewart SA: Multiple levels of telomerase regulation. *Mol Interv*, 2(8): 481-483, 2002.
- Strandberg TE, Strandberg AY, Saijonmaa O, Tilvis RS, Pitkälä KH, Fyhrquist F: Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study. *Eur J Epidemiol*, 27(10): 815-822, 2012.
- Takai KK, Kibe T, Donigian JR, Frescas D, De Lange T: Telomere protection by TPP1/POT1 requires tethering to TIN2. *Mol Cell*, 44(4): 647-659, 2011.
- Tham CY, Poon L, Yan T, Koh JYP, Ramlee MK, Teoh VSI, Li S: High-throughput telomere length measurement at nucleotide resolution using the PacBio high fidelity sequencing platform. *Nat Commun*, 14(1): 281, 2023.
- Tiainen AM, Männistö S, Blomstedt PA, Moltchanova E, Perälä MM, Kaartinen NE, Eriksson JG: Leukocyte telomere length and its relation to food and nutrient intake in an elderly population. *Eur J Clin Nutr*, 66(12): 1290-1294, 2012.
- Townsley DM, Dumitriu B, Young NS: Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*, 124(18): 2775-83, 2014.
- Trybek T, Kowalik A, Gózdź S, Kowalska A: Telomeres and telomerase in oncogenesis. *Oncol Lett*, 20(2): 1015-1027, 2020.
- Tucker LA: Dietary fiber and telomere length in 5,674 U.S. adults: An NHANES study of biological aging. *Nutrients*, 10: 1-16, 2018.
- Unryn BM, Cook LS, Riabowol KT: Paternal age is positively linked to telomere length of children. *Aging Cell*, 4(2): 97-101, 2005.
- Uyar B, Palmer D, Kowald A, Escobar HM, Barrantes I, Möller S et al: Single-cell analyses of aging, inflammation and senescence. *Ageing Res Rev*, 64: 101-156, 2020.
- Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, Aviv A, Spector TD: Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*, 366(9486): 662-664, 2005.
- van Deursen J: The role of senescent cells in ageing. *Nature*, 509: 439-446, 2014.
- Vera E, Canela A, Fraga MF et al: Epigenetic regulation of telomeres in human cancer. *Oncogene*, 27(54): 6817-33, 2008.

- Verde Z, Reinoso-Barbero L, Chicharro L, Garatachea N, Resano P, Sánchez-Hernández I, Rodríguez González-Moro JM, Bandrés F, Santiago C, Gómez-Gallego F: Effects of cigarette smoking and nicotine metabolite ratio on leukocyte telomere length. *Environ Res*, 140: 488-94, 2015.
- von Kobbe C: Targeting senescent cells: Approaches, opportunities, challenges. *Aging*, 11(24): 12844-61, 2019.
- Von Zglinicki T, Saretzki G, Ladhoff J, di Fagagna FDA, Jackson SP: Human cell senescence as a DNA damage response. *Mech Ageing Dev*, 126(1): 111-117, 2005.
- Wang C, Maddick M, Miwa S, Jurk D, Czapiewski R, Saretzki G, von Zglinicki T: Adult-onset, short-term dietary restriction reduces cell senescence in mice. *Aging*, 2(9): 555, 2010.
- Watson JD: Origin of Concatemeric T7 DNA. *Nat New Biol*, 239: 197-201, 1972.
- Weinrich SL, Pruzan R, Ma L, Ouellette M, Tesmer VM, Holt SE, Bodnar AG, Lichtsteiner S, Kim NW, Trager JB et al: Reconstitución de telomerasa humana con el componente de ARN molde hTR y la subunidad de proteína catalítica hTERT. *Nat Gineta*, 17: 498-502, 1997.
- Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, Hanhoun M, Scharhag J, Büchner N, Meyer T, Kindermann W, Haendeler J, Böhm M, Laufs U: Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation*, 120(24): 2438-47, 2009.
- Werner C, Hanhoun M, Widmann T, Kazakov A, Semenov A, Pöss J, Laufs U: Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol*, 52(6): 470-482, 2008.
- Willcox DC, Willcox BJ, Hsueh WC et al: Genetic determinants of exceptional human longevity: Insights from the Okinawa Centenarian Study. *Age*, 28(4): 313-332, 2006.
- Willcox BJ, Tranah GJ, Chen R, Morris BJ, Masaki KH, He Q, Donlon TA: The FoxO3 gene and cause-specific mortality. *Aging Cell*, 15(4): 617-624, 2016.
- Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Su Y, Reus VI, Rosser R, Burke HM, Kupferman E, Compagnone M, Nelson JC, Blackburn EH: Leukocyte telomere length in major depression: Correlations with chronicity, inflammation, and oxidative stress—Preliminary findings. *PLoS One*, 6(3): e17837, 2011.
- Woo J, Suen EW, Leung JC, Tang NL, Ebrahim S: Older men with higher self-rated socioeconomic status have shorter telomeres. *Age Ageing*, 38(5): 553-558, 2009.
- Yamaki N, Matsushita S, Hara S, Yokoyama A, Hishimoto A, Higuchi S: Telomere shortening in alcohol dependence: Roles of alcohol and acetaldehyde. *J Psychiatr Res*, 109: 27-3, 2019.
- Zampino M, Ferrucci L, Semba RD: Biomarkers in the path from cellular senescence to frailty. *Exp Gerontol*, 129: 110750, 2020.
- Zhang P, Chan SL, Fu W, Mendoza M, Mattson MP: TERT suppresses apoptosis at a premitochondrial step by a mechanism requiring reverse transcriptase activity and 14-3-3 protein-binding ability. *FASEB J*, 17(6): 767-769, 2003.
- <https://www.istockphoto.com/es/search/2/image-film?phrase=chrom%C3%A1tida+ilustraciones>
- <https://www.shutterstock.com/es/search/tel%C3%B3mero>

ENVEJECIMIENTO Y ESTRÉS OXIDATIVO CELULAR

3

Dr. Jorge Alberto Burciaga Nava
Dr. Miguel Arturo Reyes Romero
Facultad de Medicina
Universidad Juárez del Estado de Durango

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso natural que todo organismo vivo experimenta. A medida que envejecemos, nuestro cuerpo sufre una serie de cambios que pueden conducir al desarrollo de diversos problemas de salud. Las características del envejecimiento son un conjunto de procesos celulares y moleculares que están asociados con el envejecimiento y han sido identificados por investigadores en el campo de la gerontología. Inicialmente en el 2013, se propusieron nueve mecanismos celulares y moleculares que generalmente se considera que contribuyen al envejecimiento, son distintivos del mismo y juntos determinan este fenotipo, correspondiendo a: disfunción mitocondrial, inestabilidad genómica, acortamiento de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, detección de nutrientes mal regulada, senescencia celular, agotamiento de células madre y comunicación intercelular alterada (López-Otín, 2013). Posteriormente en el 2023 se añadieron los siguientes tres: macroautofagia inhabilitada, inflamación crónica y disbiosis (López-Otín, 2023). Estos doce distintivos del envejecimiento están fuertemente relacionados entre sí, destacando entre ellos la disfunción mitocondrial por ser la fuente principal de especies reactivas oxidantes, por promover respuestas inflamatorias, así como por desempeñar un papel importante en el control de formas apoptóticas y necróticas de muerte celular regulada (Marchi, 2023).

Las mitocondrias son orgánulos esenciales que se encuentran en casi todas las células eucariotas. Son las encargadas de producir energía en forma de ATP a través de la fosforilación oxidativa. Sin embargo, a medida que envejecen, las mitocondrias se tornan disfuncionales, lo que lleva a una disminución en la producción de ATP y a un aumento en la generación de especies reactivas, en particular de oxígeno (EROS), incluyendo radicales libres. Estas especies se producen principalmente durante la fosforilación oxidativa, lo que contribuye al envejecimiento.

Los radicales libres son moléculas inestables que tienen electrones no apareados; estas moléculas consisten en una serie de derivados del oxígeno molecular, las cuales participan en la regulación

de numerosos procesos fisiológicos y patológicos. Las mismas se generan principalmente como subproductos del metabolismo celular normal, pero también se pueden producir en respuesta a factores estresantes ambientales como la contaminación, la radiación y las toxinas. Su alta reactividad da lugar a la oxidación de prácticamente todo tipo de biomoléculas, incluyendo carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, lo que deviene, en última instancia, en muerte celular.

En condiciones fisiológicas normales, las células disponen de mecanismos enzimáticos y no enzimáticos encargados de neutralizar las especies reactivas, pero a medida que las mitocondrias envejecen, aumenta la liberación de radicales y disminuye la capacidad celular para neutralizarlos, lo que lleva a una acumulación de radicales dentro de las mitocondrias, principales productoras de los mismos, lo que puede causar más daño a las propias mitocondrias y se establece un círculo vicioso de daño y disfunción. La acumulación de mitocondrias dañadas, junto con los otros ocho distintivos mencionados, genera estrés oxidativo celular que se manifiesta de muy diversas maneras a nivel celular (daño membranal, necrosis, apoptosis) y molecular (peroxidación lipídica, oxidación y ruptura de ácidos nucleicos), lo que está relacionado con la fisiopatología del envejecimiento y las enfermedades asociadas al mismo, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, diabetes tipo 2, enfermedades pulmonares y cardiovasculares, diversos tipos de cáncer, etcétera (Jomova, 2023).

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Las especies reactivas de oxígeno se pueden clasificar en especies no radicales y radicales libres. Las especies no radicales incluyen el peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos orgánicos, oxígeno molecular singulete, ozono, ácido hipocloroso y ácido hipobromoso; mientras que las especies reactivas radicales incluyen el radical anión superóxido, el radical hidroxilo, el radical peroxilo y el radical alcóxilo (Liu, 2022). Las especies reactivas celulares se generan endógenamente, principalmente a través de la fosforilación oxidativa mitocondrial, o estimulada exógenamente por xenobióticos, citocinas e infección bacteriana. La fuente primaria de especies reactivas son las enzimas citocromo P450 de la cadena respiratoria mitocondrial, en donde se generan especies reactivas, tales como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^{\cdot}), mismos que pueden causar daño celular (Jena, 2023). El anión superóxido y el peróxido de hidrógeno son reconocidos como las especies fisiológicas más relevantes; el anión superóxido se genera principalmente en la cadena transportadora de electrones en las mitocondrias, en tanto que el peróxido de hidrógeno se genera por acción de enzimas superóxido dismutasas, monoamino oxidasas y xantina oxidasas, localizadas principalmente en mitocondrias, retículo endoplásmico y peroxisomas. Además de EROs, las especies reactivas de nitrógeno como el dióxido de nitrógeno (NO_2^{\cdot}), óxido nítrico (NO), trióxido de dinitrógeno (N_2O_3), peroxinitrito ($OONO^{\cdot}$) y el ácido nitroso (HNO_2) también contribuyen al estrés oxidativo (Blanco, 2017).

El equilibrio dinámico entre la producción de EROs y la capacidad antioxidante mantiene la homeostasis redox celular. No obstante, el estrés oxidativo ocurre cuando niveles elevados de especies reactivas sobrepasan la capacidad de las defensas antioxidantes celulares, produciendo daño a las diversas biomoléculas (Figura 3-1).

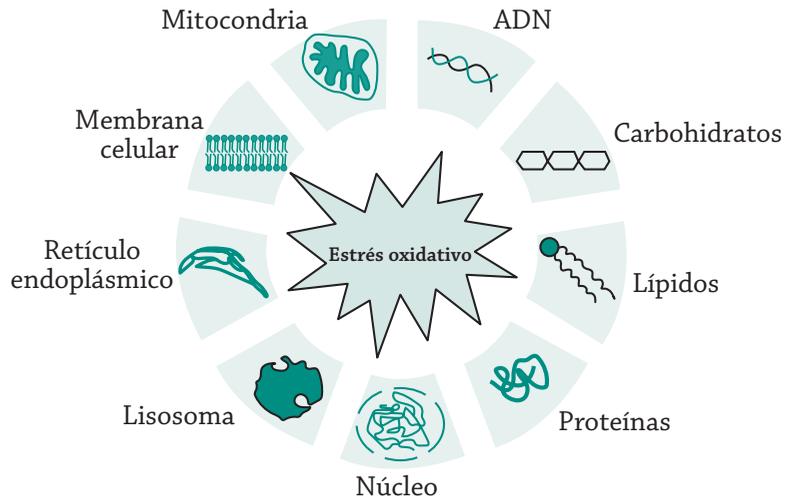


Figura 3-1. El estrés oxidativo daña prácticamente todo tipo de biomoléculas y, en consecuencia, las distintas estructuras celulares, lo que deviene en envejecimiento y, en última instancia, en muerte celular.

DEFENSA ANTIOXIDANTE

Las células poseen un intrincado sistema de defensa antioxidante que comprende enzimas endógenas (*id est*, superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutaredoxina, tiorredoxina, peroxirredoxina) y antioxidantes no enzimáticos (p. ej., vitamina C, vitamina E, cisteína, glutatión, polifenoles). Estos mecanismos de defensa trabajan juntos para neutralizar las EROs y prevenir el daño oxidativo (Jena, 2023). Sin embargo, la eficacia de estos sistemas disminuye con el envejecimiento, lo que hace que las células sean más vulnerables al estrés oxidativo y las subsiguientes alteraciones que ocurren en las membranas. Es necesario mencionar el papel de los elementos selenio, cobre, cinc y manganeso, ya que son indispensables como cofactores para la actividad catalítica de los sistemas enzimáticos antioxidantes. Este tópico se trata con más detalle en el Capítulo 7.

ESTRÉS OXIDATIVO CELULAR. BIOMOLÉCULAS, MEMBRANAS, ORGANELOS Y ENVEJECIMIENTO

Lípidos, daño oxidativo y envejecimiento

El envejecimiento, el estrés oxidativo y la oxidación de lípidos son procesos íntimamente vinculados que contribuyen a la disfunción celular y la patogenia de las enfermedades relacionadas con la edad. El proceso de oxidación de lípidos implica una reacción en cadena iniciada por el ataque de EROs sobre ácidos grasos insaturados, lo que lleva a la formación de radicales peroxilo lipídicos (Endale, 2023). Las reacciones posteriores dan como resultado la propagación y amplificación de la oxidación de lípidos, generando varios productos de peroxidación. Además, la oxidación de lípidos puede desencadenarse por otros mecanismos no enzimáticos, tales como reacciones catalizadas por iones metálicos, así como a través de procesos enzimáticos mediados por lipoxigenasas o enzimas citocromo P450. Estos mecanismos contribuyen a la amplificación del daño oxidativo y la progresión de patologías relacionadas con la edad.

Proteínas, daño oxidativo y envejecimiento

Las proteínas son macromoléculas esenciales involucradas en prácticamente todos los procesos celulares, incluidas las reacciones enzimáticas, la transducción de señales y el soporte estructural. Con todo, durante el envejecimiento, las proteínas están sujetas a una multitud de modificaciones, tales como oxidación, glicación y fragmentación. El estrés oxidativo puede inducir modificaciones de proteínas dentro de la membrana celular. Las especies reactivas de oxígeno pueden oxidar el grupo radical de algunos aminoácidos, interrumpir las interacciones proteína-proteína y modificar las enzimas y los receptores asociados a la membrana (Ortuño-Sahagún, 2014). Estas alteraciones pueden comprometer la integridad de la membrana, interrumpir las vías de señalización celular y afectar las funciones dependientes de la membrana, incluida la absorción de nutrientes, el transporte de iones y la adhesión celular; asimismo, pueden afectar el plegamiento, la estabilidad y el recambio de proteínas, lo que conduce a la acumulación de proteínas dañadas y mal plegadas. Además, los cambios relacionados con la edad, tanto en la síntesis de proteínas como en las vías de su degradación y sus modificaciones postraduccionales pueden exacerbar aún más las alteraciones de las proteínas durante el envejecimiento.

La acumulación de proteínas dañadas o mal plegadas tiene consecuencias deletéreas para la homeostasis celular. Las proteínas agregadas pueden formar inclusiones intracelulares como las placas amiloides y cuerpos de Lewy, que son características distintivas de los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad, como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson (Abramov, 2020). Además, la pérdida de regulación de los mecanismos de control de calidad de proteínas deteriorados, incluidas las chaperonas y el sistema ubiquitina-proteosoma, contribuyen a la agregación de proteínas y la disfunción celular. El desequilibrio resultante en la proteostasis puede conducir a una señalización celular alterada, un metabolismo energético interrumpido y mecanismos

de defensa celular deteriorados, todos los cuales están asociados con el proceso de envejecimiento.

De esta manera, el daño a las proteínas inducido por el estrés oxidativo contribuye a la acumulación de proteínas dañadas o mal plegadas, alterando la homeostasis celular y provocando patologías relacionadas con la edad (Ortuño-Sahagún, 2014). Las intervenciones dirigidas a la homeostasis de las proteínas, tales como los antioxidantes exógenos, la activación de vías antioxidantes endógenas, la modulación de la autofagia, la actividad proteasómica o la promoción del replegamiento de proteínas tienen potencial para mantener la salud celular y promover un envejecimiento saludable.

Carbohidratos, daño oxidativo y envejecimiento

Los carbohidratos son biomoléculas esenciales involucradas en el metabolismo energético y la señalización celular. Las modificaciones de los carbohidratos inducidas por el estrés oxidativo implican principalmente la oxidación de grupos funcionales, como los grupos hidroxilo y los enlaces glucosídicos. Estas modificaciones pueden dar lugar a cambios en la estructura de los carbohidratos, alterando sus funciones biológicas e interacciones con otras biomoléculas.

Una modificación significativa de los carbohidratos asociada con el envejecimiento es la glicación, la cual consiste en una reacción no enzimática entre azúcares reductores y grupos amino de proteínas, lípidos o ácidos nucleicos. Este proceso da como resultado la formación de productos de glicación temprana, los cuales pueden ser reversibles, y productos finales de glicación avanzada, los cuales son irreversibles. Este tipo de productos se acumulan durante el envejecimiento y están relacionados con la fisiopatología del envejecimiento y las enfermedades asociadas al mismo, tales como la diabetes tipo 2, los trastornos neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares (Yamagishi, 2012).

La modificación de carbohidratos inducida por el estrés oxidativo puede tener diversas consecuencias funcionales, entre ellas se encuentran variaciones en el plegamiento de proteínas, en la actividad enzimática y en las interacciones receptor-ligando, alterando así la homeostasis celular. Además, los carbohidratos modificados pueden desencadenar respuestas inflamatorias y generar estrés oxidativo a través de la activación de receptores específicos, como los receptores para productos de glicación.

De esta manera, las estrategias terapéuticas dirigidas a enzimas específicas involucradas en modificaciones de carbohidratos o receptores asociados con productos de glicación podrían proporcionar beneficios terapéuticos en el manejo de enfermedades relacionadas con la edad.

ADN, daño oxidativo y envejecimiento

El daño del ADN inducido por el estrés oxidativo abarca una variedad de lesiones que incluyen roturas de una sola hebra, roturas de doble hebra, bases oxidadas y entrecruzamientos de proteínas de ADN. Las EROs pueden dañar directamente el ADN al reaccionar con bases de nucleótidos, lo que lleva a la formación de lesiones mutagénicas en el ADN. Además, las EROs pueden inducir daños en el ADN indirectamente al afectar la actividad de las enzimas reparadoras del ADN o

al promover la inflamación crónica, lo que exacerba el proceso de envejecimiento. Este tema se trata con más amplitud en este capítulo, en la sección correspondiente a alteraciones nucleares.

Membrana celular, daño oxidativo y envejecimiento

La membrana celular está compuesta por una bicapa de fosfolípidos incrustada con proteínas y actúa como una barrera que separa el medio intracelular del medio extracelular. Los componentes lipídicos de la membrana son particularmente susceptibles al daño oxidativo debido a su alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados (Itri, 2014). La modificación oxidativa de los lípidos genera una gran variedad de especies de lípidos reactivos, como peróxidos de lípidos, hidroperóxidos y aldehídos, que pueden alterar la integridad de la membrana y, en consecuencia, modificar la señalización celular e inducir inflamación. La acumulación de lípidos oxidados en los tejidos durante el envejecimiento contribuye a la disfunción celular, la lesión tisular y la patogenia de los trastornos relacionados con la edad, incluidas las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer.

Los productos de oxidación de lípidos pueden ejercer efectos perjudiciales sobre la función celular a través de múltiples mecanismos que incluyen daño directo a las membranas celulares, interrupción de la fluidez y permeabilidad de la membrana, alteración de los canales iónicos y receptores, modulación de las vías de señalización intracelular e inducción de respuestas proinflamatorias. Además, los lípidos oxidados pueden iniciar un círculo vicioso al promover una mayor generación de EROS y estrés oxidativo, perpetuando el daño celular y acelerando el proceso de envejecimiento.

De acuerdo con lo anterior, la comprensión de los mecanismos subyacentes y las consecuencias de la oxidación de lípidos en el contexto del envejecimiento abre nuevas vías para las intervenciones terapéuticas destinadas a promover un envejecimiento saludable y prevenir las patologías relacionadas con la edad, por lo que las acciones dirigidas al estrés oxidativo y la oxidación de lípidos han surgido como estrategias potenciales para combatir las enfermedades relacionadas con la edad. Los compuestos antioxidantes, tanto endógenos (p. ej., glutatión, superóxido dismutasa) como exógenos (p. ej., vitaminas C y E, polifenoles), pueden eliminar las EROS y mitigar el daño oxidativo. Nuevos enfoques terapéuticos, incluido el desarrollo de fármacos basados en antioxidantes y la modulación de las vías del metabolismo de los lípidos, tienen futuro para controles en el envejecimiento y los trastornos relacionados con la edad.

Mitocondrias, daño oxidativo y envejecimiento

Las mitocondrias son orgánulos esenciales responsables de la producción de energía celular a través de la fosforilación oxidativa. Más allá de la producción de energía, las mitocondrias también regulan el metabolismo celular, la homeostasis del calcio y la apoptosis. Durante el envejecimiento, las mitocondrias sufren alteraciones estructurales y funcionales, incluida la disminución de la masa mitocondrial, la alteración de la fosforilación oxidativa y el aumento de la producción de EROS (Cui, 2012). Estas alteraciones

contribuyen a una disminución de la bioenergética mitocondrial, descenso de la producción de ATP y aumento del estrés oxidativo (Balaban, 2005). Además, las mutaciones del ADN mitocondrial se acumulan con la edad, lo que provoca un mayor deterioro de la función mitocondrial y una mayor generación de EROS.

Existe una relación recíproca entre el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. El estrés oxidativo promueve el daño mitocondrial al oxidar lípidos, proteínas y ADN mitocondrial. Las mitocondrias deterioradas, a su vez, producen más EROS, lo que exacerba el estrés oxidativo. Este bucle de retroalimentación positiva establece un ciclo de autoperpetuación que amplifica el daño celular y acelera el proceso de envejecimiento. Las EROS inducidas por la disfunción mitocondrial también pueden activar vías de señalización sensibles al estado redox celular, modulando aún más las funciones celulares e influyendo en el proceso de envejecimiento.

Otros mecanismos que causan una función mitocondrial defectuosa incluyen acumulación de mutaciones y deleciones en el ADN mitocondrial, la oxidación de proteínas mitocondriales, la desestabilización de la organización de los complejos de la cadena respiratoria, cambios en la composición lipídica de las membranas mitocondriales, alteraciones en la dinámica mitocondrial resultante del desequilibrio de la fisión, eventos de fusión y mitofagia defectuosa, la cual normalmente consiste en una forma de macroautofagia específica dirigida a orgánulos defectuosos para su degradación proteolítica (Li, 2022). Así, la combinación de mayor daño y reducción en el recambio de las mitocondrias debido a una menor biogénesis y una reducción en el aclaramiento de aquellas defectuosas puede contribuir al proceso de envejecimiento.

Retículo endoplásmico, daño oxidativo y envejecimiento

El retículo endoplásmico es responsable de la síntesis, el plegamiento y la maduración de las proteínas. Por lo anterior, la interrupción de la homeostasis de las proteínas puede provocar estrés del retículo, una condición en la que las proteínas desplegadas o mal plegadas se acumulan en la luz de éste. Los factores asociados con el envejecimiento, como el estrés oxidativo, la desregulación del calcio y las alteraciones en las proteínas chaperonas del retículo, contribuyen a la inducción de este tipo de estrés celular. El estrés prolongado del retículo endoplásmico activa en el mismo una reacción de adaptación para restaurar la homeostasis celular, la cual se conoce como respuesta a proteínas mal plegadas; pero el estrés crónico, o no resuelto, puede provocar disfunción celular y apoptosis. Asimismo, el estrés prolongado del retículo endoplásmico reduce la capacidad antioxidante, exacerbando aún más el estrés oxidativo y promoviendo el envejecimiento celular (Chong, 2017).

Por otra parte, el retículo endoplásmico (retículo sarcoplásmico en el caso de células musculares) actúa como un reservorio de calcio, manteniendo los niveles iónicos adecuados de este catión (Ca^{2+}), fundamentales para la señalización celular, el plegamiento correcto de proteínas y la contracción muscular. Conforme aumenta la edad, disminuye la regulación de la homeostasis del calcio por parte del retículo endoplásmico, lo que conduce a un aumento de los niveles de Ca^{2+} citosólico y al estrés del retículo. Esta interrupción afecta varias vías de señalización, incluida la función mitocondrial y

las respuestas inmunitarias, lo que, en última instancia, contribuye a la disfunción celular.

También, el retículo endoplásmico juega un papel vital en la síntesis, el almacenamiento y el metabolismo de los lípidos. El envejecimiento altera la composición de los lípidos, lo que provoca cambios en la fluidez de la membrana y la formación de gotas lipídicas. El metabolismo disfuncional de los lípidos del retículo afecta la señalización celular, la dinámica de los orgánulos y las enfermedades relacionadas con los lípidos asociadas con el envejecimiento. De esta manera, la modulación del estrés del retículo endoplásmico y la homeostasis del calcio a través de intervenciones farmacológicas o modificaciones en el estilo de vida podría mejorar las patologías asociadas con el envejecimiento.

Núcleo celular, daño oxidativo y envejecimiento

El núcleo celular es un orgánulo fundamental responsable de almacenar y regular la información genética. Durante el envejecimiento, la disfunción de la envoltura nuclear inducida por el estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en la manifestación de los fenotipos de envejecimiento y el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad. Las alteraciones del núcleo ocurren en varios niveles, incluidos cambios en la morfología nuclear, la organización de la cromatina y la integridad de la envoltura nuclear. Estas alteraciones pueden afectar la estabilidad del genoma, la expresión génica y la función celular, lo que en última instancia contribuye a las patologías relacionadas con la edad (Kristiani, 2023).

Múltiples mecanismos contribuyen al daño del ADN inducido por el estrés oxidativo. Primero, las EROs pueden generarse endógenamente como subproductos de la respiración mitocondrial normal o mediante procesos celulares como la inflamación y la fagocitosis. En segundo lugar, las fuentes exógenas, incluidos los contaminantes ambientales, la radiación ionizante y ciertos medicamentos, pueden aumentar la producción de EROs. En tercer lugar, las EROs pueden perturbar el delicado equilibrio entre el daño del ADN y las vías de reparación, lo que lleva a la acumulación de lesiones en el ADN. El daño acumulado en el ADN compromete la estabilidad genómica, lo que da como resultado un aumento de la mutagénesis y la inestabilidad genómica. Esta inestabilidad contribuye al proceso de envejecimiento y está fuertemente asociada con enfermedades relacionadas con la edad, como el cáncer, los trastornos neurodegenerativos, las enfermedades cardiovasculares y la disfunción metabólica. Además, la acumulación de daño en el ADN puede afectar las funciones celulares, alterar los patrones de expresión génica y desencadenar la senescencia celular, lo que exacerba aún más el fenotipo de envejecimiento (Zhao, 2023).

Para contrarrestar los efectos nocivos del daño en el ADN, las células han desarrollado complejos mecanismos de reparación del ADN; éstos incluyen la reparación por escisión de bases, la reparación por escisión de nucleótidos, la reparación por desajustes, la recombinación homóloga y la unión de extremos no homólogos. Sin embargo, con el avance de la edad, la eficiencia y la fidelidad de estas vías de reparación disminuyen, lo que lleva a la acumulación de lesiones de ADN no reparadas o mal reparadas y a una mayor exacerbación del proceso de envejecimiento (Zhao, 2023). Las

estrategias dirigidas a la mejora de los sistemas de defensa antioxidantes endógenos, la suplementación con antioxidantes exógenos, la modulación de las vías de reparación del ADN y el desarrollo de nuevos agentes estabilizadores del genoma son prometedores para mejorar los efectos del envejecimiento y reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad.

Otras alteraciones destacadas a nivel nuclear durante el envejecimiento son el acortamiento de los telómeros y modificaciones epigenéticas en la cromatina. Los telómeros, cubiertas protectoras en los extremos de los cromosomas, sufren un acortamiento progresivo con cada división celular; el estrés oxidativo acelera este acortamiento, lo que lleva a la senescencia celular y compromete la integridad del genoma (Barnes, 2019). Por otra parte, el estrés oxidativo puede inducir alteraciones epigenéticas, como la metilación del ADN, modificaciones de histonas y pérdida de la regulación de ARN no codificante (micro ARN, lncARN, etc.) (Guillaumet-Adkins, 2017). Estos cambios pueden alterar los patrones de expresión génica normales, lo que lleva a una disfunción celular y fenotipos de envejecimiento.

En resumen, la disfunción de la envoltura nuclear por el estrés oxidativo afecta su estructura y función, lo que, a su vez, altera el transporte nuclear, la organización de la cromatina y los procesos de reparación del ADN.

Lisosomas, daño oxidativo y envejecimiento

Los lisosomas son organelos membranosos que sirven como centros de reciclaje de la célula; los mismos contienen enzimas capaces de descomponer los desechos celulares en moléculas más simples, que luego pueden ser reutilizadas por la célula o desecharse. Así, los lisosomas desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis celular, al garantizar la eliminación eficiente del material celular de desecho o defectuoso. Por ello, la función lisosomal es crítica para contrarrestar los efectos del estrés oxidativo mediante la eliminación de componentes celulares dañados por oxidación. En el envejecimiento y enfermedades asociadas existe disfunción lisosomal.

Los sistemas de procesamiento y adaptación lisosomal constan de varios componentes divididos en cinco categorías principales: 1) mantenimiento lisosomal basal (pH ácido, nivel de enzimas lisosomales); 2) captura e internalización de sustratos (macroautofagia, endocitosis, microautofagia); 3) transporte y osmorregulación de moléculas pequeñas (agua, iones, productos para reciclaje); 4) dinámica membranal lisosomal (exocitosis, motilidad), y 5) control de calidad lisosomal (lisofagia, biogénesis). Estos componentes que trabajan en forma coordinada son críticos para el correcto funcionamiento de los lisosomas (Tan, 2023).

A medida que los organismos envejecen, hay una disminución de la actividad lisosomal, lo que lleva a la acumulación de componentes celulares dañados, comprometiendo la capacidad de la célula para degradar y reciclar eficientemente los desechos celulares. La disfunción lisosomal se encuentra comúnmente en condiciones patológicas y está recibiendo cada vez más atención en la biología del envejecimiento y en la patogénesis de enfermedades relacionadas con la edad.

La relación entre la senescencia y lisosomas se puede resumir en los cuatro aspectos siguientes: las células senescentes exhiben disfunción lisosomal; el estrés celular, incluido el causado por estrés oxidativo, regula al alza la función lisosomal; la sobrecarga lisosomal desencadena senescencia o muerte celular; y un aumento en la capacidad funcional de los lisosomas contribuye a suprimir la senescencia y la muerte celular (Tan, 2023).

Por lo anterior, actualmente recibe mucha atención la disfunción lisosomal, ya que representa un punto potencial de intervención en el envejecimiento y las enfermedades asociadas al mismo.

ENVEJECIMIENTO Y MUERTE CELULAR

Envejecimiento y apoptosis

La apoptosis es una forma estrechamente regulada de muerte celular, programada esencialmente para el desarrollo normal, la homeostasis de los tejidos y la eliminación de las células dañadas. Sin embargo, la apoptosis mal regulada puede contribuir al envejecimiento y a las enfermedades asociadas con la edad. Los cambios relacionados con la edad en las vías de señalización de la apoptosis pueden conducir a una mayor susceptibilidad celular de que ocurra la apoptosis o a una disminución de la eliminación de las células apoptóticas, lo que da como resultado una disfunción tisular. La apoptosis excesiva en los tejidos envejecidos puede conducir a la atrofia de los órganos y al deterioro funcional. Por el contrario, una apoptosis insuficiente puede contribuir a la acumulación de células senescentes, mismas que secretan factores proinflamatorios y alteran la homeostasis tisular.

El estrés oxidativo y la apoptosis son procesos interconectados que se influyen mutuamente durante el envejecimiento; las EROs generadas durante el estrés oxidativo pueden activar vías apoptóticas, lo que lleva a la muerte celular (Kannan, 2000). Por otro lado, la apoptosis de las células dañadas o senescentes es crucial para mantener la homeostasis tisular y prevenir la propagación del daño oxidativo. No obstante, la apoptosis excesiva o mal regulada puede exacerbar el estrés oxidativo, lo que contribuye a la degeneración y el envejecimiento de los tejidos. Asimismo, las EROs pueden modular las vías de señalización apoptótica a través de modificaciones directas de proteínas, regulación transcripcional y modulación de la función mitocondrial (Marchi, 2023).

Las estrategias para mejorar las defensas antioxidantes endógenas, modular la señalización apoptótica o eliminar las células senescentes han mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos.

Envejecimiento y necrosis

La necrosis celular es una forma de muerte celular caracterizada por la ruptura incontrolada de la membrana plasmática y la liberación de contenidos intracelulares, cuyo resultado es una respuesta inflamatoria. Está bien establecido que el estrés oxidativo puede inducir necrosis celular, al dañar directamente las estructuras celulares o al activar vías de señalización específicas (Choi, 2009). La peroxidación de lípidos mediada por EROs puede alterar la integridad

de la membrana, lo que desencadena la muerte celular necrótica; además, las EROS pueden modular diversas vías de señalización intracelular implicadas en la muerte celular (Hancock, 2001), tales como las vías de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y del factor nuclear kappa B (NF-κB). Se han explorado varios enfoques terapéuticos destinados a atenuar el estrés oxidativo y prevenir la necrosis celular; éstos incluyen el uso de antioxidantes exógenos, como el resveratrol y la coenzima Q10, que han mostrado efectos prometedores en estudios preclínicos. Además, dirigirse a vías moleculares específicas involucradas en el estrés oxidativo, como Nrf2-Keap1 y sirtuinas, tiene potencial para intervenciones farmacológicas.

CONCLUSIONES

El envejecimiento es un proceso complejo influido por multitud de factores. El estrés oxidativo es un evento clave en el proceso de envejecimiento por afectar a moléculas, estructuras y procesos celulares a través de diversos mecanismos y con muy diversas consecuencias. Comprender mejor las vías celulares y moleculares que subyacen al estrés oxidativo en el envejecimiento es crucial para desarrollar intervenciones que promuevan un envejecimiento saludable y mitiguen las enfermedades relacionadas con la edad. Los esfuerzos de investigación futuros deben centrarse en identificar objetivos específicos y estrategias terapéuticas para combatir el estrés oxidativo relacionado con la edad, buscando, en última instancia, mejorar la salud humana y la calidad de vida en las poblaciones de mayor edad.

BIBLIOGRAFÍA

- Abramov AY, Potapova EV, Dremin VV, Dunaev AV: Interaction of oxidative stress and misfolded proteins in the mechanism of neurodegeneration. *Life (Basel)*, 10(7): 101, 2020.
- Balaban RS, Nemoto S, Finkel T: Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120(4): 483-95, 2005.
- Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL: The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev*, 177: 37-45, 2019.
- Blanco S, Hernández R, Franchelli G, Ramos-Álvarez MM, Peinado MÁ: Melatonin influences NO/NOS pathway and reduces oxidative and nitrosative stress in a model of hypoxic-ischemic brain damage. *Nitric Oxide*, 62: 32-43, 2017.
- Choi K, Kim J, Kim GW, Choi C: Oxidative stress-induced necrotic cell death via mitochondria-dependent burst of reactive oxygen species. *Curr Neurovasc Res*, 6(4): 213-22, 2009.
- Chong WC, Shastri MD, Eri R: Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress: A vicious nexus implicated in bowel disease pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 18(4): 771, 2017.
- Cui H, Kong Y, Zhang H: Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct*, 2012: 646354, 2012.

- Endale HT, Tesfaye W, Mengstie TA: ROS induced lipid peroxidation and their role in ferroptosis. *Front Cell Dev Biol*, 11: 1226044, 2023.
- Guillaumet-Adkins A, Yañez Y, Peris-Diaz MD, Calabria I, Palanca-Ballester C, Sandoval J: Epigenetics and oxidative stress in aging. *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 9175806, 2017.
- Hancock JT, Desikan R, Neill SJ: Role of reactive oxygen species in cell signalling pathways. *Biochem Soc Trans*, 29(Pt 2): 345-50, 2001.
- Itri R, Junqueira HC, Mertins O, Baptista MS: Membrane changes under oxidative stress: The impact of oxidized lipids. *Biophys Rev*, 6(1): 47-61, 2014.
- Jena AB, Samal RR, Bhol NK, Duttaroy AK: Cellular Red-Ox system in health and disease: The latest update. *Biomed Pharmacother*, 162: 114606, 2023.
- Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M: Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*, 97(10): 2499-2574, 2023.
- Kannan K, Jain SK: Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology*, 7(3): 153-163, 2000.
- Kristiani L, Kim Y: The interplay between oxidative stress and the nuclear lamina contributes to laminopathies and age-related diseases. *Cells*, 12(9): 1234, 2023.
- Li A, Gao M, Liu B, Qin Y, Chen L, Liu H, Wu H, Gong G: Mitochondrial autophagy: Molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Cell Death Dis*, 13(5): 444, 2022.
- Liu M, Sun X, Chen B, Dai R, Xi Z, Xu H: Insights into manganese superoxide dismutase and human diseases. *Int J Mol Sci*, 23(24): 15893, 2022.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G: The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6): 1194-217, 2013.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G: Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2): 243-278, 2023.
- Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, Yamazaki T, Galluzzi L: Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 23(3): 159-173, 2023.
- Ortuño-Sahagún D, Pallàs M, Rojas-Mayorquín AE: Oxidative stress in aging: Advances in proteomic approaches. *Oxid Med Cell Longev*, 2014: 573208, 2014.
- Tan JX, Finkel T: Lysosomes in senescence and aging: *EMBO Rep*, 24(11): e57265, 2023.
- Yamagishi S, Maeda S, Matsui T, Ueda S, Fukami K, Okuda S: Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochim Biophys Acta*, 1820(5): 663-71, 2012.
- Zhao Y, Simon M, Seluanov A, Gorbunova V: DNA damage and repair in age-related inflammation. *Nat Rev Immunol*, 23(2): 75-89, 2023.

TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

4

Dr. Fernando Jaramillo Juárez
Dr. Alejandro Rosas Cabral
Centro de Ciencias Biomédicas-UAA

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el envejecimiento de la población mundial es una realidad palpable y se conocen sus causas determinantes como la disminución de las tasas de fertilidad, la notoria reducción de la mortalidad en las primeras etapas de la vida y el descenso de mortalidad de las personas adultas por incremento de la esperanza de vida. Sin embargo, cuando se analizan las causas del envejecimiento individual, como proceso, el problema es complejo (OMS, 2015). Por ello, es difícil determinar cuándo comienza el proceso de envejecimiento. Con relación a la “edad cronológica”, se cree que este proceso inicia entre los 60 y 65 años, aunque en muchos individuos pueden presentarse pérdidas funcionales antes de este rango de edad. Asimismo, se ha reportado que el envejecimiento es controlado por varios mecanismos heterogéneos que involucran factores genéticos, epigenéticos y ambientales. En efecto, debido a determinados estilos de vida y/o riesgos ambientales (envejecimiento extrínseco) y a la genética propia de cada individuo (envejecimiento intrínseco), cada persona envejece a su propio ritmo, siendo un proceso natural y universal ligado al ciclo de la vida. El número de genes involucrados en el envejecimiento es mayor a 100, a lo que es necesario sumar las mutaciones que se dan y afectan a este proceso general que incide en todos los niveles: molecular, celular y orgánico (Cardelli, 2018; Ciccarone et al, 2018; Hernando-Ibeas, 2020).

Se ha reportado que el envejecimiento no es una enfermedad, aunque genera o comparte causas comunes con enfermedades relacionadas con la edad, como lo indican el incremento de enfermedades crónico-degenerativas y la mortalidad en esta etapa de la vida (Krisiko y Radman, 2019; Guo et al, 2022). Así, desde el punto de vista biológico, el envejecimiento se asocia a la acumulación de daños celulares y moleculares que, con el paso del tiempo, provocan la disminución gradual (con gran variabilidad de un individuo a otro) de las reservas fisiológicas y de la capacidad funcional, aumentando el riesgo de enfermar y de morir (Steves et al, 2012). En otras palabras, el envejecimiento es un proceso biológico degenerativo de avance lento que conduce a la disminución funcional del organismo (discapacidad) y a estados fisiopatológicos

que aumentan las enfermedades crónicas; además, es uno de los mayores factores de riesgo de morbilidad y mortalidad (Kauppila et al, 2017; Theurey y Pizzo, 2018; Szentesi et al, 2019). La Organización Mundial de la Salud coincide con lo antes descrito y señala que el envejecimiento es el resultado de la acumulación de una gran variedad de daños celulares y moleculares a lo largo de la vida, lo que conduce a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte (OMS, 2021). Otros autores señalan que el envejecimiento es un proceso caracterizado por la pérdida progresiva de la función de órganos y tejidos, lo que representa el mayor factor de riesgo respecto al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. Al respecto, entre las alteraciones patológicas se incluyen el deterioro del sistema músculo-esquelético, la disminución de la filtración glomerular en los riñones, ventilación pulmonar baja, intolerancia a la glucosa, pérdida de las capacidades auditiva, visual, de memoria y de coordinación motora, etc. (Wheeler y Kim, 2011; Liguori et al, 2018; Rico-Rosillo et al, 2018).

De esta manera, la identificación de los mecanismos moleculares que conducen al envejecimiento es importante para entender mejor estas patologías. Al respecto, se ha propuesto que el daño oxidativo acumulado en estructuras de las células (ADN, mitocondrias, lípidos y proteínas) se asocia de manera estrecha al envejecimiento y a las enfermedades crónico-degenerativas. Relacionado con ello, ha sido descrito que la oxidación y nitración de proteínas celulares, así como la formación de agregados de estas moléculas, representa una de las causas fundamentales de la pérdida de la función celular y la capacidad reducida de humanos y animales viejos para resistir la acción nociva del estrés fisiológico (Squier, 2001; Breusing y Grune, 2008; Forman y Zhang, 2021). Ampliando lo antes descrito, los efectos nocivos de los radicales libres, como las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y de nitrógeno (RNS, por sus siglas en inglés), son neutralizados por las defensas antioxidantes de las células. No obstante, el estrés oxidativo celular se genera por el desequilibrio entre la producción de radicales libres (aumento) y las defensas antioxidantes (disminución). La teoría del estrés oxidativo sobre el envejecimiento se basa en la hipótesis de que las pérdidas funcionales asociadas a la edad se deben a la acumulación de daños inducidos por las ROS y las RNS. Asimismo, el estrés oxidativo está involucrado en estados patológicos relacionados con el envejecimiento, como la sarcopenia, la fragilidad y otras enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas: el cáncer, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, así como la insuficiencia renal crónica (Viña et al, 2007; Verma et al, 2021).

Debe subrayarse que actualmente se desconocen la causa y los mecanismos moleculares que conducen al envejecimiento. Para explicar este proceso biológico, se ha propuesto un gran número de teorías (más de 300), pero ninguna de ellas lo aclara o resuelve por sí sola, ya que aún hay muchas preguntas sin respuesta científica sobre el envejecimiento. Al respecto, la “teoría de los radicales libres” y la “teoría del daño mitocondrial” ubican a las mitocondrias como organelos de las células que, al ser dañadas por el estrés oxidativo, contribuyen en gran medida al desarrollo del envejecimiento. Ambas teorías proponen que las ROS participan en este proceso

biológico; además, postulan que el envejecimiento es la consecuencia de la acumulación del daño oxidativo en estructuras y moléculas celulares. Este daño es causado por la elevada reactividad de los radicales libres (ROS) producidos en las células, particularmente por las mitocondrias, en donde el oxígeno es altamente utilizado en la fosforilación oxidativa (Miquel, 2006; Romero-Cabrera y Amores-Hernández, 2016; Warraich et al, 2020).

RADICALES LIBRES Y ESTRÉS OXIDATIVO CELULAR

Aunque este tema fue tratado en el Capítulo 3, en este apartado se subrayan las acciones nocivas del estrés oxidativo celular para fundamentar las teorías del envejecimiento relacionadas con el daño oxidativo. La oxidación es un proceso químico en el cual una sustancia pierde electrones y otra los gana y se reduce. Este proceso es fundamental para la vida, ya que participa en la generación de procesos metabólicos de las células, como la producción de energía. Con todo, cuando la oxidación es alta o prolongada puede aparecer el estrés oxidante o estrés oxidativo con daño a estructuras de las células y deterioro funcional del organismo. El estrés oxidativo se genera cuando hay un desequilibrio en las células entre el aumento de radicales libres (agentes oxidantes) y la disminución de antioxidantes. Bajo estas circunstancias, el estrés oxidativo se asocia con varias enfermedades crónico-degenerativas, como la aterosclerosis, isquemia cardiaca, diabetes, etc. (Mittler et al, 2011; Salisbury y Bronas, 2015; Adwas et al, 2019; Jomova et al, 2023).

Así, los radicales libres son especies químicas con uno o más electrones desapareados en su órbita externa, situación que los hace muy reactivos. Los radicales normalmente se generan en diversas rutas metabólicas de las células y, en su forma libre, reaccionan o interactúan con estructuras celulares, produciendo efectos nocivos. De este modo, por su elevada inestabilidad, los radicales libres pueden reaccionar con moléculas de las células, quitándoles electrones, lo que oxida a esas moléculas y conduce a la pérdida de su función. En este contexto, es bien conocido que el oxígeno es un elemento esencial para la vida de los organismos aerobios. El oxígeno es usado por las células para la oxidación de compuestos orgánicos y en la respiración celular (producción de energía), entre otras funciones. Bajo condiciones normales, el oxígeno molecular (O_2) puede ser reducido en las mitocondrias y transformado en agua ($2 H_2O$), con cuatro electrones y cuatro protones (H^+). Sin embargo, cuando hay fuga de electrones, el oxígeno también puede ser reducido, formando las llamadas especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), como el radical superóxido ($O_2 \bullet$) (López-Guarnido, 2005; Cortés-Iza y Rodríguez, 2018).

En general, los radicales libres se pueden agrupar de la siguiente manera: a) especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) y b) especies reactivas derivadas del nitrógeno (RNS). Existen fuentes endógenas y exógenas de ROS y de RNS. Con relación a las fuentes endógenas, las ROS (radicales muy reactivos) son producidas por los mamíferos como resultado del metabolismo de las células y de contaminantes ambientales que ingresan al organismo (Phaniendra et al, 2015; Liguri et al, 2018). Como ya fue descrito, la principal fuente de ROS son las mitocondrias, en donde se producen como subproductos de

la cadena de transporte de electrones en la respiración aeróbica: aproximadamente, del 1 al 3% de los electrones reacciona con el oxígeno molecular (O_2) para formar el radical superóxido ($O_2\bullet$). Otros ejemplos de estas especies reactivas son los radicales hidroxilos ($HO\bullet$), peroxilo ($ROO\bullet$) y alcoxilo ($RO\bullet$). Además de la generación de ROS en la cadena transportadora de electrones, varias oxidadas también producen cantidades importantes de estos radicales libres, ejemplos: NADPH-oxidasa, NADPH-oxidasa, xantina oxidasa y ciclooxigenasas. Es importante subrayar que las ROS se producen en procesos fisiológicos normales y que, a concentraciones bajas, desempeñan un papel importante en las vías de señalización celular y en la homeostasis tisular. Aunque, a concentraciones altas, reaccionan fácilmente con estructuras de las células, produciendo modificaciones adversas, ya que estas reacciones causan daño oxidativo a diferentes biomoléculas como los lípidos, las proteínas, los ácidos nucleicos y los carbohidratos (Gupta et al, 2014; Fox, 2017; Carvajal, 2019; Su et al, 2019).

Las RNS pueden ser producidas por enzimas óxido-reductoras o por la reacción de una ROS con sustancias que contienen nitrógeno. Así, las RNS son radicales libres que contienen nitrógeno y un elevado potencial oxidante, entre ellas se encuentran: el óxido nítrico ($NO\bullet$), el dióxido de nitrógeno ($NO_2\bullet$) y el peroxinitrito ($ONOO\bullet$). El $NO\bullet$ es producido en una reacción catalizada por la sintasa de óxido nítrico (NOS), a partir de la L-arginina; esta sustancia tiene acciones fisiológicas importantes, como su acción vasodilatadora, que es muy útil para disminuir la presión arterial. Sin embargo, cuando el $NO\bullet$ reacciona con el radical $O_2\bullet$, produce el radical $ONOO\bullet$, especie de nitrógeno altamente reactivo y capaz de dañar varias estructuras de las células. Así, las RNS pueden generar “estrés nitrosante” o “nitrosativo”, lo que ocurre cuando su producción en las células es mayor que la capacidad para neutralizarlas y eliminarlas. Este tipo de estrés produce la nitrosilación de las proteínas (adición de un grupo nitrosilo para dar Proteína-N=O), lo que altera su estructura y función. Además, las RNS también pueden nitrosilar el ADN, produciendo, junto con las ROS, ruptura de la cadena de los nucleótidos. Cuando el daño nitrosilante es extenso, las células dejan de funcionar y mueren por necrosis o apoptosis (Ridnour et al, 2004; Calderón et al, 2013; Hernández-Rodríguez et al, 2014; Kumar y Abdussalam, 2018).

Como ya fue descrito, a concentraciones bajas, los radicales libres tienen funciones importantes en las células (efectos benéficos), pero a concentraciones altas actúan como agentes nocivos. El delicado equilibrio entre estos dos efectos antagónicos es fundamental para la vida. Las acciones benéficas realizadas por los radicales libres incluyen: a) ser sustancias de defensa contra bacterias y virus, al ser liberadas por neutrófilos y macrófagos; b) dilatar o abrir los vasos sanguíneos (ejemplo, el óxido nítrico), participando con ello en el control de la presión sanguínea; c) ser mediadores en la síntesis de compuestos celulares importantes, como las prostaglandinas; d) poder actuar como moléculas señalizadoras en las células; e) participar en la activación de genes; f) ser mediadores del crecimiento celular y g) ser inductores de la apoptosis (Gloire et al, 2006; Valko et al, 2007; Ayala et al, 2014; Pizzino et al, 2017; Jakubczyk et al, 2020). En este contexto, las concentraciones bajas de ROS y RNS participan en la regulación de procesos bioquímicos de las células mediante reacciones de carbonilación, hidroxilación

y peroxidación, así como modulando vías de transducción de señales, entre ellas: las del factor nuclear kappa B (FN-kB), la cascada de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), la fosfoinositol-3 cinasa y el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), factor de transcripción involucrado en el control del estado redox intracelular (Seminotti et al, 2021; Jomova et al, 2023).

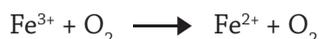
Aun cuando, a concentraciones altas, las ROS reaccionan fácilmente con estructuras de las células, produciendo modificaciones adversas, ya que estas reacciones causan daño oxidativo a diferentes biomoléculas, como los lípidos, las proteínas, los ácidos nucleicos, los carbohidratos, etc, conviene señalar que, en condiciones normales, los sistemas antioxidantes de las células neutralizan o minimizan los daños causados por los radicales libres, porque evitan o retardan la oxidación o nitración de estructuras de las células. Estos sistemas pueden actuar atrapando radicales libres (como las ROS) o activando proteínas que protegen a las células contra la oxidación (enzimas antioxidantes). Pero, cuando aumenta la generación de radicales libres y se supera la capacidad protectora de los antioxidantes celulares, aparece el estrés oxidativo o estrés oxidante. Por ello, actualmente sabemos que el desequilibrio persistente entre las sustancias prooxidantes y las antioxidantes puede conducir a la aparición de enfermedades crónico-degenerativas y a la aceleración del proceso de envejecimiento (Mayor-Oxilia, 2010; Wu et al, 2013; Su et al, 2019; Zhang et al, 2023).

En otras palabras, la protección del organismo humano contra las ROS involucra: 1) la actividad de enzimas antioxidantes, 2) la acción secuestrante o neutralizante de los radicales libres por antioxidantes endógenos, como el glutatión reducido (GSH) y el ácido úrico, y 3) la acción antioxidante de compuestos exógenos, como las vitaminas E y C. En este contexto, los antioxidantes se pueden definir como “sustancias capaces de inhibir el daño oxidativo producido por los radicales libres sobre moléculas o estructuras de las células” (Abdollahi et al, 2004; Adwas et al, 2019).

Con relación a las enzimas antioxidantes, la superóxido dismutasa (SOD) se ubica en las membranas de las células y desarrolla una función muy importante, ya que transforma al radical $O_2 \cdot$ en oxígeno molecular (O_2) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (Stegeman et al, 1992; Lushchak, 2011a, 2011b). El H_2O_2 puede formar radicales $HO \cdot$ a través de las reacciones de Fenton, y de Haber-Weiss. Al respecto, el catión Fe^{2+} libre participa en la reacción de Fenton, generando el radical $HO \cdot$, como se aprecia en la reacción siguiente:



Asimismo, el radical $O_2 \cdot$ participa también en la reacción de Haber-Weiss, en la cual se generan radicales $HO \cdot$ a partir del H_2O_2 (Halliwell y Gutteridge, 1990; Liochev y Fridovich, 2002). El primer paso del ciclo de dos reacciones se produce por la reducción del Fe^{3+} a Fe^{2+} :



El segundo paso es una reacción de Fenton:



La reacción neta es:



La catálisis de estas reacciones se ha demostrado con Fe libre en los líquidos corporales y con Fe asociado a la transferrina (proteína que transporta Fe en la sangre), lactoferrina o ferritina (proteína que almacena Fe). Sin embargo, conviene señalar que la producción *in vivo* del radical HO•, mediante la reacción de Fenton, puede realizarse en presencia de iones de otros metales, como el cobre (Cu), cromo (Cr) y cobalto (Co) (Datta et al, 1991; Kasprzak, 1991). Los radicales HO• son muy reactivos y atacan particularmente a los fosfolípidos de las membranas y a las proteínas celulares. Continuando con las enzimas antioxidantes, debe señalarse que las catalasas transforman el H₂O₂ en O₂ y H₂O, previniendo así la producción de radicales HO•. Las transferasas de GSH (GSTs), familia de isoenzimas celulares, catalizan la unión o conjugación del GSH con radicales libres y xenobióticos para ser detoxificados. En este contexto, la peroxidasa de GSH (GPX) transforma los peróxidos y los radicales HO• en formas no tóxicas, utilizando al GSH como agente reductor, el cual es oxidado formando disulfuro de glutatión (GSSG); luego, el GSSG es reducido a GSH por la reductasa de glutatión (GSR). Es pertinente subrayar que la actividad de la GPX es importante para proteger la integridad de las membranas celulares de los ataques oxidantes mediante la prevención de la peroxidación de los lípidos (van der Oost et al, 2003; Hayes et al, 2005; Genestra, 2007; Birben et al, 2012; Eddaikra y Eddaikra, 2021).

Respecto a los antioxidantes endógenos, el GSH es un tripéptido de peso molecular bajo constituido por glutamato, glicina y cisteína (con un grupo sulfhidrilo, -SH) que abunda en las células. El GSH se encuentra en todos los tejidos de los mamíferos como el compuesto tiol más abundante y participa en: la neutralización de radicales libres, regulación del equilibrio redox, proliferación de las células, detoxificación de xenobióticos, función inmune, señalización celular, etc. La biosíntesis de GSH se realiza en el citosol, y el hígado es el principal órgano que lo sintetiza. Bajo ciertas circunstancias, disminuyen sus concentraciones celulares, como en el estrés oxidativo (Lu, 2013).

Asimismo, la ubiquinona, o Coenzima Q (CoQ), además de participar en la generación de energía celular (transporte de electrones en las mitocondrias), tiene una importante función antioxidante, ya que protege a los fosfolípidos membranales de la peroxidación producida por las ROS (Gutierrez-Mariscal et al, 2018; Peixoto de Barcelos y Haas, 2019). En este contexto, los antioxidantes exógenos incluyen compuestos como: el ácido ascórbico, o vitamina C (atrapa radicales HO• y O₂•), el α-tocoferol, o vitamina E (combate la peroxidación de lípidos de las membranas celulares), los antioxidantes fenólicos (flavonoides, ácidos fenólicos, amidas fenólicas, estilbenos y lignanos) y fármacos antioxidantes (acetilcisteína) (Pisoschi y Pop, 2015).

Sin embargo, como ya fue descrito, el desequilibrio elevado entre la producción de radicales libres y la protección antioxidante genera estrés oxidativo. El incremento en la generación de ROS daña estructuras vitales de las células, lo que puede contribuir al proceso de envejecimiento y al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas.

Un ejemplo, las mitocondrias proporcionan energía a las células, sintetizando ATP (fosforilación oxidativa); en este proceso, se generan ROS debido a la fuga de electrones de la cadena respiratoria, lo que hace susceptibles a estas estructuras al daño oxidativo y a la pérdida de su función, así como a la generación de daño tisular. El daño funcional de las mitocondrias se observa en enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, el Parkinson y la demencia por alcoholismo. Así, se postula que la disfunción mitocondrial es promovida por un incremento del estrés oxidativo en diversas condiciones patológicas, lo que genera daño oxidativo de los lípidos de las membranas mitocondriales y puede conducir también al daño oxidativo del ADN y a modificaciones en la expresión de proteínas (Akbar et al, 2016a; Martins et al, 2021).

Ampliando lo antes descrito, en un estudio realizado en cerebro y líquido cefalorraquídeo de personas con enfermedad de Alzheimer, comparado con personas de edad avanzada y controles jóvenes, se mostró que tanto el grupo de Alzheimer y el de edad avanzada presentaron aumento de los niveles de ROS y marcadores de oxidación de proteínas (grupos carbonilo), lípidos (MDA y 4-hidroxinonenal), ADN (8-oxo-dG) y disminución en la actividad de la glutamina sintetasa, reduciendo el aclaramiento de glutamato e incrementando su potencial tóxico (Gandhi y Abramov, 2012; Sánchez-Valle y Méndez-Sánchez, 2013). Asimismo, la disfunción mitocondrial inducida por el estrés oxidativo es una de las principales causas de alteraciones del músculo esquelético y de otros tejidos y órganos (Dikalov y Dikalova, 2019). Se ha reportado que el envejecimiento del músculo esquelético con función y biogénesis mitocondrial dañadas causa fatiga crónica, sarcopenia e hipofunción física en los adultos mayores (Serra-Majem, 2019).

Además, el papel de las ROS en el daño y muerte celular ha sido paulatinamente reconocido, ya que los radicales $O_2 \cdot$ e $HO \cdot$ están involucrados en cambios degenerativos asociados con la persistencia del estrés oxidativo. En efecto, las ROS y las RNS pueden participar en la muerte celular por procesos de necrosis o de apoptosis. Los mecanismos por los cuales las ROS y las RNS causan la apoptosis incluyen activación de caspasas y de genes apoptóticos, así como la disfunción mitocondrial. De esta manera, en los últimos años, los mediadores derivados de lípidos han sido estudiados como potenciales intermediarios en la vía de la apoptosis desencadenada por sustancias oxidantes (Ryter et al, 2007; Brenner et al, 2013). La necrosis se presenta como consecuencia de algún daño que conduce al exceso del flujo de iones de calcio; generalmente se acompaña de una respuesta inflamatoria aguda, edema y de la reducción importante del ATP celular (Dorado Martínez et al, 2003; Ghosh et al, 2018).

Finalmente, debe señalarse que las fuentes exógenas de la generación de radicales libres son los contaminantes del aire y del agua, el tabaco, el alcohol, los metales pesados o de transición, algunos medicamentos (ejemplos, ciclosporina, tacrolimus y gentamicina), los solventes industriales, el consumo de carnes asadas y la radiación. Todos ellos generan exceso de radicales libres y estrés oxidativo celular en el organismo de los mamíferos (Phaniendra et al, 2015; Liguori et al, 2018).

En resumen, el estrés oxidativo celular es el resultado del desequilibrio entre las ROS y el sistema de defensa antioxidante. Se

sabe que el estrés oxidativo participa en muchas alteraciones patológicas y en diversas enfermedades. Las ROS y otros oxidantes pueden producir la oxidación de lípidos, proteínas y ADN, con el consiguiente daño a los tejidos. Así, los productos nocivos de la oxidación generan efectos citotóxicos (como el daño a las membranas) y conducen a la muerte de las células mediante apoptosis o necrosis. Con todo, en condiciones normales, el estado óxido-reductor (redox) de las células se mantiene con la actividad de enzimas antioxidantes, entre ellas, la superóxido dismutasa, la catalasa, la transferasa de glutatión y la peroxidasa de glutatión, así como de otras sustancias no enzimáticas, como el glutatión reducido (GHS), los polifenoles, las vitaminas (como A, C y E), lo que permite eliminar a las ROS (Forman y Zhang, 2021; Jena et al, 2023).

ESTRÉS OXIDATIVO Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LAS CÉLULAS

Como ya fue descrito en el Capítulo 3, las ROS y otros agentes oxidantes pueden producir la oxidación de estructuras de las células (lípidos, proteínas, ADN, etc.), con el consiguiente daño a los tejidos. Además, los productos nocivos de la oxidación generan efectos citotóxicos, como el daño a las membranas celulares, y conducen a la muerte de las células por apoptosis o necrosis (Kulbacka et al, 2009).

a) Oxidación de lípidos

Las membranas lipídicas de las células son ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs, por sus siglas en inglés). Por ello, son particularmente susceptibles al daño oxidativo producido por las ROS, fenómeno conocido como “peroxidación de lípidos”, o “peroxidación lipídica”. La oxidación de los lípidos es uno de los mayores efectos nocivos producidos por las ROS, pues induce su desnaturalización y afecta la viabilidad de las células. En este proceso, las ROS secuestran electrones de los lípidos y, luego, producen intermediarios reactivos que pueden generar reacciones en cadena, aumentando la magnitud de la oxidación. Al respecto, los ácidos linoleico y araquidónico son blancos importantes de la peroxidación de lípidos, fenómeno mediado por los radicales $\text{HO}\cdot$ y $\text{ROO}\cdot$. Dependiendo del tipo de ácido graso poliinsaturado que sufre oxidación lipídica, se producen diferentes aldehídos reactivos, como el trans-4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE), el malondialdehído (MDA) y los isoprostanos-F2 (F2-IsoPs). En general, los efectos de la peroxidación lipídica sobre la estructura y función de las membranas celulares incluyen: a) disminución del contenido de ácidos grasos, b) formación de peróxidos lipídicos que alteran la función de enzimas asociadas a las membranas, c) oxidación de grupos tioles ($-\text{SH}$) que daña a las proteínas membranales, d) disminución de la fluidez de las membranas y e) liberación de sustancias reactivas capaces de afectar a otras estructuras de las células. Finalmente, el daño oxidativo de las membranas altera su permeabilidad, lo que puede conducir al edema y muerte de las células (Drehmer, 2007; Frijhoff et al, 2015; Panche et al, 2016; Su et al, 2019).

Como ya se señaló, los organismos vivos producen sustancias antioxidantes que pueden contrarrestar la oxidación de lípidos de las membranas celulares, al atrapar y neutralizar a los radicales libres, protegiendo con ello a estas estructuras. Así, la prevención de la peroxidación de lípidos es un proceso esencial en los organismos aeróbicos, ya que los productos derivados de este proceso oxidativo pueden dañar el ADN. En efecto, al disminuir la protección antioxidante, aumenta la peroxidación de lípidos y los epóxidos formados reaccionan con estructuras de las células, uniéndose de manera covalente al ADN, ARN y a las proteínas (Luczaj et al, 2017; Lundgren et al, 2018). La peroxidación de lípidos produce citotoxicidad, alergia, mutagenicidad y/o carcinogenicidad, dependiendo de las propiedades del epóxido. Además, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), estructuras ricas en lípidos, contribuye a la generación de la placa ateromatosa (acumulación de grasa en la pared arterial). En efecto, las LDL transportan colesterol y su oxidación es un proceso complejo durante el cual la proteína y los lípidos sufren cambios que pueden causar acumulación de colesterol. Asimismo, la oxidación de los fosfolípidos de las membranas también desempeña un papel importante en enfermedades acompañadas de procesos inflamatorios (como el daño renal agudo y la sepsis severa) y, frecuentemente, es mediadora de cambios proinflamatorios. En este contexto, algunas patologías están relacionadas con la inflamación y el estrés oxidativo, de tal manera que la lipoperoxidación resultante participa en el progreso de la enfermedad (Trpkovic et al, 2015; Que et al, 2018; Su et al, 2019).

En resumen, en presencia de estrés oxidativo, las ROS generan daño a las macromoléculas celulares, causando oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Además, participan en mecanismos fisiopatológicos involucrados en el inicio o desarrollo de varias enfermedades, como la aterosclerosis, isquemia cardiaca, diabetes, cáncer y daño hepático. Así, la peroxidación de lípidos se asocia con la patogénesis de diversas enfermedades.

b) Oxidación de proteínas

Las proteínas son los mayores blancos de las reacciones de oxidación, a causa de su elevada reactividad con los radicales libres y su abundancia en células, tejidos y líquidos corporales. Aunado a esto, el estrés oxidativo degrada lípidos y carbohidratos, generando sustancias intermediarias altamente reactivas, las cuales eventualmente pueden atacar a las proteínas en varios de sus sitios funcionales. Por consiguiente, una amplia variedad de modificaciones de las proteínas se forma por procesos de oxidación. En el estrés oxidativo celular, las modificaciones oxidativas de las proteínas son causadas por reacciones entre los residuos de aminoácidos de estas estructuras y las ROS (o las RNS). Al respecto, se ha descrito que una cantidad importante de proteínas oxidadas se genera en los humanos, animales y en cultivos de células luego de su exposición a diversas condiciones que generan estrés oxidativo, como: el humo del cigarro, los rayos X, la hiperoxia (exceso de oxígeno), el ejercicio forzado, la isquemia-reperfusión de los tejidos, el consumo crónico de alcohol, la activación de neutrófilos y la exposición a sustancias ambientales como el ozono o los plaguicidas. Las modificaciones estructurales irreversibles de las proteínas pueden

contribuir a procesos patológicos y al desarrollo de enfermedades crónicas. En efecto, un número creciente de datos experimentales proporciona evidencia de su participación en el inicio y avance de algunas enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares, así como en el proceso de envejecimiento (Berlett y Stadtman, 1997; Wu y Cederbaum, 2003; Cai y Yan, 2013; Zavadskiy et al, 2022).

Los radicales libres alteran la estructura de las proteínas mediante diversas reacciones oxidativas que incluyen: a) ataque a los enlaces insaturados, b) escisión o rotura de la cadena de polipéptidos, c) formación de enlaces cruzados y de hidroperóxidos, d) hidroxilación de anillos aromáticos y de las cadenas laterales de aminoácidos, e) nitración de aminoácidos (introducción del grupo nitro, $-\text{NO}_2$), f) oxidación de grupos tiol ($-\text{SH}$) y de residuos de metionina, g) transformación de aminoácidos en grupos carbonilo ($[-(\text{C}=\text{O})-]$). Estas modificaciones de las proteínas conducen a la pérdida de su función (ejemplo, las enzimas) y a la inhibición de su degradación; además, la acumulación de proteínas oxidadas ha sido identificada en varias enfermedades humanas, en el envejecimiento y en la apoptosis celular. Por ello, algunos productos de la oxidación de proteínas pueden ser usados como biomarcadores del estrés oxidativo (Ponczek y Wachowicz, 2005; Terrill et al, 2013; Höhn, 2014; Kehm et al, 2021).

Ampliando lo antes expuesto, las proteínas ricas en algunos aminoácidos (como triptófano, tirosina, fenilalanina, metionina y cisteína) pueden sufrir modificaciones estructurales y funcionales. Vale la pena decir que los grupos tiol ($-\text{SH}$) se transforman en puentes disulfuro ($-\text{S}-\text{S}-$), lo que conduce a la inactivación de las enzimas. En el colágeno, las fibrillas pueden ser rotas por los radicales $\text{O}_2 \bullet$ e $\text{HOO} \bullet$, lo que inicia la acción de las proteasas (hidrólisis de proteínas) y facilita la pérdida de su estructura helicoidal. En el caso de las hemoproteínas, como la hemoglobina, el radical $\text{O}_2 \bullet$ puede reaccionar con el hierro (Fe^{2+}) del grupo hemo para formar metahemoglobina (hemoglobina con Fe^{3+} incapaz de transportar O_2 a los tejidos) y otros productos de oxidación (Holgado et al, 1994; Zorrilla García, 2002; Lushchak, 2007).

Las proteínas carboniladas se forman por la oxidación de los residuos de lisina, arginina, prolina y treonina de las cadenas laterales de las proteínas (Barreiro, 2016). Los grupos carbonilo también se pueden originar mediante la unión de productos de oxidación de los lípidos (aldehídos) a los residuos de lisina, cisteína o histidina (reacciones de adición de Michael). Las reacciones entre las RNS y los residuos de tirosina libres o dentro de secuencias de polipéptidos inducen la formación de nitro-tirosina (Frijhoff et al, 2015). Los grupos amino de la lisina y arginina de las proteínas reaccionan con los grupos funcionales carbonilo de los carbohidratos, en un proceso llamado glicosilación, generando productos finales de glicación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés). Los principales AGEs incluyen la hidroimidazolona, N ϵ -carboximetil-lisina, pentosidina y glucosepano. Niveles altos de AGEs en la sangre se relacionan con enfermedades crónicas, como el síndrome metabólico, la hipertensión y la insuficiencia renal (Schmidt et al, 1994; Semba et al, 2009; Uribarri et al, 2015; Reynaert et al, 2016).

Brevemente, el síndrome metabólico comprende diversos trastornos metabólicos que incluyen la obesidad y la diabetes. La hiperglucemia de esta patología crónica facilita la glicación no enzimática

de proteínas y lípidos, lo que conduce a la formación de AGEs, los cuales están relacionados con alteraciones metabólicas y daños micro y macrovasculares que conducen a la nefropatía diabética. Además, estas sustancias nocivas también se relacionan con el daño hepático, en donde se establece una relación entre la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome metabólico y la fibrosis hepática (Sabban, 2011; Hernández-Pérez et al, 2013).

Finalmente, y como ya fue señalado, el ataque de las ROS a las proteínas celulares puede modificar su estructura y función. Este daño aumenta la actividad de los sistemas proteolíticos intracelulares, ya que las proteínas oxidadas son más sensibles a la hidrólisis, proceso en el que los aminoácidos liberados pueden ser reutilizados en la síntesis de nuevas proteínas. Ahora bien, cuando persiste el estrés oxidativo, la capacidad proteolítica de las células es insuficiente e ineficiente frente al gran número de moléculas oxidadas. En estas condiciones, las proteínas oxidadas que no han sido hidrolizadas se unen mediante enlaces hidrofóbicos y forman acúmulos que conducen al funcionamiento anormal de la célula. La importancia de la oxidación de proteínas en el envejecimiento se apoya en la observación de que los niveles de proteínas oxidadas aumentan con la edad. La acumulación de proteínas oxidadas puede reflejar aumento en la velocidad de generación de ROS, decremento en la actividad y en la eficacia de los sistemas antioxidantes o la pérdida de la capacidad celular para degradar a las proteínas oxidadas. El daño a las proteínas influye de manera importante sobre la viabilidad celular, pues, si no se repara, tiene consecuencias nocivas para la estructura y función de las proteínas. Además, las proteínas dañadas son la base de varias alteraciones fisiológicas asociadas con el envejecimiento, contribuyendo con ello a la aparición y desarrollo de diversas patologías (Bader y Grune, 2006; Höhn, 2013; Krisko y Radman, 2019; Zavadskiy et al, 2022).

c) Daño oxidativo al ADN

El ácido desoxirribonucleico (ADN) contiene la información genética usada en el desarrollo y funcionamiento de los organismos vivos y es responsable de la transmisión de la herencia. Además de almacenar información, la capacidad del ADN de hacer copias de sí mismo (replicación) permite que la información genética pase de una célula a las células hijas y de generación en generación. Otras funciones importantes del ADN incluyen: la información que proporciona para construir componentes de las células como las proteínas (codificación); la participación en el metabolismo celular a través de la síntesis de hormonas, así como la evolución de la especie humana (en general, de las especies animales), determinada por las mutaciones que producen cambios en el genoma. Con relación a su estructura, el ADN es un polímero de nucleótidos enlazados entre sí (polinucleótidos). Los nucleótidos están formados por un azúcar (desoxirribosa), una base nitrogenada (puede ser adenina, timina, citosina o guanosina) y un grupo fosfato que enlaza cada nucleótido con el siguiente (Travers y Muskhelishvili, 2015).

A diferencia de las proteínas, lípidos y ARN, el ADN no puede ser reemplazado cuando está dañado y, por lo tanto, debe repararse. Si el daño no es reparado, la célula puede recurrir a la inducción de la apoptosis o necrosis, para que las mutaciones no se transmitan a las células de la progenie y no se genere una enfermedad

de origen genético (Maynard et al, 2009). En efecto, el genoma de las células eucariotas sufre un ataque continuo de diversos agentes (endógenos y exógenos) que dañan el ADN. El daño oxidativo al ADN es una consecuencia inevitable del metabolismo celular, con una tendencia a incrementarse luego de las agresiones de sustancias tóxicas. El daño puede estar limitado a las bases nitrogenadas y en sitios fuera de ellas o puede ser más extenso. Esto conduce a muchos tipos de lesiones del ADN, entre ellos: roturas de una sola hebra (SSBs, por sus siglas en inglés), roturas de doble hebra (DSBs), desajustes, modificaciones químicas de las bases o de los azúcares y enlaces cruzados entre cadenas o dentro de ellas (Caldecott, 2007; Halliday et al, 2007; Abdul Salam et al, 2016; Gonzalez-Hunt et al, 2018).

Para evitar las consecuencias de la acumulación del daño, las células de los mamíferos tienen varios mecanismos de reparación del ADN, cada uno asociado con tipos específicos de lesiones, ejemplos: la reparación por escisión (corte o separación) de bases o de nucleótidos y la reparación de roturas de doble hebra (Lagunas-Rangel, 2018). Las fallas en los mecanismos de reparación del ADN pueden conducir a la generación de enfermedades crónico-degenerativas como el cáncer (Houtgraaf et al, 2006; Kryston et al, 2011; Klaunig, 2018). Es pertinente subrayar que las ROS pueden producir daño severo a las macromoléculas celulares, especialmente al ADN, durante el estrés oxidativo. El daño oxidativo al ADN se repara principalmente a través de la vía de reparación por escisión de bases (Lamarche et al, 2010; Tafurt y Marin, 2014).

Como antes se describió, las ROS generadas en el metabolismo celular normal son la principal fuente de daño endógeno al ADN. Las fuentes exógenas de daño a esta estructura incluyen agentes ambientales, como la luz ultravioleta, la radiación ionizante y los contaminantes químicos (Fry et al, 2005; Maynard et al, 2009). En efecto, la alteración del equilibrio redox y el estrés oxidativo crónico (ROS y RNS altas) son factores bioquímicos involucrados en la oxidación y generación de daño al ADN (Van Houten et al, 2018). Además, como ya fue señalado, durante la lipoperoxidación se generan compuestos electrofílicos (aceptan electrones) y genotóxicos que al interactuar con el ADN forman aductos; tales compuestos incluyen al malondialdehído (MDA), al 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) y al trans-2,4-decadeinal (DDE). En condiciones normales, los aductos formados se reparan continuamente para mantener la integridad del ADN; sin embargo, cuando esto no ocurre, la replicación del ADN conduce a diferentes mutaciones. Las modificaciones genéticas resultantes pueden iniciar una serie de eventos que contribuyen a la generación del cáncer (Starvridis, 2008; Barrera, 2012; Klaunig, 2018).

Los aductos del ADN son útiles para medir el daño oxidativo sobre esta estructura, ya que aparecen en la orina y se pueden identificar mediante métodos no invasivos (biomarcadores). Con este propósito, se ha cuantificado la concentración de aductos de MDA y de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG), producto de la oxidación de la guanina, en la orina de pacientes con cáncer, para valorar la eficacia del tratamiento con radiación y quimioterapia (Bergman et al, 2004; Mañon-Rossi et al, 2016). En efecto, numerosas evidencias indican que la 8-OHdG, biomarcador del estrés oxidativo celular, también representa un factor de riesgo para el cáncer, la aterosclerosis y la diabetes, porque: a) se ha detectado

una concentración alta en la orina de pacientes con varios tipos de cáncer; b) en las placas ateroscleróticas de los humanos, hay incrementos de productos de la oxidación del ADN, como la 8-OHdG, y c) se han identificado concentraciones altas de este biomarcador y de ADN leucocitario en la orina de pacientes diabéticos con glucosa alta en sangre y, además, la concentración urinaria de 8-OHdG en los diabéticos se correlaciona con la severidad de la nefropatía y retinopatía diabética (Wu et al, 2004; Dong et al, 2008; Currie et al, 2014). Aunado a esto, en la sangre de pacientes con insuficiencia cardiaca se han encontrado valores significativamente mayores de 8-OHdG y de marcadores de peroxidación lipídica que en la sangre de individuos sanos (Kono et al, 2006; Di Minno et al, 2017).

En general, se acepta que, durante el estrés oxidativo, las ROS dañan el ADN, produciendo roturas en su estructura, afectación de genes supresores de tumores y amplificación de la expresión de proto-oncogenes, entre otros efectos nocivos. Debido a ello, se ha encontrado que el estrés oxidativo puede conducir a la transformación maligna de las células. Asimismo, *la acumulación del daño al ADN se relaciona con el proceso de envejecimiento* (Maynard et al, 2009; Van Houten et al, 2018; Lu et al, 2023). Al respecto, se ha reportado que el ADN puede ser la molécula blanco más crítica del estrés oxidativo asociado con la edad. Se ha calculado que las ROS modifican aproximadamente 10,000 bases del ADN por célula (Ames et al, 1993). Las enzimas reparadoras del ADN son capaces de reparar la mayor parte de estas lesiones, pero no todas. Por consiguiente, las lesiones del ADN que no son reparadas, como el 8-oxo-dG, se acumulan con la edad. Además, al envejecer, el ADN mitocondrial se oxida mucho más que el ADN nuclear (Richter et al, 1988); también se sabe que el daño oxidativo del ADN mitocondrial se correlaciona con la oxidación del GSH de este organelo (Shigenaga et al, 1994).

En este contexto, el daño oxidativo al ADN se atribuye de manera importante al radical hidroxilo ($\text{HO}\cdot$), que es producido por los iones del cobre (Cu^+) y fierro (Fe^{++}), presentes en la cromatina del núcleo, así como a los agentes oxidantes (reacción de Fenton). El radical $\text{HO}\cdot$ reacciona con el ADN por adición a los dobles enlaces de las bases y por sustracción de un átomo de hidrógeno (H) del grupo metilo de la timina y de los enlaces carbono-hidrógeno de la 2'-desoxirribosa (Cooke et al, 2003; Cadet y Wagner, 2013). Resumiendo, se ha documentado que las ROS pueden dañar el ADN. El radical $\text{HO}\cdot$ reacciona con los componentes del ADN, alterando las bases de purina y de pirimidina, así como la estructura de la desoxirribosa. La lesión más estudiada del ADN se relaciona con la formación de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina. Las concentraciones altas de ROS producen varias lesiones en el ADN, entre ellas, los enlaces cruzados ADN-proteínas, con sus respectivos impactos biológicos.

Finalmente, la modificación permanente del material genético producida por el daño oxidativo representa la primera etapa involucrada en la mutagénesis y en la carcinogénesis (Rivera et al, 2006; Barrera, 2012). Además, actualmente se sabe que el estrés oxidativo puede contribuir a la generación de enfermedades crónico-degenerativas, como el cáncer y el Parkinson, y a la aceleración del proceso de envejecimiento (Maynard et al, 2009; Pizzino et al, 2017).

TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

Las teorías del envejecimiento ofrecen explicaciones sobre las causas y efectos de este proceso que es similar en los distintos niveles de organización biológica (tisular, celular y molecular), tanto en los humanos como en cualquier otro animal multicelular. Debido a la gran complejidad de los cambios que se generan en el envejecimiento, se han propuesto numerosas teorías para explicar este proceso biológico (Miquel, 2006; da Costa et al, 2016). Tengamos en cuenta que, en 1990, luego de hacer una revisión amplia sobre este tema, Medvedev estableció que había más de 300 teorías del envejecimiento y que el número iba en aumento. Esto se debe al rápido avance del conocimiento sobre los fenómenos asociados con el envejecimiento, debido a la aparición de nuevas ideas y de nuevos métodos experimentales (Vijg y Müller, 2000). Algunas de estas teorías se describen en el Capítulo 1 de este libro.

En este contexto, las teorías que han sido propuestas para explicar el envejecimiento se basan en procesos biológicos como las mutaciones genéticas, las alteraciones epigenéticas inducidas por diversas señales ambientales y la acumulación de desechos celulares (Viña et al, 2007; Lu et al, 2023). Además, el envejecimiento ha sido atribuido a la reticulación molecular, a los daños causados por los radicales libres, a los cambios funcionales del sistema inmunológico, al acortamiento de los telómeros y a la presencia de genes de senescencia en el ADN (da Costa et al, 2016). De esta manera, en 2010, Goldstein y Cassidy dividieron las teorías del envejecimiento en dos categorías: estocásticas y no estocásticas. Las teorías estocásticas establecen que los cambios presentes en el envejecimiento ocurren de manera aleatoria y se acumulan a lo largo del tiempo. Entre ellas se incluyen: a) la teoría del error catastrófico, la cual propone que la acumulación de errores en la síntesis de proteínas ocasiona daño a la función celular; b) la teoría del entrecruzamiento, donde se explica la generación de enlaces o entrecruzamientos entre las proteínas y otras macromoléculas celulares, lo que determina el envejecimiento y el desarrollo de enfermedades; c) la teoría del desgaste, la cual plantea que la acumulación de daño en estructuras vitales conduce a la muerte de células, tejidos, órganos y, finalmente, del organismo; d) la teoría de los radicales libres, probablemente la más estudiada y descrita párrafos adelante. Por otro lado, las teorías no estocásticas suponen que el envejecimiento se establece de acuerdo con normas predeterminadas; ejemplo, la teoría genética, la cual considera que este proceso está genéticamente determinado y los individuos tienen un reloj interno que programa su longevidad (Rico-Rosillo et al, 2018). La teoría genética se basa en el código genético de los individuos, escrito en cada una de nuestras células; así, cada vez que una célula del organismo se reproduce, el telómero se acorta. Esto se explica con detalle en el Capítulo 2.

Cabe señalar que algunas de las teorías del envejecimiento descritas por Medvedev (1990) han sido abandonadas al no poder ser ratificadas con los datos obtenidos de las investigaciones en sujetos humanos y en animales de laboratorio, mientras que otras teorías sí tienen apoyo experimental. Entre las primeras se encuentra la “teoría del error catastrófico en la síntesis de proteínas” de Orgel (1963). No obstante, debido a la complejidad del problema,

actualmente no es posible tener una teoría unificada que incluya la totalidad de los fenómenos asociados con el envejecimiento (Warraich et al, 2020). Además, generalmente se acepta que aún no se cuenta con todas las piezas para armar el rompecabezas de este proceso, ya que sus mecanismos subyacentes son poco conocidos (Viña et al, 2007).

En la actualidad, se acepta que el envejecimiento está ligado a la desorganización celular causada por el estrés oxidativo (radicales libres), así como al papel clave del genoma de las mitocondrias como principal diana o sitio de ataque de las ROS, según la teoría del estrés oxidativo/daño mitocondrial. En efecto, durante la fosforilación oxidativa (síntesis de ATP), los electrones que se fugan de la cadena de transporte mitocondrial (membrana interna) reaccionan con el oxígeno molecular, generando el radical superóxido ($O_2\cdot$). Este radical es transformado por la superóxido dismutasa en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual, a su vez, puede producir el radical hidroxilo ($HO\cdot$). Ahora bien, la monoamino-oxidasa (MAO) de la membrana externa de las mitocondrias cataliza la desaminación oxidativa de aminos biogénicas y es una gran fuente de H_2O_2 ; esto aumenta las concentraciones de ROS en la matriz mitocondrial y en el citosol. Las ROS generadas por las mitocondrias (o en otros sitios de las células) dañan su estructura e inician procesos degradativos. Estas reacciones nocivas contribuyen significativamente al proceso de envejecimiento y son el fundamento central de la “teoría de los radicales libres” del envejecimiento (Cadenas y Davies, 2000).

Así, la “teoría de los radicales libres” y “la teoría del daño mitocondrial” sobresalen por su relevancia biológica. Ambas postulan que el daño acumulado en los componentes de las mitocondrias y en el ADN mitocondrial (mtADN), generado por las ROS, es una de las causas principales del envejecimiento. En efecto, el daño oxidativo afecta la replicación y la transcripción del mtADN, así como la función de las mitocondrias, lo que, al mismo tiempo, conduce al aumento en la producción de ROS y a un mayor daño del mtADN. Este daño produce pérdida de la regeneración mitocondrial y disminución en la síntesis de ATP (Miquel, 2006; Cui et al, 2012; León-Regal et al, 2018; Maldonado et al, 2023). En estrecha relación con estas teorías, se ubica la “teoría oxidativa-inflamatoria del envejecimiento”.

a) Teoría de los radicales libres

Esta teoría es relevante para explicar el proceso de envejecimiento y fue propuesta por Harman en la década de 1950 (Harman, 1956). La teoría de los radicales libres establece que las ROS son responsables del daño asociado al envejecimiento. Como ya fue descrito, las ROS son producidas principalmente en la cadena respiratoria mitocondrial como resultado del transporte de electrones y la reducción de la molécula de oxígeno (O_2). De esta manera, los efectos tóxicos de las ROS ($O_2\cdot$, $HO\cdot$) sobre las estructuras de las células conducen a la acumulación de daño oxidativo, lo que causa disfunción celular en el envejecimiento (Flatt, 2012; Piotrowska y Bartnik, 2014; Liguori et al, 2018).

En este contexto, los sistemas antioxidantes son incapaces de neutralizar todos los radicales libres generados de manera continua,

lo que produce daño oxidativo en las células y en los tejidos. Existe un gran soporte de experimentación animal que apoya esta teoría. En efecto, los animales viejos muestran un elevado índice de oxidación y de acumulación de macromoléculas oxidadas (como lípidos, proteínas y ADN), comparados con los animales jóvenes. El daño puede ser atribuido al aumento en la velocidad de producción de radicales libres en los organismos viejos. Asimismo, las ROS están involucradas en enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la edad. Otras evidencias experimentales apoyan esta teoría como causa del envejecimiento; por ejemplo, se ha reportado que el aumento de las defensas antioxidantes puede incrementar el promedio de la esperanza de vida (Stadtman, 1992; Viña et al, 2007; Adwas et al, 2019; Zhang et al, 2020).

Los antecedentes históricos de la teoría de los radicales libres se remontan al inicio del siglo XX, cuando algunos radicales libres fueron conocidos en el área de la química como compuestos intermediarios en reacciones de sustancias orgánicas e inorgánicas. Además, en el trabajo publicado por Rebecca Gerschman y colaboradores (1954) se sugirió que los radicales libres podrían ser agentes importantes en los sistemas biológicos, así como especies químicas responsables de procesos nocivos para las células. Gerschman postuló en su teoría lo siguiente: a) los radicales libres derivados del oxígeno son agentes tóxicos; b) el aumento de la presión parcial de oxígeno o la disminución de la defensa antioxidante llevan al daño celular y tisular; c) la toxicidad del oxígeno es un fenómeno continuo.

La teoría de Gerschman no fue aceptada en aquellos años, pues se consideraba que los radicales libres eran demasiado reactivos y tóxicos para existir en los sistemas biológicos, en condiciones normales o fisiológicas. Sin embargo, dos años después, Denham Harman (1956), luego de realizar estudios bien fundamentados, postuló que los radicales libres pueden participar en procesos fisiológicos, particularmente en el envejecimiento, como consecuencia del daño producido a las macromoléculas de las células. Su hipótesis sobre “los radicales libres y el envejecimiento” estimuló el desarrollo de muchas investigaciones y contribuyó al conocimiento sobre estas especies reactivas, de manera particular, las derivadas del oxígeno. Así también, como ya fue señalado, las mitocondrias proporcionan energía a las células, sintetizando ATP (fosforilación oxidativa). En este proceso, se generan ROS debido a la fuga de electrones de la cadena respiratoria, lo que hace susceptibles a estos organelos al daño oxidativo y a la pérdida de su función, así como a la generación de daño tisular. Aproximadamente, 1-3% del oxígeno usado por las mitocondrias de los mamíferos produce ROS (Boveris y Chance, 1973).

Basados en estos hechos, Miquel y colaboradores propusieron la “teoría mitocondrial de radicales libres del envejecimiento” en 1980. Esta teoría propone que la senescencia es el resultado del daño causado por las ROS al genoma mitocondrial de las células. Las mitocondrias de las células senescentes usan el oxígeno a mayor velocidad, produciendo así mayor cantidad de ROS ($O_2\cdot$, $HO\cdot$) que causan estrés oxidativo al superarse las defensas celulares antioxidantes (Miquel y Fleming, 1986).

Ampliando lo antes descrito, la teoría de los radicales libres (posteriormente llamada teoría del estrés oxidativo del envejecimiento)

se basa en la hipótesis de que las pérdidas funcionales asociadas con la edad se deben a la acumulación de daño oxidativo de estructuras o macromoléculas de las células (lípidos, proteínas, mitocondrias y ácidos nucleicos) producido por las ROS y las RNS (Beckman y Ames, 1998; Hwang et al, 2009; Krisko y Radman, 2019; Maldonado et al, 2023). El mecanismo exacto del envejecimiento (y patologías asociadas) producido por el estrés oxidativo no es claro, pero se ha propuesto que el incremento de las concentraciones de ROS y de RNS conducen a la *senescencia celular*, un mecanismo fisiológico que detiene la proliferación de las células en respuesta a daños que ocurren durante la replicación (Liguori et al, 2018; Zumerle y Alimonti, 2020). Asimismo, se ha descrito que la senescencia celular ocurre en respuesta a factores de estrés endógenos y exógenos, como la disfunción de los telómeros, la activación de oncogenes y el daño persistente al ADN. Cabe señalar que las actividades extrínsecas de las células senescentes, ampliamente relacionadas con la activación de un fenotipo secretor asociado a la senescencia, amplifican el impacto del paro proliferativo intrínseco celular y contribuyen al deterioro de la regeneración de los tejidos, las enfermedades crónicas asociadas a la edad y al envejecimiento del organismo (Di Micco et al, 2021). En este contexto, las ROS inducidas por fuentes exógenas (como la radiación y el humo del tabaco) y endógenas, principalmente por las mitocondrias, inducen senescencia celular mediante el daño al ADN (Pole et al, 2016). De esta manera, el efecto de los radicales libres y las alteraciones en la homeostasis de las mitocondrias son variables que promueven el envejecimiento por la acumulación de daño oxidativo a través del tiempo (Caino et al, 2009; Gems y Partridge, 2013; Kudryavtseva et al, 2016).

Abundando sobre este tema, la senescencia celular es un proceso mediante el cual las células entran en un estado de paro o detención permanente del ciclo celular. Las células senescentes se acumulan durante el envejecimiento y han sido implicadas en la promoción de diversas enfermedades relacionadas con la edad. En las últimas décadas, se ha generado mucha información sobre la senescencia en cultivos de células; sin embargo, en organismos vivos, el mecanismo por el cual la senescencia celular contribuye al envejecimiento y patologías asociadas es poco claro. Este proceso puede ser inducido por varios factores intrínsecos y extrínsecos, ejemplo, las vías de las proteínas p53/p21 y p16^{INK4a} (retinoblastoma) son importantes para el paro irreversible del crecimiento y la senescencia celular. Estudios recientes han mostrado que las células senescentes producen efectos nocivos en el microambiente de los tejidos, generando facilitadores o agravantes patológicos. El efector más significativo de este microambiente derivado de las células senescentes es el “fenotipo secretor asociado a la senescencia” (SASP, por sus siglas en inglés), caracterizado por un gran aumento de la expresión y secreción de diversas citocinas proinflamatorias. En particular, las células senescentes secretan varios factores bioactivos, de modo que el SASP de estas células contribuye a las acciones o consecuencias fisiológicas y patológicas en los organismos vivos. Se ha propuesto, entonces, que la investigación cuidadosa de los componentes de los SASP y su mecanismo de acción puede mejorar la comprensión sobre los antecedentes patológicos de las enfermedades asociadas a la edad (Childs et al, 2015; Byun et al, 2016; Regulski, 2017; Ye et al, 2020).

Es importante subrayar que las células senescentes adquieren un SASP que involucra la secreción de factores bioactivos (interleucinas, quimiocinas y factores de crecimiento), enzimas degradantes, como las metaloproteasas de la matriz (MMPs, por sus siglas en inglés) y proteínas componentes de la matriz extracelular (ECM). En este contexto, las ROS y las RNS contribuyen al desarrollo de la senescencia celular actuando sobre varios componentes del SASP: a) la producción de IL-1 α que conduce a un estado proinflamatorio, lo que aumenta la actividad del factor nuclear-kappa B (NF- κ B) y la transición epitelio-mesénquima; b) inducción de la expresión de MMPs que se asocia con enfermedades crónicas relacionadas con la edad, como el cáncer, Alzheimer, aterosclerosis, osteoartritis y enfisema pulmonar; c) inhibición de la actividad de las proteínas FOX, factores de transcripción implicados en la proliferación celular y defensa antioxidante de las células; d) disminución de la actividad de la Ca²⁺-ATPasa del retículo endoplásmico, lo que conduce a la senescencia cardíaca; e) inhibición de la actividad de las sirtuinas (histona deacetilasas) que conlleva a una mayor producción de ROS y RNS y a un estado pro-inflamatorio, al prevenir la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el NF- κ b; f) regulación de las rutas p16INK4a-RB, p53 y p21 que conducen a la senescencia celular (Ferrara et al, 2008; Martins et al, 2016; Kudryavtseva et al, 2016; Pole et al, 2016; Liguori et al, 2018; Wei y Ji, 2018).

A este respecto, la espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica que tiene un microambiente sérico mórbido con elevado estrés oxidativo. La exposición prolongada a un ambiente oxidante generalmente produce senescencia con disfunción celular. Las células madre mesenquimales tienen gran capacidad de inmunorregulación y las células senescentes de esta familia pueden aumentar la inflamación y participar en la patogénesis de la espondilitis anquilosante. En un estudio en el que se analizó la capacidad del ambiente sérico oxidativo de la espondilitis anquilosante para inducir senescencia de células madre mesenquimales, se encontró que este suero nocivo facilitó la senescencia *in vitro* de células madre mesenquimales. Además, los tejidos articulares de pacientes con espondilitis anquilosante presentaron niveles elevados de expresión de las proteínas relacionadas con la detención del ciclo celular (p53, p21 y p16). Conviene subrayar que las concentraciones de los productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP), marcadores de estrés oxidativo de proteínas plasmáticas, aumentaron en el suero de pacientes con espondilitis anquilosante y correlacionaron positivamente con la magnitud de la senescencia de células madre mesenquimales, inducida por el suero de la espondilitis anquilosante. Asimismo, las células madre mesenquimales cultivadas con suero de pacientes con espondilitis anquilosante mostraron una disminución del potencial de membrana mitocondrial y de la producción de ATP, junto con la disminución de la tasa de consumo de oxígeno. Finalmente, se encontró que la disfunción mitocondrial inducida por el suero de la espondilitis anquilosante aumentó la concentración de ROS en las células madre mesenquimales, mientras que la inhibición de la producción de ROS con N-acetilcisteína (NAC) rescató con éxito estas células madre de la senescencia. Es decir, a medida que disminuyó la concentración de ROS por el tratamiento con NAC, se redujo también el porcentaje de células senescentes y

la expresión de p53, p21 y p16, causados por el suero de la espondilitis anquilosante (Ye et al, 2020).

b) Teoría oxidativa-inflamatoria del envejecimiento

Como ya fue descrito, el envejecimiento es un proceso biológico complejo acompañado de la disminución progresiva en la función del organismo y de un incremento del riesgo de enfermedades crónico-degenerativas, como las cardiovasculares, el cáncer y las patologías neurodegenerativas. Varios estudios han establecido la presencia de nueve características distintivas del proceso de envejecimiento: 1) acortamiento de los telómeros, 2) inestabilidad genómica, 3) modificaciones epigenéticas, 4) disfunción mitocondrial, 5) pérdida de la proteostasis, 6) sensores de nutrientes desregulados, 7) agotamiento de las células madre, 8) senescencia celular y 9) comunicación celular dañada. Todas estas alteraciones se han relacionado con una inflamación sistémica sostenida y estos mecanismos contribuyen al proceso de envejecimiento en tiempos aún no determinados con claridad (Maldonado et al, 2023).

Así, el envejecimiento es el principal factor de riesgo de muchas enfermedades crónicas y del deterioro de la función física. La inflamación crónica es un sello distintivo del envejecimiento y se relaciona con la aparición de alteraciones fisiopatológicas, como la diabetes y la fragilidad (Sieck, 2017; Bektas et al, 2018). El origen de esta inflamación crónica se atribuye a la activación de las células inmunes a través del tiempo, ya que en el sistema inmune aparecen cambios significativos con el envejecimiento, denominados *inmunosenescencia* (Freund et al, 2010; Romero et al, 2013). Al respecto, con el envejecimiento se afectan tanto la inmunidad innata como la adaptativa; otro hallazgo distintivo de la inmunosenescencia es el aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias. Además, hay un aumento en el número de células T de memoria, pérdida de la capacidad para responder a los antígenos y un nivel persistente de inflamación de baja intensidad. Todo lo anterior contribuye a la alteración o desregulación de la respuesta inmune con predominio de la inflamación crónica (Franceschi et al, 2007; Lachi et al, 2011; Lee et al, 2022). Ampliando lo antes descrito, el tejido adiposo también contribuye de manera importante a la inflamación sistémica con el avance de la edad. En años recientes, la disfunción del tejido adiposo ha sido relacionada con la acumulación de células senescentes que son altamente proinflamatorias (Sieck, 2017). Los cambios que experimenta el sistema inmune (inmunosenescencia) con la edad son la causa de la mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas e inflamatorias que aparecen al envejecer (Oliveira et al, 2010). Por ello, la capacidad funcional de las células inmunes ha sido propuesta como un buen marcador de salud (De la Fuente, 2008).

De esta manera, el estrés oxidativo, la senescencia celular y, consecuentemente, los factores del SASP están involucrados en varios procesos patológicos, entre ellos: las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal crónica, enfermedades neurodegenerativas, la degeneración macular y el cáncer. Los factores de riesgo cardiovascular (como obesidad, diabetes, hipertensión y aterosclerosis) están asociados con la vía inflamatoria mediada por varias interleucinas (IL-1 α , IL-6, IL-8) y el aumento de la senescencia celular (Chandrasekaran et al, 2017). En varias condiciones neurodegenerativas,

como la enfermedad de Alzheimer, las biopsias de tejido cerebral muestran niveles aumentados de p16, MMP y de IL-6 (Burton et al, 2010). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la cirrosis biliar, la colangitis y la osteoartritis comparten varios daños con perfiles SASP que incluyen a la IL-6, IL-8 y MMP (Chandrasekaran et al, 2017).

Ha sido descrito que las células inmunes, al envejecer, generan más compuestos oxidantes e inflamatorios. Así, se ha reportado que las concentraciones séricas de mediadores proinflamatorios aumentan de 2-4 veces en individuos mayores de 50 años, respecto a sujetos más jóvenes; además, las personas longevas saludables tienen un perfil inflamatorio más bajo que los ancianos frágiles (Navarrete, 2009). Al respecto, se ha demostrado un elevado estado inflamatorio en los adultos mayores frágiles, caracterizado por concentraciones altas de IL-6 y proteína C reactiva, así como aumento en el número de leucocitos circulantes (Wang y Casolaro, 2014). Además, el estrés oxidativo e inflamatorio crónico del envejecimiento tiene entre sus mecanismos intracelulares una mayor producción de mediadores proinflamatorios (ejemplos, TNF- α , IL-1 β y COX-2) y la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), factor de transcripción que regula la expresión de genes relacionados con la inflamación y que programan la producción de citocinas, contribuyendo con ello al proceso cíclico oxidación-inflamación-oxidación. De este modo, el estrés oxidativo y el estrés inflamatorio, al deteriorar la homeostasis fisiológica, pueden ocasionar la oxidación-inflamación-envejecimiento. Por ello, la inflamación crónica es uno de los mayores factores de riesgo que subyace en el envejecimiento y en las enfermedades que lo acompañan (Chung et al, 2009; Ferrucci y Fabbri, 2018; Franceschi et al, 2018).

Al tener en cuenta muchos de estos aspectos, surgió una nueva teoría integradora sobre el envejecimiento que une elementos de la teoría de los radicales libres, la teoría mitocondrial y la inflamación, conjunto al que se denomina oxidación-inflamación-envejecimiento (*oxi-inflamm-aging*) y que fue propuesta por De la Fuente en 2008. La “teoría del envejecimiento oxidativo inflamatorio” surgió como hipótesis causal de muchas alteraciones que ocurren durante el envejecimiento, así como de las enfermedades crónicas que lo acompañan (Romero y Amores, 2016). Tal teoría postula que el envejecimiento está vinculado al estrés oxidativo crónico, el cual afecta a todas las células del organismo, particularmente a aquellas de los sistemas reguladores (nervioso, endocrino e inmune). En consecuencia, disminuye la capacidad de estos sistemas para mantener el estado redox, con pérdidas funcionales incompatibles con el mantenimiento adecuado de la homeostasis, hecho fisiológico cardinal del envejecimiento (De la Fuente y Miquel, 2009; Salvioli et al, 2013).

Finalmente, en esta teoría se atribuye un papel fundamental al sistema inmune, ya que la desregulación de sus respuestas, incrementada por el estrés oxidativo, puede conducir al aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, lo que genera un estado inflamatorio crónico que contribuye a la generación de más ROS, por ende, se produce un círculo vicioso oxidación-inflamación-oxidación. Es decir, la activación del sistema inmune induce un estado inflamatorio en el que el estrés oxidativo crónico y la inflamación se alimentan entre sí y, como consecuencia, aumentan la morbili-

dad y mortalidad relacionadas con la edad (De la Fuente y Miquel, 2009; Cevenini et al, 2013; Liguori et al, 2018).

c) Teoría del daño mitocondrial

Desde que, en algún momento de su evolución, las células eucariotas integraron mediante un proceso simbiótico beneficioso, o simbiogénesis, a ciertas procariotas, las mismas evolucionaron para convertirse en un orgánulo más de las eucariotas y que ahora denominamos mitocondrias. Estas últimas son el principal generador de energía de las células eucariotas, participan en el metabolismo intermedio, la señalización del calcio y la apoptosis (Su-Jeong et al, 2021; Martínez-Reyes y Chandel, 2020). Los efectos de esta unión parecen estar ligados al envejecimiento humano, debido a que se ha correlacionado la disfunción mitocondrial con el envejecimiento normal y con el desarrollo de un gran número de enfermedades relacionadas con la edad (Sun et al, 2021).

La disfunción mitocondrial inicialmente se ligó a un incremento en la producción de ROS como causantes del envejecimiento, sin embargo, han surgido varias hipótesis que vinculan el envejecimiento con el papel de las mitocondrias en procesos como la inflamación, alteraciones en la regulación de la calidad de las mitocondrias y la señalización mitocondrial retrógrada. Así, recientemente se han propuesto como características del envejecimiento la presencia de: inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, macroautofagia desactivada, detección desregulada de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre, comunicación intercelular alterada, inflamación crónica y disbiosis (López-Otín et al, 2023). De estas condiciones, varias afectan a la maquinaria mitocondrial. En este apartado se describirá el papel de la inflamación en la disfunción mitocondrial, de cómo afecta esto a la senescencia celular y del empleo de algunas intervenciones farmacológicas para mejorar la salud humana en relación con el envejecimiento.

Senescencia celular

Ampliando lo antes descrito, la senescencia celular inicialmente se documentó como una disminución irreversible de la capacidad de replicación de células primarias en cultivo (Hayflick y Moorhead, 1961; Satomi et al, 2022), relacionada a una disfunción de los telómeros, la cual puede ser debida al acortamiento telomérico durante la replicación del ADN o daño de los telómeros dependiente de la replicación (Hewitt et al, 2012). La senescencia celular puede ser iniciada por diversas lesiones no letales tanto intrínsecas como extrínsecas, que incluyen: señales genotóxicas, oncogénicas, mitocondriales, oxidativas, inflamatorias, paracrinas y otras (Pole et al, 2016; Vasileiou et al, 2019).

Las células senescentes se acumulan en muchos tejidos y esta acumulación es un impulsor fisiológico importante del deterioro funcional asociado a la edad (Kirkland et al, 2020). También, las células senescentes disminuyen la eficiencia de su fosforilación oxidativa, incrementan la producción de ROS y se altera el recambio de las mitocondrias (mitofagia), lo que favorece la acumulación y la disfunción mitocondrial asociada a la edad, lo que, a su vez, se asocia

con la disfunción metabólica a nivel tisular relacionada con el envejecimiento (Korolchuk et al, 2017). Las células senescentes se acumulan con la edad en una amplia variedad de tejidos; se ha demostrado que las mismas se acumulan tanto en tejidos con elevada capacidad proliferativa, como los leucocitos (Akbar et al, 2016b), en tejidos con baja tasa de proliferación como los osteocitos (Farr et al, 2020), al igual que en tejidos postmitóticos como las neuronas (Jurk et al, 2012).

Desde un punto de vista mecánico, la edad promueve la senescencia restringiendo la capacidad regenerativa de las células madre y los progenitores (De Haan y Lazare, 2018), aunado a la secreción de moléculas bioactivas, como algunos péptidos proinflamatorios y modificadores de la matriz (Coppe et al, 2010; Chandrasekaran et al, 2017). Todo lo anterior evidencia el impacto que las células senescentes ejercen sobre su entorno a través de la disfunción mitocondrial. Es importante resaltar que ambos fenómenos están estrechamente relacionados: la disfunción mitocondrial impulsa y mantiene la senescencia celular (Correia-Melo et al, 2016), en tanto que la senescencia celular, a través de la señalización persistente de la respuesta al daño al ADN contribuye a la disfunción mitocondrial asociada a la senescencia (Passos et al, 2007).

Disfunción mitocondrial

Lo que define la disfunción mitocondrial en los tejidos envejecidos y en las células senescentes es una disminución de la capacidad respiratoria por mitocondria, junto con una disminución del potencial de acción de la membrana mitocondrial en estado estacionario (Satomi et al, 2022; Correia-Melo et al 2016). El potencial de la membrana mitocondrial es el parámetro bioenergético central que controla la capacidad respiratoria, la síntesis de ATP y la generación de ROS (Nicholls, 2004). Durante la disfunción mitocondrial, la persistencia de la reducción del potencial de membrana mitocondrial favorece la acumulación de mitocondrias disfuncionales, por lo que el incremento en el número de mitocondrias pudiera compensar inicialmente la disminución en la función de las mismas. Esta reducción del potencial de membrana mitocondrial hace que la cadena de transporte de electrones se encuentre en un estado más oxidado y pueda favorecer una mayor fuga de protones, a través de la regulación positiva de proteínas de desacoplamiento, como el complejo I de la cadena de transporte de electrones que oxida la forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) a NAD, siendo este equilibrio reducido NAD/NADH característico de la senescencia celular y el envejecimiento (Satomi et al, 2022). Varios modelos de senescencia han confirmado defectos en la función de la fosforilación oxidativa, por ejemplo, la senescencia celular inducida por la quelación del hierro implicó una disminución de la actividad del complejo II, que precedió a la activación de la detención del ciclo celular mediada por p27kip en células hepáticas (Yoon et al, 2002).

La importancia de la participación de los diferentes complejos de la cadena de transporte de electrones en la pérdida de la capacidad respiratoria es muy diversa. En el músculo cardíaco, por ejemplo, son principalmente los complejos III y IV los que pierden actividad con la edad; en tanto que en el músculo esquelético, el hígado y el cerebro, el complejo I es más sensible a la pérdida de

función asociada a la edad (Boengler et al, 2017). Los complejos de la cadena respiratoria forman supercomplejos y su estabilidad parece estar disminuida en el envejecimiento, lo que se traduce, en apariencia, a un incremento en la producción de ROS (Ramírez-Camacho et al, 2019).

Como ya se refirió previamente, el mejor determinante de la función mitocondrial es su capacidad de mantener el potencial de membrana en respuesta a un estímulo particular, ya que esto determina su capacidad de producción de ATP. El potencial de membrana mitocondrial depende de la oxidación de sustratos respiratorios derivados del ciclo de Krebs. El bombeo de protones a través de la cadena de transporte de electrones resulta en la generación de un gradiente electroquímico entre el espacio intermembrana y la matriz mitocondrial, este gradiente impulsa la síntesis de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico por la ATP sintetasa (complejo V), acoplado el flujo de electrones en la cadena de transporte de electrones a la síntesis de ATP, lo que se denomina “respiración acoplada” (Vercellino y Sazanov, 2022). También ayuda al transporte de iones y metabolitos a través de la membrana mitocondrial interna, y a la importación de proteínas mitocondriales. La fuga de protones disipa este gradiente electroquímico, lo cual da lugar a una producción de ATP menos eficiente en el envejecimiento. Las mitocondrias estrechamente acopladas pueden aumentar rápidamente las tasas de consumo de oxígeno varias veces desde el estado de reposo (llamado estado 2) al estado de fosforilación de ADP (estado 3). Igualmente, la relación de las tasas de respiración del estado 3/estado 4, conocida como relación del control respiratorio, indica el grado de acoplamiento de las mitocondrias y es una medida de la eficacia de la producción de ATP y la capacidad de mantener el potencial de membrana mitocondrial, aunque esta medición no es factible realizarla directamente en células intactas (Satomi et al, 2022). Se han descrito diferentes mecanismos que pueden causar disfunción mitocondrial, éstos incluyen: mutaciones del ADN mitocondrial (inestabilidad genómica), recambio mitocondrial (definido por la relación de biogénesis mitocondrial y la mitofagia), señalización de nutrientes a través de la vía mTOR, la relación NAD/NADH y la sobrecarga de calcio mitocondrial.

Aunque, al parecer, la disfunción mitocondrial tiene un papel central en estas vías que conducen a la senescencia, pues las mitocondrias deterioradas con una fosforilación oxidativa ineficiente producen un exceso de ROS, este incremento en el estrés oxidativo conduce a daño en el ADN, como oxidación de bases, rupturas de una sola cadena, rupturas de doble cadena y acortamiento de los telómeros, lo que activa las vías p53 y Rb, que causan detención del ciclo celular y senescencia, aunado a que la disfunción mitocondrial puede afectar el desgaste de los telómeros y la estabilidad del genoma a través del desgaste de los grupos de nucleótidos (Passos et al, 2007). Otras alteraciones, además de la disfunción mitocondrial, que caracterizan a las células senescentes son los elevados niveles de ADN, daño a los telómeros, una respuesta persistente al daño en el ADN, un fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP), activación de la respuesta inmune innata y activación de los mecanismos antiapoptóticos (Martini y Passos, 2023).

Autofagia y senescencia celular

La autofagia comprende varias vías celulares que facilitan la degradación de los componentes celulares por las proteínas lisosomales; de estas diferentes vías, la autofagia o macroautofagia es el proceso mejor conocido. La autofagia se inicia con la absorción de proteínas excedentes o dañadas por vesículas de doble pared, llamadas autofagosomas, que posteriormente se fusionan con lisosomas, para constituir los autolisosomas, los cuales degradan los sustratos ya mencionados y, posteriormente, liberan componentes básicos como aminoácidos, lípidos y nucleótidos hacia el citoplasma, con el fin de utilizarse en procesos biosintéticos y la generación de energía. La actividad de autofagia se incrementa durante la privación de nutrientes a través de la vía mTORC1 (*raptor-mammalian target of rapamycin*), que regula la masa celular y la proliferación a través de p70S6K y 4EBPs y sirve como un proceso de reciclaje requerido para la supervivencia de la célula durante la inanición. También es importante resaltar que la autofagia constituye un proceso de control de calidad, ya que elimina de forma selectiva componentes celulares potencialmente dañinos para la célula (Korolchuk et al, 2017).

La autofagia puede ser selectiva a ciertos sustratos y la mitofagia es una de las formas selectivas de autofagia. La mitofagia se define como el proceso mediante el cual se logra que las mitocondrias con potencial de membrana reducido se dirijan a las vesículas autofágicas nacientes al marcarlas con cadenas de poliubiquitina. Las mitocondrias ubiquitiladas son reconocidas por un grupo de proteínas receptoras que incluyen optineurina, NDP52 y TaxBP1, las cuales reclutan membranas autofágicas que envuelven y aíslan las mitocondrias. Parece ser que el papel funcional y la regulación de la mitofagia es independiente de la autofagia general, ya que la actividad mitofágica se reduce en las células senescentes tanto *in vitro* como *in vivo* (García-Pratt et al, 2016). Diversos mecanismos pueden ser responsables de la disminución de la actividad mitofágica, como son: alteraciones en los reguladores de autofagia general (mTOR), incremento en el número de lisosomas, pero asociada a una disminución de la actividad lisosomal, y el acúmulo de material degradado, conocido como lipofuscina. Otras vías independientes de la autofagia general también pueden afectar la mitofagia, como es la acumulación de p53 en el citoplasma, observada en la senescencia y que favorece su interacción con Parkin y evita su translocación a mitocondrias disfuncionales, suprimiendo así la mitofagia y estabilizando la senescencia (Ahmad et al, 2015; Nguyen et al, 2016). La deficiencia de PINK1 suprime el proceso de fisión mitocondrial, importante para facilitar la separación de porciones disfuncionales de la red mitocondrial, resultando en que las mitocondrias “viejas” eviten la degradación, mientras que las mitocondrias aisladas recién sintetizadas son conducidas a la mitofagia. Es decir, la senescencia se asocia con mitofagia desregulada, lo que conlleva a una posterior acumulación de mitocondrias disfuncionales.

Las mitocondrias disfuncionales en las células senescentes incrementan los niveles de ROS, lo que agrava el daño al ADN y la vía de señalización de respuesta al daño al ADN; además, favorece la liberación de múltiples formas de “patrones moleculares asociados a daño intracelular” (DAMP), en especial fragmentos de ROS y ADN mitocondrial que son reconocidos por los receptores similares a

NOD, como NLRP3, lo que desencadena el ensamblaje del inflamosoma y la activación de citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 (Salminen et al, 2012); lo que posiblemente traduce la falla en la mitofagia que conduce a la disfunción mitocondrial asociada a senescencia puede ser el responsable de la activación del brazo proinflamatorio del fenotipo secretor asociado a senescencia. Esto se ve apoyado por el hecho de que, en la disfunción mitocondrial inducida por el agotamiento del ADN mitocondrial, las sirtuinas mitocondriales o la inhibición de la cadena de transporte de electrones mitocondriales, que no causó ROS citoplasmática elevada y no activó DDR, indujo un estado senescente que carecía de la expresión de la mayoría de las citocinas que generalmente aparecen como parte del fenotipo secretor asociado a senescencia (Wiley et al, 2016).

Asimismo, la eliminación de las mitocondrias disfuncionales en fibroblastos senescentes humanos, observada con la activación de la ubiquitina ligasa Parkin, los rescató del aumento en la producción de ROS y de otros marcadores del fenotipo senescente (como el tamaño celular agrandado y la expresión de p21 y p16), a excepción de la detención del crecimiento celular (Correia-Melo et al, 2016), lo cual también se ha observado al tratar células o ratones con Rapamicina (Demidenko, 2009). No obstante, los hechos anteriormente mencionados, las interconexiones entre el fenotipo secretor asociado a senescencia y la disfunción mitocondrial asociada a senescencia no son lineales o de causa-efecto, sino que conforman múltiples bucles de retroalimentación positiva (Acosta et al, 2008).

Mitocondrias, inflamación y envejecimiento

En el envejecimiento existe evidencia de activación del sistema inmune innato, lo cual es más claro en los pacientes mayores que envejecen con menos éxito que sus compañeros, ya que los pacientes con fragilidad exhiben niveles circulantes más elevados de mediadores de inflamación como la IL-6, la proteína C reactiva o el fibrinógeno (Soysal et al, 2016). De la misma manera, el estudio de los linfocitos T de individuos ancianos ha denotado que los niveles de producción de citocinas se encuentran elevados, pero las capacidades de respuesta a un reto están disminuidas, lo cual parece ser secundario a una activación crónica de la señalización de la vía JAK/STAT en las células inmunes circulantes de los pacientes ancianos con inflamación crónica (Shen-Orr et al, 2016).

El sistema inmune es capaz de detectar y responder al daño a los tejidos, así como percibir la liberación de moléculas intracelulares de una forma similar a la que presenta ante un patógeno dañino. Esto va en línea con ciertas evidencias que consideran la liberación de algunas moléculas por las células senescentes como señales similares a los DAMP y que despiertan una respuesta inmune (Seong y Matzinger, 2004). Algunas de estas moléculas pueden incluir el ADN mitocondrial, péptidos N-formil generados por la traducción de proteínas que son codificadas en las mitocondrias y por la cardiolipina, el cual es un lípido específico de la membrana interna mitocondrial. Los DAMP y los patrones moleculares asociados a patógenos relacionados (PAMP) también pueden desencadenar el ensamblado del inflamosoma. De los diferentes tipos de inflamosoma, el NLRP3 es el que responde a la más amplia gama de estímulos. La activación del inflamosoma NLRP3 resulta en la activación de la

caspasa 1 (De la Cruz y Kang, 2018), lo cual produce la activación proteolítica de citocinas, como la IL-1 β y la IL-18 (Broz y Dixit, 2016). Aunque cabe mencionar la existencia de otras vías que terminan en la activación del inflamasoma, como son, la unión directa de la cardiolipina para activar a NLRP3 (Iyer et al, 2013), las ROS generadas en las mitocondrias que también participan en la activación de NLRP3, al igual que la liberación del ADN mitocondrial al citosol (Shimada et al, 2012).

El ADN mitocondrial circulante puede activar al inflamasoma mediante TLR9, sin embargo, el ADN mitocondrial liberado al citosol también puede ser reconocido por la GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS), un sensor citosólico de ADN bicatenario y que induce la señalización a través de la proteína adaptadora STING, la cual se desplaza al endosoma perinuclear y activa la quinasa de unión TANK 1 (TBK1), que, a su vez, fosforila al factor regulador de interferón 3 (IRF3) que ingresa al núcleo e incrementa la transcripción de los genes de interferón tipo I y genes estimulados por interferón (ISG), al tiempo que activa al NF- κ B, de una manera similar a lo que sucede durante una infección viral.

También se ha observado que los macrófagos, cuando son activados por el lipopolisacárido negativo bacteriano, cambian su metabolismo de la fosforilación oxidativa a glucólisis, resultando este cambio metabólico en la acumulación de succinato (Tannahill et al, 2013), lo que lleva a la inhibición de la actividad de la enzima del dominio prolin-hidroxilasa (PHD) que normalmente regula la estabilidad de HIF- α , lo que, al mismo tiempo, regula la producción de IL-1 β . Aunado a la estabilización de HIF- α , el acúmulo de succinato secundario a la estimulación con lipopolisacárido bacteriano negativo, también puede metabolizarse por un proceso denominado transporte inverso de electrones, el cual favorece la producción de ROS (Scialò et al, 2017), lo que induce la respuesta proinflamatoria. Otros metabolitos derivados de la mitocondria, además del succinato, pueden modular la respuesta inmune, como son el citrato, acetato, Acetil-CoA e itaconato (Mills et al, 2017). Es decir, la evidencia actual sugiere que diferentes vías metabólicas o metabolitos individuales pueden despertar la respuesta inmune y potencialmente asociar las alteraciones de la función mitocondrial con la alteración dependiente de la edad de la respuesta inmune.

Todo lo anterior sugiere que las mitocondrias se encuentran en el centro de tres mecanismos inflamatorios: el inflamasoma NLRP3, la vía cGAS/STING y la vía NF- κ B. La activación del inflamasoma NLRP3 se considera un proceso de dos pasos: primero, el cebado requiere la activación de NF- κ B por PAMP o DAMP que se unen a receptores de reconocimiento de patrones, incluidos los TLR, o por citocinas, como TNF- α o IL-1 β , a través de sus receptores. El NF- κ B estimula la transcripción y estabilización postraduccional de formas inactivas de NLRP3, precursores de citocinas pro-IL-1 β y pro-IL-18, y otras citocinas relacionadas con NF- κ B como IL-6. En segundo lugar, durante la activación, una multitud de DAMP, como ATP, cristales de colesterol y cristales de urato, promueven el ensamblaje del inflamasoma, involucrando a la quinasa 7 relacionada con NIMA (NEK7), un sensor de salida de potasio (He et al, 2016). La activación probablemente requiere salida de potasio, producción de ROS y relocalización de cardiolipina a la membrana mitocondrial externa. Se ha propuesto que todos los

estímulos que desencadenan el inflamasoma NLRP3 convergen en las mitocondrias, posiblemente a través de la liberación de ADNmt oxidado recién sintetizado, pero el eflujo de potasio también puede ser crítico (Muñoz-Planillo et al, 2013). La activación de NLRP3 causa la activación de la caspasa-1 y la escisión de pro-IL-1 β y pro-IL-18 a sus formas activadas. La caspasa-1 también escinde la Gasdermina D (GSDMD) que se oligomeriza para formar poros en la membrana celular, lo que puede conducir a la liberación extracelular de IL-1 e IL-18, salida de potasio y aumento de volumen masivo con ruptura de la membrana (piroptosis). El NF- κ B se activa por diversas señales de estrés y vías relacionadas con la defensa y la supervivencia. Múltiples señales de estrés activan el dímero NF- κ B (compuesto por subunidades p65/p50) que se transloca al núcleo, donde se une a secuencias de consenso en regiones reguladoras de sus genes diana (Barnabei et al, 2021). La activación de NF- κ B impulsa múltiples efectos pleiotrópicos, incluida la mejora de la transcripción de mediadores proinflamatorios, como TNF- α e IL-6, que regulan la inmunidad innata y adaptativa (Al-Khayri et al, 2022).

Péptidos derivados de la mitocondria y envejecimiento

Los péptidos derivados de mitocondrias (MDP) son moléculas recién descubiertas en la señalización retrógrada de estos organelos. Estas moléculas son componentes esenciales de las mitocondrias que activan las vías de señalización y modulan la expresión de genes a nivel nuclear (Lee et al, 2013). Durante el envejecimiento, los niveles de estas moléculas disminuyen y esto se ha asociado con enfermedades relacionadas con la edad (Du et al, 2018). Estos péptidos son codificados por pequeños marcos de lectura abiertos en el ADN mitocondrial; hasta el momento se han identificado ocho de ellos y han demostrado poseer propiedades citoprotectoras. El gen 12S ARN ribosomal (MT-RNR1) alberga la secuencia para MOTS-c, en tanto que los otros siete péptidos están codificados por el gen 16S de ARN ribosomal (Merry et al, 2020). De ellos, la humanina fue el primer MDP reconocido y se ha demostrado que previene el deterioro cognitivo general asociado con el envejecimiento (Thiankhaw et al, 2022). Además, se ha observado que los niveles circulantes de humanina en hijos de centenarios se encuentran más elevados en comparación con controles de la misma edad (Su-Jeong et al, 2021).

Otro MDP que se ha descrito como un modulador del envejecimiento es MOTS-c, el cual es codificado por un pequeño marco de lectura abierto dentro del gen mitocondrial 12S rARN e inicialmente catalogado como un “mimético del ejercicio”, debido a que mejora la regulación de la glucosa en sangre de modelos de ratones resistentes a la insulina dependientes de la edad (Lee et al, 2016). Los niveles de MOTS-c también disminuyen con la edad y se ha visto que los niveles elevados de MOTS-c pueden proteger contra las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. También se ha observado que el ejercicio previene los efectos adversos relacionados con la edad en ratones y en humanos. Recientemente se demostró que el ejercicio aeróbico agudo de alta intensidad elevó los niveles plasmáticos de MOTS-c, lo que sugiere que MOTS-c tiene un posible efecto mimético con el entrenamiento aeróbico (Reynolds et al, 2021).

Papel de las mitoquinas en el envejecimiento y el estrés mitocondrial

Las mitoquinas son moléculas de señalización que permiten la comunicación del estrés mitocondrial local a otras mitocondrias en células y tejidos distantes. Entre estas moléculas se encuentran FGF21 y GDF15. Su capacidad de respuesta al estrés mitocondrial favorece la señalización de citocinas en respuesta al ejercicio en el músculo esquelético, por lo que un incremento en la síntesis y secreción de mitoquinas podría preservar la función mitocondrial (Burtscher et al, 2023). Las alteraciones en los niveles de mitoquinas se asocian con procesos generales de envejecimiento y pueden influir en el desarrollo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neurológicas crónicas relacionadas con la edad (Burtscher et al, 2022). Si bien los niveles reducidos de mitoquinas afectan la comunicación entre órganos, también sus concentraciones elevadas pueden asociarse a enfermedades como el cáncer y la insuficiencia cardíaca. Por lo que la preservación de niveles adecuados de la señalización de las mitoquinas se puede lograr mediante el ejercicio regular, lo que se asocia con una mayor esperanza de vida (Burtscher et al, 2023). FGF21 puede ejercer su efecto sobre tejidos distantes a través de la regulación de la mitofagia (Oost et al, 2019), la dinámica mitocondrial (Li et al, 2019) y posiblemente la biogénesis mitocondrial.

En el tejido adiposo, la acción autocrina de FGF21 induce una regulación positiva del marcador de biogénesis mitocondrial (la proteína PGC-1 α) (Fisher et al, 2012), y mejora la función oxidativa de las mitocondrias, a través de la activación de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) y la Sirtuina 1 (SIRT1) (Chau et al, 2010). A su vez, GDF15 es una citocina de la superfamilia TGF- β , altamente sensible al estrés celular, que regula el apetito y el metabolismo. GDF15 es expresado y secretado por diferentes tejidos y su transcripción está regulada parcialmente por proteínas que también están relacionadas con el cáncer, como p53 y el factor de respuesta de crecimiento temprano 1 (Breit et al, 2021). Asimismo, los reguladores de la respuesta integrada al estrés celular y la respuesta a proteínas mal conformadas modulan potentemente la transcripción GDF15 (Chung et al, 2017; Li et al, 2018).

Terapias farmacológicas relacionadas con el envejecimiento

Las células senescentes expresan SASP, el cual implica factores proinflamatorios, proapoptóticos y profibróticos. Esto puede causar que las células previamente no senescentes se tornen senescentes, ya sea localmente o a distancia, en un mecanismo similar al endocrino (Chaib et al, 2022). Sin embargo, se ha demostrado que alrededor de 30 a 70% de las células sometidas a estos factores desarrollarán características de un SASP, pero la población complementaria no senescente experimentará bajo este estímulo menor apoptosis, menor destrucción tisular y menor fibrosis, lo cual incluso puede favorecer la reparación de los tejidos (Zhu et al, 2015). Normalmente, las células senescentes son eliminadas en días o semanas por las células NK y otras células inmunes; no obstante, si el SASP predomina, esto favorece el acúmulo de células senescentes en una medida que sobrepasa la depuración inmune y el desarrollo de un estado inflamatorio de bajo grado crónico (*inflammaging*). Basados en este conocimiento, se realizaron estudios del transcriptoma para identificar fármacos que pudieran actuar en las

vías antiapoptóticas de las células senescentes (SCAP) y de ellos se identificaron drogas con efecto senolítico y drogas senomórficas.

Los senolíticos de primera generación fueron el dasatinib, la quercetina y la fisetina, aunque han surgido otros fármacos de segunda generación, como los profármacos lisosomales y activados por SA- β -gal (beta-galactosidasa asociada a senescencia), así como las nanopartículas. Los senolíticos inducen a las células que expresan SASP hacia la apoptosis, pero, debido a que algunas células senescentes tienen SCAPs redundantes, el empleo de un solo fármaco puede no ser suficiente para depurar todas las células senescentes, por lo que se están llevando a cabo estudios que combinan dasatinib con quercetina o fisetina en ciertas patologías (Chaib et al, 2022). También se han explorado otras vías SCAP susceptibles de blancos terapéuticos, como es el caso de péptidos que interfieren con la retención que FOXO4 (Forkhead box 4) ejerce sobre p53 para mantenerlo en el núcleo en algunas células senescentes (Baar et al, 2017), o bien inhibidores de HSP90, la cual promueve la degradación proteolítica de AKT, como geldanamicina (Fuhrmann-Stroissnigg et al, 2017). Brevemente, FOXO4 es un miembro de la familia FOXO que regula varios genes involucrados en el metabolismo, ciclo celular, apoptosis y la homeostasis celular mediante la actividad transcripcional.

Los fármacos senomórficos pueden atenuar directa o indirectamente al SASP mediante la inhibición de NF- κ B, la vía JAK-STAT, mTOR o los complejos relacionados con mitocondrias 1 y 4, sin eliminar las células senescentes. Dentro de estos fármacos se encuentra la Rapamicina y sus análogos, denominados “rapalogs”, algunos glucósidos cardíacos, así como la metformina, la cual mejora el perfil inflamatorio de células Th17, al aumentar la autofagia y mejorar la bioenergética mitocondrial (Bharath et al, 2020).

Finalmente, la participación de las mitocondrias en los procesos de senescencia celular es muy relevante. Éste es un campo en franco desarrollo que ha pasado de la investigación básica a la aplicación clínica, empleando estrategias innovadoras tanto para su descubrimiento como para su aplicación. Se ha enfocado en el estudio de fármacos ya aprobados para otras indicaciones y que pueden ser utilizados en el tratamiento de diversas condiciones asociadas al envejecimiento. Esto redundará en una mejor calidad de vida de los seres humanos y de su paso a la edad madura con mejores condiciones de salud.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nifkar S, Rezale A: Pesticides and oxidative stress: A review. *Med Sci Monit*, 10(6): RA141-147, 2004.
- Abdul Salam SF, Thowfeik FS, Merino EJ: Excessive reactive oxygen species and exotic DNA lesions as an exploitable liability. *Biochem*, 55(38): 5341-5352, 2016.
- Acosta JC, O’Loughlen A, Banito A, Guijarro MV, Augert A, Raguz S, et al: Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell*, 133: 1006-1018, 2008.

- Adwas AA, Elsayed ASI, Azab AE, Quwaydir FA: Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J Appl Biotechnol Bioeng*, 6(1): 43-47, 2019.
- Ahmad T, Sundar IK, Lerner CA, Gerloff J, Tormos AM, Yao H et al: Autophagy maintains stemness by preventing senescence: Implications for chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB J*, 29: 2912-2929, 2015.
- Akbar M, Essa MM, Daradkeh G, Abdelmegeed MA, Choi Y, Mahmood L, Song BJ: Mitochondrial dysfunction and cell death in neurodegenerative diseases through nitroxidative stress. *Brain Res*, 1637: 34-55, 2016a.
- Akbar AN, Henson SM, Lanna A: Senescence of T lymphocytes: Implications for enhancing human immunity. *Trends in Immunology*, 37(12): 866-876, 2016b.
- Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ: Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*, 27(9): 2901, 2022.
- Amarya S, Singh K, Sabharwal M: Ageing process and physiological changes. En: *Gerontology* (D'Onofrio G, Sancarolo D, Greco A, Eds), IntechOpen, Cap 1, pp 1-24, 2018.
- Ames BN, Shigenaga M, Hagen TM: Oxidants, antioxidants and degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci*, 90: 7915-7922, 1993.
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S: Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*, 214, article ID 360438, 2014.
- Baar MP et al: Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemo toxicity and aging. *Cell*, 169: 132-147, 2017.
- Bader N, Grune T: Protein oxidation and proteolysis. *Biol Chem*, 387(10-11): 1351-1355, 2006.
- Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, Rieux-Lacaut F, Weil R: NF-κB: At the borders of autoimmunity and inflammation. *Front Immunol*, 9: 12, 716469, 2021.
- Barrera G: Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncology*, 2012, doi: 10.5402/2012/137289.
- Barreiro E: Role of protein carbonylation in skeletal muscle mass loss associated with chronic conditions. *Proteomes*, 4(2): 18, 2016.
- Beckman KB, Ames BN: The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*, 78(2): 547-581, 1998.
- Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferruci L: Aging, inflammation, and the environment. *Exp Gerontol*, 105: 10-18, 2018.
- Bergman V, Leanderson P, Starkhammar H, Tagesson C: Urinary excretion of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde after high dose radiochemotherapy preceding stem cell transplantation. *Free Radic Biol Med*, 36: 300-306, 2004.
- Berlett BS, Stadtman ER: Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*, 272(33): 20313-20316, 1997.
- Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, Nicolas DA, Hasturk H, Liu J et al: Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. *Metabolic Cell*, 32(1): 44-55, 2020.

- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O: Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*, 5: 9-19, 2012.
- Boengler K, Kosiol M, Mayr M, Schulz R, Rohrbach S: Mitochondria and ageing: Role in heart, skeletal muscle and adipose tissue. *JCSM*, 8(3): 349-369, 2017.
- Boveris A, Chance BC: The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J*, 143: 707-716, 1973.
- Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G: Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol*, 59(3): 583-594, 2013.
- Breit SN, Brown DA, Tsai VW: The GDF15-GRAFAL pathway in health and metabolic disease: Friend or foe? *Ann Rev Phys*, 83: 127-151, 2021.
- Breusing N, Grune T: Regulation of proteasome-mediated protein degradation during oxidative stress and aging. *Biol Chem*, 389(3): 203-209, 2008.
- Broz P, Dixit VM: Inflammasomes mechanism of assembly, regulation and signaling. *Nat Rev Immunol*, 16(7): 407-420, 2016.
- Burton DGA, Matsubara H, Ikeda K: Pathophysiology of vascular calcification: Pivotal role of cellular senescence in vascular smooth muscle cells. *Exp Gerontol*, 45(11): 819-824, 2010.
- Burtscher J, Romani M, Bernardo G, Popa T, Ziviani E, Hummel FC et al: Boosting mitochondrial health to counteract neurodegeneration. *Progress Neurobiol*, 215: 102289.10.1016, 2022.
- Burtscher J, Soltany A, Visavadiya NV, Burstcher M, Millet GP, Khoamipour K et al: Mitochondrial stress and mitokines in aging. *Aging Cell*, 22(2): E13770, 2023.
- Byun H-O, Lee Y-K, Kim J-M, Yoon G: From cell senescence to age-related diseases: Differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes. *BMB Rep*, 49(11): 641-650, 2016.
- Cadenas E, Davies KJ: Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Rad Biol Med*, 29(3-4): 222-230, 2000.
- Cadet J, Wagner R: DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 5: a12559, 2013.
- Cai Z, Yan LJ: Protein oxidative modifications: Beneficial roles in disease and health. *J Biochem Pharmacol Res*, 1(1): 15-26, 2013.
- Caino MC, Meshki EJ, Kazaniets MG: Hallmarks for senescence in carcinogenesis: Novel signaling players. *Apoptosis*, 14: 392-408, 2009.
- Caldecott KW: Mammalian single-strand break repair: Mechanisms and links with chromatin. *DNA Repair (Amst)*, 6(4): 443-453, 2007.
- Calderón Salinas JV, Muñoz Reyes EG, Quintanar Escorza MA: Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *REB*, 32(2): 53-66, 2013.
- Cardelli M: The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging. *Mech Ageing Dev*, 174: 30-46, 2018.
- Carvajal C: Especies reactivas del oxígeno: Formación, función y estrés oxidativo. *Rev Med Leg Costa Rica*, 36(1): 91-100, 2019.
- Cevenini E, Monti M, Franceschi C: Inflamm-aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16(1): 14-20, 2013.
- Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL: Cellular senescence and senolytics: The path to the clinic. *Nat Med*, 28: 1556-1568, 2022.

- Chandrasekaran A, Idelchik MDPS, Meléndez JA: Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol*, 11: 91-102, 2017.
- Chau MD, Gao J, Yang Q, Wu Z, Gromada J: Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1 alpha pathway. *PNAS*, 107(28): 12553-12558, 2010.
- Childs BG, Durik M, Baker DJ, van Deursen JM: Cellular senescence in aging and age-related disease: From mechanisms to therapy. *Nat Med*, 21(12): 1424-1435, 2015.
- Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovanni S, Seo AY, Carter C, Yu BP, Leeuwenburgh: Molecular inflammation: Underpinnings of ageing and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 8(1): 18-30, 2009.
- Chung HK, Ryu D, Kim KS, Chang JY, Kim YK, Yi HS et al: Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis. *J Cell Biol*, 216(1): 149-165, 2017.
- Ciccarone F, Tagliatesta S, Caiafa P, Zampieri M: DNA methylation dynamic in aging: How far are we from understanding the mechanisms? *Mech Ageing Dev*, 174: 3-17, 2018.
- Cooke MS, Evans MD, Lunec DM: Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*, 17: 1195-1214, 2003.
- Coppe JP, Desprez IP, Krtolica A, Campisi J: The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*, 5: 99-118, 2010.
- Correia-Melo C, Marques FD, Anderson R, Hewitt G, Hewitt R, Cole J et al: Mitochondria are required for pro-ageing features of senescent phenotype. *EMBO J*, 35: 724-742, 2016.
- Cortés-Iza SC, Rodríguez AI: Oxidative stress and pesticide disease: A challenge for toxicology. *Rev Fac Med*, 66(2): 261-267, 2018.
- Cui H, Kong Y, Zhang H: Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct*, 2012: 646354, 2012.
- Currie G, McKay G, Delles C: Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future, 5(6): 763-776, 2014.
- Da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T: A synopsis on aging-theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev*, 29: 90-112, 2016.
- Datta AK, Misra M, North SL, Kasprzak KS: Enhancement by nickel (II) and L-histidine of 2'-deoxyguanosine oxidation with hydrogen peroxide. *Carcinogenesis*, 13(2): 283-287, 1991.
- De Haan G, Lazare SS: Aging of hematopoietic stem cells. *Blood*, 131(5): 479-487, 2018.
- De la Cruz CS, Kang MJ: Mitochondrial dysfunction and damage associated molecular patterns (DAMPs) in chronic inflammatory diseases. *Mitochondrion*, 41: 37-44, 2018.
- De la Fuente M: Role of the immune system in aging. *Inmunología*, 27(4): 176-191, 2008.
- De la Fuente M, Miquel J: An update of the oxidation-inflammation theory of aging: The involvement of the immune system in oxi-inflammaging. *Curr Pharm Des*, 15(26): 3003-3026, 2009.
- Demidenko ZN, Zubova SG, Bukreeva EI, Pospelov VA, Pospelova TV, Blagloskonny MV: Rapamycin decelerates cellular senescence. *Cell Cycle*, 8(12): 1888-1895, 2009.
- Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F: Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 22(2): 75-95, 2021.

- Di Minno A, Turnu L, Porro B, Squellerio I, Cavalca V, Tremoli E, Di Minon MND: 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine levels and heart failure: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 27(3): 201-208, 2017.
- Dikalov SJ, Dikalova AE: Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension. *Antioxid Redox Signal*, 31: 710-721, 2019.
- Dong QY, Cui Y, Chen L, Song J, Sun L: Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels in diabetic retinopathy patients. *Eur J Ophthalmol*, 18(1): 94-98, 2008.
- Dorado-Martínez C, Rugerio-Vargas C, Rivas-Arancibia S: Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM*, 46(6): 229-235, 2003.
- Drehmer RE: Estudio comparativo de aceite de oliva y maíz sobre el metabolismo oxidativo de rata. Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Valencia, Departamento de Tecnología de Alimentos, Valencia-España, 2007.
- Du C, Zhang C, Wu W: Downregulation of circulating MOTS-c levels in patients with coronary endothelial dysfunction. *Int J Cardiol*, 254: 23-27, 2018.
- Eaton DL, Bammler TK: Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. *Toxicol Sciences*, 49(2): 156-164, 1999.
- Eddaikra A, Eddaikra N: Endogenous enzymatic antioxidant defense and pathologies. En: *Antioxidants-benefits, sources, mechanisms of action* (Viduranga Waisundara, Ed). IntechOpen, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.95504>
- Farr JN, Kaur J, Doolittle ML, Khosla S: Osteocytes cellular senescence. *Curr Osteoporos Rep*, 5: 559-567, 2020.
- Ferrara N, Rinaldi B, Corbi G et al: Exercise training promotes SIRT1 activity in aged rats. *Rejuvenation Res*, 11(1): 139-150, 2008.
- Ferrucci L, Fabbri E: Inflammaging: Chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Rev Cardiol*, 15: 505-522, 2018.
- Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F et al: FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Develop*, 26(3): 271-28, 2012.
- Flatt T: A new definition of aging? *Front Genet*, 3: 148, 2012.
- Forman HJ, Zhang H: Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 20(9): 689-709, 2021.
- Fox SI: *Human physiology*. McGraw-Hill Education, 16th Ed, pp 666-670, 2017.
- Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Servini F et al: Inflammaging and anti-inflammaging: A systematic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*, 128(1): 92-105, 2007.
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A: Inflammaging a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 14(10): 576-590, 2018.
- Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, Campisi J: Inflammatory networks during cellular senescence; causes and consequences. *Trends Mol Med*, 16(5): 238-246, 2010.

- Frijhoff J, Wynyard PG, Zarkovic N et al: Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 23(14): 1144-1170, 2015.
- Fry RC, Begley TJ, Samson LD: Genome-wide responses to DNA-damaging agents. *Annu Rev Microbiol*, 59: 357-377, 2005.
- Fuhrmann-Stroissnigg H et al: Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nat Commun*, 8: 422, 2017.
- Gandhi S, Abramov AY: Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012, 428010.
- García-Pratt L, Martínez-Vicente M, Perdiguero E, Ortet L, Rodríguez-Ubrea J, Rebollo E et al: Autophagy maintains stemness by preventing senescence. *Nature*, 529: 37-42, 2016.
- Gems D, Partridge L: Genetics of longevity in model organisms: Debates and paradigm shifts. *Annu Rev Physiol*, 75: 621-644, 2013.
- Genestra M: Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal*, 19(9): 1807-1819, 2007.
- Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO: Oxygen poisoning and x-irradiation: A mechanism in common. *Science*, 119: 623-626, 1954.
- Ghosh N, Das A, Chaffee S, Roy S, Sen CK: Reactive oxygen species, oxidative damage and cell death. En: *Immunity and inflammation in health and diseases* (Shampa S, Jungralthumbayr W, Bagchi D, Eds), Elsevier, Cap. 4, pp 45-55, 2018.
- Gloire G, Legrand-Poels S, Piette J: NF-kappaB activation by reactive oxygen species: Fifteen years later. *Biochem Pharmacol*, 10: 1493-1505, 2006.
- Goldstein JR, Cassidy T: How slowing senescence changes life expectancy. MPIDR working paper WP 2010-006. Max Planck Institute for Demographic Research. Rostock, Germany, 2010.
- Gonzalez-Hunt CP, Wadhwa M, Sanders LH: DNA damage by oxidative stress: Measurement strategies for two genomes. *Curr Opin Toxicol*, 7: 87-94, 2018.
- Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, Li J: Aging and aging-related diseases: From molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther*, 7: 391, 2022.
- Gupta RK, Patel AK, Shah N, Choudhary AK, Jha UK, Yadav UC, Gupta PK, Pakuwal U: Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: A review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(11): 4405-4409, 2014.
- Gutierrez-Mariscal FM, Yubero-Serrano EM, Villalba JM, Lopez-Miranda J: Coenzyme Q10: From bench to clinic in aging diseases, a translational review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018.
- Halliday T, Lo J, van Gent DC, Engelward BP: DNA double strand break repair: From mechanistic understanding to cancer treatment. *DNA Repair (Amst)*, 6(7): 923-935, 2007.
- Halliwell B, Gutteridge JMC: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods Enzymol*, 186: 1-85, 1990.
- Harman D: Aging, a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11(3): 298-300, 1956.
- Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR: Glutathione transferases. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 45: 51-88, 2005.
- Hayflick L, Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 25(3): 585-621, 1961.

- He Y, Hara H, Nuñez G: Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*, 41(12): 1012-1021, 2016.
- Hernández-Pérez E, Velazco R, Vega E, Ducolomb Y, Román-Ramos R: AGES, diabetes y su relación con la fibrosis hepática. *Ciencias Clínicas*, 14(1): 30-33, 2013.
- Hernández-Rodríguez S, Gutiérrez-Salinas J, García-Ortiz L, Mondragón-Terán P, Ramírez-García S, Núñez-Ramos NR: Estrés oxidativo y nitrosativo como mecanismo de daño al hepatocito producido por el metabolismo del etanol. *Med Int Méx*, 30: 295-308, 2014.
- Hernando-Ibeas MV: El fenómeno del envejecimiento. Dialnet, 2756876 pdf, 2020.
- Hewitt G, Jurk D, Marques FD, Correia-Melo C, Hardy T, Gackowska A et al: Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nat Commun*, 3: 708, 2012.
- Höhn A, König J, Grune T: Protein oxidation in aging and the removal of oxidized proteins. *J Proteomics*, 92: 132-159, 2013.
- Höhn A, Jung T, Grune T: Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins. *Free Radic Biol Med*, 71: 70-89, 2014.
- Holgado M, DeLuis M, Macías JF: Características de los radicales libres. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 29(3): 155-167, 1994.
- Houtgraaf JH, Versmissen J, van der Giessen WJ: A concise review of DNA damage checkpoints and repair in mammalian cells. *Cardiovasc Revasc Med*, 7(3): 165-172, 2006.
- Hwang ES, Yoon G, Kang HT: A comparative analysis of the cell biology of senescence and aging. *Cell Mol Life Sci*, 66: 2503-2524, 2009.
- Iyer SS, He Q, Janczy JR, Elliott EI, Zhong Z, Olivier AK et al: Mitochondrial cardiolipin is required for NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*, 39(2): 311-323, 2013.
- Jakubczyk K, Dec K, Kaldunska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K: Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski*, 48(284): 124-127, 2020.
- Jena AB, Samal RR, Bhol NK, Duttaroy AK: Cellular Red-Ox system in health and disease: The latest update. *Biomed Pharmacother*, 162: 114606, 2023.
- Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M: Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*, <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>, 2023.
- Jurk D, Wang C, Miwa S, Maddick M, Korolchuk V, Tsolou A et al: Postmitotic neurons develop a p-21-dependent senescent-like phenotype driven by a DNA damage response. *Aging Cells*, 11: 996-1004, 2012.
- Kasprzak KS: The role of oxidative damage in metal carcinogenicity. *Chem Res Toxicol*, 4: 604-615, 1991.
- Kauppila TF, Kauppila JH, Larson NG: Mammalian mitochondria and aging an update. *Cell Metabolism*, 25(1): 57-71, 2017.
- Kehm R, Baldensperger T, Raupbach J, Höhn A: Protein oxidation. Formation mechanisms, detection, and relevance as biomarkers in human disease. *Redox Biol*, 42: 101901, 2021.
- Kirkland JL, Tchkonja T: Senolytic drugs: From discovery to translation. *J Int Med*, 288(5): 518-536, 2020.

- Klaunig JF: Oxidative stress and cancer. *Curr Pharm Des*, 24(40): 4771-4778, 2018.
- Kono Y, Nakamura K, Kimura H, Nishi N, Watanabe A, Banba K, Miura A, Nagase S, Sakuragi S, Kusano KE, Matsubara H, Ohe T: Elevated levels of oxidative DNA damage in serum and myocardium of patients with heart failure. *Circ J*, 70(8): 1001-1005, 2006.
- Korolchuk VI, Satomi Miwa B, Carroll T, von Zglinicki T: Mitochondria in cell senescence: Is mitophagy the weakest link? *Ebio Medicine*, 21: 7-13, 2017.
- Krisko A, Radman M: Protein damage, ageing and age-related diseases. *Open Biol*, 9: 180249, 2019.
- Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG: Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res*, 711: 193-201, 2011.
- Kudryavtseva AV, Krasnov GS, Dmitriev AA, Alekseev BY, Kardymon OL, Sadritdinova AF, Fedorova MS, Pokrovsky AV, Melnikova NV, Kaprin AD, Moskalev AA, Snezhkina AV: Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*, 7(29): 44879, 2016.
- Kulbacka J, Saczko J, Chwilkoska A: Oxidative stress in cells damage processes. *Pol Merkur Lekarski*, 27(157): 44-47, 2009.
- Kumar y Abdussalam V: A review on reactive oxygen and nitrogen species. *EJMR*, 4(2): 1-5, 2018.
- Labat-Robert J, Robert L: Longevity in aging-mechanisms and perspectives. *Pathol Biol*, 63(6): 272-276, 2015.
- Lachi A, Pawelec G, Wong SC, Goldeck D, Tai JJ, Fulop T: Impact of age on T cell signaling: A general defect or specific alteration. *Aging Res Rev*, 10(3): 370-378, 2011.
- Lagunas-Rangel FA: Daño y reparación del ADN. *Ciencia*, 69(4), 2018.
- Lamarche BJ, Orazio NI, Weitzman MD: The MRN complex in double-strand break repair and telomere maintenance. *FEBS Lett*, 584(17): 3682-3695, 2010.
- Lee C, Yen K, Cohen P: Humanin: A harbinger of mitochondrial-derived peptides? *Trends Endocrinol Metab*, 24: 222-228, 2013.
- Lee C, Kim KH, Cohen P: MOTS-c: A novel mitochondrial-derived peptide regulating muscle and fat metabolism. *Free Radical Biol Med*, 100: 182-187, 2016.
- Lee K-A, Flores RR, Jang IH, Saathoff A, Robbins PD: Immune senescence, immunosenescence and aging. *Front Aging*, 3: 900028, 2022.
- León Regal ML, Cedeño Morales R, Rivero Morey RJ, Rivero Morey J, García Pérez DL, Bordón González L: La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. *Medisur*, 16(5): 699-709, 2018.
- Li D, Zhang H, Zhong Y: Hepatic GDF15 is regulated by CHOP of the unfolded protein response and alleviates NAFLD progression in obese mice. *Biochem Biophys Res Comm*, 498(3): 388-394, 2018.
- Li X, Hong Y, He H, Jiang G, You W, Liang X et al: FGF21 mediates mesenchymal stem cells senescence via regulation of mitochondrial dynamics. *Oxid Med Cellular Longevity*, 1-3, 2019.

- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P: Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, 13: 757-772, 2018.
- Liochev SI, Fridovich I: The Haber-Weiss cycle—70 years later: An alternative view. *Redox Rep*, 7(1): 55-57, 2002.
- López-Guarnido O: Influencia de la exposición crónica a plaguicidas sobre diversos marcadores bioquímicos (esterasas y enzimas antioxidantes) en trabajadores de invernadero en la costa oriental de Andalucía (tesis doctoral). Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España, 2005.
- López-Otín C, Blasco MA, Perdiz L, Serrano M, Kroemer G: Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2): 243-278, 2023.
- Lu SC: Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*, 1830(5): 3143-3153, 2013.
- Lu YR, Tian X, Sinclair DA: The information theory of aging. *Nature Aging*, 3: 1486-1499, 2023.
- Luczaj W, Gęgotek A, Skrzydlewska E: Antioxidants and HNE in redox homeostasis. *Free Radic Biol Med*, 111: 87-101, 2017.
- Lundgren CAK, Sjöstrand D, Biner O et al: Scavenging of superoxide by a membrane-bound superoxide oxidase. *Nat Chem Biol*, 14(8): 788-793, 2018.
- Lushchak VI: Free radical oxidation of proteins and its relationship with functional state of organisms. *Biochem (Mosc)*, 72(8): 809-827, 2007.
- Lushchak VI: Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals. *Comp Biochem Physiol Part C*, 153: 175-190, 2011a.
- Lushchak VI: Environmentally induced oxidative stress in aquatic animals. *Aquat Toxicol*, 101: 13-30, 2011b.
- Maldonado E, Morales-Pison S, Urbina F, Solari A: Aging hallmarks and the role of oxidative stress. *Antioxidants*, 12(3): 651, 2023.
- Mañon-Rossi W, Garrido G, Núñez-Sellés AJ: Biomarkers of oxidative stress in antioxidant therapy. *J Pharm Pharmacog Res*, 4(2): 62-83, 2016.
- Martínez-Reyes I, Chandel NS: Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease: *Nat Commun*, 11: 102, 2020.
- Martini H, Passos JF: Cellular senescence: All roads lead to mitochondria. *FEBS J*, 290(5): 1186-1202, 2023.
- Martins R, Lithgow GJ, Link W: Long live FOXO: Unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. *Aging Cell*, 15(2): 196-207, 2016.
- Martins SG, Zilhão R, Thorsteinsdóttir S, Carlos AR: Linking oxidative stress and DNA damage to changes in the expression of extracellular matrix components. *Frontiers in Genetics*, 12, article 073002, 2021.
- Maynard S, Schurman SH, Harboe C, de Souza-Pinto NC, Bohr VA: Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis*, 30(1): 2-10, 2009.
- Mayor-Oxilia R: Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *Rev Inst Med Trop*, 5(2): 23-29, 2010.
- Medvedev ZA: An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev*, 65: 375-398, 1990.

- Merry TL, Chan A, Woodhead JST, Reynolds JC, Kumagai H, Kim SJ: Mitochondrial-derived peptides in energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 319(4): E659-E666, 2020.
- Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ: Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nat Immunol*, 18(5): 488-498, 2017.
- Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson JE, Jr: Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol*, 15: 575-591, 1980.
- Miquel J, Fleming JE: Theoretical and experimental support for an oxygen radical-mitochondrial damage hypothesis of cell aging. En: *Free radical aging and degenerative diseases* (Johnson JE Jr; Harman D, Walford R, Miquel J, Eds), Alan R Liss, New York, pp 51-74, 1986.
- Miquel J: Integración de teorías del envejecimiento (parte I). *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 41(1): 55-63, 2006.
- Mittler R, Vanderauwera S, Suzuki N et al: ROS signaling: The new wave? *Trends Plant Sci*, 10: 300-309, 2011.
- Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colon G, Smith BL, Raendiran TM, Nuñez G et al: K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity*, 38(6): 1142-1153, 2013.
- Navarrete AP: Inflaming. Aging inflammatory origin. *Rev Invest Clin*, 61(4): 327-336, 2009.
- Nguyen TN, Padman BS, Lazarou M: Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy. *Trends Cell Biol*, 26(10): 733-744, 2016.
- Nicholls DG: Mitochondrial membrane potential and aging. *Aging Cell*, 3: 35-40, 2004.
- Oliveira BF, Nogueira-Machado JA, Chaves MM: The role of oxidative stress in the aging process. *SWJ*, 10: 1121-1128, 2010.
- OMS: Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2015.
- OMS: Envejecimiento y Salud. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2021. who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health
- Oost LJ, Kustermann M, Armani A, Blaauw B, Romanello V: Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 10(3): 630-642, 2019.
- Orgel LE: The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 49: 517-521, 1963.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR: Flavonoids: An overview. *JNS*, 5(47): 1-15, 2016.
- Passos JF, Saretzki G, Ahmed S, Nelson G, Richter T, Peters H et al: Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *Plos Biol*, 5(5): e110, 2007.
- Peixoto de Barcelos I, Haas RH: CoQ10 and aging. *Biology*, 8(28): 1-22, 2019.
- Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasami L: Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*, 30(1): 11-26, 2015.
- Piotrowska A, Bartnik E: The role of reactive oxygen species and mitochondria in aging. *Postepy Biochem*, 60(2): 240-247, 2014.
- Pisoschi AM, Pop A: The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 97: 55-74, 2015.

- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A: Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, article ID 8416763, 2017.
- Pole A, Dimri M, Dimri GP: Oxidative stress, cellular senescence, and ageing. *AIMS Mol Sci*, 3(3): 300-324, 2016.
- Ponczek MB, Wachowicz B: Interaction of reactive oxygen and nitrogen species with proteins. *Postepy Biochem*, 51(2): 140-145, 2005.
- Portolés M: Valores de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina y de peroxidación lipídica en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*, 59(11): 1140-1145, 2006.
- Que X, Hung MY, Yeang C et al: Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. *Nature*, 558(7709): 301-306, 2018.
- Ramírez-Camacho I, Flores-Herrera O, Zazueta C: The relevance of the supramolecular arrangements of the respiratory chain complexes in human diseases and aging. *Mitochondrion*, 47: 266-272, 2019.
- Regulski MJ: Cellular senescence: What, why, and how. *Wounds*, 29(6): 168-174, 2017.
- Reynaert NL, Gopal P, Rutten EPA, Wouters EFM, Schalkwijk CG: Advanced glycation end products and their receptor in age-related, non-communicable chronic inflammatory diseases; overview of clinical evidence and potential contributions to disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 81(Pte B): 403-418, 2016.
- Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, Holy H, Mitchell CJ, Cameron-Smith D, Lu R, Cohen P, Graham NA, Benayoun BA, Merry TL, Lee C: MOTS-c is an exercise-induced-mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nat Commun*, 12(1): 470, 2021.
- Richter C, Park JW, Ames B: Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci*, 85: 6465-6467, 1988.
- Rico-Rosillo MG, Oliva-Rico D, Vega-Robledo GB: Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 56(3): 287-294, 2018.
- Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Espey MG, Miranda KM, Paolucci N et al: The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. *Biol Chem*, 385: 1-10, 2004.
- Rivera M, Roselló-Lleti E, García de Burgos F, Bertomeu V, Payá R, Cortés R, Martínez-Dolz L, Jordán A, Pérez-Boscá JL, Salvador A, Marín F, Sogorb F, Valeri R, Miró V, Portolés M: Valores de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina y de peroxidación lipídica en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*, 59(11): 1140-1145, 2006.
- Romero AJ, Hernández L, Fernández E: Inmunosenescencia y fragilidad: una mirada actual. *Med Int Mex*, 29(6): 605-611, 2013.
- Romero-Cabrera AJ, Amores-Hernández L: El envejecimiento oxidativo inflamatorio: una nueva teoría con implicaciones prácticas. *MediSur*, 14(5): 591-599, 2016.
- Ryter SW, Kim HP, Hoetzel A, Park JW, Nakahira K, Wang X, Choi AMK: Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 9(1): 49-89, 2007.

- Sabban ENC: La glicosilación no enzimática: una vía común en la diabetes y el envejecimiento. *Med Cutan Iber Lat Am*, 39(6): 243-246, 2011.
- Salisbury D, Bronas U: Reactive oxygen and nitrogen species: Impact on endothelial dysfunction. *Nurs Res*, 64(1): 53-66, 2015.
- Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A: Inflammaging: Disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging*, 4: 166-175, 2012.
- Salvioli S, Monti D, Lanzarini C, Conte M, Pirazzini C, Baccalini MG, Garagnani P, Giuliani C, Fontanesi E, Ostan R, Bucci L, Sevini F, Lukas S et al: Immune system cell senescence, aging, and longevity. Inflammaging reappraisal. *Curr Pharm Des*, 19(9): 1675-1679, 2013.
- Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N: Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Rev Invest Med Sur Mex*, 20(3): 161-168, 2013.
- Satomi M, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T: Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest*, 132(13): e158447, 2022.
- Scialò F, Fernández Ayala DJ, Sanz A: Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling: Potential roles in health and disease. *Front Physiol*, 8: 428, 2017.
- Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stem D: Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscl Thromb Vas Journal*, 14: 1521-1528, 1994.
- Semba RD, Ferrucci L, Sun K, Beck J, Dalal M, Varadhan R, Walston J, Guralnik JM, Fried LP: Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women. *Aging Clin Exp Res*, 21: 182-190, 2009.
- Seminotti B, Grings M, Tucci P, Leipnitz G, Saso L: Nuclear factor erythroid-2-related factor 2 signaling in the neuropathophysiology of inherited metabolic disorders. *Front Cell Neurosci*, 15, 2021.
- Seong SY, Matzinger P: Hydrophobicity: An ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat Rev Immunol*, 4(6): 469-478, 2004.
- Serra-Majem L, Roman-Vinas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferre M, Corella D, La Vecchia C: Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med*, 67: 1-55, 2019.
- Shen-Orr SS, Furman DD, Kidd BA, Haddad F, Lovelace P, Huang YW et al: Defective signaling in the JAK-STAT pathway tracks with chronic inflammation and cardiovascular risk in aging humans. *Cell System*, 3(4): 374-384, 2016.
- Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN: Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci*, 91(23): 10771-10778, 1994.
- Shimada K, Crother TR, Karlin J, Dagvadorj J, Chiba N, Chen S et al: Oxidized mitochondrial DNA activated the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Innimmunity*, 36(3): 401-424, 2012.
- Sieck GC: Physiology in perspective: Aging and underlying pathophysiology. *Physiol*, 32: 7-8, 2017.

- Soysal P, Stubbs P, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R et al: Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 31: 1-8, 2016.
- Squier TC: Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Exp Gerontol*, 36(9): 1539-1550, 2001.
- Stadtman ER: Protein oxidation and aging. *Science*, 257(5074): 1220-1224, 1992.
- Stadtman ER: Protein oxidation and aging. *Free Radic Res*, 40(12): 1250-1258, 2006.
- Starvridis JC: Oxidative stress. Oxidation-The cornerstone of carcinogenesis. Springer, Cap 2, pp 31-48, 2008.
- Stegeman JJ, Brouwer M, DiGiulio RT: Molecular responses to environmental contamination: Enzyme and protein synthesis as indicators of chemical exposure and effects. En: *Biomarkers, biochemical, physiological and histological markers of anthropogenic stress* (Huggett RA, Kimerle PM, Mehrle PM Jr, Bergman HL, Eds). Lewis Publ, Boca Raton, pp 235-335, 1992.
- Steves CJ, Spector TD, Jackson SH: Ageing, genes, environment, and epigenetics: What twin studies tell us now, and in the future. *Age Ageing*, 41(5): 581-586, 2012.
- Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, Jiang F, Peng ZY: Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Long*, 219, article ID 5080843, 2019.
- Su-Jeong K, Miller B, Kumagi H, Silverstein AR, Flores M, Yen K: Mitochondrial-derived peptides in aging and age-related diseases. *Geroscience*, 43(3): 1113-1121, 2021.
- Sun K, Jing X, Guo J, Yao X, Guo F: Mitophagy in degenerative joint diseases. *Autophagia*, 17(9): 2082-2092, 2021.
- Szentesi P, Csernoch L, DuX L, Keller-Pintér A: Changes in redox signaling in the skeletal muscle with aging. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 4617801, 2019.
- Tafurt Y, Marin MA: Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Rev Biosalud*, 13(2): 95-110, 2014.
- Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF et al: Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature* 496(7444): 238-242, 2013.
- Terrill JR, Radley-Crabb HG, Iwasaki T, Lemckert FA, Arthur PG, Grounds MD: Oxidative stress and pathology in muscular dystrophies: Focus on protein thiol oxidation and dysferlinopathies. *FEBS J*, 280(17): 4149-4164, 2013.
- Theurey P, Pizzo P: The aging mitochondria. *Genes*, 9(1): 22, 2018.
- Thiankhw K, Chattopakorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N: Roles of humanin and derivatives in pathology of neurodegenerative diseases and cognition. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 1866(49): 130097, 2022.
- Travers A, Muskhelishvili G: DNA structure and function. *FEBS J*, 282(12): 2279-2295, 2015.
- Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J, Radak D, Mousa SA, Cenic-Milosevic D, Jevremovic D, Isenovic ER: Oxidized-low density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 52(2): 70-85, 2015.
- Uribarri J, Cai W, Woodward M, Tripp E, Goldberg L, Pyzik R, Yee K, Transman L, Chen X, Mani V, Fayad ZA, Vlassara H: Ele-

- vated serum advanced glycation end products in obese indicate risk for metabolic syndrome: A link between healthy and unhealthy obesity? *J Clin Endocrinol Metab*, 100(5): 1957-1966, 2015.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M T, Mazur M, Telser J: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39(1): 44-84, 2007.
- Van der Oost R, Beyer J, Vermeulen NP: Fish bioaccumulation and biomarkers in environmental risk assessment: A review. *Environ Toxicol Pharmacol*, 13: 57-149, 2003.
- Van Houten B, Santa-González GA, Camarago M: DNA repair after oxidative stress: Current challenges. *Curr Opin Toxicol*, 7: 9-16, 2018.
- Vasileiou PVS, Evangelou K, Vlasis K, Georgios F, Panayiotidis MI, Chronopoulos E et al: Homeostasis mitochondrial y senescencia. *Cells*, 8(7): 686, 2019.
- Vercellino I, Sazanov LA: El ensamblaje, regulación y función de la cadena respiratoria mitocondrial. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 23: 141-161, 2022.
- Verma S, Singh P, Khurana S, Ganguly NK, Kukreti R, Saso L, Rana DS, Taneja V, Bhargava V: Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: A review on current concepts and therapies. *Kidney Res Clin Pract*, 40(2): 183-193, 2021.
- Vijg J, Müller WEG: The science of aging and the need for a mechanistic approach. *Mech Ageing Dev*, 114: 1-3, 2000.
- Viña J, Borras C, Miquel J: Theories of ageing. *IUBMB Life*, 59(4-5): 249-254, 2007.
- Wang GC, Casolaro V: Immunologic changes in frail older adults. *Transl Med UniSa*, 9: 1-6, 2014.
- Warraich UA, Hussain F, Kayan HUR: Aging-Oxidative stress, antioxidants, and computational modeling. *Heliyon*, 6(5): e04107, 2020.
- Wei W, Ji S: Cellular senescence: Molecular mechanisms and pathogenicity. *J Cell Physiol*, 233(12): 9121-9135, 2018.
- Wheeler HE, Kim SK: Genetics and genomics of human aging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366(1561): 43-50, 2011.
- Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, Liu S, Sarnoski EA, Freund A et al: Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype. *Cell Metabolism*, 23: 303-314, 2016.
- Wu D, Cederbaum AI: Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol, Res Health*, 27(4): 277-284, 2003.
- Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT: Urinary 8-OHdG: A marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis, and diabetics. *Clin Chim Acta*, 339(1-2): 1-9, 2004.
- Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY: Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 46: 200-206, 2013.
- Ye G, Xie Z, Zeng H, Wang P, Li J, Zhen G, Wang S, Cao Q, Li M, Liu W, Cen S, Li Z, Wu Y, Ye Z, Shen H: Oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction facilitates mesenchymal stem cell senescence in ankylosing spondylitis. *Cell Death Dis*, 11, article number 775, 2020.
- Yoon G, Kim HJ, Yoon YS, Cho H, Lim IK, Lee JH: Iron chelation-induced senescence-like growth arrest in hepatocyte cell lines:

- Association of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)- mediated p27kip1 expression. *Biochem J*, 366(2): 613-621, 2002.
- Zavadskiy S, Sologova S, Moldogazieva N: Oxidative stress in aging and age-related diseases: Spatiotemporal dysregulation of protein oxidation and degradation. *Biochimie*, 195: 114-134, 2022.
- Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y: Oxidative stress and diabetes: Antioxidative strategies. *Front Med*, 14(5): 583-600, 2020.
- Zhang X, Yu S, Li X, Wen X, Liu S, Zu R, Ren H, Li T, Yang C, Luo H: Research progress on the interaction between oxidative stress and platelets: Another avenue for cancer? *Pharmacol Res*, Apr 18, 106777, 2023.
- Zhu Y et al: The Achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*, 14: 644-658, 2015.
- Zorrilla García AE: El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed*, 21(3): 178-185, 2002.
- Zumerle S, Alimonti A: In and out from senescence. *Nature Cell Biol*, 22: 753-754, 2020.



ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDAD

5

Dra. Ana Cecilia Valdivia Martínez
Hospital General 3-IMSS, Aguascalientes

Dr. Arturo Gerardo Valdivia Flores
Centro de Ciencias Agropecuarias-UAA

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la ciencia en general y de la tecnología han permitido incrementar la esperanza de vida del ser humano. Ha sido tan importante el descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos para tratar las enfermedades infecciosas como lo ha sido el desarrollo de técnicas de sistemas de alcantarillado y redes de agua potable, los cuales permiten que las viviendas sean más higiénicas al eliminar sus excretas de forma segura y que además tengamos la facilidad para lavar y desinfectar los alimentos, evitando contagios de múltiples enfermedades parasitarias o bacterianas.

Cada paso que hemos dado en favor del incremento del conocimiento en las diversas ramas de la ciencia ha repercutido también en la mejora de la calidad de vida y en el incremento de la esperanza de vida de la población. Por ende, se ha incrementado la esperanza de vida como un *indicador* del promedio de años que se espera que una persona viva, basado en el nivel de mortalidad de cierto grupo de población en un periodo determinado de tiempo (Rueda-Hernández, 2022). Por ejemplo, en el 2020 la esperanza de vida promedio en Dinamarca era de 82 años, mientras que en la República del Congo era de 64 años, lo cual es posible predecir al tomar en cuenta el diferente nivel socioeconómico entre países, así como otras características culturales y biológicas de cada grupo de población (Grupo Banco Mundial, 2020). Otro buen ejemplo se relaciona con el grupo de población diferenciada por género, pues se ha observado de manera constante una diferencia marcada entre la mortalidad en los hombres y en las mujeres (Figura 5-1). En México existe una diferencia de 5.7 años entre ambos géneros, siendo para los hombres una esperanza de vida promedio de 72.4 años y para las mujeres de 78.1 años (INEGI, 2023a); además, la mortalidad se ve influenciada muy claramente por la edad; pues dentro del registro de las 100 personas más viejas del mundo, 97 son mujeres y sólo tres son hombres (Wikipedia, 2023).

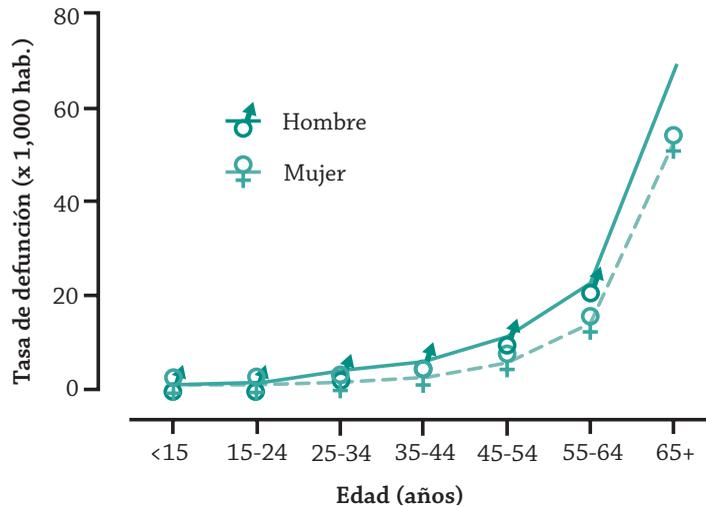


Figura 5-1. Tasa de mortalidad en México (2021) por género y edad de la población (elaborado con datos disponibles en INEGI, 2022b).

Si se toma en cuenta el periodo del tiempo para la esperanza de vida, a principios del siglo XX la esperanza de vida al nacer se situaba en torno a los 30-35 años (Ramos-Cordero y Pinto-Fontanillo, 2015), mientras que en la actualidad está por encima de los 60 años en la mayor parte de los países (Grupo Banco Mundial, 2020). Sin embargo, este indicador por sí solo no describe el estado de salud o la calidad de vida de las personas de un país, sino solamente la cantidad de años que viven en promedio; para evaluar la calidad de vida existen otros indicadores, como la *esperanza de vida libre de discapacidades* o el indicador de *esperanza de vida saludable*. Otro aspecto importante es reconocer que el aumento de la longevidad viene acompañado de un incremento en la aparición de enfermedades crónicas.

Por otra parte, el incremento en la cantidad de años de vida nos permite comprender más a profundidad la historia natural de algunas enfermedades que inician poco antes de la etapa de adulto mayor. Las enfermedades más frecuentes en los adultos mayores, las cuales son responsables del deterioro en la calidad de vida de las personas y del incremento de los gastos de los sistemas de salud, son las de causa cardiovascular, metabólica, neurológica, articular, el cáncer y las infecciones respiratorias, dentro de las que recientemente se ubicó el covid-19. Éstas suelen agruparse como enfermedades no transmisibles y transmisibles, con el fin de poder estudiar su comportamiento epidemiológico y generar estrategias de salud pública para su control. Las infecciones respiratorias son de las enfermedades más frecuentes, pertenecientes al grupo de enfermedades transmisibles, y el resto corresponde a las enfermedades no transmisibles. En México, de acuerdo con el INEGI, en el 2021 las principales causas de muerte por estrato poblacional se muestran en la Figura 5-2. Algunas de estas enfermedades van a ser delineadas a continuación.

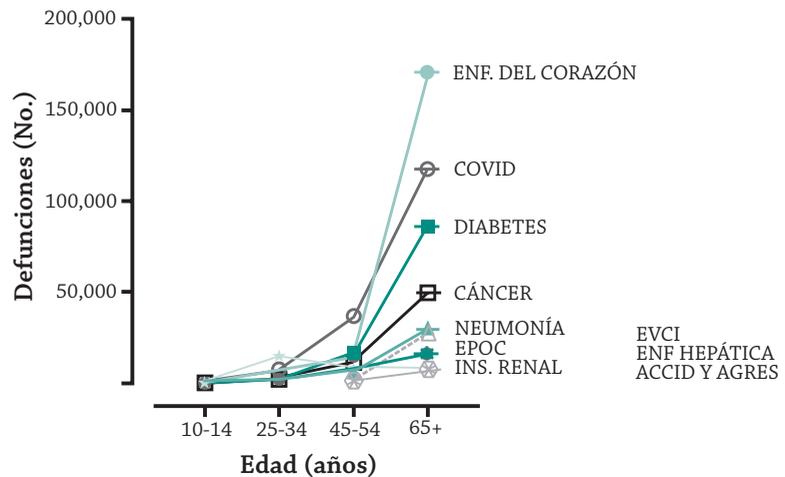


Figura 5-2. Principales causas de mortalidad en México (2021) por grupos de edad. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. EVCI: eventos vasculares cerebrales isquémicos. Accid. y Agres: incluye lesiones autoinfligidas (suicidio). Elaborado con datos disponibles en INEGI (2022b).

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN EL ADULTO MAYOR

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer puesto en frecuencia y mortalidad dentro del rubro de las enfermedades no transmisibles. En el adulto mayor las enfermedades cardiovasculares más frecuentes son: hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica y los eventos vasculares cerebrales isquémicos (EVCI) y hemorrágicos (EVCH). Las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la cardiopatía isquémica, EVCI e insuficiencia cardiaca, contribuyen a más de 3.8 millones de muertes en Europa anualmente y 65% de éstas ocurren en personas de 75 años o más (Jingyuan y Ulvi, 2023). Por su parte, la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association, AHA) reporta una prevalencia de enfermedades cardiovasculares del 40% en personas de 40 a 59 años, 75% de 60 a 79 años y 86% en aquellos con 80 o más años (Yazdanyar y Newman, 2009), observando así una clara tendencia a incrementar a la par que la sobrevida. Los problemas cardiovasculares en la población de adultos mayores se vuelven más complejos debido a la presencia concomitante de otras enfermedades y por tratamientos con una gran cantidad de fármacos, la fragilidad (Díaz-Villanueva y otros, 2020), el deterioro cognitivo y la disminución de la capacidad funcional, así como los cambios en el ambiente social (Goyal y otros, 2022).

La aterosclerosis es la principal causa subyacente de las enfermedades cardiovasculares en el adulto mayor, la cual se va desarrollando con el paso de los años, pero es en la edad adulta cuando suele manifestarse de una manera más florida. La aterosclerosis es una enfermedad crónica que afecta todas las arterias del cuerpo; es progresiva e inflamatoria y puede producir defectos en la irrigación sanguínea de los tejidos (isquemia) de forma aguda y crónica, siendo la isquemia de las arterias del corazón y del

cerebro las causas de morbilidad y discapacidad más frecuentes (Abizanda-Soler y otros, 2010).

Los problemas cardiovasculares tienen un origen complejo en el cual la herencia genética tiene muy poca influencia; el *estilo de vida* es el principal determinante tanto para su origen como para su control (American Heart Association, 2023). Incluso en una población con bajo riesgo para enfermedades cardiovasculares, el hecho de no mantener un estilo de vida saludable se asocia con la progresión de enfermedades cardiovasculares (Kim y otros, 2019); así se observó en este estudio realizado por Kim, pues se evaluó la presencia de depósitos de calcio en las arterias coronarias, lo cual es un indicador o marcador de que la persona tiene aterosclerosis sin síntomas o subclínica. Estos investigadores le dieron seguimiento en Corea durante cinco años a personas con edad promedio de 41 años y se les supervisó de forma anual sus hábitos dietéticos, los patrones de actividad física, se les realizaron medidas antropométricas y determinación de lípidos y glucosa en sangre. Desde el inicio del estudio, las personas que mantuvieron un estilo de vida saludable y cumplían con un mayor número de acciones de salud cardiovascular demostraron tener una menor cantidad de calcio en las arterias coronarias, así como baja prevalencia de enfermedades como hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y diabetes mellitus, además de mantener un menor índice de masa corporal.

Se espera que la presión arterial aumente con la edad de manera natural, debido a que el proceso de envejecimiento incrementa la rigidez de las arterias, se remodelan las capas de los vasos sanguíneos y también se modifican los mecanismos de control hormonales y renales; por tanto, es posible que en la población de los adultos mayores los valores normales de presión arterial sean discretamente más altos que en los jóvenes, por lo que con la edad se incrementa la incidencia de hipertensión arterial sistémica (Cruz-Aranda, 2019). Lamentablemente, la hipertensión es a menudo una enfermedad silenciosa que no suele causar síntomas en las personas sino hasta que provoca daño en varios órganos vitales, tales como pérdida de la visión (retinopatía), insuficiencia renal, cardiopatía hipertensiva y daño cerebral de la microcirculación (Jiménez, 2008). Por esos motivos se considera que al mantener cifras adecuadas de presión arterial se promueve un incremento en la sobrevida y en la calidad de vida, ya que, además, disminuye la aparición de otras complicaciones, como la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica (Martínez-Gallardo y otros, 2012).

La insuficiencia cardíaca es un síndrome, un conjunto de manifestaciones clínicas cuyo síntoma principal es la sensación de falta de aire (disnea), lo que indica que el corazón no está bombeando tanta sangre hacia el cuerpo como debería hacerlo. Esta deficiencia de flujo sanguíneo puede deberse a las alteraciones del llenado sanguíneo del corazón (falla diastólica), o bien por una deficiencia en el bombeo hacia la circulación del cuerpo (falla sistólica) por anomalías en su estructura o en su funcionamiento (Umaña-Giraldo, Jiménez-Salazar, Buitrago-Toro y Echeverry-Bolaños, 2018). La insuficiencia cardíaca es una enfermedad crónica asociada al envejecimiento que origina una disminución en la capacidad funcional y el deterioro de la calidad de vida (Díaz-Villanueva y otros, 2020), aunado a ser la causa de hasta el 24% de los motivos de ingreso hospitalario (Miró y otros, 2017; Llorens, 2015).

Una de las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca en el adulto mayor es la cardiopatía isquémica, también llamada infarto de miocardio cuando ocurre de manera aguda, una insuficiencia en la irrigación sanguínea del músculo del corazón; la causa más usual de la falla en la irrigación es la formación de placas de ateroma mencionadas anteriormente, que disminuyen el flujo sanguíneo hacia el tejido cardíaco. La formación de las placas de ateroma es un proceso crónico que se va formando en el transcurso de la vida con estilo inadecuado; es sorprendente para muchas personas que en la formación de las placas de ateroma haya solamente una pequeña contribución de la herencia genética. El síntoma clásico del infarto de miocardio es el dolor en el pecho, el cual ocurre durante los esfuerzos físicos o emociones intensas, originando una sensación de opresión en el pecho, asociada a falta de aire, mareo, náuseas o ganas de defecar; esta sintomatología cede con el reposo y los nitratos.

Sin embargo, en el adulto mayor es común que no se presente el dolor torácico opresivo clásico, debido a los cambios en la percepción del dolor por mayores niveles de opioides endógenos, aumento de la sensibilidad de los receptores de opioides, cambios en el funcionamiento del sistema autónomo y neuropatía sensitiva (Pineda-Isaza y Sánchez-Cano, 2017). Por el contrario, se manifiestan síntomas difíciles de diferenciar por lo que el paciente acude buscando atención médica por problemas gastrointestinales, ya que el dolor suele localizarse en el epigastrio, también conocido comúnmente como *boca del estómago*, en la parte superior y media del abdomen, justo por debajo del borde del esternón, y en vez de ser de carácter opresivo, puede ser urente, lo cual retrasa el diagnóstico hasta que se vuelve evidente la falta de respuesta al tratamiento de padecimientos de otra índole. Hay otro grupo de pacientes que, desafortunadamente, nunca presentan síntomas, a lo cual se le conoce como cardiopatía isquémica silente; en este caso, la oclusión de las arterias coronarias progresa tanto que, de manera súbita, el corazón deja de funcionar ante la falta constante de energía.

La enfermedad cerebrovascular (ECV) hace referencia a las alteraciones del cerebro debidas a cambios en el flujo sanguíneo cerebral, ya sea por oclusión (isquemia) o por sangrado (hemorragia); si bien, ambas causas son importantes, se da mayor énfasis en la enfermedad cerebrovascular isquémica, debido a su repercusión en el deterioro cognitivo, un padecimiento relevante en el adulto mayor. Hay una variedad amplia de manifestaciones causadas por la disminución del flujo sanguíneo cerebral; por un lado, están los eventos agudos, en los cuales los síntomas aparecen de forma súbita, presentándose con alteraciones de la movilidad corporal o facial o alteraciones del lenguaje y del comportamiento; en el otro lado, la enfermedad ocurre de manera progresiva, habitualmente terminando con demencia como manifestación clínica. En los eventos agudos, una porción de una arteria es ocluida por una placa de ateroma que se rompe o, menos frecuentemente, por un émbolo, liberado desde otra parte del árbol circulatorio, que obstruye la circulación, impidiendo el paso de la sangre con sus nutrientes y oxígeno a las neuronas, lo que pone en marcha mecanismos como depleción energética, producción de radicales libres, acumulación de calcio, desregulación y toxicidad por neurotransmisores, así como la activación del sistema inmune (Sotomayor-Sobrino, Ochoa-Aguilar,

Méndez-Cuesta y Gómez-Acevedo, 2016). Lo anterior hace que las neuronas dejen de funcionar, ya sea por muerte celular o porque entran en un estado de hibernación para disminuir sus necesidades metabólicas mientras se restablece el flujo sanguíneo (Ortiz-Prado, Banderas-León, Unigarro y Santillan, 2018).

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Los adultos mayores experimentan cambios cerebrales anatómicos y funcionales de manera natural y universal como resultado del envejecimiento, enfermedades e intervenciones médicas, ya sean quirúrgicas o farmacológicas (Goyal y otros, 2022). La aterosclerosis, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca han sido identificadas como las principales condiciones médicas que contribuyen a la perpetuación y agravamiento del deterioro cognitivo y la demencia (Yang y otros, 2022; Havakuk y otros, 2017). Las enfermedades neurológicas más relevantes en el adulto mayor comprenden el trastorno neurocognitivo, la enfermedad de Parkinson, la hipoacusia y el deterioro visual, siendo relevante el hecho de que, a su vez, estas últimas dos contribuyen a la aparición y persistencia de los trastornos neurocognitivos (Arriagada y Álvarez, 2022).

Trastornos neurocognitivos

Los trastornos neurocognitivos (TNC) se definen como el deterioro en uno o más de los dominios mentales superiores; cuando este deterioro no afecta la autonomía ni las actividades de la vida diaria de la persona se le refiere como deterioro cognitivo leve, o *menor*, y cuando interfiere con la autonomía del paciente se le conoce como deterioro cognitivo *mayor*, o demencia. Los dominios mentales superiores, o dominios cognitivos, son aquellas funciones del cerebro humano que incluyen la atención, la función ejecutiva, el aprendizaje, la memoria, el lenguaje, la cognición social, así como las funciones motora y perceptiva (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014). La demencia afecta a más de 50 millones de personas en el mundo y se estima que esta cantidad se duplique cada 20 años (Gómez-Virgilio, Reyes-Gutiérrez, Silva-Lucero, López-Toledo y Cárdenas-Aguayo, 2022). La prevalencia incrementa con la edad, de tal manera que podemos encontrarla en 3.2% de las personas de 65 a 74 años, en 9.9% de las personas de 75 a 84 años y en 29.3% en aquéllos con 85 o más años.

La identificación de los cambios en el organismo antes de que se manifieste clínicamente el deterioro cognitivo y la demencia ha sido posible mediante algunos avances tecnológicos, como la determinación de amiloide y proteína tau en sangre (Zetterberg, Wilson, Andreasson et al, 2013) o el depósito de amiloide en tejido cerebral demostrado por tomografía con emisión de positrones (PET) (Jack Jr, Wiste y Weigand, 2017). Estos avances diagnósticos han permitido estimar que las cifras de prevalencia e incidencia de deterioro cognitivo y demencia puedan ser mayores. Aunque el debate persiste sobre si la sola presencia de dichos marcadores es suficiente para realizar el diagnóstico o son necesarias las manifestaciones clínicas evidentes, por lo que aún habrá que esperar lo que la evidencia científica rigurosa sea capaz de demostrar para

complementar la estadística y tener un panorama más certero de esta afección.

Hay muchos factores de riesgo para la aparición de demencia. Algunos son modificables por el individuo solo o en conjunto con su médico pueden moderarlos o reducirlos. También existen factores de riesgo no modificables porque se encuentran determinados por la herencia y la biología y no se pueden cambiar. Dentro de los factores de riesgo modificables se encuentran la dieta inapropiada, la actividad física baja, la interacción social limitada y sin actividades recreativas, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Los factores de riesgo no modificables incluyen el género (mujer), la raza (negra e hispana) y algunos factores genéticos, como los involucrados en la apolipoproteína E (Arvanitakis, Shah y Bennet, 2019; Lozupone y Panza, 2024).

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia, pues representa el 60 a 70% de los casos, sin embargo, es frecuente que en un mismo individuo se encuentre más de una etiología de la demencia. La enfermedad cerebrovascular y las secuelas por lesiones cerebrales traumáticas también suelen encontrarse en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Otros tipos comunes de demencia son la frontotemporal y la demencia por cuerpos de Lewy. El principal rasgo de las enfermedades que ocasionan trastorno neurocognitivo es la pérdida gradual del funcionamiento de las neuronas, ya sea por depósito de materiales que impiden una adecuada transmisión de los impulsos dentro de la neurona o entre las neuronas (*sinapsis*), por presencia de placas seniles y por pérdida específica de neuronas y *sinapsis* neuronal (Estrada-Rodríguez y Zomosa-Signoret, 2017).

El síntoma más importante en el trastorno neurocognitivo es la pérdida de la memoria. El paciente o su familiar cercano comienzan a percibir cada vez más frecuente el hecho de que olvide cosas que habitualmente recordaría, tales como pagar servicios, eventos familiares recientes; también presenta dificultad al recordar palabras que comúnmente utiliza o hace cambios semánticos en las mismas, es decir, las utiliza en contextos diferentes del apropiado para cada una. Esta pérdida de la memoria va progresando con el paso de los años y la persona puede llegar a presentar olvidos graves, como su domicilio, cómo llegar a su casa, cómo utilizar los instrumentos de la cocina, etc., así como hablar menos e inclusive no iniciar conversaciones debido a la dificultad que esto le representa, hasta llegar al mutismo y la pérdida completa del lenguaje. Los síntomas varían también dependiendo de la etiología. La demencia frontotemporal ocasiona una pérdida progresiva de las neuronas, principalmente de los lóbulos frontal y temporales del cerebro, las cuales se encargan del pensamiento complejo, la conducta, la imaginación y del lenguaje, aunque igualmente participan en otros procesos de la memoria, emociones y reconocimiento de caras, por lo que el paciente suele tener cambios en su comportamiento, presentando desinhibición, pérdida de la motivación y empatía, conductas obsesivas, hiperoralidad y disfunción ejecutiva.

El diagnóstico del trastorno neurocognitivo depende de la valoración clínica mediante un interrogatorio acucioso, en presencia de un familiar o acompañante cercano al paciente, pues a menudo la persona no está consciente de su propia enfermedad (*anosognosia*) y la referencia objetiva de un observador es neces-

ria. Además, se realizan pruebas neurocognitivas estandarizadas para la demencia, como el mini mental test (*mini mental state exam*, MMSE) o la evaluación cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment, MoCA); así también, se evalúan otros síntomas, como la hipoacusia, deterioro visual, presencia de depresión, cambios de comportamiento y alucinaciones, entre otros (Van-Dyk, Towns y Tatarina, 2016). Es posible que el médico realice exámenes complementarios de laboratorio o imagenología cerebral para descartar otras causas y enfermedades subyacentes.

Una vez realizada una evaluación completa del paciente y del tratamiento específico de la demencia, se deben instaurar medidas no farmacológicas y farmacológicas, además de controlar las enfermedades concomitantes y tratar los síntomas psiquiátricos, en caso de estar presentes. Respecto al tratamiento no farmacológico, se han llevado a cabo estudios que demuestran que realizar actividades físicas y cognitivas de forma regular, aunado a una alimentación balanceada y apropiada, disminuyen la progresión del deterioro cognitivo. Sin embargo, estas intervenciones no son útiles para aquellos pacientes que ya se encuentran en fases más avanzadas de la enfermedad. Para la demencia moderada, existen fármacos que solamente ayudan a disminuir la velocidad de la progresión de la enfermedad; a pesar de la investigación ardua, aún no existe un medicamento o intervención que pueda revertir la demencia establecida. A la fecha, existen más de 100 sustancias químicas bajo investigación para mejorar el pronóstico de los pacientes con trastorno neurocognitivo (Arvanitakis, Shah y Bennet, 2019), desde los inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina, memantina, entre otros), hasta moléculas como flavonoides e incluso anticuerpos monoclonales (Zhang y Yan, 2023; Perneczky, Geert, Chan, Falkai y Basetti, 2023). Para el deterioro cognitivo leve, no existen fármacos que hayan demostrado beneficio clínico frente a los efectos secundarios que producen (Langa y Levine, 2014).

Es importante reconocer que la demencia *per se* no es una causa de muerte, sino que ésta incrementa la vulnerabilidad de las personas ante otras enfermedades (López y Kuller, 2019) y frente a otros procesos infecciosos, como las neumonías, que eventualmente resultarán en una falla orgánica. Además, en los casos de demencia avanzada, es común y humanitario tomar la decisión de no realizar tratamientos invasivos o intensos.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las enfermedades infecciosas más frecuentes en las personas mayores de 65 años son las neumonías, las cuales consisten en la proliferación microbiana e inflamación subsecuente de las vías aéreas inferiores, bronquios y alveólos, siendo más común la infección bacteriana, pero también puede ser de causa viral o fúngica. En el 2019 se reportaron casi 500 millones de infecciones de las vías respiratorias inferiores, siendo los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 70 años los grupos de población más afectados a nivel mundial, con una incidencia de 107 por cada 1,000 niños en el primer caso y 155 por cada 1,000 adultos en el segundo. La información muestra que la incidencia se modifica por el nivel socioeconómico y por la vacunación previa contra el neumococo; en el mismo año

se reportaron 2.5 millones de muertes por infecciones de las vías respiratorias inferiores, de los cuales, 1.3 millones correspondieron a adultos mayores de 70 años (Torres, Cilloniz, Niederman y Menendez, 2021).

El incremento en la incidencia de neumonías en el adulto mayor se ve influido por la presencia de otras enfermedades, como la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la desnutrición y la sarcopenia, entre otras. Asimismo, en el envejecimiento se observan cambios importantes en las vías respiratorias, como la dilatación de los espacios aéreos, el incremento del atrapamiento de aire, la disminución de la elasticidad y fuerza de la caja torácica y un menor aclaramiento mucociliar y del reflejo tusígeno (Sharma y Goodwin, 2006), junto con el envejecimiento de las células del epitelio respiratorio, las cuales conllevan a un estado proinflamatorio, al haber un imbalance en la secreción de proteínas que modulan el sistema inmunitario, llamadas citocinas y quimiocinas (Yanagi, Tsubouchi, Miura y Matsuo, 2017).

El diagnóstico y la terapia de las neumonías se suele dividir de acuerdo con el contexto en el cual se adquirió la infección. Las neumonías adquiridas en la comunidad y las neumonías relacionadas con la atención hospitalaria se separan de la neumonía por aspiración, dado que la aspiración de secreciones del estómago o cavidad oral hacia las vías respiratorias inferiores puede ocurrir tanto en el contexto comunitario como en el hospital. Las diferencias entre estas categorías consisten en dos aspectos fundamentales: los microorganismos involucrados son distintos y el estado clínico del paciente que la padece suele cambiar también, lo cual hace necesario el uso de antimicrobianos diferentes en cada caso, además de que es usual que la vía de administración y duración del tratamiento no sean las mismas.

Se han identificado diversos factores de riesgo para adquirir neumonía en la comunidad, especialmente se reconoce que influye la edad mayor de 60 años, enfermedades concomitantes como diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), desnutrición, inmunosupresión, tabaquismo, alcoholismo, hacinamiento, mala higiene dental y episodios previos de neumonía. Mientras que las neumonías por aspiración se relacionan con las alteraciones en el estado de alerta, la disminución del reflejo tusígeno y de la deglución; factores que suelen estar presentes en etapas avanzadas de la demencia.

Los síntomas clásicos o típicos de las neumonías incluyen tos con expectoración purulenta, fiebre, malestar general y sensación de falta de aire (disnea), no obstante, en el adulto mayor es común que el cuadro clínico suela ser inespecífico, observando de forma más o menos súbita, es decir, en un par de días se presenta un cambio en el comportamiento, disminución de la actividad, desorientación o descompensación de enfermedades previas, como descontrol glucémico en el caso de las personas con diabetes mellitus o mayor edema y disnea en los pacientes con insuficiencia cardiaca conocida (Henig y Kaye, 2017). El tratamiento de la neumonía puede ser en casa o en hospital, dependiendo del estado clínico del paciente, aunque, a pesar de los avances en las estrategias diagnósticas y terapéuticas, la mortalidad de las infecciones de las vías respiratorias inferiores ha disminuido muy poco a nivel global, por lo

que su detección y tratamiento oportuno sigue siendo el pilar más importante.

CÁNCER

El cáncer es una enfermedad en la cual hay un crecimiento descontrolado de las células de un tejido determinado –cualquier tejido–, con la capacidad de invadir otros órganos o tejidos y generar alteraciones en su funcionamiento. Otra denominación para los cánceres de cualquier región anatómica es la de tumor maligno, que hace referencia a un crecimiento anormal (tumor) y a su capacidad de invasión (malignidad); la existencia de un tumor maligno sugiere la existencia, a su vez, de tumores benignos, los cuales, a pesar de crecer de forma descontrolada, no suelen tener la capacidad de invadir otros tejidos. El cáncer se vincula estrechamente con el envejecimiento, ya que, de forma natural y *grosso modo*, se van alterando los mecanismos por los cuales las células se replican y también aquéllos que eliminan las células anormales. En México (2021), los tumores malignos fueron responsables por el 8% del total de los fallecimientos, siendo más frecuentes en los varones mayores de 60 años: en primer lugar, el cáncer de próstata; en segundo lugar, el cáncer de pulmón; en tercer lugar, el cáncer de colon; mientras que en las mujeres del mismo grupo de edad, en primer lugar, se reportó el cáncer de mama, seguido por el de hígado y vías biliares, y en tercer lugar, el cáncer de colon (INEGI, 2023b).

Aun cuando la cantidad de adultos mayores con cáncer crece de manera constante y en todo el mundo, existe poca información sobre cómo ofrecerles tratamiento de alta calidad, debido a que en los ensayos clínicos este grupo etario se encuentra subrepresentado, esto es, no suele incluirse en los estudios de investigación de terapias oncológicas, principalmente por la heterogeneidad del estado de salud de los individuos dentro de un mismo rango de edad y la dificultad en encontrar el equilibrio entre el riesgo del tratamiento y el beneficio neto que el paciente obtendría. Es importante recordar que el objetivo del tratamiento es mantener la calidad de vida de la persona, no solamente la cantidad de años por vivir (Hurria, Dale, Mooney y Rowland, 2014).

El ambiente social y la capacidad de acceso a los servicios de salud se vuelven aspectos centrales a tomar en cuenta ante el caso de un adulto mayor con enfermedad oncológica, en la cual el tratamiento con quimioterapia suele ocasionar múltiples efectos secundarios y los tratamientos quirúrgicos pueden llegar a ser extensos y requerir cuidados postoperatorios estrechos; además, es importante no perder de vista otros aspectos, tales como la nutrición durante estos periodos y la rehabilitación física y terapia ocupacional para lograr mantener la funcionalidad del adulto mayor como sea posible. Lo anterior supone un reto para los sistemas de salud, ya que requieren un trabajo interdisciplinario coordinado para garantizar la atención sanitaria oportuna, con una cobertura amplia y accesible para los adultos mayores (Verduzco-Aguirre, Navarrete-Reyes, Negrete-Najar y Soto-Pérez-de-Celis, 2020).

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la elevación de la glucosa en la sangre (hiperglucemia), asociada con una deficiencia de la producción o de la acción de la insulina. Sus complicaciones pueden ocurrir de forma aguda, como la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar y la hipoglucemia, o bien se pueden presentar de forma crónica, como en el daño a la retina (retinopatía diabética), riñón (nefropatía diabética), nervios (neuropatía diabética) y los vasos sanguíneos, los cuales conllevan a la aparición de pie diabético, entre otros.

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud realizada en el año 2022, en México, una de cada cinco personas padece DM (22.1%), la prevalencia en adultos mayores de 60 años se estima en 37%, mientras que para grupos de edad menores la diferencia en la prevalencia es notoria: sólo 6.1% en las personas de 20 a 39 años de edad y 22.5% en aquéllos de 40 a 59 años (Basto-Abreu et al, 2023). En el 2021, el 13% del total de las defunciones en México fueron por DM, con una proporción prácticamente igual entre hombres y mujeres (51% vs. 49%) y una tasa de defunción de 11 por cada 10 mil habitantes (INEGI, 2022b).

Los pacientes de edad avanzada con diabetes representan un reto diagnóstico y terapéutico para el médico, ya que presentan condiciones muy particulares que los adultos jóvenes no suelen tener, como mayor probabilidad de tener otras enfermedades de manera simultánea, uso de múltiples fármacos, mayor riesgo de hipoglucemia, problemas nutricionales, presencia de síndromes geriátricos como depresión, deterioro cognitivo, sarcopenia, dependencia funcional, aislamiento o abandono social; así como también es relevante el hecho de que la situación clínica y la red social de apoyo al adulto mayor suele ser muy diferente entre uno y otro, al igual que su estado funcional y la esperanza de vida (Gómez-Huelgas, Díez-Espino y Formiga, 2013).

Por lo tanto, el control de la diabetes mellitus en el adulto mayor debe ser enfocada con una visión holística de la persona, pues al elegir el o los fármacos para su tratamiento y establecer las metas de control se debe tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas, evitar hipoglucemias, el entorno social del paciente, su capacidad de acceso a los servicios de salud, las enfermedades concomitantes y la sobrevivencia e igualmente su dependencia o independencia para el autocuidado y para la administración de los medicamentos.

FACTOR ECONÓMICO–COSTO EN SALUD

El envejecimiento de la población puede considerarse un éxito de las políticas de salud pública y el desarrollo socioeconómico, pero también constituye un reto para la sociedad, que debe adaptarse a ello para mejorar al máximo la salud y la capacidad funcional de las personas mayores, así como su participación social y su seguridad (OMS, 2024; Instituto Nacional de las Mujeres, 2023).

COMPLEJIDAD DE LA ENFERMEDAD EN EL ADULTO MAYOR

En el adulto mayor es excepcional encontrar una sola enfermedad sin alguna otra condición física o psicosocial concomitante. La prevalencia de multicomorbilidad ha ido en aumento, es decir que dos o más enfermedades o condiciones crónicas se asocian en los adultos mayores, debido a cambios relacionados con la edad y los efectos acumulativos de las enfermedades cerebrovasculares y sus factores de riesgo, principalmente (Goyal y otros, 2022). También es frecuente que el adulto mayor tenga algún grado de deterioro cognitivo, limitación física, visual o auditiva, así como polifarmacia, definida como la prescripción simultánea de cuatro o más fármacos, con probable dependencia funcional y cambios en sus redes de apoyo. Todo este panorama debe ser tomado en cuenta en la toma de decisiones al tratar las enfermedades en el adulto mayor.

CONCLUSIONES

A las personas que sobrepasan los 110 años de vida se les denomina como “súper centenarios” y, si bien la palabra hace alusión sólo al hecho de sobrepasar el centenio, ¡vaya que ése es un súper poder! Muy pocas personas cuidan de su salud con tanta dedicación y paciencia como para vivir tantos años. El récord de la mujer más vieja de la historia se lo lleva la francesa Jeanne Louise Calment, quien vivió 122 años y 164 días, mientras que el hombre más viejo de la historia fue el japonés Jiremon Kimura, quien vivió 116 años y 54 días. Pero ¿para qué vivir tantos años? El propósito aún se desconoce, aunque ha sido motivo de discusión entre los filósofos durante milenios, pero se tiene la certeza de que alcanzar esa edad debería estar de la mano con la mayor integridad mental y física posible, así como una red social suficiente como para disfrutar la vida tanto como sea posible.

BIBLIOGRAFÍA

- Abizanda-Soler P, Paterna-Mellinas G, Martín-Sebastiá E, Casado-Mondragón L, López-Jiménez E, Martínez-Sánchez E: Aterosclerosis subclínica, un predictor de limitación funcional al año en ancianos con alto nivel funcional: estudio Albacete. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 45(3): 125-130, 2010.
- American Heart Association. Life's essential. Recuperado en agosto de 2023, de American Heart Association: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-lifestyle/lifes-essential-8>. 2023
- Arlington VA, Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez RE: Prevalencia de prediabetes y diabetes en México. *Ensanut 2022. Salud Pública Mex*, 65(1): S163-S168, 2023.
- Arriagada J, Álvarez R: Proteína tau como biomarcador en Alzheimer preclínico. *Ars Medica*, 47(2): 56-67, 2022.
- Arvanitakis Z, Shah R, Bennet D: Diagnosis and management of dementia: A review. *JAMA*, 322(16): 1589-1599, 2019.
- Asociación Americana de Psiquiatría: Trastornos neurocognitivos. En *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5*, pp. 319-358, 2014.

- Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M et al: Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut, 2022. *Salud Pública Méx*, 65: s163-s168, 2023.
- Cruz-Aranda J: Manejo de la hipertensión arterial en el adulto mayor. *Med Int Méx*, 34(4): 515-524, 2019.
- Díaz-Villanueva P, Salamanca J, Ariza-Solé A, Formiga F, Martín-Sánchez F, Bonanad-Lozano C: Impacto de la fragilidad y otros síndromes geriátricos en el manejo clínico y pronóstico del paciente anciano ambulatorio con insuficiencia cardiaca (FRAGIC). Estudio prospectivo y multicéntrico. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 55(1): 29-33, 2020.
- Estrada-Rodríguez A, Zomosa-Signoret V: Amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Educación Bioquímica*, 36(1): 2-11, 2017.
- Gómez-Huelgas R, Díez-Espino J, & Formiga FE: Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*, 140(3): 134.e1-134.e12, 2013.
- Gómez-Virgilio L, Reyes-Gutiérrez G, Silva-Lucero M, López-Toledo G, Cárdenas-Aguayo M: Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. *Gac Med Mex*, 158: 244-251, 2022.
- Goyal P, Kwak M, al Malouf C, Kumar M, Rohant N, Damluji A et al: Geriatric cardiology: Coming of age. *JACC Adv*, 100070, 2022.
- Grupo Banco Mundial: Esperanza de vida al nacer, total (años). Recuperado abril de 2023, de Banco Mundial: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.IN> (13 de abril de 2020).
- Havakuk O, King K, Grazette L, Yoon A, Fong M, Bregman N: Heart failure-induced brain injury. *JACC*, 69: 1609-16, 2017.
- Henig O, Kaye K: Bacterial pneumonia in older adults. *Infect Dis Clin N Am*, 31: 689-713, 2017.
- Hurria A, Dale W, Mooney M, Rowland J: Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *Journal of Clinical Oncology*, 32(24): 2587-2594, 2014.
- INEGI: Defunciones registradas 2021 (mortalidad general) - Microdatos. Ciudad de México: INEGI, 2022a. Obtenido de <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/#Microdatos>
- INEGI: Estadística a propósito del día mundial de la diabetes (14 de noviembre). Ciudad de México. INEGI, 2022b.
- INEGI: Esperanza de vida al nacimiento por entidad federativa según sexo, serie anual de 2010 a 2022. Recuperado el 5 de abril de 2023a: https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/?pxq=Mortalidad_Mortalidad_09_61312f04-e039-4659-8095-0ce2cd284415
- INEGI: Estadística a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero 2023b). Datos nacionales. Ciudad de México. INEGI.
- Instituto Nacional de las Mujeres: Situación de las personas adultas mayores en México (2 de abril de 2023). Obtenido de Centro de Documentación del Instituto Nacional de las Mujeres: http://cedoc.inmujeres.gob.mx/documentos_download/101243_1.pdf
- Jack Jr C, Wiste H, Weigand S: Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral beta-amyloidosis, tauopathy, and neurodegenera-

- tion in cognitively unimpaired individuals aged 50-95 years: A cross-sectional study. *Lancet Neurol*, 16: 435-444, 2017.
- Jiménez IAY: Deterioro cognitivo asociado a la leucoaraiosis: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev Neurol*, 47(10): 536-544, 2008. Obtenido de https://www.researchgate.net/profile/David-Brea/publication/23476544_Cognitive_impairment_associated_to_leukoaraiosis_Its_pathophysiology_clinical_manifestations_and_treatment/links/00b7d52d5b612b751d000000/Cognitive-impairment-associated-to-leukoaraiosis
- Jingyuan Y, Ulvi B: Vascular ageing: Mechanisms, risk factors, and treatment strategies. *Int J Mol Sci*, 24(12): 11538, 2023.
- Kim S, Chang Y, Cho J, Hong Y, Zhao D, Kang J, Jung H, Yun K, Guallar E, Ryu S, Shin H: Life's simple 7 cardiovascular health metrics and progression of coronary artery calcium in a low-risk population. A cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39: 826-833, 2019.
- Langa K, Levine D: The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA*, 32(23): 2551-2561, 2014.
- Lazzeroni D, Villatore A, Souryal G, Pill G, Peretto G: The aging heart: A molecular and clinical challenge. *Int J Mol Sci*, 23: 16033, 2022.
- Llorens PMPS: Characteristics and clinical course of patients with acute heart failure and the therapeutic measures applied in Spanish emergency departments: Based on the EAHFE registry (epidemiology of acute heart failure in emergency departments). *Emergencias*, 27(11): 11-22, 2015.
- López O, Kuller L: Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Geriatric Neurology*, 167: 139-148, 2019.
- Lozupone M, Panza F: Impact of apolipoprotein E isoforms on sporadic Alzheimer's disease: Beyond the role of amyloid. *Neural Regen Res*, 19(1): 80-83, 2024.
- Martínez-Gallardo R, Ferreira-Morong F, García-Pino G, Cerezo-Arias I, Hernández-Gallego R, Caravaca F: Insuficiencia cardíaca en la enfermedad renal crónica avanzada: relación con el acceso vascular. *Nefrología*: 206-212, 2012.
- Miró O, Levy P, Möckel M, Pang P, Lambrinou E, Bueno H, Harjola V: Disposition of emergency department patients diagnosed with acute heart failure: An international emergency medicine perspective. *European Journal of Emergency Medicine*, 24(1): 2-12, 2017.
- OMS: Envejecimiento y salud. Organización Mundial de la Salud, 2024.
- Ortiz-Prado E, Banderas-León A, Unigarro L, Santillan P: Oxigenación y flujo sanguíneo cerebral, revisión comprensiva de la literatura. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 27(1): 80-89, 2018.
- Pernecky R, Geert D, Chan A, Falkai P, Basetti C: Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 31(2): e16049, 2023.
- Pineda-Isaza A, Sánchez-Cano M: Síndrome coronario en el anciano: evaluación, diagnóstico y tratamiento. *Archivos de Medicina*, 17(1): 131-141, 2017.

- Ramos-Cordero P, Pinto-Fontanillo J: Las personas mayores y su salud: Situación actual. *Av. Odontostomatología*; 107-116, 2015.
- Rueda-Hernández LV: Esperanza de vida e inicio de la etapa de adulto mayor. *Salud Uninorte*, 38(1): 5-20, 2022.
- Shamah-Levy T et al: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública: 126-158, 2020.
- Sharma G, Goodwin J: Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*, 1(3): 253-260, 2006.
- Sotomayor-Sobrino M, Ochoa-Aguilar A, Méndez-Cuesta L, Gómez-Acevedo C: Neuroinmunología del ictus. *Sociedad Española de Neurología*, 34(5): 326-335, 2016.
- Torres A, Cilloniz C, Niederman N, Menendez R: Pneumonia. *Nature Reviews*, 7(25): 2021.
- Tsao C, Aday A, Almarzooq Z, Alonso A, Beaton A, Bittencourt M et al: Heart disease and stroke statistics-2022 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 145: e153-e639, 2022.
- Umaña-Giraldo H, Jiménez-Salazar S, Buitrago-Toro K, Echeverry-Bolaños M: Semiología y diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardiaca crónica. *Revista Médica de Risaralda*, 24(1): 2018.
- Van-Dyk K, Towns S, Tatarina O: Assessing fluctuating cognition in dementia diagnosis: Interrater reliability of the clinician assessment of fluctuation. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 31(2): 137-143, 2016.
- Verduzco-Aguirre H, Navarrete-Reyes A, Negrete-Najar J, Soto-Pérez-de-Celis E: Cáncer en el adulto mayor en Latinoamérica: cooperación interdisciplinaria entre oncología y geriatría. *Rev Salud Pública*, 22(3): 1-9, 2020.
- Wikipedia: Anexo: Las 100 personas más ancianas de todos los tiempos. Recuperado en abril de 2023, de Wikipedia La enciclopedia libre: https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Las_100_personas_más_ancianas_de_todos_los_tiempos
- Yanagi S, Tsubouchi H, Miura A, Matsuo A: The impacts of cellular senescence in elderly pneumonia and in age-related lung diseases that increase the risk of respiratory infections. *Int J Mol Sci*, 18: 503, 2017.
- Yang M, Sun D, Wang Y, Yan M, Zheng J, Ren J: Cognitive impairment in heart failure: Landscape challenges, and future directions. *Front Cardiovasc Med*, 8: 831734, 2022.
- Yazdanyar A, Newman A: The burden of cardiovascular disease in the elderly: Morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med*, 25: 563-577, 2009.
- Zetterberg H, Wilson D, Andreasson U et al: Plasma tau levels in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 5(9): 2013.
- Zhang Q, Yan Y: The role of natural flavonoids on neuroinflammation as a therapeutic target for Alzheimer's disease: A narrative review. *Neural Regen Res*, 18(12): 2582-2591, 2023.



ENVEJECIMIENTO Y DAÑO COGNITIVO

6

Dra. Elvia. E. Patricia Herrera Gutiérrez
Facultad de Medicina-UJED

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso multifactorial inevitable y extremadamente complejo, se caracteriza por la degeneración progresiva de los sistemas, órganos y tejidos. Está determinado en gran medida por la genética e influenciado por una amplia gama de factores ambientales, como la dieta, el ejercicio, la exposición a microorganismos, contaminantes y radiación ionizante. Esto explica por qué dos personas de la misma edad pueden diferir notablemente en términos de apariencia física y estado fisiológico. El género también desempeña un papel y, en la mayoría de los países desarrollados, las mujeres suelen sobrevivir a los hombres de 7-10 años. El envejecimiento puede ser considerado un proceso que inicia en el nacimiento, aunque también se puede entender su comienzo una vez culminado el proceso de óptima funcionalidad, secundado por el deterioro de la misma y su involución. En esta última acepción no se conoce ni podría generalizarse el momento a partir del cual dicha involución se inicia, y por ello es difícil determinar cuándo una persona se puede considerar vieja. Es muy común utilizar la edad cronológica para determinar si una persona es vieja o no; sin embargo, el envejecimiento humano es un proceso permanente en el que coexisten el hecho de declinar de las capacidades naturales aparecidas desde el nacimiento con el afianzamiento de adquisiciones, fruto de la experiencia personal. Es un proceso selectivo y diferencial desde el punto de vista psicológico y social, con una evolución individualizada y no generalizada. Por tanto, la edad únicamente constituye un referente, no una causa, así, no es generalizable el grado de involución de las personas asociado a una edad determinada (Garcés de los Fayos, 2002).

En general, se acepta que el proceso de envejecimiento fisiológicamente se ubica en tres grupos de cambios ocurridos con la edad avanzada. El primer grupo abarca modificaciones en los mecanismos homeostáticos celulares, por ejemplo, temperatura corporal, sangre y volumen de líquido extracelular; el segundo grupo está relacionado con una disminución de la masa orgánica; el tercer grupo, posiblemente el más importante en términos de su impacto, implica una disminución y pérdida de la reserva funcional de los

sistemas del cuerpo; la pérdida de estas reservas funcionales puede afectar la capacidad de un individuo para hacer frente a desafíos externos como cirugía o trauma. Mantener la función fisiológica (salud) en una población que envejece es de primordial importancia, no sólo para el bienestar del individuo, sino también desde una perspectiva social, pues ayuda a reducir la carga sobre los servicios y sistemas médicos. También se ha establecido que los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento normal se reflejan durante los períodos de inmovilidad, como el reposo prolongado en cama del hospital o después de una extremidad fracturada o una caída (Nigam, 2012).

Ampliando lo antes descrito, a nivel celular, casi todos los procesos pueden contribuir al deterioro fisiológico y a la acumulación progresiva de daños que, eventualmente, resultan en envejecimiento y muerte. En efecto, la inestabilidad del genoma, las mutaciones del ADN, los errores en la transcripción del ARN y la traducción de las proteínas, entre otros factores, pueden contribuir a la disfunción de los organelos y las células con el envejecimiento. De esta manera, se ha demostrado que varios genes cambian su presión con el envejecimiento. Aunque la regulación transcripcional desempeña un papel importante en el control de la expresión génica, múltiples factores (más allá de los factores de transcripción), incluidas las modificaciones epigenéticas y la tasa de degradación del ARNm, contribuyen a determinar la concentración de proteínas en la célula. Los procesos adicionales, como el empalme alternativo de pre-ARNm y las modificaciones postraduccionales (PTM), añaden más complejidad al proteoma del organismo. Los cambios en la expresión de proteínas y su actividad pueden alterar el estado metabólico de la célula. Por ende, una disminución gradual de todas las funciones citadas anteriormente puede contribuir al proceso de envejecimiento. La comprensión de los mecanismos del envejecimiento no es posible sin tener en cuenta todos los componentes del sistema biológico, las interacciones entre los componentes individuales y la jerarquía del sistema.

Los recientes avances en el desarrollo de secuenciación de alto rendimiento y diferentes tecnologías “ómicas” permiten un análisis cuantitativo de moléculas biológicas en múltiples niveles y cómo cambian con el envejecimiento, con alta especificidad y sensibilidad. A pesar de este progreso, la integración de datos de alto rendimiento sigue siendo un problema desafiante. Sin embargo, estos estudios revelaron cambios profundos en el transcriptoma que reflejan procesos degenerativos asociados a la edad, pero también podrían ser el resultado de la respuesta transcripcional o la adaptación al envejecimiento. Asimismo, el envejecimiento se acompaña de una mayor variación interindividual en la expresión génica que se atribuye a la variación estocástica o al ruido transcripcional. Además de los cambios en la expresión génica, el envejecimiento se caracteriza por la disminución sistémica de la fidelidad de la maquinaria transcripcional, lo que lleva a errores de transcripción y pérdida de la homeostasis de las proteínas. Debido a la imperfección inherente de los sistemas biológicos, se cometen inevitablemente numerosos errores de transcripción durante la síntesis y el procesamiento del ARNm. Los avances en los métodos “ómicos” han permitido estudios detallados de los cambios fisiológicos que

ocurren con el envejecimiento en diferentes especies, así como en diferentes tejidos y órganos (Lorusso, 2017).

Por lo antes expuesto, los adultos mayores experimentan una serie de cambios asociados al envejecimiento, los cuales determinan que su fisiología sea muy distinta a la de los sujetos en edad media de la vida. Esto debiera implicar ajustes específicos en su cuidado y supervisión de salud. El estudio de los cambios asociados con la edad es difícil de realizar por la alta frecuencia de comorbilidades y la gran variabilidad en cada individuo. No obstante, dada la gran importancia biomédica que implica el envejecimiento de la población en términos sociales y de gasto en salud, es fundamental impulsar la investigación para avanzar en la comprensión de los cambios asociados al envejecimiento, con miras a disponer de mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas para la población de adultos mayores (Salech, 2012).

ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

El envejecimiento del cerebro se produce por diversos cambios morfológicos, bioquímicos, metabólicos y circulatorios que se traducen en cambios funcionales, de cuyo alcance depende el desarrollo o no del deterioro cognitivo. La plasticidad y la redundancia de los distintos circuitos neuronales del cerebro hacen que, aun habiendo deterioro de este órgano a distintos niveles con el envejecimiento, esto no se traduzca en pérdida de las capacidades funcionales del cerebro. Sin embargo, cuando el daño supera los límites compensatorios, aparece el deterioro cognitivo asociado a la edad, que aumenta el riesgo de desarrollar diversas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. La herencia genética, junto con el estilo de vida, la alimentación, los factores ambientales, etc., pueden precipitar la aparición de estas enfermedades que cursan con deterioro cognitivo (Borrás Blasco y Viña Ribes, 2016).

En efecto, el cerebro es particularmente sensible a los efectos del envejecimiento, manifestados como cambios en su estructura y la función cognitiva (Anderton, 2002; Damoiseaux, 2017). Los cambios más comunes asociados con el envejecimiento son la atrofia cerebral (ejemplo, pérdida del volumen de materia gris y adelgazamiento cortical) (Fotinos et al, 2005; Storsve et al, 2014; Grajauskas et al, 2019), pérdida de volumen e integridad de la materia blanca y conectividad funcional anormal (Gunning-Dixon et al, 2009; Bennett y Madden, 2014; Fjell y Walhovd, 2010; Damoiseaux, 2017). Cuando son graves, estos cambios pueden ser considerados como signo de envejecimiento acelerado o de un proceso de enfermedad subyacente (Anderton, 2002). Las tecnologías de neuroimágenes, como la resonancia magnética, han hecho posible monitorear estos cambios *in vivo* (Wrigglesworth et al, 2021).

Respecto a los cambios antes descritos, es muy conocido que el volumen del cerebro y su peso disminuyen con la edad a un ritmo aproximado de 5% por década, después de los 40 años; además, la tasa de disminución puede aumentar de forma aguda después de los 70 años de edad (Peters, 2006). También se sabe que la pérdida de volumen se acompaña de una expansión del volumen ventricular y otros espacios del líquido cefalorraquídeo (Anderton, 2002).

En la materia gris, la atrofia cerebral ocurre mediante alteraciones relacionadas con un decremento en la complejidad de la arborización de las dendritas (Blinkouskaya y Weickenmeier, 2021). El acortamiento de las dendritas y la disminución de las espinas desencadenan una reducción progresiva de la densidad y de la transmisión sináptica, con importantes consecuencias en el deterioro cognitivo (Dickstein et al, 2007). Por el contrario, en la materia blanca, las características comunes de los cambios tisulares son: pérdida parcial de mielina, axones, células oligodendrogiales y gliosis astrocítica reactiva leve relacionada con lesiones de esta materia (Schmidt et al, 2011). Aunque los estudios de neuroimagen muestran una gran variabilidad de estos cambios y se han identificado ancianos sanos sin cambios macroscópicos significativos. Respecto al número de neuronas, en la mayoría de las regiones cerebrales permanece estable a lo largo de la vida. La neuroplasticidad (posibilidad de incrementar el árbol dendrítico, las espinas y los contactos sinápticos) no se pierde con el envejecimiento. Hace más de 30 años se identificó que la preservación del fenómeno de neuroplasticidad continuaba presente en la corteza del hipocampo de octogenarios y, sin embargo, desaparecía en ancianos con deterioro cognitivo (Salech et al, 2012; Fernández Viadero et al, 2017; Lee y Kim, 2022).

Una característica importante de la organización funcional del cerebro es la presencia de un conjunto de ejes de redes neuronales interconectadas y altamente funcionales, como la ínsula, la corteza cingulada anterior y posterior, la corteza frontal superior y la corteza prefrontal medial. Estos ejes son también la estructura de la base neurocognitiva de redes funcionales, tales como la red de modo por defecto, la red ejecutiva central y la red de prominencia, indispensables para las funciones cognitivas superiores. Las interrupciones relacionadas con la edad que aparecen en la conectividad entre estas zonas cerebrales producen efectos nocivos sobre la memoria episódica y las funciones ejecutivas en los adultos mayores, lo que subraya la importancia que esas redes de conectividad neural tienen en la comprensión del envejecimiento cerebral normal (Greengood y Parasuraman, 2010; Francheschini et al, 2020).

Durante la mayor parte de la vida adulta, la funcionalidad del cerebro es relativamente estable; sin embargo, después de cierta edad, que varía entre las personas, disminuyen las funciones cerebrales. En algunas personas, ciertas áreas del cerebro decrecen anualmente de tamaño hasta en un 1%, aunque no se produce pérdida de la funcionalidad. Por lo tanto, los cambios en la estructura cerebral relacionados con la edad no siempre ocasionan pérdida de la función del cerebro. No obstante, la disminución de la función cerebral producida por el envejecimiento puede ser el resultado de numerosos factores, como: cambios en los neurotransmisores, cambios en las células nerviosas, presencia de sustancias tóxicas que se acumulan en el cerebro con el tiempo y cambios heredados. Así, diferentes aspectos de la funcionalidad del cerebro pueden verse afectados en distintos momentos. Al respecto, la memoria a corto plazo y la capacidad de aprender cosas nuevas suelen verse afectadas de manera relativamente precoz; las habilidades verbales, incluido el vocabulario y el uso de las palabras, suelen empezar a declinar con el tiempo; el rendimiento intelectual, es decir, la capacidad de procesar información, con independencia de la rapidez con que se

haga, se mantiene siempre que no haya trastornos neurológicos o vasculares. Asimismo, el tiempo de reacción y el desempeño de tareas se hacen más lentos, dado que el cerebro procesa los impulsos nerviosos con mayor lentitud. Con todo, es difícil distinguir los efectos del envejecimiento natural sobre la funcionalidad cerebral de los efectos producidos por otros trastornos frecuentes en las personas mayores, como la depresión, el hipotiroidismo y los trastornos cerebrales degenerativos (Maiese, 2021).

En estudios neuropatológicos con poblaciones de ancianos sin diagnóstico de padecer enfermedad neurodegenerativa, aparecen depósitos proteicos anómalos relacionados con neurodegeneración. Estos acúmulos ocurren tanto en el compartimento intraneuronal o intraglial como extracelular (ovillos neurofibrilares, gránulos de lipofuscina, cuerpos de Marinesco y de Hirano, etc.). En efecto, a nivel molecular, a pesar de que la presencia de proteínas alteradas tau y beta-amiloide se emplea como biomarcador de enfermedad neurodegenerativa, los estudios *post mortem* muestran que estas proteínas anómalas son frecuentes en los cerebros de personas ancianas sin demencia. Se desconoce la causa de estas lesiones y si son realmente precursoras o iniciadoras de procesos de neurodegeneración y enfermedad o si simplemente son el resultado de un cerebro envejecido (Fernández Viadero et al, 2017).

CAMBIOS FUNCIONALES Y CONDUCTUALES EN EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento no necesariamente implica enfermedad, dependencia y falta de productividad, sin embargo, conforme se van añadiendo años a la vida, también se van incorporando en las personas diversas modificaciones, fruto del proceso natural de envejecimiento, que conllevan cambios en las estructuras internas y externas (Alonso y Moros, 2011). De esta manera, aparecen cambios: a) físicos y fisiológicos, b) psicológicos y cognitivos, c) psicomotores y d) socioafectivos y demográficos.

a) Cambios físicos y fisiológicos. Se produce un deterioro del sistema nervioso provocando lentitud de movimiento y pérdida de actos reflejos, aumenta la posibilidad de manifestar enfermedades que afectan los distintos sistemas del organismo, como son las cardiovasculares (infartos, AVC, arteriosclerosis, etc.), respiratorios (atrofia de mucosa que afecta a la nariz, faringe y laringe, disminuye la elasticidad pulmonar, aumentan las infecciones respiratorias graves como la neumonía, etc.), digestivos (disminución del sentido del gusto, del reflejo de tragar y de los movimientos automáticos que pasan a ser más lentos, etc.), músculo-esqueléticos (disminuye el tamaño y densidad de los huesos, las articulaciones reducen el rango de movimiento, a nivel muscular baja el tono y la capacidad elástica de las unidades músculo-tendinosas, etc.), el sistema inmunológico se debilita, se producen déficits sensoriales (de vista y oído) y del sistema urinario (los riñones reducen eficacia para eliminar los desechos y los medicamentos, así mismo, aumenta la posibilidad de incontinencia urinaria, etcétera).

b) Cambios psicológicos y cognitivos. La predisposición a la tristeza, la melancolía y a la depresión son también aspectos relacionados con la vejez, los cuales pueden deberse a aspectos físicos,

gracias a la pérdida de autonomía y/o a los aspectos sociales (jubilación, pérdida de seres queridos, miedo a la enfermedad y a la muerte, etc.) y, como consecuencia, se produce un mayor aislamiento social. Por otro lado, existen modificaciones en los procesos cognitivos, tales como la atención, la memoria, la percepción, la orientación, el tiempo de reacción (enlentecimiento de la actividad mental), aumentan los problemas de razonamiento y pueden llegar a producirse pérdidas de memoria y otras funciones cognitivas, debido a posibles patologías asociadas, como la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, etcétera (Henríquez y Núñez, 2005).

En este contexto, se ha reportado que el envejecimiento psicológico de un individuo es la consecuencia de la acción del tiempo percibido por él sobre su personalidad. Por eso hay personas mayores a las que el hecho de envejecer las motiva a descubrir nuevos roles en la vida o les impulsa a buscar nuevos medios para conservar su rol habitual y no perder su razón de estar en el mundo social que conocen. Sin embargo, otros tienen una actitud totalmente negativa que puede ser adoptada por los estereotipos negativos que existen hacia el proceso de envejecimiento en la sociedad, mantenidos incluso por ellos mismos. Estos fenómenos pueden dañar las capacidades adaptativas de las personas (incidiendo en su calidad de vida), las cuales están determinadas por su pasado y por sus capacidades de comunicación y de respuesta. Cabe señalar que, si bien, no se puede incidir sobre el pasado, sí es posible hacerlo sobre la capacidad de comunicación y de respuesta (Salgado y Cantera, 2002).

c) Cambios psicomotores. En el ser humano, se produce una retrogénesis psicomotora, es decir, el proceso por el cual la organización psicomotora ha sido desarrollada desde el nacimiento hasta la adultez en algún momento sufrirá una degeneración o desorganización vertical descendente, desde la praxia fina y habilidades perceptivo-motrices (estructuración espacial y temporal, lateralización, somatognosia, ritmo, etc.), al equilibrio y la tonicidad. Pueden aparecer síntomas de desestructuración en el esquema corporal y dificultades de reconocimiento del propio cuerpo, problemas de equilibrio y orientación, provocando una disminución de la capacidad de desplazamiento e involución de las cualidades físicas, coordinación, flexibilidad, fuerza, velocidad y resistencia (Alonso y Moros, 2011).

d) Cambios socioafectivos y demográficos. Hace décadas, los adultos mayores gozaban de una posición relevante en la sociedad, debido a que constituían una valorada fuente de sabiduría, sin embargo, la industrialización alteró este proceso, pasando a ser sujetos “pasivos” para la sociedad. En la actualidad, el 8% de la población mundial tiene más de 65 años y se espera que en 20 años este porcentaje aumente al 20%; muchas de estas personas incluso serán mayores de 80 años; por ejemplo, en Italia se proyecta más de un millón de personas sobre la edad de 90 años para el año 2024, y en China, en el 2050, se proyectan 330 millones de personas mayores de 65 años y 100 millones mayores de 80 años (Deiner y Silverstein, 2011). El incremento en la población adulta mayor se ha considerado un fenómeno global e, incluso, se menciona el «envejecimiento de la población mayor», esto es, no sólo serán más

ancianos, sino que aumentará sustancialmente el número de adultos mayores con una edad más avanzada (Berrío, 2012).

Nos encontramos, así, ante un proceso de envejecimiento de la población mundial, con un aumento progresivo de la esperanza de vida que, junto con la reducción de las tasas de natalidad, está provocando una alteración de las pirámides poblacionales y, por tanto, una clara influencia social y económica. Este efecto es especialmente relevante en la sociedad española, ya que la esperanza de vida ronda los 80 años, ocupando los primeros puestos a nivel mundial. Situación que desafía la capacidad de ésta para regenerarse y hace necesario proponer un reto de futuro para conseguir mayor longevidad con más salud y aumento de la calidad de vida de la población, logrando reducir los costes sanitarios y sociales (Parapar et al, 2011).

ENVEJECIMIENTO Y FUNCIÓN COGNITIVA

Los humanos presentan alteraciones cognitivas al envejecer que, si bien no alcanzan a producir los problemas asociados a una demencia, dificultan el funcionamiento de muchas actividades. Existe la duda sobre si los procesos degenerativos asociados a la edad pudiesen ser los mismos que se observan en la patología neurodegenerativa, aunque ocurran en menor grado. Esta distinción no es fácil, pero evidencias obtenidas en estudios con animales sugieren que la alteración cognitiva en el envejecimiento se debe a cambios funcionales y bioquímicos a nivel de ciertos circuitos neuronales, sin que se produzca una muerte neuronal significativa, siendo la edad el factor de riesgo más importante para las enfermedades neurodegenerativas (Rommy, 2005). Los cambios en el desempeño cognitivo asociados al envejecimiento se correlacionan con cambios morfológicos y funcionales en el sistema nervioso central (SNC) y son de gran relevancia biomédica, ya que, además de ser muy frecuentes, dependiendo de su magnitud, pueden ser determinantes importantes de discapacidad (Lee y Kim, 2022). El estudio de estos cambios no ha sido fácil, pues muchos de los estudios han incluido en sus series a pacientes con enfermedades neurodegenerativas o vasculares, lo que dificulta separar lo normal de lo patológico.

Con relación al envejecimiento, el cerebro humano disminuye progresivamente su masa a una tasa de aproximadamente un 5% de su peso por década, desde los 40 años de vida. Además, la tasa de disminución puede aumentar de manera aguda después de los 70 años de edad (Peters, 2006). Al respecto, un gran estudio transversal de 2,200 participantes de 34-97 años sugiere una pérdida del volumen lobar durante el envejecimiento. El volumen del lóbulo frontal disminuye alrededor de un 12% en toda la cohorte. Los lóbulos occipital y parietal no muestran cambios de volumen significativos relacionados con la edad (DeCarli et al, 2005). El contenido intracraneal se mantiene estable porque la disminución de masa cerebral se asocia a un aumento progresivo del volumen de líquido cefalorraquídeo (Anderton, 2002). En este contexto, las células del sistema nervioso central, al igual que otras células del organismo, presentan cambios en sus componentes relacionados con el envejecimiento, tales como aumento del estrés oxidativo y acumulación de daño en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La disfunción mitocondrial

parece desempeñar un rol muy importante en el envejecimiento cerebral, puesto que participa en la generación de especies reactivas del oxígeno, implicadas en el daño celular. En efecto, los niveles anormales de ROS y de iones de calcio inducen daño mitocondrial, afectando la función de estos organelos (Olmedillas et al, 2019; Lushchak, 2021). Específicamente, el daño mitocondrial altera el mantenimiento del ADN mitocondrial (mtDNA) y la producción de ATP, promoviendo la apoptosis (Ureshino et al, 2014). En esta línea, se sabe que la restricción calórica sin malnutrición, una intervención capaz de disminuir la producción mitocondrial de radicales libres, y el daño oxidativo en el tejido cerebral disminuyen la caída del rendimiento cognitivo asociado a la edad.

Durante los años cincuenta, se estableció el concepto erróneo de que el envejecimiento se asocia a una disminución importante y generalizada del número de neuronas corticales. Pero, datos más recientes, desarrollados con mejoras tecnológicas en el procesamiento e interpretación de imágenes, han establecido que la pérdida de neuronas asociada al envejecimiento es mínima y no generalizada (Morrison y Baxter, 2012). La pérdida neuronal se concentra en regiones bien delimitadas, como el área 8A de la corteza prefrontal dorsolateral, lo que se correlaciona con deterioro en la función ejecutiva. De manera similar, clásicamente se había descrito una disminución importante y generalizada de la longitud de las dendritas, de su arborización y del número de uniones sinápticas en múltiples nichos de la corteza cerebral. Sin embargo, actualmente se sabe que, en el envejecimiento normal, estos cambios no son generalizados, ocurren en regiones muy delimitadas y no todos apuntan hacia un deterioro de la morfología neuronal; de hecho, se ha demostrado que en algunas zonas del cerebro incluso hay un aumento de la arborización dendrítica en relación con la edad.

Respecto a la neurotransmisión, las vías dopaminérgicas del cerebro se relacionan con procesos cognitivos y comportamientos como la vigilia, la aversión, la memoria de trabajo (junto con la noradrenalina), la emoción y el estado de ánimo, la motivación, la función motora, el reforzamiento positivo, la recompensa, la excitación sexual y el periodo refractario (Schultz, 2007). Los cambios relacionados con la edad en el sistema dopaminérgico del cerebro incluyen disminución de: la síntesis de dopamina, la capacidad de unión a los receptores (afinidad) y los receptores. En efecto, con el envejecimiento normal, la tomografía por emisión de positrones del cerebro muestra que la síntesis de dopamina disminuye significativamente en el cuerpo estriado y la región paraestriada (Harada et al, 2002; Ota et al, 2006). Además, los receptores de dopamina D1, D2 y D3 también disminuyen. Se debe señalar que los niveles de dopamina bajan en un 10% por década, a partir de la edad adulta temprana y, de acuerdo con este cambio, reducen el rendimiento cognitivo y motor (Rieckmann et al, 2011). Este deterioro de la actividad dopaminérgica asociada a la edad ha hecho plantear que el cerebro estaría en un continuo preclínico de la enfermedad de Parkinson. Se han descrito también alteraciones en otras vías de neurotransmisión, como la colinérgica y la serotoninérgica, las que se han asociado a la patogenia de la enfermedad de Alzheimer y trastornos del ánimo, entre otros. Existen igualmente cambios en la expresión de genes y proteínas relevantes para la transmisión sináptica, como, por ejemplo, canales de calcio y receptores GABA,

lo que pudiera alterar el balance entre la neurotransmisión inhibitoria y estimuladora a favor de esta última, respecto a la edad. Este desbalance contribuiría a la mayor actividad neuronal observada en la corteza prefrontal, lo que podría generar daño por excitotoxicidad (Pauwels et al, 2018; Olmedillas Del Moral et al, 2019; Ethiraj et al, 2021).

Actualmente, se sabe que en el cerebro adulto de los humanos existe neurogénesis, la que se mantiene activa durante toda la vida. Estas nuevas neuronas se originan en dos nichos específicos: la región subventricular y el hipocampo, y han demostrado capacidad para insertarse en los circuitos ya existentes, siendo importantes en procesos como el aprendizaje y la memoria. Respecto a la edad y algunas enfermedades neurodegenerativas, existen alteraciones de la neurogénesis y su rol fisiopatológico en estos procesos es materia de estudio actual (Isaev et al, 2019).

El ejercicio físico aeróbico ha mostrado mejorar el rendimiento cognitivo en humanos. El beneficio cognitivo asociado al ejercicio físico puede ser explicado por muchos mecanismos, tales como aumento de la perfusión cerebral con estímulo de la angiogénesis, incremento de la neurogénesis, entre otros. Estudios con imágenes funcionales cerebrales han revelado que los cerebros de sujetos añosos muestran una activación menos coordinada y menos localizada, especialmente en respuesta a estímulos de función ejecutiva, particularmente en la corteza prefrontal. La pérdida de localización es llamativa, puesto que sujetos añosos con pérdida de localización tienen mejores rendimientos cognitivos que sus pares de edad que mantienen la alta localización observada en sujetos jóvenes.

De manera similar a los cambios en el número de neuronas y dendritas, los cambios en la función cognitiva asociados a la edad no son uniformes, siendo la memoria y la atención las esferas cognitivas más afectadas. Se describe un entecimiento generalizado en el procesamiento de la información y una disminución en la capacidad de cambiar o alternar el foco de atención. Estas capacidades muestran gran variabilidad entre los sujetos y se ha planteado que su disfunción pudiera ser parte del deterioro de otras esferas cognitivas como la memoria. La capacidad de retener información sin manipulación por períodos cortos de tiempo (memoria de corto plazo), en general, sólo muestra un mínimo deterioro con la edad. Sin embargo, hay una gran percepción de su deterioro, pues la memoria de trabajo (un constructo entre memoria de corto plazo, atención y concentración) se encuentra afectada, siendo difícil diferenciar si su compromiso es primario o tiene relación con el deterioro de alguno de sus componentes. Este deterioro en la manipulación de la memoria a corto plazo pudiera tener su origen en el deterioro de la función ejecutiva asociada al envejecimiento, y se ha planteado que la causa pudiera ser un sustrato anatómico en los cambios degenerativos y funcionales que presenta la corteza prefrontal. Respecto a la memoria de largo plazo, la memoria semántica (asociada al conocimiento) tiende a mantenerse conservada durante el envejecimiento, mientras que la memoria episódica (memoria a largo plazo asociada a lo vivido y su contexto) está disminuida. Si bien, hay evidencia de que los cambios cognitivos recién descritos pudieran tener un sustrato en el deterioro de la percepción del medio, secundario a la disminución de la capacidad

visual y auditiva que acompaña a la edad, la relación de causalidad entre estos dominios aún es materia de estudio y discusión.

ENVEJECIMIENTO COGNITIVO

El envejecimiento cognitivo es una clara demostración empírica de que el mecanismo fundamental para procesar información decae con la edad. El trabajo de Park et al (2002), con una muestra de 301 sujetos de 20 a 90 años, apunta a que se produce un claro declive sistemático en el rendimiento a lo largo del ciclo vital en: a) velocidad de procesamiento, b) memoria operativa, c) tarea de recuerdo libre y d) conocimiento de vocabulario. No obstante, hay que destacar que la evaluación de la última prueba (vocabulario) no manifiesta descenso significativo en relación con la edad. Aunque un aspecto en la hipótesis de la ralentización (disminución de la velocidad de una actividad o proceso) es que cuanto más complicadas sean las operaciones mentales para llevar a cabo una tarea, más probable es que los procesos empleados por las personas mayores para su realización sean distintos de los realizados por los más jóvenes, debido a la menor velocidad vinculada a la edad. Por todo ello, Park sostiene que las principales diferencias en el rendimiento entre adultos jóvenes y adultos mayores se producirán cuando las tareas sean más complejas. También para Salthouse (1984), con la edad se da un descenso generalizado en la velocidad de procesamiento con la que se llevan a cabo las operaciones mentales. Así, las pruebas de pares de dígitos, cadenas de letras o símbolos se miden mediante el número de comparaciones correctamente realizadas en un periodo fijo de tiempo, que va desde uno a tres minutos.

El segundo rasgo que se manifiesta a la baja en el envejecimiento cognitivo es el de la memoria operativa, interpretada como la cantidad de recursos disponibles en un momento determinado para procesar información, lo cual implica almacenamiento, recuperación y transformación de la información (Baddeley et al, 1986). Se podría interpretar, también, como algo platónico al señalar que es la totalidad de la energía disponible para llevar a cabo operaciones mentales, a la vez que se procesa la información. Por lo tanto, en la memoria operativa se trabaja, simultáneamente, en dos planos, al tener, por ejemplo, que procesar y almacenar en el caso de sumas sencillas. Otro ejemplo podría ser el de las personas mayores a la hora de responder a cuestionarios de distinta manera, dependiendo si estos cuestionarios se presentan por escrito (entonces, se ven todas las alternativas) o, por el contrario, se presentan las preguntas telefónicamente, es decir, auditivamente. En este ejemplo, el apoyo ambiental va a marcar la diferencia, pues el cuestionario escrito tiene mucho apoyo ambiental y ninguno el cuestionario telefónico.

Cuando las ganancias están íntimamente unidas a las pérdidas, aparece un fenómeno, que se podría etiquetar de compensación; en el campo biológico, se puede asistir a situaciones que reflejan esta realidad. Así, Buckner y colaboradores (1996) encontraron evidencias directas de que un paciente de 72 años que había sufrido un infarto cerebral mantenía el lenguaje, debido a la activación de un área cerebral fuera de la corteza prefrontal izquierda. En otras palabras, había logrado activar otra vía diferente que servía para compensar la lesionada.

La estrategia de la sigla SOC (selección, optimización y compensación), utilizada por las personas mayores, refleja, de forma adecuada, la “filosofía” del apartado de ganancias en función de pérdidas. Con frecuencia, los adultos y los mayores despliegan este tipo de estrategia como forma de compensar las pérdidas sufridas, por ejemplo, en rapidez. Baltes y Baltes (1990) denominaron esta estrategia de afrontamiento de las pérdidas como “optimización selectiva con compensación”. En otras palabras, es la capacidad de muchas personas de edad avanzada para actuar como cuando eran jóvenes (Baltes, 1987; Baltes y Baltes, 1990). Esta competencia adaptativa se puede encontrar tanto en laboratorio de investigación como en escenarios laborales o de ocio.

Se dan ganancias sustituyendo habilidades. En este sentido, es interesante comprobar que la actividad global no necesariamente declina con la edad. El trabajo de Salthouse (1984) nos presenta el caso de las mecanógrafas profesionales mayores que permanecen en activo y a quienes compara con otras más jóvenes. El mantenimiento de la actividad de las mecanógrafas mayores puede lograrse mediante las ganancias de mecanismos sustitutivos, lo cual supone una forma importante de compensación. En este caso, los mecanismos sustitutivos de compensación serían aumentar la amplitud óculo-manual; es decir, lo que hacían era procesar anticipadamente una mayor porción de texto que sus compañeras más jóvenes.

Resulta más que probable que el pensamiento formal no se encuentra nada más en las personas que hayan recibido este tipo de educación y no está tan extendido, como Piaget supuso. El período de los 15 y 20 años de edad marcaría el comienzo de la especialización profesional y, por consiguiente, de la construcción de un programa de vida que correspondiera a las aptitudes de cada persona. Se ha encontrado que cuando el razonamiento formal no se relaciona con los problemas diarios, es posible que los adultos no lo utilicen. Las tareas formales piagetianas miden el razonamiento abstracto en el campo de la ciencia, la lógica y las matemáticas, áreas que no son parte de la experiencia diaria del adulto medio. Tan es así que se ha encontrado, aunque el pensamiento formal disminuía entre los ancianos no científicos, el hecho de que los científicos mayores eran mejores que los científicos jóvenes en este tipo de razonamiento. Un experto en la pragmática de la vida tendría un conocimiento general acerca de la naturaleza de los hechos, las emociones, la vulnerabilidad y las necesidades del individuo, así como el control de los objetivos evolutivos a lo largo de toda la vida (Heckhausen y Baltes, 1991).

El caso de la inteligencia formal o inteligencia académica (subteoría componencial en terminología de Sternberg) que tiene su momento álgido en la etapa de formación educativa, es decir, la etapa de la educación secundaria y universidad, es un tipo de inteligencia que sirve para ordenar el mundo físico de la lógica aristotélica y se enfrenta a situaciones bien definidas. Otro tanto sucede con la inteligencia práctica o, incluso, la inteligencia creativa que asume el protagonismo en un momento diferente del ciclo vital, situado entre los 20 a 50 años, aproximadamente.

Finalmente son las inteligencias de tipo postformal, la sabiduría entre ellas, las que van a tener una alta presencia en las personas mayores. En este momento de nuestra vida se valora más la capacidad de saber afrontar los problemas, los dilemas y los conflictos de la vida diaria. Todas estas situaciones suelen tener un tipo de

formato mal definido; es decir, el problema no es sólo académico (bien definido), sino que viene acompañado de un contexto y de ingredientes emocionales en permanente interacción con otros personajes en la escena del conflicto, problema o dilema. Enfrentarnos a estas situaciones con las inteligencias formales o académicas con las que nos dotamos en la etapa de la juventud no resulta operativo; en cambio, hacerlo con las inteligencias interpersonales, postformales y de sabiduría con las que nos dotamos, con más frecuencia en las etapas de la madurez, sí resulta eficaz (Bravo, 2006).

CONTRIBUCIONES DE LOS PRIMATES NO HUMANOS A LA INVESTIGACIÓN SOBRE EL ENVEJECIMIENTO

Se ha reportado que los humanos y los primates no humanos superiores exhiben una esperanza de vida promedio inusualmente más larga en comparación con los mamíferos de masa corporal similar. Los estudios comparativos entre una amplia gama de organismos que incluyen primates no humanos contribuyen en gran medida a nuestra comprensión sobre los mecanismos básicos del envejecimiento. Sobre la base de su relación genética y fisiológica con los seres humanos, los primates no humanos son especialmente importantes para comprender mejor los procesos de envejecimiento exclusivos de los primates, así como para probar estrategias de intervención para mejorar el envejecimiento saludable y para tratar enfermedades y discapacidades en las personas mayores. Los macacos Rhesus y *Cynomolgus* son los monos más utilizados en los estudios sobre el envejecimiento. Uno de los temas prioritarios de investigación sobre el envejecimiento en estos primates involucra cambios neurológicos asociados con el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas. El efecto del envejecimiento en el SNC es un área de mucho interés en los seres humanos y, por lo tanto, contribuye al crecimiento de los estudios que examinan las similitudes con los primates no humanos. Al igual que en los seres humanos, hay evidencia de un aumento del estrés oxidativo en los macacos Rhesus envejecidos (Didier et al, 2016).

A medida que los primates no humanos envejecen, algunas poblaciones se ven más afectadas que otras, como los cambios en la densidad de la expresión de proteínas de unión al calcio en las neuronas. La reducción de la capacidad cognitiva en macacos envejecidos también se asoció con la ruptura de las vainas de mielina y la pérdida de axones. Además, se observó una organización reducida en la disposición neuronal en animales de mayor edad que se relacionó con la pérdida de volumen de sustancia blanca en áreas clave del cerebro, incluidos el lóbulo frontal y el cerebelo, posiblemente contribuyendo a una disminución del gradiente anterior a posterior en la integridad de la sustancia blanca y la pérdida de sinapsis y expresión de sinaptofisinas. El volumen cerebral total disminuye en todas las especies de primates durante el envejecimiento, pero ocurre proporcionalmente más tarde en los chimpancés que en los humanos. Los seres humanos de edad avanzada, sin embargo, tienen una mayor prevalencia de enfermedades neurodegenerativas que causan demencia, incluidas las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Una explicación es que la vida útil más larga en los humanos en comparación con los primates no humanos proporciona

tiempo para un mayor deterioro de la materia blanca antes de la muerte. Si bien todos los pacientes exhiben un grado de neurodegeneración progresiva relacionada con la edad, la drástica pérdida neuronal y el deterioro cognitivo clínicamente observado en la enfermedad de Alzheimer se consideran exclusivos de los humanos (Didier et al, 2016).

IMPACTO DE LAS PATOLOGÍAS SISTÉMICAS EN EL ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO

Numerosos cambios sistémicos que ocurren durante el envejecimiento potencialmente tienen impacto en el sistema nervioso. Algunos de ellos son la diabetes mellitus (la hiperglicemia se asocia a glicación de proteínas que alteran su función y a daño oxidativo), alteraciones endocrinas (cambios en el metabolismo celular, pérdida del efecto neurotrófico de varias hormonas), la hipertensión arterial (daño vascular y alteraciones de perfusión), etc. Aunque es muy difícil descartar completamente la participación de estas alteraciones en el envejecimiento del sistema nervioso, es importante analizar los cambios de este sistema en ausencia de entidades patológicas sistémicas que podrían explicarlos.

CAMBIOS NEUROPATOLÓGICOS DEGENERATIVOS EN EL ENVEJECIMIENTO NORMAL

El aumento de la expectativa de vida en los seres humanos ha revelado la aparición de déficits neurológicos y cambios degenerativos de lenta evolución con la edad. Estas alteraciones no corresponden a muerte neuronal, sino a cambios degenerativos de tipo funcional. Así, se observan modificaciones asociadas al envejecimiento que inciden en la regulación del calcio, el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, las que, a su vez, modifican la reactividad de la glía y la función neuronal. Los límites entre envejecimiento normal y patológico no están claramente diferenciados y parecen estar influenciados por innumerables factores biológicos, involucrando factores genéticos, pero también ambientales, como la dieta, drogas, historial de enfermedades o estado emocional de la persona (Rommy, 2005).

En este contexto, características anatomopatológicas como las observadas en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), particularmente los ovillos neurofibrilares, pueden encontrarse, aunque en menor grado, en el cerebro de ancianos sin déficit cognitivo. En cambio, la observación de placas amiloideas en regiones de la neocorteza es mucho menos frecuente y, en general, aunque su prevalencia aumenta en individuos muy añosos, su densidad se mantiene baja. Por supuesto, persiste la duda si se trata de individuos que se encontraban en estadios muy tempranos de un proceso neurodegenerativo en evolución, lo cual no sorprende si consideramos que el envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la EA.

Reactividad de la glía en el sistema nervioso de individuos seniles

El envejecimiento normal se acompaña del aumento de astrocitos y microglías activadas, así como de cambios neuronales. Se observa un aumento de los astrocitos que expresan GFAP (proteína fibrilar ácida glial, un marcador de activación) y S100B (proteína glial específica expresada principalmente por astrocitos), uno de los biomarcadores proteicos más estudiados de daño cerebral en la lesión cerebral traumática. El aumento de S100B podría indicar una respuesta de protección, dado que promueve la supervivencia neuronal y el crecimiento de neuritas. La presencia de microglía también se incrementa durante el envejecimiento, en especial microglías activadas, las que sobreexpresan interleucina y tienen características de células fagocíticas. Este incremento en la activación microglial se observa incluso en ausencia de otros cambios asociados al envejecimiento, sugiriendo que éstos serían primarios y no reactivos a otras alteraciones. Los cambios en el estado de activación de la glía son especialmente relevantes, dado que las glías son los principales efectores y moduladores de la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso. En ese sentido, los cambios en la reactividad glial podrían ser, en última instancia, los responsables de la potenciación en la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo que se observa en el sistema nervioso de individuos seniles.

La inflamación y su regulación por citocinas han sido asociadas a diversos aspectos del envejecimiento del sistema nervioso. Se ha documentado ampliamente el impacto de los mecanismos de inflamación en enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Sin embargo, no se puede confirmar que la inflamación efectivamente tenga un papel específico en el envejecimiento. Para entender su participación, tanto en el envejecimiento normal como en el patológico, se debe considerar que las reacciones inflamatorias no son necesariamente equivalentes; la microglía, responsable de la respuesta inmune innata en el sistema nervioso, puede ser estimulada a producir cantidades importantes de óxido nítrico (un mediador clásico de inflamación de vida media corta) sin hacerse citotóxica o viceversa.

Se plantea que, durante el envejecimiento, se establecería un mecanismo de retroalimentación positivo, de manera que las células previamente enfrentadas a un estímulo responderían de manera más robusta a un nuevo estímulo, potenciándose su efecto. Este aumento progresivo de la posibilidad de respuesta microglial incrementa la probabilidad de que se genere una respuesta inflamatoria. De hecho, con la edad, la microglía tiende a producir más citocinas después de una lesión. La inyección de lipopolisacáridos (LPS, una endotoxina bacteriana) produce una elevación más dramática de interleucina y factor de necrosis tumoral (TNF) en animales de mayor edad. La evidencia de cambios inflamatorios asociados a la edad es variable dependiendo si se evalúan los niveles de citocinas sistémicas (plasma) o en el sistema nervioso mismo.

Estrés oxidativo y envejecimiento

Como ya fue descrito en los Capítulos 3 y 4, el metabolismo energético intrínseco a la manutención del organismo y factores ambien-

tales (polución, tabaquismo) determinan la generación continua de radicales de oxígeno; estos radicales producen daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN, y las moléculas dañadas se acumulan durante el envejecimiento. El deterioro secundario al envejecimiento se observa más claramente en células postmitóticas, las cuales, al ser dañadas, no pueden ser reemplazadas por células nuevas, como es el caso de la neurona. Si bien no se ha podido demostrar con certeza cuál es el papel de este daño en la senescencia, el estrés oxidativo sería uno de los mecanismos posiblemente involucrados en las enfermedades neurodegenerativas (Shankar, 2010).

El sistema nervioso es especialmente susceptible a sufrir daño oxidativo debido a varios factores, entre los que se destacan su alto consumo de oxígeno, su dependencia en el metabolismo aeróbico de carbohidratos y su compleja composición de lípidos de membrana. Los radicales libres son generados en muchos sitios celulares, pero la cadena respiratoria mitocondrial es una de sus fuentes principales. Al respecto, los animales tendrían mecanismos reguladores activos durante el desarrollo que monitorizarían la actividad mitocondrial y, en respuesta, establecerían las tasas de respiración, comportamiento y envejecimiento que persisten durante la vida adulta. Aunque muchos de estos estudios han sido realizados en animales, los resultados son relevantes, pues nos sugieren que al menos algunas de las intervenciones dirigidas a disminuir los efectos del envejecimiento tendrán que plantearse en etapas tempranas y no durante la vida adulta del individuo.

Basada en los estudios que asocian el aumento del estrés oxidativo con el envejecimiento, se ha desarrollado una línea de investigación que propone una relación entre la disminución de la ingesta calórica y un incremento de la resistencia del sistema nervioso a sufrir las alteraciones neurodegenerativas del envejecimiento. El efecto neuroprotector dependería de la disminución en la generación de radicales de oxígeno y de un incremento en la producción de factores neurotróficos y proteínas chaperonas.

Regulación del calcio y expresión génica en el envejecimiento

Trabajos desarrollados en las últimas dos décadas sugieren que cambios discretos en la regulación del calcio podrían modular gradualmente el envejecimiento cerebral normal y, al mismo tiempo, aumentar su vulnerabilidad a enfermedades neurodegenerativas, como la EA en forma temprana, alterándose múltiples vías de señalización y afectando en forma adversa la fisiología celular y diversas funciones moleculares. Al respecto, en el cerebro de individuos envejecidos, se ha observado un aumento de la post-despolarización dependiente de calcio, aparentemente secundaria al aumento de canales de calcio voltaje-dependiente tipo-L, lo que se asocia en forma consistente a la alteración de la función neuronal y de los procesos cognitivos. Además, la célula aumenta las concentraciones de calcio en respuesta a un estímulo dado. El retículo endoplásmico parece desempeñar un papel importante en la regulación del calcio; de hecho, su capacidad de secuestrar calcio libre en las neuronas disminuye con la edad.

Otro organelo subcelular importante para la regulación del calcio es la mitocondria. Como resultado de las alteraciones en la homeostasis del calcio y, particularmente, durante períodos de actividad

neuronal intensa, el calcio se mantiene, ya sea más elevado o por más tiempo, pudiendo activar de manera excesiva una variedad de respuestas, como: la excitabilidad de membrana, reorganización del citoesqueleto y extensión de procesos neurales, plasticidad sináptica, adhesión celular, inflamación, regulación del ciclo celular, crecimiento y muerte celular. En los últimos años, se ha visto que estas respuestas son mediadas, al menos parcialmente, a través de la regulación de la expresión génica por la cascada de señalización del calcio.

Función sináptica y envejecimiento

En animales añosos, se ha observado la existencia de cambios funcionales y bioquímicos en circuitos neuronales, los que se asocian a cambios en la función sináptica; por ejemplo, una disminución de la activación sináptica en rebanadas de hipocampo y en la corteza prefrontal. En humanos, también se plantea una pérdida de sinapsis durante el envejecimiento, en ausencia de patología degenerativa, aunque siempre es difícil diferenciar la alteración leve estable del envejecimiento de los estadios tempranos pero progresivos de una patología neurodegenerativa. Los circuitos neuronales involucrados con las actividades cognitivas (corteza entorrinal e hipocampo) tienen poca redundancia; por ende, es pensable que los mismos circuitos hipocampales y neocorticales comprometidos en la EA sean los vulnerables al compromiso sináptico que determina las alteraciones cognitivas asociadas a la edad.

Estudios en rata y mono muestran que las funciones de memoria asociadas al lóbulo temporal medio declinan con la edad, pero no se manifiestan en todos los individuos; su reducción refleja la disminución de las densidades sinápticas. Estas alteraciones sinápticas se asocian, entre otros cambios, a la baja expresión de receptores de glutamato del tipo AMPA y NMDA (canales iónicos activados por ligando que regulan los iones sodio y potasio) y se relacionan fundamentalmente con dos procesos cognitivos: el aprendizaje y la memoria. Estos cambios sinápticos y dendríticos también son acompañados de la degeneración de axones mielínicos en las capas profundas de la corteza y en la sustancia blanca, lo que parece asociarse a déficit en pruebas visuales y de reconocimiento espacial en animales añosos. Los cambios ultraestructurales mielínicos indican que los déficits cognitivos asociados a la edad no se deben a la pérdida de neuronas, sino que podrían evolucionar a partir de la disrupción de la conectividad cortical.

Aunado a los defectos corticales, la edad también afecta los sistemas colinérgicos y monoaminérgicos que se proyectan desde la región frontal basal y mesencéfalo. Un dato importante es que los déficits en estos sistemas asociados a la edad parecen responder favorablemente a la administración de hormonas y neurotrofinas. Los circuitos hipocampales, los mismos que son dañados en la EA, son vulnerables a alteraciones sinápticas en el envejecimiento, por lo que es probable que haya déficit de memoria. Los cambios se observan en ausencia de pérdida neuronal en la corteza entorrinal, sugiriendo la existencia de alteraciones dendríticas manifestadas fundamentalmente como cambios funcionales de las sinapsis sin mayores cambios morfológicos. Así, el sustrato para el déficit funcional hipocampal sería fundamentalmente la alteración del perfil molecular de las sinapsis, en contraste con la pérdida de sinapsis; de

tal modo que las alteraciones sinápticas relacionadas a la edad pueden manifestarse estructuralmente (disminución de sinapsis) o a través de cambios sinápticos moleculares, pero sin muerte neuronal.

ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

Sin duda, a nivel mundial, el envejecimiento de la población representa uno de los cambios demográficos más acelerados y demandantes de acciones concretas en políticas públicas de salud que garanticen las condiciones óptimas para propiciar un envejecimiento saludable que conlleve el mejoramiento de la calidad de vida de esta población. Cuando se hace referencia al envejecimiento saludable, se deben considerar todos los aspectos que constituyen e influyen en este proceso, tanto aquéllos de índole biológica, física y emocional, como los relacionados con roles sociales (OMS, 2015).

El envejecimiento saludable busca fomentar y mantener las capacidades funcionales de la persona adulta mayor (PAM) que permitan el bienestar en la vejez (OPS y OMS, 2018). Desde esta perspectiva, la educación para la salud como herramienta de promoción de la salud contribuye a trabajar sobre este tema, debido a que toma en cuenta todas aquellas percepciones de las personas con respecto al proceso de envejecimiento para, conjuntamente, construir el conocimiento a partir de las experiencias, con lo cual se permite potenciar los factores protectores y minimizar los factores de riesgo en la población (Winslow, 1997).

En consonancia con lo anterior, una investigación realizada con un grupo de personas adultas mayores de la Clínica Integrada de Tibás en 2018 (Jiménez et al, 2020) aborda el fenómeno del envejecimiento y el posible deterioro cognitivo desde una perspectiva integral, que trasciende el modelo de atención tradicional e incorpora herramientas integrales individuales y colectivas, las cuales buscan el mantenimiento de la autonomía y la independencia en este grupo de personas. Esta investigación tuvo como objetivo fortalecer las capacidades cognitivas orientadas a un envejecimiento saludable, desde el enfoque de promoción de la salud y basado en los fundamentos de la Organización Mundial de la Salud. Al respecto, la OMS (2019, p. 1) define el envejecimiento saludable como: “el proceso de desarrollo y mantenimiento de la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez”. Aunado a esto, el Informe Mundial sobre Envejecimiento y la Salud de la OMS (2015) contextualiza el envejecimiento saludable como ese proceso de fomentar y mantener las capacidades funcionales para propiciar el bienestar en las personas adultas mayores. Asimismo, esta organización enfatiza cuatro esferas de acción prioritarias: 1) la adaptación de los sistemas de salud para la atención de esta población, 2) la creación de sistemas de cuidados a largo plazo, 3) el establecimiento de entornos amigables y 4) la mejora de la medición, monitoreo y comprensión.

Para lograr este tipo de envejecimiento, en las últimas décadas se ha considerado el tema de la estimulación cognitiva. Al respecto, Calero y Navarro (2006) evidenciaron en su estudio el efecto positivo que tiene en las personas adultas mayores el entrenamiento en el mantenimiento cognitivo, entendiendo este entrenamiento como la ejecución de ejercicios diseñados para estimular las

funciones cognitivas. El programa de trabajo se basó en el desarrollo de sesiones enfocadas en dominios como la atención, la orientación espacial y temporal, y la fluidez verbal. Bajo esta misma línea, Carballo-García y colaboradores (2013) detallaron los efectos de la terapia no farmacológica en el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo en dos grupos de estudio. Para esta investigación, se desarrolló un programa con ejercicios de estimulación cognitiva en función de las capacidades de cada grupo, dinámicas grupales para potenciar las habilidades sociales y mejorar la relación entre los participantes y, por último, sesiones de arteterapia. Los resultados obtenidos de este programa evidenciaron el fortalecimiento en aspectos cognitivos y emocionales. Los estudios anteriores y los de Martínez (2002), Sardinero (2010), Mata (2015), entre otros, señalaron la importancia de la estimulación cognitiva y los beneficios de ésta en las personas adultas mayores.

La estimulación cognitiva hace referencia a las actividades que se direccionan en fortalecer el rendimiento cognitivo general de las personas o alguno de sus procesos o componentes, como memoria, lenguaje, orientación, entre otros (Rodríguez Riaño y Basto Moreno, 2012). El envejecimiento de las personas va deteriorando sus capacidades cognitivas, lo que genera una condición de vulnerabilidad frente a múltiples patologías adquiridas o degenerativas (Rodríguez Riaño y Basto Moreno, 2012). Por lo tanto, la estimulación cognitiva se debe abordar desde el fortalecimiento de capacidades cognitivas que permitan una mayor adaptabilidad de las personas adultas mayores a su entorno; estas capacidades son aquellas “destrezas y procesos de la mente necesarios para realizar una tarea, además son las trabajadoras de la mente y facilitadoras del conocimiento al ser las responsables de adquirirlo y recuperarlo para utilizarlo posteriormente” (Reed, 2007, citado por Ramos, 2010).

Las capacidades cognitivas incluyen la memoria, el lenguaje, la atención-concentración, la función ejecutiva, la orientación y la capacidad visoespacial. La memoria, según Acosta et al (2012), se entiende como “la capacidad del sistema nervioso central para procesar, codificar, almacenar y poder evocar información en un tiempo ulterior”. Como otra capacidad cognitiva, el lenguaje es un tipo de comunicación que el individuo realiza de forma espontánea en diferentes situaciones de la cotidianidad, lo cual permite el reconocimiento de objetos, personas, contextos o situaciones (Jara, 2007). Además, la atención-concentración es la capacidad para prestar atención ante diversas situaciones; permite al individuo elaborar respuestas pensadas y apropiadas, según la circunstancia en la que se encuentre (Jara, 2007). Otra de las capacidades a tratar es la referente a la función ejecutiva que, según Calderón y colaboradores (2012), es un conjunto de procesos encargados de la generación, monitorización y control de la acción y el pensamiento. Aunado a ello, dichos procesos incluyen aspectos asociados a la planificación y ejecución de comportamientos complejos, procesos de memoria de trabajo y control inhibitorio. También se incluye la orientación como capacidad cognitiva, puesto que, como explica García Sevilla (2009), ésta permite tener presentes y saber utilizar los datos básicos de la realidad en la que se vive. Finalmente, se contempla la capacidad visoespacial que, según Merchán y Henao (2011), “consiste en una serie de habilidades utilizadas para entender con-

ceptos direccionales que organizan el espacio visual externo, las cuales llevan a comprender la diferencia entre arriba y abajo, atrás y adelante y derecho e izquierdo”. La estimulación de estas funciones cognitivas es parte del desarrollo de prácticas saludables y habilidades requeridas durante el envejecimiento activo.

Existe una amplia serie de habilidades para la vida, sin embargo, para efectos de este trabajo, sólo se consideraron el autoconocimiento, la comunicación asertiva, las relaciones interpersonales, la toma de decisiones, la solución de problemas y conflictos, el manejo de emociones y sentimientos, entre otras. Esto se encuentra estrechamente relacionado con las prácticas saludables, puesto que “permiten fomentar las habilidades y los conocimientos de las personas y poner en práctica iniciativas ambientales más amplias” (OMS, 2015). Además, la potenciación de estas prácticas conlleva el control de los factores de riesgo, así como el desarrollo y mejoramiento de los componentes protectores y el autocuidado. Con base en la práctica del autocuidado, se plantea una serie de recomendaciones en ciertas áreas que contribuyen o en las que se debe de trabajar para este autocuidado, como, por ejemplo, mejorar el rendimiento intelectual, estado psicoafectivo, actividades sociales, alimentación saludable, hábitos y capacidad saludables, ejercicio, dormir de forma saludable y prevención de caídas (Ministerio de Salud de Argentina, s.f.). Asimismo, se han identificado causantes de protección, como la alimentación saludable, la actividad física, la necesidad de valerse por sí mismos y de buscar cómo adquirir conocimientos y herramientas para el autocuidado. De igual forma, la población plantea una variedad de factores que pueden afectar su salud (factores de riesgo), tales como: sedentarismo y tener una mala alimentación.

Finalmente, desde el enfoque de promoción de la salud, se ha desarrollado un proceso educativo para propiciar el reforzamiento de las capacidades cognitivas y la adopción de prácticas saludables en el envejecimiento. Este proceso se caracteriza por implementar estrategias de este enfoque, como la participación social, mercadotecnia social en salud y educación para la salud. Así, para promover la adopción y el mantenimiento de prácticas saludables, se ha trabajado también sobre ciertas habilidades para la vida, como: autoconocimiento, comunicación asertiva, relaciones interpersonales, pensamiento crítico y manejo de emociones y sentimientos. Esto debido a que el proceso educativo busca propiciar el desarrollo personal y social del aprendizaje (Arias y Gutiérrez, 2020).

ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS

Se ha reportado que el envejecimiento no es una enfermedad, sin embargo, genera o comparte causas comunes con enfermedades relacionadas con la edad, como lo indican el incremento de enfermedades crónico-degenerativas y la mortalidad en esta etapa de la vida. También se ha descrito que el envejecimiento es un proceso fisiopatológico gradual e irreversible que se presenta con la disminución de las funciones celulares y tisulares, así como con el incremento significativo del riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, como las cardiovasculares, pulmonares, metabólicas,

del músculo esquelético y del sistema inmune (Krisiko y Radman, 2019; Guo et al, 2022).

Envejecimiento y alteraciones del sistema inmune

A medida que los seres humanos envejecen, la aparición de muchas enfermedades asociadas con este proceso se hace más evidente. La incidencia de infecciones, cánceres, enfermedades inflamatorias crónicas (como la aterosclerosis) y las enfermedades neurodegenerativas aumenta con la edad (Wick et al, 2000; Guo et al, 2022). Aunque aún no sabemos cuál es la causa exacta del envejecimiento, los cambios del sistema inmune desempeñan un papel importante tanto en el proceso de envejecimiento como en el aumento de enfermedades relacionadas con la edad (Meyer et al, 2005). El sistema inmunológico es un sistema interactivo complejo compuesto por muchos elementos diferentes que no están todos alterados de la misma manera y no contribuyen por igual al envejecimiento. Tal vez se debería conceptualizar la inmunosenescencia como la desregulación de un sistema en constante adaptación homeostática, cuyas funciones no están completamente definidas y, mucho menos, las vías que las unen (Pawelec, 2003). Además, a nivel de todo el organismo, muchos estudios han documentado cambios en la función endocrina y neural, cardiovascular y muscular, así como en la regulación del metabolismo de la glucosa (Kyriazis, 2005). Tales cambios fisiológicos también afectan al sistema inmunológico, aunque muy pocas investigaciones abordan estos problemas, especialmente en humanos.

Sin embargo, las consecuencias clínicas de la disminución de la respuesta inmune con el envejecimiento parecen bastante claras. Éstas son principalmente el aumento de la incidencia y la gravedad de las infecciones, los trastornos autoinmunes y, posiblemente, también los cánceres (Meyer et al, 2005). El sello distintivo de la inmunosenescencia es la gran disminución de la función de las células T con el envejecimiento (Vasto et al, 2006). También hay cambios en otras áreas del sistema inmune, pero son mucho menos marcados y, a menudo, pueden ser secundarios a cambios en las células T, no sólo las células B dependientes de células T, sino igualmente componentes innatos sensibles a la retroalimentación de las células T, especialmente las células presentadoras de antígeno (APC). Tales cambios relacionados con la edad de la respuesta inmune son multifactoriales.

Envejecimiento y enfermedades pulmonares

El envejecimiento pulmonar natural se asocia con cambios moleculares y fisiológicos que causan alteraciones en la función pulmonar, disminución de la remodelación y capacidad regenerativa de los pulmones. A medida que la población envejece, es esencial examinar cómo las alteraciones en la función celular y las interacciones de las células residentes pulmonares y las células inmunes sistémicas contribuyen a un mayor riesgo de susceptibilidad a la infección y el desarrollo de enfermedades crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar intersticial (Hill et al, 2020). Esto ocasiona dificultad para respirar y, por supuesto, repercute en la oxigenación de todo el organismo, principalmente a nivel

cerebral. Las células NK son linfocitos citotóxicos que, a través de su capacidad para reconocer y eliminar las células infectadas y/o dañadas del pulmón, desempeñan un papel importante en la inmunidad contra los agentes patógenos. Las células NK también funcionan en la resolución de la inflamación, así como en la eliminación de células senescentes o estresadas. Las citocinas, como la interleucina-2 y el interferón-gamma, activan las células NK en el sitio de la infección.

Debido a los cambios estructurales, funcionales y en las defensas antioxidantes de los pulmones envejecidos, estos órganos son más susceptibles a las lesiones inducidas por la exposición ambiental a xenobióticos. En efecto, el pulmón humano está constantemente expuesto a partículas oxidantes que inducen estrés, como el humo del cigarrillo, los aerosoles del aire, las partículas emitidas por la combustión del diésel y otras toxinas exógenas. Varias defensas antioxidantes están presentes en el pulmón para defenderse de los efectos nocivos del estrés oxidativo. El BAL, técnica diagnóstica utilizada para obtener muestras de células y fluidos del tracto respiratorio inferior, contiene antioxidantes (como superóxido dismutasa, catalasa, proteínas de unión a metales y surfactante) que minimizan la lesión oxidativa al epitelio respiratorio. La reducción asociada a la edad en los niveles y la composición de antioxidantes BAL puede ser la base de una mayor susceptibilidad de las personas mayores a la exposición de toxinas ambientales como el ozono, el humo del cigarrillo y las partículas suspendidas en el aire.

La EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica y heterogénea que se manifiesta clínicamente en las etapas tardías de la vida y puede conducir a una morbilidad significativa y muerte prematura. La EPOC es un trastorno común en los ancianos, siendo el tabaquismo el mayor factor de riesgo para su desarrollo en individuos genéticamente susceptibles. La EPOC representa una quinta parte de todas las hospitalizaciones en personas de 75 años o más y se asocia con una mayor prevalencia de afecciones comorbéticas, como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular, diabetes y cáncer; afecciones que pueden complicar el curso de la enfermedad.

Los cambios asociados con la edad en la estructura, función y control del sistema respiratorio pueden influir en gran medida en la susceptibilidad a la EPOC en las personas mayores. Curiosamente, muchos de los cambios anatómicos y fisiológicos observados en la EPOC, como la dilatación del espacio aéreo resultante de la pérdida de tejido de soporte sin destrucción de la pared alveolar, también se han descrito en los pulmones de edad similar de los no fumadores, lo que ilustra aún más que el proceso de envejecimiento es un factor contribuyente para la progresión de la enfermedad. Específicamente, el acortamiento de los telómeros, el aumento de la senescencia celular y el aumento del daño en el ADN se reproducen tanto en los pulmones envejecidos como en los de la EPOC. Con todo, en comparación con el envejecimiento de los pulmones, hay un aumento significativo en el colágeno, la fibronectina y la laminina, con fibras de colágeno más desorganizadas presentes en los pulmones con EPOC. En presencia de broncoconstricción crónica, los estímulos inflamatorios promueven el aumento de broncoconstricción y las adaptaciones mecánicas a largo plazo a través de la remodelación de la ECM de las vías respiratorias y el parénquima (Jung Cho y Stout-Delgado, 2020). Brevemente, la remodelación pulmonar se

caracteriza por la presencia de modificaciones estructurales de las vías respiratorias ocasionadas por el proceso inflamatorio crónico que favorece la aparición de: hipertrofia del músculo liso, aumento en el número de vasos sanguíneos, incremento de células caliciformes productoras de moco y la fibrosis de la zona subyacente a la membrana basal, debido al depósito de colágeno intersticial (Cornel, 2004; Huerta et al, 2009).

Envejecimiento, hormonas y receptores

El hipotálamo anterior produce varias hormonas como la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona liberadora de tiroides (TRH), la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y las hormonas inhibitorias dopamina y somatostatina. Esta última conduce a la inhibición de la producción pituitaria de somatotropina y también a la inhibición de la producción de hormonas gastrointestinales en el tracto gastrointestinal (Pop et al, 2018). La hipófisis anterior está conectada al hipotálamo con vasos sanguíneos y tras la estimulación produce sus hormonas. Después de la estimulación de GHRH, se secreta la hormona del crecimiento (GH); después de la estimulación por CRH, se produce la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); mientras que después de la estimulación de TRH, se secreta tirotropina (TSH), y después de la estimulación de GnRH, se producen folitropina (FSH) y lútopina (LH). La producción de tropinas por la hipófisis anterior regula la actividad de la glándula tiroides, la zona suprarrenal fasciculada (ZF) y, en menor medida, la zona suprarrenal reticular (ZR), así como la actividad gonadal (tanto testicular como ovárica) (Melmed, 2011; Pignatti et al, 2017). El hipotálamo tiene conexiones directas con la hipófisis posterior que secreta vasopresina, también llamada hormona antidiurética (ADH), y oxitocina. La oxitocina es necesaria para la regeneración y el mantenimiento de la homeostasis de la masa muscular. Como la oxitocina es un medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), potencialmente puede ofrecer una nueva forma de mantener la masa muscular durante el envejecimiento (Elabd et al, 2014).

Los niveles de triyodotironina libre (fT3) tienen una correlación negativa con la edad, sin embargo, la actividad de la TSH también disminuye con la edad (Strich et al, 2016; Surks et al, 2004). Además de estos cambios, la investigación ha encontrado una creciente prevalencia de complicaciones autoinmunes en la glándula tiroides que pueden influir en los niveles de hormonas tiroideas (Bremner et al, 2012; Chaker et al, 2016). Los cambios en la función del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT), con la edad, también pueden asociarse con diversas patologías, como enfermedades cardiovasculares (Biondi et al, 2015), demencia (Rieben et al, 2016) y disminución de la masa ósea (Segna et al, 2018). Se ha informado que el hipotiroidismo subclínico, es decir, niveles más altos de TSH, se correlaciona con una menor mortalidad en los ancianos (Atzmon et al, 2009; Selmer et al, 2014). Al respecto, la prevalencia de hipotiroidismo aumenta con la edad y el rango de referencia para TSH también incrementa de manera progresiva en la población adulta mayor (hipotiroidismo subclínico). Además, hay evidencia que indica la no asociación de las elevaciones menores

de TSH con efectos importantes como el deterioro en la calidad de vida, los síntomas, la cognición, los eventos cardiovasculares y la mortalidad en los adultos mayores (Leng y Razvi, 2019). Asimismo, debe señalarse que las concentraciones circulantes de TSH y tiroxina (T4) están muy reguladas. Cada individuo tiene puntos de ajuste para TSH y T4 libre determinados genéticamente y sujetos a la influencia ambiental y epigenética. En los adultos mayores sanos, la TSH aumenta con la edad sin la caída de la T4 libre, lo que indica una alteración en el punto de ajuste de TSH (Walsh, 2022).

A su vez, las glándulas suprarrenales son un par de glándulas endócrinas ubicadas en la parte superior de los riñones y constan de dos partes: corteza y médula. La médula suprarrenal produce las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. La secreción de adrenalina es una respuesta del cuerpo al estrés. La adrenalina aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la glucemia, lo que ayuda al cuerpo a responder a situaciones de emergencia. En los músculos esqueléticos, las catecolaminas inducen vasodilatación como parte de la preparación para la actividad motora. Desde la perspectiva del envejecimiento, es importante que la secreción de catecolaminas sea estimulada por factores estresantes físicos y otros factores como la hipoglucemia, las lesiones, los cambios emocionales resultantes del miedo, la ansiedad, la ira, la agresión y el dolor, con daño significativo en la conducta y en las interacciones con el entorno; por ende, se relaciona con daño cognitivo leve. La activación simpática aumenta con la edad en el corazón, los intestinos y el hígado. En los ancianos, las respuestas nerviosas simpáticas a los factores estresantes aumentan, mientras que, por el contrario, la secreción de adrenalina de las glándulas suprarrenales disminuye, tanto en reposo como en estrés (Esler et al, 2002).

En este contexto, la corteza suprarrenal produce tres tipos de hormonas: mineralocorticoides, glucocorticoides y los andrógenos. Estas hormonas tienen diferentes funciones en el organismo, como regular el equilibrio de electrolitos, el metabolismo de la glucosa, la respuesta al estrés y el desarrollo sexual (Russell y Lightman, 2019). El envejecimiento normal genera cambios sutiles en la secreción de ACTH; además, es notable el aumento de los niveles séricos de cortisol, sin cambios significativos en el patrón normal del ritmo circadiano. El exceso de glucocorticoides identificado en la población adulta mayor puede tener consecuencias serias en la integridad estructural y funcional de varias áreas del cerebro, como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, con el consiguiente deterioro en la memoria, la función cognitiva y los ciclos de sueño. Los niveles de glucocorticoides elevados crónicamente también afectan la respuesta normal al estrés, lo que daña la capacidad para recuperarse de los estímulos estresantes. Asimismo, el exceso de glucocorticoides se asocia con otros cambios relacionados con la edad, entre ellos, la pérdida de masa muscular, hipertensión, osteopenia, obesidad visceral y diabetes (Yiallouris et al, 2019).

La zona más interna de la corteza suprarrenal es la zona reticular (zr), la cual está presente sólo en algunos mamíferos, incluidos los humanos. El citocromo B5 (CYB5) se expresa ampliamente en la zr. Como resultado de la actividad de CYB5, la expresión de HSD3B2 se bloquea, mientras que las expresiones de SULT2A1 y AKR1C3 aumentan. La disminución de la producción de andrógenos

suprarrenales influye negativamente en la densidad ósea y la libido, así como en el sistema inmunológico y la capacidad de percepción (Dharia et al, 2005). La dehidroepiandrosterona (dhea) es una hormona esteroidea producida por las glándulas suprarrenales y es precursora de hormonas sexuales. La síntesis y el metabolismo de estas hormonas están influenciados por el músculo esquelético (Calderón, 2013; Sato y Lemitsu, 2018); a su vez, este músculo también es un blanco de las hormonas sexuales, ya que éstas pueden influir en la masa muscular, la fuerza y la función metabólica (Osuna, 2003). Los niveles máximos de dhea se alcanzan entre las edades de 20-30 años y luego disminuyen significativamente hasta la vejez en un 75 a 90%, causando tendencias similares para andrógenos y estrógenos en tejidos diana periféricos. Esto podría estar asociado con enfermedades patogénicas relacionadas con la edad, como la obesidad y la diabetes tipo 2 (DM2).

Finalmente, los receptores sigma-1 (σ 1R) son proteínas multifuncionales ubicadas en las membranas del retículo endoplásmico de las neuronas, aunque también se encuentran en otros órganos, como los riñones, pulmones y el hígado. En el SNC, participan en la modulación de la fisiología neuronal, plasticidad sináptica, así como en la memoria y el aprendizaje. Los receptores σ 1R pueden regular la actividad de varios canales iónicos, incluyendo los canales voltaje-dependientes, como Ca^{++} , Na^+ y K^+ , afectando, con ello, la excitabilidad neuronal y la actividad de las sinapsis. Los receptores σ 1R pueden unirse a una gama de compuestos farmacológicamente activos, entre ellos, antipsicóticos, opioides, antidepresivos, antihistamínicos, esteroides, bloqueadores de canales de calcio y compuestos adictivos. Los cambios en la función o expresión de los receptores σ 1R pueden participar en enfermedades neurológicas (como la enfermedad de Parkinson y la depresión) y, por ello, representan un blanco potencial para el tratamiento de alteraciones patológicas del SNC (Yang et al, 2019; Hill et al, 2020; Piechal et al, 2021).

ENVEJECIMIENTO Y DETERIORO COGNITIVO LEVE

Los cambios cognitivos, como un proceso normal del envejecimiento, han sido bien documentados en la literatura científica. Algunas habilidades cognitivas, como el vocabulario o lenguaje, son resistentes al envejecimiento del cerebro e incluso pueden mejorar con la edad. Otras habilidades como el razonamiento conceptual, la memoria y la velocidad del procesamiento disminuyen gradualmente con la edad. Existe una heterogeneidad significativa entre los adultos mayores en la velocidad de disminución de algunas habilidades, como la magnitud del razonamiento perceptivo y la velocidad de procesamiento (Harada et al, 2013).

La capacidad cognitiva se puede dividir en varios dominios específicos, entre ellos, la atención y la memoria. La memoria es un conjunto de procesos mentales de orden superior que incluyen la recolección, el almacenamiento y la recuperación de la información. La conceptualización de la memoria comprende la memoria declarativa (episódica y semántica) y la no declarativa. La memoria declarativa y la no declarativa son dos tipos principales de memoria. La memoria declarativa (explícita) es el recuerdo consciente

de hechos y eventos. Dos tipos de memoria declarativa son la memoria semántica y la memoria episódica. La memoria semántica implica un fondo de información, uso del lenguaje y conocimientos prácticos, por ejemplo, conocer el significado de las palabras. La memoria episódica (también conocida como memoria autobiográfica) es la memoria de experiencias personales que ocurren en un lugar y tiempo específicos; puede ser medida por la memoria de historias, listas de palabras o figuras. Aunque las disminuciones de las memorias semántica y episódica ocurren con el envejecimiento normal, el tiempo o momento de estas disminuciones es diferente. La memoria episódica disminuye a lo largo de la vida, mientras que la memoria tardía disminuye en la vida tardía.

A su vez, la memoria no declarativa (implícita) es otro tipo importante de memoria que está fuera de la conciencia de una persona. Un ejemplo de memoria implícita es recordar cómo cantar una canción familiar, ejemplo, “Feliz cumpleaños”. La memoria procedimental es un tipo de memoria no declarativa e involucra memoria para habilidades motoras y cognitivas; ejemplos, recordar cómo atarse un zapato y cómo conducir una bicicleta. A diferencia de la memoria declarativa, la memoria no declarativa permanece sin cambios a lo largo de la vida. En este contexto, la atención es la capacidad de generar, mantener y dirigir un estado de activación adecuado para el procesamiento correcto de la información. Es decir, la atención se refiere a la capacidad para concentrarse y centrarse en estímulos específicos; los circuitos de la atención están en la corteza cerebral de la zona frontal, en el área llamada prefrontal (Harada et al, 2013; Tirapu-Ustrárroz et al, 2011; Naveh-Benjamin y Cowan, 2023).

Dentro de la diversidad de patologías asociadas al envejecimiento, se encuentra el deterioro cognitivo leve (DCL), cuadro que se manifiesta como un conjunto de alteraciones en las funciones cognitivas básicas, esto es: orientación espacial, lenguaje, reconocimiento visual y un predominio de la reducción de la función mnémica; además, se suelen acompañar cambios conductuales (Barrera et al, 2010). Para algunos autores, el DCL es considerado un posible precursor de las demencias, colocándolo como una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia, más específicamente el Alzheimer (Donoso y Vásquez, 2002; Chen et al, 2023). Sin embargo, también ha sido descrito que un sujeto con síntomas compatibles con el deterioro cognitivo eventualmente podría avanzar hacia el desarrollo de algún tipo de demencia, permanecer estable e incluso, con la intervención adecuada, podría retomar su funcionamiento cognitivo normal (Forlenza et al, 2013).

Una de las primeras definiciones conceptuales de este cuadro surgió de la necesidad de interpretar un rango intermedio de los resultados obtenidos con la administración de la Escala de Deterioro Global de Flicker et al (1991). El deterioro cognitivo leve también ha sido descrito como un síndrome que puede presentar déficits cognitivos por sobre lo esperado a una cierta edad y en una determinada cultura (Petersen y Morris, 2005). La conceptualización del deterioro cognitivo como un estado transicional entre los procesos de cambios propios del envejecimiento y un estadio temprano de la demencia se ha transformado en un ámbito de interés para los investigadores básicos y clínicos (Pose y Mares, 2010; Forlenza et al, 2013), llevándolos a realizar estudios clínicos

y epidemiológicos de tipo longitudinal para monitorear el funcionamiento cognitivo de las personas de la tercera edad.

Estos estudios han encontrado que los sujetos con un mayor rendimiento cognitivo global, en las mediciones iniciales, tienen menor propensión a desarrollar demencia de tipo Alzheimer. En contraposición, en los sujetos de mayor edad que presentan un bajo rendimiento global en las mediciones iniciales aumenta el riesgo de desarrollar demencia de tipo Alzheimer (Rossini et al, 2007; Forlenza et al, 2013). El deterioro cognitivo comparte con la demencia factores de riesgo como la edad, el sexo, el nivel educativo, la carga genética y la presencia de trastornos depresivos (Campbell et al, 2013). Adicionalmente, dado que se sabe que por sobre los 60 años aumenta el riesgo de padecer DCL (López y Calero, 2009) y que las mujeres tienen un riesgo mayor de padecer demencia de tipo Alzheimer, toda investigación en este ámbito debe considerar (o controlar) estos factores de riesgo (Mackin et al, 2012; Sánchez y Torrellas, 2011).

Por otra parte, cabe señalar que los problemas de memoria no sólo responden al DCL, sino también suelen ser explicados por la ansiedad y la depresión (Donoso, 2007). En esta misma línea, en un estudio transversal realizado por Baquero y colaboradores (2004), se encontró que los síntomas psicológicos y conductuales que tienen mayor asociación con el DCL son depresión, irritabilidad, ansiedad, apatía y agitación. Diferentes investigaciones reportan la importancia de construir perfiles de ansiedad y depresión en sujetos de avanzada edad, para determinar su relación con los diferentes tipos de DCL (Andreescu et al, 2014; Sacuiu et al, 2015). La ansiedad y la depresión tienen una relación negativa con el bienestar, alterando las relaciones interpersonales y el apoyo social percibido del sujeto que las padece. Una investigación acerca del bienestar psicológico en adultos mayores reportó que el optimismo es un predictor del bienestar psicológico. Adicionalmente, la percepción del apoyo social actúa como mediador de la relación entre el optimismo y el bienestar subjetivo (Ferguson y Goodwin, 2010). Por otra parte, el optimismo ha sido identificado como moderador de la relación entre el estrés psicológico y la sintomatología depresiva (Marquez-González et al, 2009; Vera-Villarroel et al, 2012).

En la actualidad, no sólo se distinguen el DCL amnésico y el no amnésico, esto es, el predominio, o no, del deterioro en la función mnémica, sino que también se ha logrado establecer una diferenciación según el número de dominios afectados, es decir, habría sujetos con DCL unidominio, cualquiera que sea éste, y otros con DCL multidominio, donde existiría más de un dominio cognitivo deteriorado. Estas clasificaciones buscan facilitar mayor especificidad en la detección y diagnóstico del DCL. Con este propósito, en la Universidad Estatal de Washington (USA) se estudió con tecnologías no intrusivas la ejecución de tareas de la vida cotidiana en sujetos cognitivamente sanos y sujetos con DCL unidominio y multidominio. Los resultados indicaron que, en ambientes naturales, los participantes con DCL multidominio tienen mayores dificultades para completar con precisión las tareas solicitadas que los sujetos con DCL de un solo dominio, cuyo rendimiento resultó bastante similar al de los adultos mayores sin compromiso cognitivo (Seelye et al, 2013).

Diversas investigaciones, orientadas a identificar los síntomas o principales cambios que se generan a nivel cognitivo en sujetos con DCL, han encontrado que la alteración a nivel mnémico es el principal indicador de disfunción. Petersen y Morris (2005) establecieron dos tipos de DCL: uno de tipo amnésico y otro de tipo no amnésico, categorización independiente de la cantidad de dominios cognitivos afectados por la enfermedad; esto es, uni o multidominio. Así, se ha encontrado que las personas con DCL presentan dificultades para realizar exitosamente actividades instrumentales de la vida cotidiana, es decir, tareas con cierta complejidad cognitiva, como, por ejemplo, cocinar, regular sus finanzas o manejar su medicación (Farias et al, 2006; Seelye et al, 2013). En concreto, la evidencia de disfunción cognitiva estará dada, en primera instancia, por el tipo de DCL; sin embargo, existe un alto grado de acuerdo en que las principales funciones cognitivas que se alteran son: la memoria episódica, la cual se ha relacionado con la fase prodrómica de la demencia de tipo Alzheimer y con el DCL de tipo amnésico, según la clasificación de Petersen. Este tipo de memoria forma parte de la clasificación clásica que realizaron Tulving y Schacter (1990) bajo los criterios de: áreas cerebrales involucradas, tipo de información procesada y los principios de sus operaciones, en su definición. Estos autores postulan que la memoria episódica correspondería a la recolección consciente que un sujeto realiza de su pasado personal (Tulving y Schacter, 1990; Cansino et al, 2018).

Es necesario enfatizar la atención a la demencia en el contexto psicogerontológico. Como ya fue descrito, la demencia es un síndrome de naturaleza crónica o progresiva, caracterizado por el deterioro adquirido de las funciones cognitivas que incluyen la memoria, el pensamiento, la orientación, el cálculo, la capacidad de aprendizaje y el lenguaje, por lo que es lo suficientemente grave para interferir en las actividades de la vida diaria de quien lo padece. En México, se creó en el año 2014 el Plan de Acción de Alzheimer y otras demencias, cuyo objetivo es proponer acciones que favorezcan la atención, tratamiento, seguimiento e investigación de las demencias. Datos presentados por el grupo de investigación de Sosa y Acosta (2012) revelan que en México, para el año 2050, el número de afectados con la enfermedad será de 3.5 millones, por lo que tendrá un impacto grave en el sistema económico, social y de salud del país. Cifras internacionales estiman que entre el 5 y el 10% de las personas adultas mayores padecen algún tipo de demencia. En la actualidad, la demencia se manifiesta como una problemática que involucra al enfermo, la familia, los cuidadores y las políticas públicas, pues representa un impacto, no sólo de índole biológica, sino psicosocial, en la que se deben proponer alternativas para su atención, monitoreo y seguimiento de nuevos casos.

Actualmente, existen identificados factores de riesgo que predisponen al individuo a padecer demencia. Al respecto, los diferentes tipos de demencia se asocian a una serie de hábitos y causantes medioambientales, en los que destacan: género, edad, alteraciones del genoma, ambiente, toxicidad y factores psicosociales. Para afrontar las manifestaciones cognitivas y conductuales de la tercera edad desde un abordaje preventivo, en México se elaboró el proyecto envejecimiento activo y estimulación cognitiva: una nueva visión de la vejez, en la que Castilla (2014) menciona que se pretende crear conciencia en la población sobre la importancia

de las personas de la tercera edad, sus roles, alcances y contribuciones. La estimulación cognitiva es definida como el conjunto de técnicas y estrategias que optimizan la eficacia del funcionamiento de las capacidades y funciones cognitivas (percepción, atención, razonamiento, abstracción, memoria, lenguaje, orientación y praxis) mediante una serie de actividades concretas que se planean y estructuran en lo que se denominan programas de estimulación (Sanjuán et al, 2020).

La estimulación cognitiva se centra en la rehabilitación como proceso a través del cual las personas que están discapacitadas, debido a una enfermedad degenerativa o lesión, trabajan junto a profesionales, familia y miembros de una amplia comunidad para alcanzar el estado máximo de bienestar físico, psicológico, social y vocacional posible. Por lo que se propone alcanzar una mejoría a nivel emocional, ya que se entrena a las personas para reutilizar habilidades instauradas (tanto mentales como sociales) ya olvidadas y ejercitar la utilización de recursos externos para mantener durante más tiempo las habilidades conservadas y retrasar su pérdida definitiva (Apóstolo et al, 2019).

El psicogerontólogo es el profesional de la salud capacitado en el conocimiento del proceso de envejecimiento y la atención de la salud mental en la vejez, con fines de promoción de la salud, atención centrada en la persona y en la rehabilitación de funciones cognitivas y afectivas. Se deben implementar estrategias grupales y focales que incluyan el trabajo con el paciente, la familia y los cuidadores. La finalidad es coadyuvar, mediante la intervención psicogerontológica, en la calidad de vida de la población afectada, como la demencia y sus implicaciones (Muñoz, 2018).

Es bien sabido que el envejecimiento se asocia con una sensibilidad reducida en la audición, la visión, el gusto, el olfato, la propiocepción, la función vestibular y el tacto. Para todas estas modalidades, la disminución de las funciones sensoriales se observa típicamente a partir de los 60 años. Sin embargo, el deterioro sensorial no es general en todas sus modalidades y puede afectar a una de ellas sin afectar a otras (Cavazzana et al, 2018). Entre los sentidos, el envejecimiento del sistema táctil es uno de los menos estudiados, particularmente en lo que respecta a los aspectos sociales y emocionales del tacto. El deterioro táctil puede tener un profundo impacto en la calidad de vida, pues el tacto es determinante, no sólo para manipular objetos y detectar estímulos, sino que el tacto interpersonal también es crucial para fortalecer los vínculos y comunicar emociones (McIntyre, 2021).

El envejecimiento normal suele implicar un deterioro cognitivo progresivo asociado a la edad, en el que las dificultades cognitivas más comunes afectan la memoria, la capacidad de aprendizaje, el rendimiento motor y las funciones ejecutivas, así también, influye en un enlentecimiento generalizado en el procesamiento de la información. Ahora bien, ¿qué entendemos por deterioro cognitivo? En la literatura existente, se encuentran diversos términos relacionados con pérdidas leves de memoria asociadas a la edad. De esta manera, el trastorno cognitivo leve 1, el deterioro cognitivo leve 2 y el trastorno neurocognitivo leve (DSM-IV) tienen en su origen un mecanismo patológico subyacente. La demencia sería la condición más incapacitante dentro del continuo de dificultades cognitivas y funcionales que aparecen durante la vejez.

En la actualidad, el creciente número de ancianos hace que el estudio del deterioro cognitivo leve o moderado y de sus predictores se torne fundamental, ya que, además de implicar consecuencias adversas, existe el riesgo de evolucionar hacia la demencia. Aunque es difícil hacer una predicción precisa, algunos estudios establecen un porcentaje de conversión anual de entre 4 y 25%. Sea cual fuere la tasa de conversión anual, varios autores han intentado sistematizar los factores que la determinan, encontrando que la capacidad de orientación, la praxia construccional, la facilidad para el recuerdo de las instrucciones en las pruebas cognitivas utilizadas y la capacidad para llevar a cabo diversas actividades de la vida diaria (vivir solo, manejar la economía doméstica y responsabilizarse de la toma de medicación) predecían la evolución de los sujetos. Se han identificado muchos factores predictores del deterioro cognitivo y del inicio de la demencia, entre ellos se citan: la edad, el sexo, el nivel educativo, la historia familiar de demencia, ser portador del alelo *e4* de la apolipoproteína E, las dificultades en la memoria, los problemas con la marcha o el volumen del hipocampo. Desde los inicios de la gerontología, se ha planteado que diversas condiciones neurobiológicas se encuentran en la base del cambio cognitivo producido en el final de la vida. Al respecto, se han vinculado con el deterioro cognitivo en la vejez los siguientes predictores: capacidad pulmonar disminuida, tensión arterial elevada, alteraciones de los procesos sensoriales y debilidad en las extremidades inferiores. Además, el incremento de la esperanza de vida en los últimos años, con el consiguiente envejecimiento de la población, ha supuesto un aumento de la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo (López y Calero, 2009).

El deterioro cognitivo leve es un estado en el cual las personas presentan problemas mayores de memoria a los esperados durante el envejecimiento, no afecta el desarrollo de actividades de la vida diaria, pero no es el caso de las demencias, síndrome de naturaleza crónica o progresiva, causado por una variedad de enfermedades cerebrales que afectan la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la habilidad de realizar actividades de la vida diaria. Las terapias de estimulación cognitiva han mostrado generalmente resultados positivos en los estudios y metaanálisis realizados, con una mejoría en la función cognitiva y en otros factores, como calidad de vida e interacción social. La evidencia científica de distintos programas de intervención realizados a nivel nacional e internacional permite conocer su efectividad en la población estudiada, lo cual podría representar un precedente para el desarrollo de futuras estrategias en pro de la prevención del deterioro cognitivo o demencias en etapa inicial.

Intervenciones de prevención del DCL y las demencias

Las intervenciones cognitivas han demostrado ser efectivas para mantener y/o mejorar el funcionamiento cognitivo en los adultos mayores, independientemente de su estado cognitivo inicial. Aun así, son pocos los estudios que siguen estos resultados para ver si se mantienen a largo plazo y si hay transferencia a otras habilidades de la vida cotidiana. Cabe señalar que se han identificado variaciones en el nivel cognitivo de los adultos mayores, relacionadas

con diferencias sociodemográficas. Por ello, es importante diseñar programas de intervención cognitiva que cumplan con criterios de efectividad para maximizar sus efectos positivos cuando se trabaja con poblaciones de adultos mayores (Sanjuán et al, 2020). Se han reportado intervenciones de prevención primaria y secundaria en personas mayores con envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y etapa inicial de demencias. Estos estudios utilizaron diferentes metodologías y fueron realizados en varios países del mundo en personas mayores, con y sin institucionalización. De las investigaciones con sujetos de estudio sin institucionalización se puede señalar el trabajo realizado en Pontevedra, España: “Mejoras cognitivas y perceptivo-motrices en personas mayores participantes en un programa de estimulación integral cognitivo motriz” (Rey y Canales, 2012, p. 3, citados en Ayala San Martin, 2020).

TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS, AFECTIVOS Y DEL SUEÑO EN LOS ADULTOS MAYORES

Los problemas de salud mental son frecuentes en la población adulta mayor (AM): más de un 20% de este grupo etario puede padecerlos con variados grados de severidad, de acuerdo con numerosos estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial. Debe, pues, prestárseles tanta o más importancia que a problemas de salud física, ya que pueden exacerbar sus manifestaciones (en particular las de enfermedades crónicas) e incrementar la dependencia funcional y el mayor uso de los recursos sanitarios. Por otro lado, los problemas de salud mental muchas veces pasan desapercibidos, no son diagnosticados o son subtratados, por ello, la capacitación de los profesionales en esta área es indispensable para un manejo oportuno y eficiente. Es necesario, además, contar con políticas, estrategias y servicios especializados en salud mental para este grupo etario, de modo tal que su calidad de vida y la de sus familiares pueda ser preservada (De Mendonça-Lima e Ivbijaro, 2013).

Existen numerosos factores biológicos, psicológicos y sociales con impacto en la salud mental de las personas adultas mayores. Aparte de los componentes derivados de los procesos normales de envejecimiento o de la concurrencia de enfermedades médicas diversas, eventos como la muerte de un ser querido, la jubilación o la discapacidad contribuyen significativamente a una variedad de problemas mentales o emocionales en esta fase del ciclo vital. Los problemas más frecuentes afectan las esferas neurocognitiva, afectiva y onírica. Los trastornos neurocognitivos mayores reducen el rendimiento general del paciente y generan con ello exigentes necesidades de dependencia y cuidado cercano. Debe señalarse que los trastornos afectivos pueden acentuarse por la falta de apoyo familiar y la disminución marcada de interacciones sociales que pueden generar un aislamiento significativo conducente a la conducta suicida. Existen tres grupos de problemas de salud mental que repercuten notablemente en el devenir de los adultos mayores: a) trastornos neurocognitivos mayores, b) problemas afectivos o del ánimo y c) desórdenes del sueño (Tello-Rodríguez et al, 2016).

Trastornos neurocognitivos mayores (demencia)

La prevalencia de demencia antes de los 65 años es de entre 2 a 10%, pero se duplica con cada intervalo de 5 años después de los 65 años de edad (De Mendonça-Lima e Ivbijaro, 2013). En 2011 se calculó que, a nivel mundial, 35 millones de personas padecían demencia y diversos estudios epidemiológicos indican que la cifra se duplicará cada 20 años. Dentro de las principales causas de demencia se cuentan el Alzheimer, con una variedad de alteraciones morfofuncionales en varias regiones cerebrales, constituyendo el 60 a 80% de los casos; demencia vascular (20 a 40%); demencia por enfermedad debida a cuerpos de Lewy (5 a 20%) y demencia frontotemporal (5 a 20%). Dentro de los factores de riesgo se han señalado los de carácter genético (APOE 4), sociodemográfico (edad, raza, educación, historia familiar), vasculares o metabólicos (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes), trauma cerebral, estilos de vida o hábitos (dietas irregulares, obesidad, consumo de tabaco o alcohol, etcétera) (Nowrangi et al, 2011).

El trastorno neurocognitivo mayor (TNM) se diferencia del trastorno neurocognitivo menor porque, en el primero, las dificultades cognitivas alteran la capacidad de la persona para llevar a cabo actividades de la vida diaria. El TNM puede ser clasificado en: 1) leve, si presenta dificultades en las actividades instrumentales de la vida diaria (ejemplos, comprar, hablar por teléfono, tomar un autobús, cocinar, etc.); 2) moderado, cuando ocurren alteraciones en las actividades básicas de la vida diaria (alimentarse, vestirse, bañarse, caminar, control de esfínteres, etc.); 3) grave, cuando la persona es totalmente dependiente de otros para la ejecución de actividades básicas de la vida diaria (González et al, 2015).

Trastornos afectivos en el adulto mayor

El periodo del ciclo vital conocido como “adultez mayor”, o senescencia, posee probablemente características de mayor singularidad que las de otras fases, al acumular factores y experiencias de etapas previas y afrontar desenlaces que, no por previsibles o conocidos, dejan de generar ansiedad o expectativas de duda, conflicto, pesimismo e incertidumbre. El componente afectivo o emocional de la vida cotidiana del adulto mayor, muchas veces privada del calor y el apoyo del grupo familiar o de un mínimo de interacciones sociales positivas, confiere significados diferentes a la gradual reducción de diversas funciones biológicas, cognitivas o sensoriales y, con ella, una mayor vulnerabilidad a variados agentes o factores patógenos (Casey, 2015). Los trastornos afectivos, en general, cubren en los sistemas nosológicos más recientes hasta dos áreas fundamentales: trastornos depresivos propiamente y trastornos bipolares. Estudios neurobiológicos muestran desactivación funcional en las regiones parietal y frontolateral del cerebro, con pérdida de materia blanca en el giro parahipocampal (Yuen et al, 2014).

Como ejemplo de una entidad específica se puede señalar la depresión geriátrica y comorbilidades médicas. Al respecto, la alta mortalidad en pacientes geriátricos con depresión concomitante es un fenómeno reconocido. En muchos casos, médicos de atención primaria son los primeros expuestos al contacto con estos pacientes, de modo tal que la coexistencia de depresión con diagnósticos como

accidentes cerebrovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias, diabetes y artritis genera significativas interacciones clínicas. El infarto miocárdico y/o enfermedad isquémica son casi inmediatamente seguidas por depresión marcada y muerte. Trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple, enfermedades endocrinas (ejemplo, hipotiroidismo), déficits vitamínicos (B12, D y K), nefropatías, enfermedad cardíaca congestiva y cáncer de páncreas pueden debutar con síntomas depresivos, demandando, por ello, especial atención y alerta continua por parte de los médicos y geriatras tratantes (Tello-Rodríguez et al, 2016).

Trastornos del sueño en el adulto mayor

El sueño normal se define como un estado de disminución de la conciencia y de la posibilidad de reaccionar frente a los estímulos que nos rodean. El sueño es una parte importante de la rutina diaria, ya que pasamos aproximadamente un tercio de nuestro tiempo durmiendo. Es un fenómeno prácticamente universal en el reino animal e imprescindible para la vida, pues su privación absoluta, al menos en los mamíferos, produce la muerte en una a tres semanas. Sin dormir, de manera adecuada y suficiente, no se pueden formar ni mantener las vías del cerebro que permiten aprender y crear nuevos recuerdos y es más difícil concentrarse y responder rápida y adecuadamente. En los últimos años, se han generado muchos conocimientos sobre el sueño y sus trastornos. En la regulación del sueño influyen mecanismos homeostáticos y circadianos, aunque también tienen importancia la edad y factores individuales. El proceso homeostático, gracias al cual la extensión de la vigilia aumenta la presión por dormir, disminuye su eficiencia con el envejecimiento; sin embargo, el proceso circadiano, que condiciona actividad diurna y sueño nocturno, tiende a preservarse mejor (Santamaría, 2003; Tello-Rodríguez et al, 2016; Fabres y Moya, 2021).

El sueño es un proceso fisiológico complejo, relacionado con la preservación de la homeostasis y la neuroplasticidad, que es regulado global y localmente por mecanismos celulares y moleculares. Un mecanismo reconocido es la oscilación y balance local y regional entre sustancias promotoras del sueño (adenosina, interleucina-1, GABA, prostaglandina D₂, óxido nítrico, ATP, factor nuclear kappa-B, factor de liberación de hormona del crecimiento y sustancia P), en contraposición a otras promotoras de la vigilia (noradrenalina, glutamato e histamina) (Bom y Feld, 2012; Zielinski et al, 2016).

El sueño tiene varias funciones importantes, entre ellas: conservación de la energía, recuperación de la fatiga corporal y mental, consolidación de la memoria y el aprendizaje, regulación emocional y mantenimiento del sistema inmunológico. Ampliando lo antes descrito, la recuperación de la energía es parte integral del proceso homeostático. No dormir bien se asocia a dolor corporal, patología que crece con la edad. El sueño favorece la liberación de hormonas anabólicas y su disminución está asociada con el proceso de envejecimiento. En este contexto, los trastornos del sueño se consideran un problema de salud pública. La perturbación del sueño puede afectar la presión arterial, el ritmo cardíaco y sus efectos sobre la circulación. La atención y memoria de corto plazo pueden verse comprometidas por problemas de sueño. El síndrome de apnea

obstructiva del sueño (SAOS) se asocia con microinfartos cerebrales, riesgo de ictus y deterioro cognitivo secundario. En los últimos años, se ha postulado la hipótesis de una mayor expresión de genes ligados a la enfermedad de Alzheimer facilitada por el SAOS. Igualmente, los trastornos del sueño incrementan la fragilidad global del anciano, además, la mayor frecuencia de trastornos del sueño (ejemplos, insomnio y somnolencia diurna) y los trastornos específicos, como apnea obstructiva, alteran significativamente la calidad de vida de los adultos mayores (Alhola y Polo-Kantola, 2007; Lal et al, 2012; Urrestarazu e Iriarte, 2016; Tello-Rodríguez et al, 2016).

Las entidades específicas asociadas con los trastornos del sueño en el adulto mayor incluyen: el insomnio, la somnolencia diurna excesiva, el SAOS, el síndrome de piernas inquietas y los trastornos del comportamiento relacionados con la fase de sueño REM. El insomnio es la dificultad para tener un sueño suficiente y reparador y constituye uno de los trastornos más frecuentes en los pacientes geriátricos (13-47%). La mayor proporción de los casos corresponde al insomnio secundario o comórbido, siendo la depresión y la ansiedad los trastornos asociados con mayor frecuencia, aunque también puede estar presente en enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Además, los efectos secundarios de los medicamentos y los trastornos ocultos del sueño, como SAOS y el síndrome de piernas inquietas, tienen gran relevancia. Por ello, el insomnio se debe ver como un síntoma de un gran número de patologías, algunas veces subdiagnosticadas. El insomnio repercute en la esfera social, física y mental del paciente. No existe una etiología definida y, generalmente, es multifactorial, por lo cual, su tratamiento también debe serlo. El diagnóstico se basa en la historia clínica detallada y sólo algunos pacientes con patologías específicas requieren estudios de gabinete. Se debe tener cuidado con el uso de algunos fármacos hipnóticos en el paciente geriátrico que pueden predisponerlo a sufrir accidentes o intoxicaciones. No se aconseja el empleo de benzodiazepinas de larga duración, opioides o antipsicóticos como medicamentos de primera línea. Los antihistamínicos no son recomendados en el insomnio crónico y la evidencia para la valeriana no es del todo concluyente (Navarro-Cabrera et al, 2013; Tello-Rodríguez et al, 2016; Urrestarazu e Iriarte, 2016).

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es considerado como el trastorno de movimiento más frecuente, aumenta con la edad y afecta entre 1.9 y 15% de la población. En el adulto mayor se identifican dos fenotipos: 1) con inicio antes de los 50 años, usualmente de origen genético, y 2) comenzando después de los 50 años, generalmente secundario a alguna patología por investigar. Existe asociación con otras entidades, como deficiencia de hierro, problemas renales, así como incremento del riesgo vascular. Además, es necesario descartar patologías como polineuropatías o calambres. El cuadro se caracteriza por la necesidad de mover las piernas, que aparece en reposo y con predominio nocturno, en tanto que el movimiento voluntario alivia transitoriamente esta sensación. Aproximadamente, un 80% de las personas con esta condición pueden tener movimientos periódicos involuntarios durante el sueño. El tratamiento dependerá del nivel de severidad y los medicamentos más empleados son los agonistas dopaminérgicos (Tello-Rodríguez et al, 2016).

ENVEJECIMIENTO Y DECLIVE COGNITIVO

Desde hace años, los neurocientíficos cognitivos se han interesado en conocer los procesos subyacentes al llamado envejecimiento cognitivo. Su estrategia de investigación busca conocer cómo los cambios que el envejecimiento natural produce en la estructura y función cerebral se relacionan con los cambios cognitivos que, a nivel conductual, observan los psicólogos y neuropsicólogos en sus pacientes. Los resultados de estas investigaciones enriquecen el conocimiento sobre los aspectos neurobiológicos y cognitivos de la vejez. En este contexto, debe subrayarse que la memoria es una capacidad o proceso mental de complejidad extraordinaria, tanto a nivel neurobiológico como cognitivo. Al respecto, los investigadores siguen reconociendo la gran magnitud del problema acerca de los mecanismos del cerebro para almacenar y recuperar la experiencia y cómo esa experiencia retenida se expresa a nivel cognitivo y guía nuestra conducta. Ésa la función básica de la memoria: acumular conocimiento y habilidades que nos permitan responder de la manera más eficaz o adaptativa posible a las demandas constantes del mundo en que vivimos. La memoria, por tanto, se define como la capacidad para adquirir, retener y utilizar conocimiento y habilidades. Teniendo en cuenta la extraordinaria complejidad y heterogeneidad del medio, la memoria ha sido equipada por la evolución con un conjunto de sistemas independientes e interactuantes que se diferencian entre sí por el tipo de información que procesan, las reglas de funcionamiento y los mecanismos cerebrales en los que están inmersos. La memoria, entonces, no es una entidad unitaria, como se ha creído tradicionalmente, sino un conjunto diverso de sistemas especializados en el procesamiento de los diferentes tipos de información del mundo circundante (Ruiz-Vargas, 2008).

Los cambios a nivel cognitivo que se presentan en la vejez, como la pérdida de objetos o no recordar fácilmente asuntos cotidianos y palabras, más allá de lo “aceptable”, tienen que ver con el deterioro cognitivo leve y no necesariamente con la demencia, ya que para esto último debe cumplir con dos o más factores que influyan de manera significativa en la vida del sujeto (Ardila, 2003; Ayuso et al, 2008). Dentro de las deficiencias más importantes de la vejez se evidencia que la memoria tiene una manifestación significativa (Pousada y de la Fuente, 2005). La memoria está influenciada, entonces, por aspectos como la repetición e incluso se facilita su evocación si la información tiene un contenido emocional. Al relacionar el envejecimiento a diversos cambios o afectaciones, se han encontrado planteamientos que asocian la edad adulta con cambios emocionales y cómo influyen éstos en diferentes procesos de cambio en la vejez, como la memoria declarativa (Artaso-Irigoyen et al, 2004; García-Rodríguez et al, 2008; Solís-Vivanco, 2012). De este modo, las funciones afectadas en etapas adultas están relacionadas a cambios físicos y cognitivos, sin embargo, las emociones parecen tener menor daño con el paso de los años, generando beneficio a esferas como la motivación y la competencia emocional (Ardila y Rosselli, 2007; Isaakowitz et al, 2000; Iacub, 2013; Pino y Andreani, 2006).

A este respecto, se ha reportado la influencia de las emociones sobre la memoria y, además, se han identificado el tipo y

características de las emociones con mayor influencia sobre la memoria en el deterioro cognitivo leve (DCL). En efecto, la memoria emocional permanece, en gran medida, intacta con la edad, aunque hay hallazgos mixtos respecto a qué tipo de información se conserva. Los cambios en la conectividad funcional en el lóbulo temporal medial y la corteza frontal pueden ser la base de las alteraciones de la memoria emocional en el envejecimiento y son particularmente vulnerables a los trastornos relacionados con la edad. Sin embargo, es posible que se pueda aprovechar la interacción entre las emociones y la memoria para aliviar la disfunción de esta última en la vejez. Cabe señalar que la relación entre la emoción y la memoria en el envejecimiento es compleja, ya que existen sesgos emocionales que pueden diferir dependiendo de factores, como las patologías subyacentes o las hormonas del estrés (Ferguson y Leal, 2022).

En este contexto, Botelho et al (2004 y 2008) afirman que los contenidos emocionales favorecen la evocación de la información a largo plazo, donde se integra el funcionamiento del lóbulo temporal izquierdo con un mejor desempeño de la memoria. Además, Dechent (2008) y Mato et al (2014) postulan que, en el DCL, las emociones desempeñan un papel importante en la codificación y posterior almacenamiento de la información y que son eficaces para favorecer las asociaciones con los recuerdos a evocar. En consideración a lo anterior, el funcionamiento de la actividad cerebral y la revisión de patologías neurológicas y temáticas clínicas deben orientarse desde el abordaje de la neuropsicología y su relación con disciplinas científicas, asumiéndola como el estudio científico de la conducta, las emociones, la cognición y el pensamiento como producto de la actividad cerebral que toma como base la funcionalidad normal y/o alterada del sistema nervioso y su organización anatómica y fisiológica. A su vez, el DCL debe entenderse como una condición patológica del envejecimiento que agudiza las pérdidas cognitivas asociadas a funciones de las memorias y que involucra un deterioro en el comportamiento y la calidad de vida del adulto mayor, sin que estas pérdidas trasciendan a un desgaste global de las funciones neuropsicológicas, más allá de la memoria y sus repercusiones en la cotidianidad del adulto. De igual forma, en la mayoría de los casos, el DCL puede tomarse como predecesor de estadios iniciales de un cuadro demencial, sin que ello se considere una condición que automáticamente terminará por establecerse (Ríos-Flórez et al, 2018).

Los grandes síndromes geriátricos representan una caja de Pandora de situaciones de prediscapacidad y, por tanto, constituyen un foco ideal en donde centrar las medidas de prevención. En muchas ocasiones, estas circunstancias pueden pasar desapercibidas para los profesionales de la salud. Los actuales síndromes geriátricos incluyen: fragilidad, sarcopenia, anorexia, delirium, caídas, fatiga, polifarmacia, depresión, demencia y deterioro cognitivo leve. El reconocimiento en fases precoces del DCL es muy importante, porque en algunos casos existe una causa tratable que permitirá incluir medidas preventivas o terapéuticas, así como planificar los cuidados.

Síntomas neuropsiquiátricos

En pacientes con demencia aparecen con frecuencia síntomas neuropsiquiátricos, aunque también se presentan en pacientes con DCL, e incluso pueden ser las primeras manifestaciones de un proceso neurodegenerativo que antecede la aparición de síntomas cognitivos. La presencia de síntomas neuropsiquiátricos se relaciona con mayores tasas de conversión a demencia en pacientes con DCL (Agüera y López, 2017). Los síntomas neuropsiquiátricos son muy diferentes entre sí y pueden tener su origen en distintas alteraciones cerebrales (Agüera y López, 2017). Entre otros, se han relacionado con reacciones psicológicas al proceso neurodegenerativo: traumatismos (Rao et al, 2010; Rosenberg et al, 2011), lesiones vasculares (Luchsinger et al, 2008), efectos farmacológicos (Vilalta-Franch et al, 2013), origen genético (Sweet et al, 2010), presencia de ovillos neurofibrilares (Tekin et al, 2001), disminución de las células piramidales (Förstl et al, 1994), disfunción en el metabolismo estriado de la dopamina (Tanaka et al, 2003), mecanismos neuroinflamatorios (Capuron y Miller, 2004) o hipometabolismo en regiones corticales específicas (Sultzer et al, 2014).

La idea de que hay cuadros de síntomas neuropsiquiátricos que pueden anteceder a la demencia fue señalada por Taragano y Allegri (2003), definiendo el concepto de deterioro comportamental leve como “un cuadro con alteraciones de conducta de reciente aparición asociado a un deterioro cognitivo leve”. Los primeros criterios planteaban el deterioro comportamental leve, o deterioro leve del comportamiento (MBI, por sus siglas en inglés), como un estado de transición entre la normalidad y la demencia frontotemporal, caracterizado por cambios conductuales persistentes y síntomas psiquiátricos leves, especialmente desinhibición, en ausencia de alteración en las actividades de la vida diaria y de demencia, sin quejas importantes de memoria (Taragano y Allegri, 2003). Empleando estos criterios, la conversión a demencia era el doble en pacientes con deterioro comportamental leve que con DCL (Taragano et al, 2009). Ampliando lo antes descrito, el Deterioro Leve del Comportamiento es un cuadro de alteración de la conducta en el adulto mayor, de más de 6 meses de evolución; este cuadro se refiere a cambios sutiles en el comportamiento o la personalidad de un individuo que pueden afectar su vida diaria y puede manifestarse como olvidos frecuentes, dificultad para concentrarse, cambios en el estado de ánimo o alteraciones en las relaciones sociales (Arriola et al, 2017; Agüera y López, 2017).

Según la importancia de los síntomas neuropsiquiátricos, la Asociación de Alzheimer estableció los criterios de la ISTAART (International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment) de deterioro comportamental leve, que incluyen las siguientes áreas de evaluación: motivación, afecto, control de impulsos, adecuación social y percepciones/contenido del pensamiento. Estos criterios permiten identificar los síntomas neuropsiquiátricos para valorar prospectivamente el riesgo de desarrollo de demencia. Posteriormente, se estableció la escala MBI-C (Mild Behavioral Impairment Checklist), que permite operativizar el concepto de deterioro comportamental leve (Agüera y López, 2017).

Así, se han consensuado criterios diagnósticos para la alteración conductual leve que pretenden una aplicación más generalizada

a los propuestos con anterioridad (básicamente, inclusión a partir de los 50 años, con o sin DCL asociado); estos criterios incluyen: 1) cambios en la conducta o en la personalidad de más de 6 meses de duración, a partir de los 50 años, observados por el propio paciente, el informador o el médico; estos cambios contemplan al menos uno de los siguientes: disminución de la motivación (apatía, indiferencia), alteraciones afectivas (ansiedad, disforia, irritabilidad, euforia, carácter cambiante), impulsividad (agitación, desinhibición, obsesividad, etc.), conducta social inapropiada (pérdida de empatía, retracción/rigidez social, exacerbación de rasgos previos de personalidad), percepciones anormales (ilusiones, alucinaciones). 2) Las alteraciones de conducta son de la suficiente severidad como para producir, al menos, una disfunción en las áreas siguientes: relaciones interpersonales, otros aspectos del funcionamiento social, actividad laboral; la persona mantiene, generalmente, su independencia para realizar las actividades de la vida diaria con mínimas interferencias. 3) Aunque puedan existir comorbilidades de otro tipo, los cambios de conducta o personalidad no son atribuibles a otro trastorno psiquiátrico actual (ansiedad generalizada, depresión mayor, trastornos psicóticos), traumatismos o debido a los efectos de un tratamiento farmacológico u otras sustancias. 4) El paciente no reúne criterios de un síndrome demencial, entre ellos, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular (Ismail et al, 2016; Agüera y López, 2017).

BIOMARCADORES

Un biomarcador o marcador biológico es aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico, debe poder medirse objetivamente y ser útil como indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico. Es decir, los biomarcadores son variables bioquímicas, fisiológicas y/o anatómicas que son medibles, *in situ*, con el objetivo de identificar características específicas de una enfermedad o diferenciarla de otra (Jack et al, 2010). En la actualidad, diversas investigaciones incluyen marcadores biológicos y neurales para estudiar el funcionamiento cognitivo (Valls-Pedret et al, 2010; Guillén et al, 2024). En el contexto de lesiones neuronales o procesos degenerativos, estos biomarcadores son especialmente relevantes para el diagnóstico temprano y el seguimiento de enfermedades del sistema nervioso. Así, el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas requiere principalmente técnicas de imagen funcional del cerebro o pruebas invasivas como la punción lumbar para evaluar el líquido cefalorraquídeo (Koničková et al, 2022).

Existen biomarcadores que pueden ser utilizados para establecer qué pacientes con deterioro cognitivo corresponden a la EA, son los que reflejan de forma directa la patología a través de la evidencia de depósito de proteínas, tales como la proteína beta-amiloide y la proteína tau. La determinación conjunta de bajos niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) de A β 42 y elevados de tau confiere una alta posibilidad de progresión desde DCL hacia EA. Varios trazadores para proteína amiloide permiten identificar altos niveles de unión al amiloide en los lóbulos frontales y en otras estructuras

corticales. Recientemente se han obtenido varios ligandos altamente selectivos para los depósitos de proteína tau. En un metaanálisis realizado recientemente sobre la prevalencia de amiloide en sujetos sin demencia, se analizaron 890 publicaciones de tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide; si se comparan las cifras de prevalencia de amiloide en series de anatomía patológica, éstas se sitúan entre un 10 y un 60%, comparadas con las de PET/LCR, que lo hacen entre un 10 y un 70%. Se sabe que la positividad para PET de amiloide es mayor, hasta dos veces, comparada con sujetos cognitivamente normales y de la misma edad. Por tanto, los trabajos concluyen que dicha positividad incrementa con la edad y con la presencia del alelo APOE4 (variante conocida por aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer). A la edad de 90 años, la positividad para amiloide se asocia a un 40% de los no portadores de APOE4 y a más de un 80% de los portadores con una cognición absolutamente normal. Debe considerarse que no siempre un PET amiloide positivo es diagnóstico de EA y más si nos adentramos en edades superiores a los 80 años, donde la comorbilidad es muy frecuente y los errores diagnósticos más plausibles. Saber definitivamente cómo funciona este depósito de amiloide en sujetos ancianos cognitivamente normales será el reto de los siguientes años y, probablemente, nos ayudará a entender mejor las bases moleculares del envejecimiento cerebral normal.

Los biomarcadores que reflejan lesión neuronal o proceso neurodegenerativo se sitúan en este apartado, esto es, un buen número de medidas funcionales y estructurales que incluyen atrofia cerebral e hipometabolismo o hipoperfusión determinada por resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía por emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT); esta última proporciona información sobre la función del órgano estudiado y las posibles alteraciones a nivel molecular. La RMN permite estudiar distintas áreas en el lóbulo temporal medial, como el hipocampo, circunvolución hipocámpica, subiculum, córtex entorrinal y amígdala, siendo la prueba de elección para la cuantificación de la atrofia. También se puede observar patología vascular en forma de enfermedad de pequeño vaso que se manifiesta como hiperintensidades, infartos subcorticales, lagunas y microsangrados. Los cambios en la composición y función molecular preceden a la atrofia detectable por imagen estructural. La utilización de PET con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) es una técnica de diagnóstico no invasiva de la medicina nuclear, da una medida del metabolismo de glucosa y de la función sináptica. Se observa hipometabolismo en la corteza temporoparietal, asociación frontal y cíngulo posterior. En el deterioro vascular, el hipometabolismo se localiza en la región subcortical y corteza sensitivo-motora. El PET-FDG es un buen predictor de progresión en el deterioro cognitivo en los 2 años siguientes. La neuroimagen funcional mediante RMN y PET-FDG ha cobrado un especial valor en el avance del conocimiento sobre los mecanismos que subyacen al envejecimiento normal y la difícil línea divisoria con la EA, en su vertiente más preclínica y prodrómica. Estudios aún preliminares sobre el depósito de proteína tau, utilizando PET 18F T807, observaron una mayor captación en sujetos con DCL a nivel de regiones neocorticales, incluida la porción inferior del lóbulo temporal. Los depósitos en esta región poseen íntima relación con cambios liga-

dos a la edad y se postula la posibilidad de representar la denominada taupatía primaria ligada a la edad, sin que ello implique la presencia de demencia.

Se puede determinar un tercer grupo de biomarcadores relacionados con procesos como muerte neuronal, daño sináptico, estrés oxidativo e inflamación, que pueden ser considerados como parte de una cascada de eventos o un mecanismo de defensa. Se han observado niveles elevados de IL-6, TNF- α , TGF- β , IL1 β y osteopontina. El YKL-40 es un marcador de la actividad de astrocitos que se encuentra elevado en LCR de pacientes con EA en sus fases clínicas iniciales. El YKL-40 podría ser incluso un marcador pronóstico en personas sin alteración cognitiva. Los marcadores genéticos podrían tener utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica en las personas con DCL. Está firmemente establecida la asociación entre una isoforma (E4) de la apolipoproteína E (ApoE) y la EA de comienzo tardío. Posiblemente, el acceso a la información genómica desempeñará en el futuro un papel importante para predecir la eficacia de las inmunoterapias dirigidas a los distintos procesos neurodegenerativos. Finalmente, en un reciente metaanálisis realizado con 15,000 participantes de 16 países, se estableció que aquéllos con DCL con APOE ϵ 4, niveles anormales de proteína tau en LCR, atrofia hipocámpica, entorrinal y temporal, depresión, diabetes, hipertensión, sexo femenino, puntuaciones bajas en el MMSE y altas en el ADAS-Cog tenían el mayor riesgo de progresión a demencia (Arriola et al, 2017).

El avance en las técnicas de exploración cerebral ha permitido el desarrollo de líneas de investigación muy específicas en torno al DCL y la demencia de tipo Alzheimer (Binney et al, 2010). Una técnica utilizada para explorar el funcionamiento cerebral es el electroencefalograma (EEG). Al respecto, es posible afirmar que el patrón de un EEG, en sujetos que están en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, se caracteriza por un incremento en la actividad de ondas theta y una disminución en la actividad beta, y, posteriormente, en la actividad de ondas alfa, en tanto que el aumento en las ondas delta sería esperable en los estados más avanzados de la enfermedad (Babiloni et al, 2004).

Estos indicadores serían similares en sujetos con DCL, sin embargo, existen divergencias empíricas por cuanto, en algunos estudios, estas variaciones espectrales permiten distinguir bien a los sujetos con DCL de sujetos con demencia de tipo Alzheimer, pero se torna más difícil al momento de querer diferenciar a los sujetos sanos de aquellos con DCL (Fernández et al, 2012). Forlenza y colaboradores (2013). Se refieren a las técnicas de neuroimagen como la medida menos invasiva para indagar en los cambios que diferentes patologías generan en el cerebro. En relación con el DCL, estos autores afirman que la resonancia magnética, así como las tomografías por emisión de positrones, son medios importantes para detectar, a través de estudios longitudinales, los cambios estructurales y la pérdida de volumen en áreas específicas del cerebro como el hipocampo y una disminución del grosor de la corteza cerebral (Forlenza et al, 2013). Es posible afirmar que la caracterización de estos cambios constituye un importante biomarcador para detectar a sujetos en riesgo de deterioro cognitivo y realizar diagnósticos más pertinentes.

Entre los biomarcadores del DCL se encuentran la proteína tau (forma parte del citoesqueleto de las células y se expresa principalmente en las neuronas) y el péptido beta amiloide 42. La saturación o hiperfosforilación de la proteína (P-tau) favorece la formación de ovillos neurofibrilares, los que afectan principalmente a los lóbulos temporales mediales y a las estructuras corticales asociativas. El péptido beta amiloide, por su parte, es el componente esencial de las placas neuríticas, el principal marcador de neurodegeneración cerebral. A nivel fisiológico, la producción defectuosa o excesiva de este péptido origina procesos de reacciones inflamatorias localizadas y cambios a nivel neuronal como consecuencia de la fosforilación de la proteína tau, lo que eventualmente podría causar disfunción y muerte neuronal (Hansson et al, 2010; Mraz, 2009).

En la utilización de biomarcadores, se ha desarrollado el concepto de reserva cerebral, traducido en la medición del tamaño del cerebro y el recuento neuronal. Diversas investigaciones han demostrado que los sujetos con patologías cerebrales presentan indicadores de menor reserva cerebral que los sujetos sanos, controlando por edad (Borroni et al, 2008; Díaz-Orueta et al, 2010; Fratiglioni y Wang, 2007; Satz, 1993). Debe señalarse que la capacidad actual de implementar el análisis de los pacientes/sujetos mediante biomarcadores incrementa la complejidad diagnóstica, pero a la vez ayudará a aclarar realmente qué es envejecer con normalidad y qué no.

A partir de los antecedentes antes expuestos, es posible afirmar que los estudios sobre envejecimiento deben procurar considerar los factores cognitivos y su influencia en el funcionamiento del adulto mayor, ya que los signos iniciales de disfunción cognitiva no aparecen exclusivamente en la adquisición y recuperación de información, sino también en la capacidad de organización y, en algún sentido también, afectan el funcionamiento en la vida cotidiana.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta D, Brusco LI, Guglielmetti PF, Guerra M, Mena R, Nitrini R, Trujillo Z, Ventura R: La enfermedad de Alzheimer, diagnóstico y tratamiento. Una perspectiva latinoamericana. Editorial Panamericana. 2012.
- Agüera-Ortiz L, López-Álvarez J: Deterioro comportamental leve: un nuevo concepto para las fases prodrómicas de la demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 52(Supl 1), 24-27, 2017.
- Agüera-Ortiz LF, López-Álvarez J, Del Nido-Varo L, García-Rosel ES, Pérez-Martínez DA, Ismail Z: Deterioro comportamental leve como antecedente de la demencia: presentación de los criterios diagnósticos y de la versión española de la escala MBI-C para su valoración. *Rev Neurol*, 65(7): 327-334, 2017.
- Alhola P, Polo-Kantola P: Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 3(5): 553-567, 2007.
- Alonso Jiménez R, Moros García MT: Intervención psicomotriz en personas mayores. *TOG (A Coruña)*, 8(14): 13, 2011.
- Anderton BH: Ageing of the brain. *Mech Ageing Dev*, 123: 811-817, 2002.

- Andreescu C, Teverovski E, Fu B, Hughes TF, Chang CCH, Ganguli M: Old worries and new anxieties: Behavioral symptoms and mild cognitive impairment in a population study. *Am J Geriatr Psych*, 22: 274-284, 2014.
- Apóstolo J, Bobrowicz-Campos E, Gil I, Silva R, Costa P, Couto F, Cardoso D, Barata A, Almeida M: Cognitive stimulation in older adults: An innovative good practice supporting successful aging and self-care. *Translat Med*, 19(13): 90-94, 2019.
- Ardila A: El proceso de envejecimiento normal. En: Las demencias: Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento (Arango JC, Fernández S, Ardila A, Eds). *El Manual Moderno*, México. 2003.
- Ardila A, Rosselli M: Neuropsicología clínica. *El Manual Moderno*, México. 2007.
- Arias Jiménez MS, Gutiérrez Soto Y: Envejecimiento saludable basado en el fortalecimiento de las capacidades cognitivas y el reforzamiento de prácticas saludables de un grupo de personas adultas mayores. *Población y Salud en Mesoamérica*, 17(2): 2020.
- Arriola Manchola E, Carnero Pardo C, Freire Pérez A, López Mongil R, López Trigo JA, Manzano Palomo S, Olazarán Rodríguez J: Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. Documento de consenso. *Sociedad Española de Geriatria y Gerontología*, 2017.
- Artaso-Irigoyen B, Goñi-Sarriés A, Gómez-Martínez A: Síntomas neuropsiquiátricos en el síndrome demencial. *Rev Neurol*, 38(6): 506-510, 2004.
- Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, Gabriely Y: Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 4768-4775, 2009.
- Ayala San Martín LS: Promoción y prevención del deterioro cognitivo y demencias en personas mayores. *Ene*, 14(3): 2020.
- Babiloni C, Binetti G, Casseta E, Cerboneschi D, Dal forno G, Del Percio C: Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage*, 22: 57-67, 2004.
- Baddeley A, Logie R, Bressi S, Della Sala S, Spinnler H: Dementia and working memory. *The Quarterly J Exp Psychol Sec*, 38(4): 603-618, 1986.
- Baltes PB: Theoretical propositions of life-span developmental psychology: On the dynamics between growth and decline. *Develop Psychol*, 23: 611-626, 1987.
- Baltes PB, Baltes MM: *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences*. Cambridge University Press. 1990.
- Baquero M, Blasco R, Campos-García A, Garces M, Fages EM, Andreu-Catalá M: Estudio descriptivo de los trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*, 38: 323-326, 2004.
- Barrera M, Donolo D, Rinaudo MC: Riesgo de demencia y niveles de educación: cuando aprender es más saludable de lo que pensamos. *Anales Psicol* 26: 34-40, 2010.
- Bennett IJ, Madden DJ: Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, 276: 187-205, 2014.
- Berrío Valencia MI: Aging population: A challenge for public health. *Colomb J Anesthesiol*, 40(3): 192-194, 2012.

- Binney RJ, Embleton KV, Jefferies E, Parker GJ, Ralph MAL: The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: Evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cerebral Cortex*, 20: 2728-2738, 2010.
- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ: The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*, 4: 149-163, 2015.
- Blinkovskaya Y, Weickenmeier J: Brain shape changes associated with cerebral atrophy in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Mech Eng*, 7, 7056530, 2021.
- Bom J, Feld GB: Sleep to upscale, sleep to downscale: Balancing homeostasis and plasticity. *Neuron*, 75(6): 933-955, 2012.
- Born J, Feld GB: Sleep to upscale, sleep to downscale: Balancing homeostasis and plasticity. *Neuron*, 75, 933, 2012.
- Borrás Blasco C, Viña Ribes J: Neurofisiología y envejecimiento. Concepto y bases fisiológicas del deterioro cognitivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 51(Suppl 1): 3-6, 2016.
- Borroni B, Premi E, Agosti C, Alberici A, Garibotto V, Bellelli G, Padovani A: Revisiting brain reserve hypothesis in fronto-temporal dementia: Evidence from a brain perfusion study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28: 130-135, 2008.
- Botelho S, Acevedo L, Conde C, Fandiño J, Becerra C: Evaluación de la memoria declarativa asociada con contenido emocional en pacientes lobectomizados. *Rev Latinoam Psicol*, 40(2): 229-241, 2008.
- Botelho S, Martínez L, Conde C, Prada E, Becerra C: Evaluación de la memoria declarativa asociada con contenido emocional en una muestra colombiana. *Rev Latinoam Psicol*, 36(2): 229-242, 2004.
- Bravo CM: Envejecimiento cognitivo: pérdidas y ganancias. *Redalyc. Int J Develop Educ Psychol*, 2(1): 289-301, 2006.
- Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, Wilson SG, O'Leary PC, Walsh JP: Age-related changes in thyroid function. A longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 97: 1554-1562, 2012.
- Buckner RL, Corbetta M, Schatz J, Raichle ME, Petersen SE: Preserved speech abilities and compensation following prefrontal damage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(3): 1249-1253, 1996.
- Calderón JC: El músculo esquelético como órgano endócrino. *Iatreia*, 26(4-5), 2013.
- Calderón L, Congote C, Richard S, Sierra S, Vélez C: Aportes desde la teoría de la mente y de la función ejecutiva a la comprensión de los trastornos del espectro autista. *Rev CES Psicol*, 5(1): 79-80, 2012.
- Calero García MD, Navarro-González E: Eficacia de un programa de entrenamiento en memoria en el mantenimiento de ancianos con y sin deterioro cognitivo. *Clínica y Salud*, 17(2), jul/sep, 2006.
- Campbell NL, Unverzagt F, La Mantia MA, Khan BA, Boustani MA: Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med*, 29: 873-893, 2013.

- Cancino M, Rehbein L: Factores de riesgos y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. *Terapia Psicológica*, 34(3): 183-189, 2016.
- Cansino S, Torres-Trejo F, Estrada-Manilla C, Hernández-Ramos E, Martínez-Galindo JG, Gómez-Fernández T, Ayala-Hernández M, Ramírez-González MD, Ruiz-Velasco S, Rehbein L: Mediators of episodic memory decay across the adult life span. *Sci Rep*, 8(1): 2610, 2018.
- Capuron L, Miller AH: Cytokines and psychopathology: Lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry*, 56: 819-824, 2004.
- Carballo-García V, Arroyo-Arroyo MR, Portero-Díaz M, Ruiz-Sánchez de León JM: Efectos de la terapia no farmacológica en el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo: consideraciones sobre los objetivos terapéuticos. *Neurología*, 28(3): 160-168, 2013.
- Casey DA: Management of the patient in geriatric psychiatry. (En: *Psychiatry*. Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB, Eds). Oxford, Wiley Blackwell, 4th Ed, Vol. 2 pp 2439-2452, 2015.
- Castilla Castilla J: Envejecimiento activo y estimulación cognitiva: una nueva visión de la vejez. Dirección General de Divulgación de la Ciencias de la UNAM. México. 2014.
- Cavazzana A, Röhrborn A, Garthus-Niegel S, Larsson M, Hummel T, Croy I: Sensory-specific impairment among older people. An investigation using both sensory thresholds and subjective measures across the five senses. *PLoS One*, 13(8), e0202969, 2018.
- Chaker L, Koreevar TI, Medici M, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, Peeters RP: Thyroid function characteristics and determinants: The Rotterdam Study. *Thyroid*, 26: 1195-1204, 2016.
- Chen P, Cai H, Bai W, Su Z, Tang Y-L, Ungvari GS, Ng CH, Zhang Q, Xiang Y-T: Global prevalence of mild cognitive impairment among older adults living in nursing homes: A meta-analysis and systematic review of epidemiological surveys. *Translational Psychiatry*, 13, 88, 2023.
- Cho S, Stout-Delgado HW: Aging and lung disease. *Annu Rev Physiol*, 82: 433-459, 2020.
- Coronel Carvajal C: Remodelación pulmonar: mecanismos implicados y de cómo prever daños. *Rev Mex Pediatr*, 71(6): 297-298, 2004.
- Damoiseaux JS: Effects of ageing on functional and structural brain connectivity. *Neuroimage*, 160: 32-40, 2017.
- DeCarli C, Massaro J, Harvey D, Hald J, Tullberg M, Au R et al: Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study establishing what is normal. *Neurobiol Ageing*, 26: 491-510, 2005.
- Dechent C: Depresión geriátrica y trastornos cognitivos. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*, 19: 339-346, 2008.
- Deiner S, Silverstein JH: Anesthesia for geriatric patients. *Minerva Anestesiol*, 77(2): 180-189, 2011.
- De Mendonça-Lima CA, Ivbijaro G: Mental health and wellbeing of older people: Opportunities and challenges. *Mental Health Fam Med*, 10(3): 125-127, 2013.
- Dharia S, Slane A, Jian M, Conner M, Conley AJ, Brissie RM, Parker CR Jr: Effects of aging on the cytochrome b5 expression

- in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 4357-4361, 2005.
- Díaz-Orueta U, Buiza-Bueno C, Yanguas-Lezaun J: Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futuras: *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 45: 150-155, 2010.
- Dickstein DI, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SI, Hof PR: Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*, 6(3): 275-284, 2007.
- Didier E, MacLean A, Mohan M et al: Contributions of nonhuman primates to research on aging. *Veterinary Pathology*, 53(2): 277-290, 2016.
- Donoso A: Deterioro y demencia: Orientación para médicos no especialistas. *Cuadernos Neuropsicol*, 1: 115-126, 2007.
- Donoso A, Vázquez C: Deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer: Presentación de dos casos. *Rev Psicol*, 11: 9-15, 2002.
- Elabd C, Cousin W, Upadhyayula P, Chen R, Chooljian MS, Li J, Kung S, Jiang KP, Conboy IM: Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nat Commun*, 5: 4082, 2014.
- Esler M, Lambert G, Kaye D, Rumantir M, Hastings J, Seals DR: Influence of aging on the sympathetic nervous system and adrenal medulla at rest and during stress. *Biogerontology*, 3: 45-49, 2002.
- Ethiraj J, Palpagama TH, Turner C, van der Werf B, Waldvogel HJ, Fauli RLM, Kwakowski A: The effect of age and sex on the expression of GABA signaling components in the human hippocampus and entorhinal cortex. *Sci Reports*, 11, 21470, 2021.
- Fabres L, Moya P: Sueño: conceptos generales y su relación con la calidad de vida. *Rev Med Clin Condes*, 32(5): 527-534, 2021.
- Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, Cahn-Weiner D, DeCarli C: MCI is associated with deficits in everyday functioning. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20(4): 217, 2006.
- Ferguson LA, Leal SL: Interactions of emotion and memory in the aging brain: Neural and psychological correlates. *Curr Behav Neurosci Rep*, 9: 47-57, 2022.
- Ferguson SJ, Goodwin AD: Optimism and well-being in older adults: The mediating role of social support and perceived control. *Int J Aging Hum Dev*, 71: 43-68, 2010.
- Fernández A, Turrero A, Zuluaga P, Gil Gregorio P, del Pozo F, Maestu F, Moratti S: MEG delta mapping along the healthy aging Alzheimer disease continuum: Diagnostic implications. *J Alzheimer Dis*, 35: 495-507, 2012.
- Fernández Viadero C, Verduga Vélez R, Crespo Santiago D: Patrones de envejecimiento cerebral. SEGG, Elsevier España, 2017.
- Fjell AM, Walhovd KB: Structural brain changes in aging: Courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci*, 21(3): 187-221, 2010.
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg G: Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41: 1006-1009, 1991.
- Forlenza OV, Diniz BS, Stella F, Teixeira AL, Gattaz WF: Mild cognitive impairment (part 1): Clinical characteristics and predictors of dementia. *Rev Bras Psiquiatr*, 35: 178-185, 2013.
- Förstl H, Besthorn C, Burns A, Geiger-Kabisch C, Levy R, Sattel A: Delusional misidentification in Alzheimer's disease-A sum-

- mary of clinical and biological aspects. *Psychopathology*, 27: 194-199, 1994.
- Fotinos AF, Snyder AZ, Girton LE, Morris JC, Buckner RL: Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in ageing and AD. *Neurology*, 64(6): 1032-1039, 2005.
- Franceschini A, Costantini I, Pavone FS, Silvestri L: Dissecting neuronal activation on a brain-wide scale with immediate early genes. *Front Neurosci*, 14, 569517, 2020.
- Fratiglioni L, Wang HX: Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimer's Dis*, 12: 11-22, 2007.
- Garaschuk O: Understanding normal brain aging. *Eu J Physiology*, 473: 711-712, 2021.
- Garcés de Los Fayos EJ, Alcántara Sánchez P, Ureña Villanueva F: Repercusiones de un programa de actividad física gerontológica sobre la aptitud física, autoestima, depresión y afectividad. *Cuadernos de Psicología del Deporte*, 2(2): 57-74, 2002.
- García-Rodríguez B, Fusari A, Ellgring H: Procesamiento emocional de las expresiones faciales en el envejecimiento normal y patológico. *Rev Neurol*, 46(10): 609-617, 2008.
- García Sevilla J: Estimulación cognitiva. Universidad de Murcia, España. 2009.
- González Bernal J, De la Fuente Anuncibay R: Desarrollo humano en la vejez: un envejecimiento óptimo desde los cuatro componentes del ser humano. *Int J Develop Educ Psychol*, 7(1): 121-129, 2014.
- González P, Buonantte F, Cáceres M: Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor; avances en torno al Constructo. *Neurol Arg*, 7(1): 51-58, 2015.
- Grajauskas LA, Siu W, Medvedev G, Guo H, D'Arcy RCN, Song X: MRI-based evaluation of structural degeneration in the ageing brain: Pathophysiology and assessment. *Ageing Res Rev*, 49: 67-82, 2019.
- Greengood PM, Parasuraman R: Neuronal and cognitive plasticity: A framework for ameliorating cognitive aging. *Front Aging Neurosci*, 2, 150, 2010.
- Guía de Práctica Clínica GPC. Catálogo maestro de guías: IMSS 144-08. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, 2012.
- Guillén N, Sarto J, Esteller D, Perales I, Ríos-Guillermo J, Augé JM, Naranjo L et al: Plasma biomarkers predict cognitive decline in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 20(Suppl 2): e091188, 2024.
- Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng K, Alexopoulos GS: Aging of cerebral white matter: A review of MRI findings. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24(2): 109-117, 2009.
- Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, Li J: Aging and aging-related diseases: From molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther*, 7, article 391, 2022.
- Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Andreasson U, Londos E, Blennow K: Evaluation of plasma Ap 40 and Ap 42 as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 31(3): 357-367, 2010.
- Harada N, Nishiyama S, Satoh K, Fukumoto D, Kakiuchi T, Taukuda H: Age-related changes in the striatal dopaminergic sys-

- tem in the living brain: A multiparametric PET study in conscious monkeys. *Synapse*, 45: 38-45, 2002.
- Harada CN, Love MCN, Triebel KL: Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4): 737-752, 2013.
- Heckhausen J, Baltes PB: Perceived controllability of expected psychological change across adulthood and old age. *J Gerontol*, 46(4): P165-173, 1991.
- Henríquez Abrante A, Núñez Rodríguez M: Psicomotricidad con personas mayores sordas. *Revista Iberoamericana de Psicomotricidad y Técnicas Corporales*, 5(3): 117-136, 2005.
- Hill Z, Honcu P, Krejci M, Kajzar J, Bicikova M, Ondrejikova L, Jandová D, Sterzl I: Envejecimiento, hormonas y receptores. Facultad de Medicina Universidad Charles, Ministerio de Salud de la República Checa, Praga, 2020.
- Huerta López J, Jiménez Gutiérrez C, Del Olmo Téllez H, Maza López M: Remodelación de la vía aérea en asma. *Pediátricas*, 18(2): 60-78, 2009.
- Iacob R: Las emociones en el curso de la vida. Un marco conceptual. *Revista Temática Kairós Gerontología*, 16(4): 15-39, 2013.
- Isaakowitz DM, Charles ST, Carstensen LL: Emotion and cognition. En: *The handbook of aging and cognition* (Cralk FIM, Salthouse TA, Eds), Lawrence Erlbaum Associates Inc, Mahwah. 2000.
- Isaev NK, Stelmashook EV, Genriksh EE: Neurogenesis and brain aging. *Rev Neurosci*, 30(6): 573-580, 2019.
- Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G et al: ISTAART Neuropsychiatric symptoms professional interest area. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Demet*, 12: 195-202, 2016.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9(1): 119-128, 2010.
- Jamaji C, Enwerem N, Van Der Laan L, Koogut K, Eskenazi B, Holland N, Deardorff J, Cardenas A: Las experiencias adversas maternas en la infancia antes del embarazo se asocian con cambios epigenéticos en el envejecimiento de sus hijos. Escuela de Salud Pública y de Medicina de Emergencia de la Universidad de Emorym Atlanta y Escuela de Salud Pública Universidad de California, Berkeley, USA, 2021.
- Jara M: La estimulación cognitiva en personas adultas mayores. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 2007.
- Jiménez A, Stephanie M, Gutiérrez Soto Y: Envejecimiento saludable basado en el fortalecimiento de las capacidades cognitivas y el reforzamiento de prácticas saludables de un grupo de personas adultas mayores en la Clínica Integral de Tibás en 2018. *Población y Salud en Mesoamérica*, 17(2), 2020.
- Jung Choo S, Stout-Delgado HW: Aging and lung disease. *Annu Rev Physiol*, 82: 433-459, 2020.
- Koničková D, Menšíková K, Tučkova L, Héniková E et al: Biomarkers of neurodegenerative diseases: Biology, taxonomy, clinical relevance, and current research status. *Biomedicines*, 10, 1760, 2022.

- Krisko A, Radman M: Protein damage, ageing, and age-related diseases. *Open Biol*, 9: 180249, 2019.
- Kyriazis M: Clinical anti-aging hermetic strategies. *Rejuvenation Res*, 8(2), 2005.
- Lal C, Strange C, Bachman D: Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*, 141(6): 1601-1610, 2012.
- Lanceta 2. Grupo de Financiación de PMC de Europa, 2013.
- Lee J, Kim H-J: Normal aging induces changes in the brain and neurodegeneration progress: Review of the structural, biochemical, metabolic, cellular, and molecular changes. *Front Aging Neurosci*, 14, 931536, 2022.
- Leng O, Razvi S: Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*, 12, 2, 2019.
- López A, Calero D: Predictores del deterioro cognitivo en ancianos. Facultad de Psicología, Universidad de Granada. *Rev Esp Geriatr y Gerontol*, 2009.
- Lorusso J: Enfoques óhmicos emergentes en la investigación del envejecimiento. Antioxidantes y señalización redox. Facultad de Medicina de la Universidad de Boston, Massachusetts. Departamento de Ecología y Seguridad Humana, Universidad Nacional de Investigación de Samara, Samara, Rusia, 29(10): 2017.
- Luchsinger JA, Honig JS, Tang MX, Devanand DP: Depressive symptoms, vascular risk factors, and Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23: 922-928, 2008.
- Lushchak VI: Interplay between bioenergetics and oxidative stress at normal brain aging. Aging is a result of increasing disbalance in the system oxidative stress-energy provision. *Pflugers Arch*, 473(5): 713-722, 2021.
- Mackin RS, Insel P, Aisen PS, Geda E, Weiner MW: Longitudinal stability of subsyndromal symptoms of depression in individuals with mild cognitive impairment: Relationship to conversion to dementia after 3 years. *Int J Geriatr Psych*, 27: 355-363, 2012.
- Maiese K: Efectos del envejecimiento sobre el sistema nervioso. Manual MSD, Merck & Co., Inc., NJ, USA, 2021.
- Martínez-Rodríguez T: Las intervenciones no farmacológicas en las demencias. IX Reunión de la Sociedad de Geriatria y Gerontología de Castilla y León. *Rev Geriatrika*, 18(7): 20-21, 2002.
- Martínez M, Leyva A, Petermann, Troncoso C, Villagran M, Lanuza, Nazar G, Poblete F, Díaz X, Celis C: Factores asociados al deterioro cognitivo en personas mayores en Chile. *Rev Méd Chile*, 2019.
- Márquez-González M, Baltar AL, Puente CP, Romero-Moreno M: El optimismo como factor moderador de la relación entre el estrés y la depresión de los cuidadores informales de personas mayores dependientes. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 44(5): 251-255, 2009.
- Mata C: Inserción profesional de la psicología en el ambiente gerontológico y la práctica clínica con población adulta mayor en la Asociación Hogar Carlos Mata Ulloa (tesis de licenciatura). Universidad de Costa Rica, San José de Costa Rica. 2015.
- McIntyre S, Nagi S, McGlone F, Olausson H: Los efectos del envejecimiento en la función táctil en humanos. Centro de Neurociencia Social y Afectiva, Universidad, Suecia, Centro de

- Investigación en Cerebro y Comportamiento, Liverpool John Moores University, Reino Unido, 2021.
- Melmed S: Functional anatomy of the hypothalamic pituitary axis. En: *The pituitary* (Melmed S, Ed). Academic Press, Los Angeles. 2011.
- Merchán M, Henao J: Influencia de la percepción visual en el aprendizaje. *Ciencia y Tecnología en Salud Visual y Ocular*, 9(1): 94-95, 2011.
- Meyer U, Feldon J, Schedlowsky M, Yee BK: Towards an immuneprecipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Res*, 29: 913-947, 2005.
- Moran JF, Klucas RV, Grayer RJ, Abian J, Becana M: Complexes of iron with phenolic compounds from soybean nodules and other legumes tissues: Prooxidant and antioxidant properties. *Free Rad Biol Med*, 22(5): 861-870, 1997.
- Morrison JH, Baxter MG: The aging cortical synapse hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci*, 13: 240-250, 2012.
- Muñoz D: *Revista Cubana de Salud Pública*, 2018.
- Navarro-Cabrera JA, Domínguez-Moreno R, Morales-Esponda M, Guzmán-Santos IY: Insomnio en adultos mayores: revisión de literatura. *Arch Med Gen Méx*, 6: 16-21, 2013.
- Naveh-Benjamin M, Cowan N: The roles of attention, executive function, and knowledge in cognitive ageing of working memory. *Nat Rev Psychol*, 2: 151-165, 2023.
- Nigam J: Cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento y la inmovilidad. Facultad de Ciencias Humanas y de la Salud, Universidad de Swansea, Reino Unido, NASA-USA, Departamento de Medicina Geriátrica, Hospital Universitario Llandough, Reino Unido, 2012.
- Nowrangi MA, Rao V, Lyketsos CG: Epidemiology, assessment, and treatment of dementia. *Psychiatr Clin North Am*, 34(2): 275-294, 2011.
- Olmedillas del Moral M, Asavapanumas N, Uzategui NL, Garaschuk O: Healthy brain aging modifies microglial calcium signaling in vivo. *Int J Mol Sci*, 20, 589, 2019.
- OMS: Declaración de la Organización Mundial de la Salud, 2018, <https://www.who.int/es>.
- OMS: Década del Envejecimiento Saludable 2020-2030. Organización Mundial de la Salud, 2019.
- OMS: Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Organización Mundial de la Salud. 2015.
- Osuna CJA: Hormonas sexuales y hueso. *Rev Venez Endocrinol Metab*, 1(1): 9-16, 2003.
- Ota M, Yasuna F, Ito H, Scki C, Nozaki S, Asada T et al: Age related decline of dopamine synthesis in the living human brain measured by positron emission tomography with L-(beta-11 C) DOPA. *Life Sci*, 79: 730-736, 2006.
- Parapar Barrera C, Fernández Nuevo JL, Rey Campos J, Ruiz Yaniz M: Informe de la I+D+I sobre el envejecimiento. Fundación General CSIC, 2011.
- Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK: Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging*, 17(2): 299-320, 2002.

- Pauwels L, Maes C, Swinnen SP: Aging, inhibition and GABA. *Aging*, 10(12): 3645-3646, 2018.
- Pawelec G: Immunosenescence and human longevity. *Biogerontology*, 4(3): 167-170, 2003.
- Peters R: Aging and the brain. *Postgrad Med J*, 82, 84-88, 2006.
- Petersen RC, Morris JC: Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*, 62: 1160-1163, 2005.
- Philippe T, Labardi A, Hirokawa K, Mocchegiani E, Lesourd B, Castle S, Wikby A, Franceschi C, Pawelec G: Terapia de inmunopoyo en el envejecimiento. Centro de Investigación del Envejecimiento, Programa de Inmunología, División Geriátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Sherbrooke, Quebec, Canadá, 2007.
- Piechal A, Jakimiuk A, Mirowska-Guzel D: Sigma receptors and neurological disorders. *Pharmacol Rep*, 73(6): 1582-1594, 2021.
- Pignatti E, Leng S, Carlone DL, Breault DT: Regulation of zonation and homeostasis in the adrenal cortex. *Mol Cell Endocrinol*, 441: 146-155, 2017.
- Pino G, Andreani C: Aprendizaje mayor, guía de orientaciones gerontológicas para el aprendizaje de personas mayores. Sugereencias metodológicas para facilitadores del INP. Atenas Ltda, Santiago de Chile. 2006.
- Pop GM, Crivii C, Opincariu I: Anatomy and function of the hypothalamus. En: *Hypothalamus in health and diseases* (Baloyannis SJ, Gordeladze J, Eds). Intech Open Ltd, London. 2018.
- Pose M, Mares F: Instituto de Neurología Cognitiva (INECO). Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina, 2010.
- Pousada M, de la Fuente J: Envejecimiento y cambio cognitivo. En: *Gerontología, actualización, innovación y propuestas* (Pinazo S, Sánchez M, Eds). Pearson Educación, España. 2005.
- Rammohan A, Zyryanov GV, Bhagath YB, Manjula K: Antioxidants: Structure-activity of plant polyphenolics. *Vit Horm*, 121: 395-411, 2023.
- Ramos F: Salud y calidad de vida en las personas adultas mayores. *Rev Pedagógica*, 16: 83-104, 2010.
- Rao V, Rosenberg P, Miles QS, Patadia D, Treiber K, Bertrand M et al: Neuropsychiatric symptoms in dementia patients with and without a history of traumatic brain injury. *J Neuropsychiatric Clin Neurosci*, 22(2): 166-172, 2010.
- Rieben C, Segna D, Da Costa BR, Collet TH, Chaker L, Aubert CE, Baumgartner C, Almeida OP et al: Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 101: 4945-4954, 2016.
- Rieckmann A, Karlsson S, Karlsson P, Brehmer Y, Fischer H, Farde L, Nyberg L, Bäckman L: Dopamine D1 receptor associations within and between dopaminergic pathways in younger and elderly adults: Links to cognitive performance. *Cereb Cortex*, 21(9): 2023-2032, 2011.
- Ríos-Flórez JA, Escudero Corrales C, Bautista-Ortiz LY: Influencia de las emociones sobre los procesos de la memoria declarativa en el deterioro cognitivo leve. *Rev Katharsis*, 25: 3-21, 2018.

- Ríos J, Escudero C, Bautista L: Influencia de las emociones sobre los procesos de la memoria declarativa en el deterioro cognitivo leve. *Catársis*, (25): 2017.
- Rodríguez Riaño J, Basto Moreno DN: Beneficios de un programa de estimulación cognoscitivo/comunicativo en adultos con deterioro cognitivo moderado derivado de demencia. *Rev Areté*, 12(1): 128-139, 2012.
- Roger L, Tomas F, Gire V: Mecanismos y regulación de la senescencia celular. Laboratorio de Estructura e Inestabilidad de Genomas, Centro de Investigación de Biología Celular de Montpellier, Universidad de Montpellier, París, Francia, 2021.
- Rommy B: Envejecimiento: Cambios bioquímicos y funcionales del Sistema Nervioso Central. Depto. Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2005.
- Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby B, Oh E, Leoutsakos JM, Lyketsos CG: Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: The importance of executive dysfunctions. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26(4): 364-372, 2011.
- Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J: Clinical neurophysiology of aging brain. From normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*, 83: 375-400, 2007.
- Ruiz-Vargas JM: Envejecimiento y memoria: ¿cómo y por qué se deteriora la memoria con la edad? *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 43(5): 268-270, 2008.
- Russell G, Lightman S: The human stress response. *Nature Rev Endocrinol*, 15: 525-534, 2019.
- Sacuiu S, Insel PS, Mueller S, Tosun D, Mattsson N, Jack CR, DeCarli C, Petersen R, Aisen PS, Weiner MW, Mackin RS: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Chronic depressive symptomatology in mild cognitive impairment is associated with frontal atrophy rate which hasten conversion to Alzheimer dementia. *Am J Geriatr Psych*, 2015. doi: 10.1016/j.jagp.2015.03.006
- Saleh MF, Jara LR, Michea AL: Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev Med Clin Condes*, 23(1): 19-29, 2012.
- Salgado A, Cantera IR: Manual de geriatría. Ediciones Científicas y Técnicas. 2002.
- Salthouse TA: Effects of age and skill in typing. *J Exp Psychol General*, 113: 345-371, 1984.
- Sánchez J, Torrellas G: Revisión del constructo deterioro cognitivo leve: aspectos generales. *Rev Neurol*, 52: 300-305, 2011.
- Sanjuán M, Navarro E, Calero MD: Effectiveness of cognitive interventions in older adults: A review. *Eur J Investig Health Psychol Educ*, 10: 876-898, 2020.
- Santamaría J: Mecanismos y función del sueño: su importancia clínica. *Med Clin (Barc)*, 120(19): 750-755, 2003.
- Sardinero A: Estimulación cognitiva para adultos. Madrid, Grupo Gesfomedia. 2010.
- Sato K, Lemitsu M: Dehydroepiandrosterone (DHEA) in skeletal muscle. *Vitam Horm*, 108: 205-221, 2018.
- Satz P: Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychol*, 7: 273, 1993.

- Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Loitfelder M, Weis S, Cavalieri M et al: Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol*, 122: 171-185, 2011.
- Schultz W: Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*, 30: 259-288, 2007.
- Sebastiani P, Thyagarajan B, Schupf F, Newman A, Montano M, Perlas T: Firmas de biomarcadores del envejecimiento. Departamento de Bioestadística, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston y Centro Médico de Boston. Boston, USA, 2017.
- Seelye AM, Schmitter-Edgecombe M, Cook DJ, Crandall A: Naturalistic assessment of everyday activities and prompting technologies in mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 19: 442-452, 2013.
- Segna D, Bauer DC, Feller M, Schneider C, Fink HA, Aubert CE, Collet TH, Da Costa BR et al: Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts. *J Intern Med*, 283(1): 56-72, 2018.
- Selmer C, Olesen JB, Hansen MR, Pedersen O, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH: Subclinical and over thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: A large population study. *J Clin Endocrinol Metab*, 99: 2372-2382, 2014.
- Shankar SK: Biology of aging brain. *Indian J Pathol Microbiol*, 53(4): 595-604, 2010.
- Solís-Vivanco R: Modulación emocional de la memoria: aspectos neurobiológicos. *Arch Neurocién*, 17(2): 119-128, 2012.
- Sosa Ortiz AL, Acosta Prince M: Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res*, 43(8): 600-608, 2012.
- Storsve AB, Fjell AM, Tammes CK, Westlye LT, Overbye K, Aasland HW et al: Differential longitudinal changes in cortical thickness surface area and volume across the adult life span: Regions of accelerating and decelerating change. *J Neurosci*, 34(25): 8488-8498, 2014.
- Strich D, Karavani G, Edri S, Gillis D: TSH enhancement of FT4 to FT3 conversion is age dependent. *Eur J Endocrinol*, 175: 49-54, 2016.
- Sultzer DL, Leskin LP, Melrose RJ, Harwood DG, Narvaez TA, Ando TK et al: Neurobiology of desilusions, memory and insight in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 22(11): 1346-1355, 2014.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM et al: Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 291: 228-238, 2004.
- Sweet RA, Bennet DA, Graff-Radford NR, Mayeux R: National Institute of Aging Late-Onset Alzheimer's Disease Family Study Group: Assessment and familial aggregation of psychosis in Alzheimer's disease from the National Institute on Aging Late Onset Alzheimer Disease Family Study. *Brain*, 133: 1155-1162, 2010.
- Tanaka Y, Meguro K, Yamaguchi S, Ishii H, Watanuki S, Funaki Y et al: Decreased striatal D2 receptor density associated with severe behavioral abnormality in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*, 17: 567-573, 2003.

- Taragano FE, Allegri RF: Mild behavioral impairment. The early diagnosis (abstract S002-002: 12). 11TH Congress of the International Psychogeriatric Association. Chicago, IL, August 17-22, 2003.
- Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Loñ L et al: Mild behavioral impairment and risk of dementia: A prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry*, 70: 584-592, 2009.
- Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV et al: Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 49: 355-361, 2001.
- Tello-Rodríguez T, Alarcón RD, Vizcarra-Escobar D: Salud mental en el adulto mayor: Trastornos neurocognitivos mayores, afectivos y del sueño. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 33(2): 342-350, 2016.
- Tirapu-Ustrárroz J, Lago MR, Unturbe FM: Manual de neuropsicología. Viguera Editores, 2^a Ed, Barcelona, España, 2011.
- Tulving E, Schacter DL: Priming and human memory systems. *Science*, 247: 301-306, 1990.
- Ureshino RP, Rocha KK, Lopes GS, Bincoletto C, Smaili SS: Calcium signaling alterations, oxidative stress, and autophagy in aging. *Antioxid Redox Signal*, 21: 123-137, 2014.
- Urrestarazu E, Iriarte J: Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: Current and emerging strategies. *Nature Sci Sleep*, 8: 21-33, 2016.
- Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L: Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Neurología*, 51: 471-480, 2010.
- Vasto S, Malavolta M, Pawelec G: Age and immunity. *Immunity & Aging*, 3: 2, 2006.
- Vera-Villaruel P, Pávez P, Silva J: El rol predisponente del optimismo: hacia un modelo etiológico del bienestar. *Ter Psicol*, 30: 77-84, 2012.
- Vilalta-Franch J, Calvó-Perxas L, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, López Pousa S: Apathy syndrome in Alzheimer's disease epidemiology: Prevalence, incidence, persistence, and risk and mortality factors. *J Alzheimer Dis*, 33: 535-543, 2013.
- Walsh JP: Thyroid function across the lifespan: Do age-related changes matter? *Endocrinol Metab (Seoul)*, 37(2): 208-219, 2022.
- Wick G, Jansen-Dürr P, Berger P, Blasko I, Grubeck-Loebenstein B: Diseases of aging. *Vaccine*, 18(16): 1567-1583, 2000.
- Winslow CEA: The evolution and significance of the public health campaign. En: *La promoción de la salud y la educación para la salud en América Latina* (Arroyo-Acevedo HV, Cerqueira MT, Eds). San Juan de Puerto Rico, Universidad de Puerto Rico, 1997.
- Wrigglesworth J, Ward P, Harding IH, Nilaweera D, Wu Z, Woods RL, Ryan J: Factors associated with brain ageing-A systematic review. *BMC Neurology*, 21, 312, 2021.
- Yang K, Wang C, Sun T: The roles of intracellular chaperone proteins, sigma receptors, in Parkinson's disease, and major depressive disorder. *Front Pharmacol*, 10, 528, 2019.
- Yiallouris A, Tsioutis C, Agapidaki E, Zafeiri M, Agouridis AP, Ntourakis D, Johnson EO: Adrenal aging and its implications

- on stress responsiveness in humans. *Front Endocrinol*, 10, 54, 2019.
- Yuen GS, Gunning FM, Woods E, Kilmstra SA, Hoptman MJ, Alexopoulos GS: Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant treatment response. *J Affect Dis*, 166: 179-186, 2014.
- Zielinski MR, McKenna JT, McKarley RW: Functions and mechanisms of sleep. *AIMS Neurosci*, 3(1): 67-104, 2016.



ENVEJECIMIENTO Y ANTIOXIDANTES CELULARES

7

Dr. Fernando Jaramillo Juárez
Centro de Ciencias Básicas-UAA

Dr. Raúl Ortiz Martínez
Centro de Ciencias Agropecuarias-UAA

LCN Ma Luisa Rodríguez Vázquez
Centro de Ciencias Básicas-UAA

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, se ha incrementado la población adulta mayor (envejecimiento) afectada por enfermedades crónicas, procesos patológicos en los cuales el estrés oxidativo es un factor común de su desarrollo (Cabello-Verrugio et al, 2016). Como ya se describió en capítulos anteriores, el envejecimiento es un proceso extremadamente complejo y multifactorial asociado de manera estrecha con el daño oxidativo celular. Así, luego que se estableció que el estrés oxidativo desempeña un papel relevante en el envejecimiento y en la patogénesis de diversas enfermedades, se han realizado estudios para investigar los posibles efectos benéficos de la terapia antioxidante, ya que ésta podría prevenir o retardar el desarrollo de enfermedades asociadas al estrés oxidativo (Liguori et al, 2018; Tan et al, 2018; Öztürk et al, 2020; Jomova et al, 2023). En este contexto, en las décadas de 1980 y 1990 muchos agentes antioxidantes no pasaron con éxito el escrutinio de los ensayos clínicos para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades, lo que condujo a una visión pesimista de la terapia antioxidante. Además, al inicio de este siglo, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis realizados por investigadores del grupo Cochrane para investigar el efecto de las vitaminas sobre la mortalidad de cualquier causa mostraron resultados pobres y contradictorios (Bjelakovic et al, 2007).

Sin embargo, años más tarde, la evidencia de nuevos estudios epidemiológicos sobre los efectos benéficos para la salud humana de los antioxidantes dietéticos, así como los datos preclínicos *in vitro* y en animales de experimentación han sido prometedores (Sotos-Prieto et al, 2017; Matsuyama et al, 2020). Al respecto, se ha encontrado que diferentes estrategias de estilo de vida que regulan el estado redox y la función inmune, como el consumo de cantidades apropiadas de antioxidantes en la dieta (alimentos funcionales y nutracéuticos), mejoran la salud y contribuyen a mayor longevidad (De la Fuente, 2008; Gardener y Caunca, 2018; Forni et al, 2019; Ali et al, 2020). De esta manera, dada la relación inversa entre el consumo dietético de alimentos ricos en antioxidantes y la incidencia de enfermedades en los humanos, se ha generado

una tendencia global hacia el aumento del consumo de antioxidantes naturales, especialmente en la población geriátrica (Elejalde-Guerra, 2001; Lobo et al, 2010; Ferroni et al, 2011). Incluso, en las últimas décadas, han sido identificados muchos antioxidantes en vegetales y frutas, entre ellos, las espinacas, jitomate, legumbres, aceitunas, cerezas, cítricos, ciruelas pasas y tunas (Furuta et al, 1997; Lobo et al, 2010; González-Ponce et al, 2016). Por ende, se han realizado varios estudios observacionales para identificar el efecto de la ingesta de diferentes antioxidantes sobre el riesgo de enfermedades crónicas como las cardiovasculares. Los resultados sugieren que un mayor consumo de algunos antioxidantes (ejemplos, oxerutinas y flavonoides como la diosmina y la hesperidina) disminuye significativamente el riesgo de problemas circulatorios, entre ellos, las varices y las hemorroides (Bjelakovic et al, 2007).

Estudios recientes señalan que el consumo frecuente de alimentos vegetales, ricos en antioxidantes, proporciona mayor protección contra el estrés oxidativo y enfermedades asociadas (Adwas et al, 2019; Jiang et al, 2021). Así, el consumo de antioxidantes en la dieta y la suplementación de estas sustancias, junto con el ejercicio aeróbico moderado, pueden contribuir a mejorar el daño tisular inducido por el estrés oxidativo. Es pertinente señalar que la información científica sobre el uso de fitoquímicos para tratar varias condiciones asociadas con el envejecimiento va en aumento, aunque para usar los antioxidantes como medicamentos se requieren más investigaciones y estudios clínicos que evalúen su eficacia real (Firuzi et al, 2011; Liguori et al, 2018; Roy et al, 2022).

ANTIOXIDANTES VEGETALES Y VITAMINAS

Las plantas siempre han sido fuente de alimentos y de obtención de sustancias para usos terapéuticos (Phillipson, 2001). Actualmente, más de 200 especies son consideradas como plantas medicinales y cerca del 25% de los medicamentos tienen su origen en los vegetales (Gurnani et al, 2014). Los **fitoquímicos** son un grupo de compuestos orgánicos que pertenecen a los metabolitos secundarios de las plantas. Incluyen un gran número de sustancias, entre ellas, los polifenoles, las saponinas esteroidales y algunas vitaminas. Muchos de estos fitoquímicos se han estudiado *in vitro* e *in vivo*, mostrando actividades biológicas importantes, como antioxidante, antiinflamatoria y antitumoral. Los metabolitos secundarios de las plantas incluyen compuestos de diversas familias químicas, como: a) **polifenoles** (presentes en frutas, diversos vegetales, café, té y cereales); b) **antocianinas** (fresas, zarzamoras, frambuesas, cerezas, etc.); c) **flavonas** (arándanos, jugo de naranja rojo, etc.); d) **flavonoles** (cerezas, aronia, bayas); e) **estilbenos**, como el **resveratrol** (vino tinto, cacahuates); f) **teaflavinas** (té negro); g) **terpenoides**, como el **licopeno** (jitomates, sandía, pimientos rojos, papaya, duraznos, toronja rosa); h) **carotenoides** (zanahorias, jitomates, calabazas, pimientos, etc.) (Neto, 2007; Manganaris et al, 2016; Forni et al, 2014; Forni et al, 2019). Se ha demostrado que estos compuestos son útiles en preparados farmacéuticos, en cosméticos, en nutrición y como suplementos dietéticos (Hidalgo et al, 2018).

Los fitoquímicos usados en bebidas, alimentos y productos herbolarios se conocen como “nutracéuticos”; este término subraya

sus propiedades promotoras de la salud, incluyendo la prevención y el uso potencial para el tratamiento de diversas patologías, como las enfermedades cardiovasculares (Winter et al, 2017). Tal cual se describió anteriormente, un gran número de trabajos científicos reportan los efectos de los fitoquímicos en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*. Aunque es pertinente subrayar que la actividad antioxidante de los metabolitos secundarios de las plantas, identificada en estudios *in vitro*, no siempre se relaciona con acciones efectivas *in vivo*, esto puede deberse a procesos metabólicos diferentes que afecten la actividad antioxidante (Kasote et al, 2015).

a) Compuestos fenólicos o polifenoles

Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas que abundan en vegetales, frutas, cereales y bebidas como el vino tinto. Los antioxidantes fenólicos comprenden aproximadamente a 8,000 compuestos diferentes e incluyen a diversas familias de compuestos orgánicos, entre ellos: **ácidos fenólicos, lignanos, ligninas, estilbenos, taninos y flavonoides**. El amplio espectro de acciones biológicas de los compuestos fenólicos, como las acciones antioxidante y antiinflamatoria, ha sido reconocido en muchos estudios (Pandey y Rizvi, 2009; Pisoschi y Pop, 2015; Kasote et al, 2015; Jomova et al, 2023). La presencia de al menos un anillo fenólico con grupos hidroxilo, metilo o acetilo reemplazando a los hidrógenos es importante para tales actividades. Así, se ha relacionado un incremento de la actividad antioxidante con el aumento de hidroxilos libres y la conjugación de cadenas laterales a los anillos aromáticos (Moran et al, 1997; Rammohan et al, 2023; Del Río et al, 2013). Además, ensayos clínicos han proporcionado evidencia de los efectos protectores de alimentos ricos en polifenoles contra enfermedades crónicas, entre ellas: diabetes, artritis reumatoide, aterosclerosis, Alzheimer y cáncer (Islam et al, 2021; Omidifar et al, 2021). Es pertinente subrayar que las dietas con nueces, vegetales y frutas son ricas en polifenoles y ácidos grasos insaturados que reducen la oxidación de lípidos y proteínas (Kim et al, 2019; Dikalov y Dikalova, 2019).

Resveratrol

El resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) es un antioxidante presente en las uvas y en el vino tinto. Este compuesto atrapa o secuestra a los radicales libres, aunque de manera relativamente baja. *In vivo*, sus propiedades antioxidantes se relacionan con su efecto regulador de genes mediado por la sirtuina-1 (histona deacetilasa) o por el factor de transcripción Nrf2 que modula el estrés oxidativo, aumentando la expresión de enzimas antioxidantes. Asimismo, el resveratrol inhibe la producción de ROS, mediada por la NADPH-oxidasa, disminuyendo la expresión y la actividad de esa enzima. Este compuesto polifenólico reduce también la generación de radicales superóxido ($O_2 \bullet$) en las mitocondrias, al estimular la biogénesis de esos organelos. Aunado a ello, el resveratrol previene la producción de radicales $O_2 \bullet$ derivados de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) desacoplada, lo que aumenta la regulación de la GTP ciclohidrolasa-1 que participa en la síntesis del cofactor tetrahidrobiopterina (Ceballos-Reyes et al, 2006; Artero et al, 2015; Xia et al, 2017; He et al, 2020).

Otros efectos benéficos atribuidos al resveratrol incluyen: a) reduce la oxidación de las LDL y los niveles de estas proteínas y de triglicéridos (Artero et al, 2015); b) baja el reclutamiento y la agregación de las plaquetas (Chen et al, 2013); c) mejora el metabolismo de la glucosa, aumentando la sensibilidad a la insulina y la absorción de glucosa mediada por el transportador GLUT-4; d) protege la función de las células beta del páncreas (Huang et al, 2010). Estos efectos están relacionados positivamente con la reducción de enfermedades cardiovasculares y complicaciones de la diabetes. Además, el vino tinto (consumo moderado) y/o el resveratrol también pueden disminuir la incidencia de otras patologías, como las enfermedades neurodegenerativas, el cáncer y la osteoporosis (Artero et al, 2015; Liguori et al, 2018). Se ha reportado que los polifenoles resveratrol y pterostilbeno tienen propiedades antienvjecimiento a través de varios mecanismos, como: la inhibición de la oxidación y de la inflamación, así como la modulación de la senescencia celular y el desgaste de los telómeros (Li et al, 2018).

Flavonoides

Los flavonoides son una familia importante de metabolitos secundarios de las plantas con estructuras fenólicas variables. Son compuestos sintetizados en los vegetales a partir de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina, así como del malonato. Los flavonoides se encuentran en vegetales, frutas, semillas, nueces, granos, así como en algunas bebidas, como el vino tinto, el té y la cerveza. Estos fitoquímicos incluyen los siguientes grupos de compuestos orgánicos: **flavonoles, flavonas, flavanonas, flavanoles, isoflavonas y antocianinas**. Los flavonoides son sustancias muy conocidas por sus efectos benéficos para la salud y tienen aplicaciones nutracéuticas, farmacéuticas y cosméticas. Esto se debe a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimutagénicas y anticancerosas, acopladas a su capacidad para modular funciones enzimáticas de las células (Panche et al, 2016).

En este contexto, se ha reportado que la quercetina y las antocianinas son eficaces para reducir la velocidad de crecimiento de células malignas y la inflamación tisular, así como para inhibir la angiogénesis (Forni et al, 2014; Bunea et al, 2013). De acuerdo con algunos investigadores, las actividades antitumorales de los compuestos fenólicos pueden relacionarse con la apoptosis, el secuestro de radicales libres, la acción antioxidante y las características prooxidantes. En efecto, los flavonoides tienen doble acción relacionada con la homeostasis de las ROS: a) actúan como antioxidantes en condiciones normales y b) son potentes prooxidantes en células cancerosas, disparando las vías apoptóticas y regulando a la baja las vías de señalización proinflamatorias (Nandi et al, 2007; Kopustinskiene et al, 2020). Además, los flavonoides protegen el ADN contra el daño oxidativo producido por los radicales HO•. Uno de los mecanismos que explican esta acción protectora es su capacidad para quelar o atrapar iones de metales como el cobre (Cu⁺⁺) y el hierro (Fe⁺⁺). Así, el complejo formado flavonoide-metal es inactivo, ya que los iones antes citados pierden su capacidad para generar ROS (Rubens de Souza y De Giovanni, 2004; Torreggiani et al, 2005).

Ampliando lo antes descrito, las acciones biológicas de los flavonoides han sido identificadas mediante estudios *in vitro* e *in vivo*. La acción antioxidante de estos compuestos incluye mecanismos

como: 1) la supresión de la formación de ROS por inhibición de enzimas que las generan o por quelación (secuestro) de elementos traza involucrados en su producción; 2) el atrapamiento y neutralización de las ROS; 3) la regulación de la expresión de genes y 4) el aumento de las defensas antioxidantes. También ha sido reportado que los flavonoides tienen acciones antiinflamatorias y vasodilatadoras. Se debe señalar que las flavonas y las catequinas son compuestos muy eficaces para proteger al organismo de los mamíferos contra las ROS (Hoult et al, 1994; Lin et al, 2000; Pal y Verma, 2013; Panche et al, 2016; Liguori et al, 2018).

La investigación sobre los flavonoides recibió un fuerte impulso luego que fue reportado que una dieta rica en estos compuestos se asoció con la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular en personas adultas de los Estados Unidos de Norteamérica y, también, por la prevención de la cardiopatía coronaria o enfermedad isquémica del corazón (Kim et al, 2016). Cabe señalar que un vaso de vino tinto contiene cerca de 100 mg de polifenoles que incluyen flavonoides (>85%) y no flavonoides. A su vez, los flavonoides aglutinan diferentes compuestos, entre ellos la quercetina; mientras que los no flavonoides incluyen principalmente el resveratrol (Pandey y Rizvi, 2009; Artero et al, 2015). La Figura 7-1 muestra las estructuras químicas de la quercetina y el resveratrol.

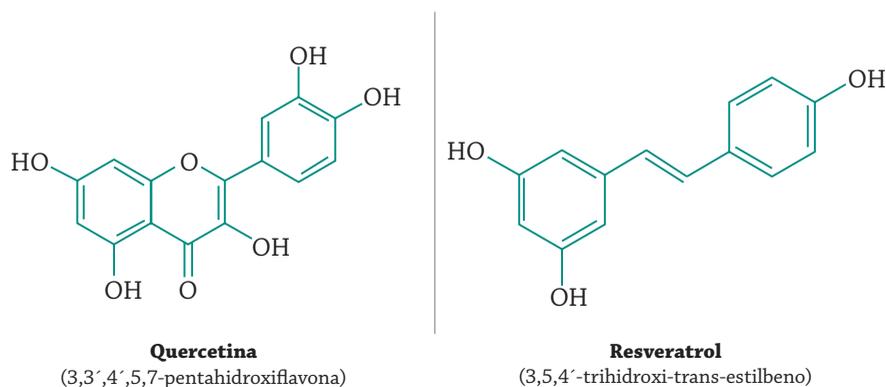


Figura 7-1. Estructuras químicas de la quercetina y el resveratrol (Wikipedia, la enciclopedia libre).

Quercetina

La quercetina es un flavonoide (flavonol) ampliamente distribuido en plantas y frutos (vegetales de hoja verde, cítricos, semillas, brócoli, manzana, té verde, etc.) y un constituyente de la dieta humana. Este compuesto tiene varias acciones biológicas asociadas con la modulación del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria (Bischoff, 2008; Boots et al, 2008; Panche et al, 2016). Los mecanismos de acción no se conocen por completo, pero se ha demostrado que su acción antiinflamatoria se realiza disminuyendo la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de la interleucina-1 beta (IL-1 β), citocina proinflamatoria con muchas funciones en la respuesta inmune; así como mediante la inhibición del factor

nuclear-kappa B (NF- κ B), mediador de respuestas inflamatorias que induce la expresión de varios genes proinflamatorios (Comalada et al, 2005; Chang et al, 2013). Además, la quercetina inhibe las enzimas ciclooxigenasa (COX-2) y lipooxigenasa, reduciendo, con ello, la síntesis de mediadores de la inflamación como prostaglandinas y leucotrienos (Warren et al, 2009; Xiao et al, 2011).

Asimismo, la quercetina genera acciones vasodilatadoras, antiproliferativas y antiplaquetarias (inhibe la agregación de las plaquetas). También se ha reportado ser un compuesto que previene o demora el inicio de enfermedades cardiovasculares mediante diferentes acciones, como la antioxidante y la antiinflamatoria (Peluso, 2006; Russo et al, 2012). Es así que la quercetina disminuye la presión arterial (acción vasodilatadora), la oxidación y el daño orgánico terminal en pacientes hipertensos, al igual que en modelos animales de experimentación. Se ha encontrado que este flavonoide relaja el músculo liso de las arterias, lo cual contribuye a disminuir la presión sanguínea y a prevenir el desarrollo de la hipertrofia cardíaca (Edwards et al, 2007; Anand David et al, 2016). Se han propuesto varios mecanismos para explicar su acción antihipertensiva: la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, el incremento de los niveles de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), el aumento de la relajación vascular y la supresión de la vasoconstricción dependiente de endotelina-1. Cabe señalar que la mayor parte de la información se deriva de estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*. El número de ensayos clínicos en humanos es limitado (cuatro metaanálisis que valoran el impacto de la quercetina sobre la presión arterial), los cuales sugieren un rol positivo de este fitoquímico sobre la hipertensión (Popiolek-Kalisz y Fornal, 2022).

Con base en lo antes descrito, estudios epidemiológicos han encontrado una asociación inversa entre el consumo de flavonoles y flavonas en la dieta (frutas y vegetales) y el riesgo de varias enfermedades, entre ellas, cardiovasculares, neurológicas y cáncer (Huxley y Neil, 2003; Hollman et al, 2010; Woo y Kim, 2013). Los efectos neuroprotectores de la quercetina han sido reportados en muchos estudios *in vitro*, en animales de experimentación y en ensayos clínicos humanos. Al respecto, la quercetina protege al organismo contra el daño neurotóxico producido por xenobióticos y previene el desarrollo del daño neuronal y la neurodegeneración producida por el estrés oxidativo. Por ello, se ha propuesto su uso como medicamento complementario para la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, Alzheimer, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Huntington (Islam et al, 2021).

Ginkgo biloba

El extracto estandarizado de las hojas del árbol *Ginkgo biloba* (EGb761) es uno de los productos fitoterapéuticos más utilizados a nivel mundial. Este extracto contiene flavonoides (quercetina, canferol e isorramnetina) que atrapan ROS y RNS, así como terpenos y menos de 5 ppm de ácido ginkgólico, un componente con propiedades alergénicas. Las dos fracciones principales del EGb761, terpenos y flavonoides, tienen propiedades diferentes, lo que le confiere varias acciones farmacológicas. Las lactonas terpénicas están

representados por los ginkgólidos A, B y C, así como el compuesto bilobalide. Los ginkgólidos son antagonistas del factor activador de las plaquetas y contribuyen a mejorar la circulación sanguínea, al reducir la activación y agregación de las plaquetas. El compuesto bilobalide es una trilactona-sesquiterpeno que reduce el edema cerebral y zonas infartadas de la región cortical en ciertos tipos de apoplejía, lo que disminuye el daño por isquemia cerebral (DeFeudis y Drieu, 2000; Soriano, 2003; Chan, Xia y Fu, 2007).

El *Ginkgo biloba* induce la expresión de enzimas antioxidantes y reduce los niveles celulares de ROS y RNS, contribuyendo con ello a la disminución del estrés oxidativo y de la lipoperoxidación membranar; además, tiene propiedades antiinflamatorias, ya que inhibe la expresión de citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 y el TNF- α . Otras acciones farmacológicas del EGb761 incluyen: 1) relajamiento del músculo liso de los vasos sanguíneos, pues estimula la producción de óxido nítrico (NO); 2) reducción de la apoptosis en cultivos celulares; 3) inhibición de la agregación A β amiloide en células de neuroblastoma, lo cual mejora las funciones cognitivas en pacientes con Alzheimer (Pietri et al, 1997; Jacobs y Browner, 2000; Gohil y Packer, 2002; Achete de Souza et al, 2020).

Finalmente, se ha reportado que, en modelos animales y en los humanos, el extracto del Gb tiene propiedades benéficas para el tratamiento de varias patologías, como: la diabetes, síndrome metabólico, cardiomiopatía, enfermedades neurodegenerativas, cataratas, pérdida de la audición, lesiones neuronales del hipocampo, así como daño hepático y renal (Chan, Xia y Fu, 2007; Achete de Souza et al, 2020).

b) Terpenos y carotenoides

Los terpenos son una gran familia de metabolitos secundarios de las plantas. Ensayos *in vitro* han mostrado que los **monoterpenos, diterpenos y sesquiterpenos** extraídos de plantas aromáticas tienen gran actividad antioxidante (Baratta et al, 1998; Baccouri y Rajhi, 2021; Aharoni y Bouwmeester, 2005). Se han reportado las acciones hipoglucemiantes y antioxidantes de los alcaloides **vindolina, vindolidina, vindolicina y vindolinina**, obtenidos de las hojas de *Catharanthus roseus* (Tiong et al, 2013). La vindolicina muestra los mayores efectos antioxidantes y disminuye el daño oxidativo generado por el H₂O₂ en las células pancreáticas, lo que la ubica como un potencial agente antidiabético (Forni et al, 2019). Se debe señalar que de los vinca-alcaloides de *Catharanthus roseus* se obtuvo la **vinorelbina**, principio activo del medicamento Navelbine®. Este fármaco antineoplásico inhibe la polimerización de la tubulina y bloquea la mitosis en G2-M, causando la muerte de células en la interfase o en la siguiente mitosis. Se usa para tratar el cáncer de pulmón y de mama.

A su vez, los carotenoides son sustancias responsables de la coloración de un gran número de alimentos vegetales y animales, como las zanahorias, los tomates o jitomates, las naranjas, el salmón y la yema de huevo. Se obtienen con facilidad debido a su presencia abundante en frutas y vegetales. La actividad antioxidante de los carotenoides se debe al secuestro o neutralización de los radicales peroxil (Jomova y Valko, 2013). El número de dobles enlaces conjugados (intercalados) en sus estructuras moleculares se relaciona

con su eficacia antioxidante. Se han reportado efectos sinérgicos de los β -carotenos con las vitaminas C y E para neutralizar a las RNS (Stahl y Sies, 2003). El **licopeno** actúa como atrapador de ROS, radicales peroxil y NO. Este compuesto se encuentra comúnmente en frutas y verduras y, particularmente, en los tomates (jitomates) y sus derivados, como salsas y jugos. Se ha reportado que el licopeno puede proteger contra el cáncer de próstata y enfermedades relacionadas con procesos inflamatorios (Petyaev, 2016).

c) Otros agentes antioxidantes

Además de los antioxidantes antes descritos, se ha reportado que otros compuestos tienen capacidad para contrarrestar el daño oxidativo celular y enfermedades asociadas.

Cisteína y glutatión (GSH)

El hígado es el principal órgano que sintetiza GSH. Las concentraciones celulares de GSH disminuyen durante el estrés oxidativo y en presencia de metabolitos tóxicos derivados de xenobióticos (Lu, 2013). La deficiencia de GSH en los adultos mayores se debe a la notable reducción de su síntesis. La suplementación dietética con cisteína y glicina (precursores de GSH) permite restaurar la síntesis de este antioxidante y disminuir la magnitud del daño oxidante. En efecto, se ha reportado que la glicina es precursora de la síntesis de GSH y su administración en personas ancianas puede restaurar la disminución de GSH en los eritrocitos y revertir el incremento de marcadores de estrés oxidativo (isoprostanos-F2) en el plasma de adultos mayores (Sekhar et al, 2011).

Coenzima Q10

La coenzima Q10 (CoQ10), ubiquinona (forma oxidada) o ubiquinol (forma reducida), es una sustancia liposoluble endógena que participa en las reacciones de la cadena respiratoria mitocondrial; sus propiedades antioxidantes han sido muy estudiadas (Dallner y Sindelar, 2000; Bonakdar y Guarneri, 2005). Datos recientes indican que la CoQ10 afecta la expresión de genes implicados en la señalización, metabolismo y transporte de células humanas. Numerosos procesos patológicos están asociados con deficiencias o déficits primario y secundario de CoQ10, incluyendo enfermedades mitocondriales, neurodegenerativas y cardiovasculares, así como cáncer, fibromialgia, diabetes tipo 2 e infertilidad masculina. El tratamiento con CoQ10 es seguro en los humanos y se han desarrollado nuevas formulaciones que aumentan su absorción y distribución tisular. La administración oral de CoQ10 es una estrategia antioxidante frecuente en muchas de las enfermedades antes mencionadas y proporciona un beneficio sintomático leve, aunque significativo (Garrido-Maraver et al, 2014).

Melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una indol-amina sintetizada en el organismo humano a partir del aminoácido esencial triptófano, mediante procesos de hidroxilación y acetilación. Es secretada por la glándula pineal de manera circadiana, aunque también se encuentra en otros órganos, ejemplos: tracto gastrointestinal, células del sistema inmune, retina, bazo, hígado, riñón y

corazón (Reiter, 1995; Acuña-Castroviejo et al, 2014). Además, la melatonina se ha identificado en un gran número de especies vegetales, en plantas comestibles y hierbas medicinales. Entre los productos vegetales que tienen melatonina se incluyen alimentos de la dieta como el vino, aceite de oliva, jitomate y cerveza (Ferroni et al, 2011; Liguori et al, 2018).

La melatonina actúa como antioxidante a través de varios mecanismos: a) de manera directa, atrapa los radicales libres (ROS y RNS) y, b) de manera indirecta, aumenta la expresión de enzimas antioxidantes y disminuye la expresión de enzimas prooxidantes (Hardeland, 2014). En efecto, la melatonina atrapa y neutraliza los radicales HO• y, además, estimula la transcripción de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la catalasa. Incluso los metabolitos resultantes de su metabolismo hepático y cerebral (la 6-sulfatoximelatonina, el N1-acetil-N2-formil-5-metoxitriptamina y el N1-acetil-5-metoxiquinuramina) son eficientes captadores de radicales libres. Asimismo, la melatonina es un buen quelante de los metales que participan en las reacciones de Fenton/Haber-Weiss. Por estas acciones antioxidantes, la melatonina protege el ADN, los lípidos y las proteínas del daño oxidativo (Pérez-Beltrán et al, 2014; Claustrat y Leston, 2015; Cipolla-Neto y Amaral, 2018; Wajid et al, 2020; Lauritzen et al, 2021). Considerando que en la cadena respiratoria se produce la mayor cantidad de ROS, las acciones de la melatonina antes descritas evitan el daño a las mitocondrias, permitiendo que estos organelos trabajen adecuadamente. Al respecto, la melatonina regula la actividad de los complejos I y IV de la cadena respiratoria, lo que protege el ADN mitocondrial del daño oxidativo (Acuña-Castroviejo et al, 2014; Cardinali et al, 2016; Reiter et al, 2016; Lauritzen et al, 2021).

Debe señalarse que el envejecimiento está asociado a una disminución significativa de la secreción de melatonina endógena, lo que contribuye al aumento del estrés oxidativo y de otros cambios metabólicos; además, la baja en la producción de melatonina se asocia con varias enfermedades (Abete et al, 1997; Öztürk et al, 2020). En este contexto, algunos estudios clínicos demuestran que la suplementación de esta hormona, aparte de regular el ritmo circadiano, tiene potenciales efectos en el manejo de patologías no transmisibles. Por ello, la melatonina puede servir como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades crónicas, entre ellas: el cáncer, la hipertensión, el hígado graso y en el manejo de pacientes críticamente enfermos (Baker y Kimpinski, 2018; Saavedra-López et al, 2021).

Selenio

El selenio (Se) es un mineral-traza nutricional, esencial en varios procesos de la salud humana, que ejerce sus efectos principalmente a través de su incorporación en varias proteínas con residuos del aminoácido cisteína. En efecto, muchos de los roles fisiológicos del Se atribuyen su presencia en al menos 25 proteínas (seleno-proteínas), fundamentales para la vida y partícipes en el control del estrés oxidativo (Papp et al, 2007; Ye et al, 2022). Al respecto, varias seleno-proteínas han sido caracterizadas como enzimas antioxidantes, entre ellas: la peroxidasa de glutatión (GPX), la desyodinasas de yodotironina y la reductasa de tiorredoxina (TrxR o TR) (Reeves y

Hoffmann, 2009; Zoidis et al, 2018). Algunos ensayos clínicos han proporcionado evidencias convincentes del papel central del selenio en la prevención y tratamiento de varias enfermedades, como las neurodegenerativas, cardiovasculares, aterosclerosis, diabetes mellitus, apoplejía, depresión, hipotiroidismo y cáncer (Sanmartín et al, 2011). Sin embargo, hay algunas controversias sobre la administración de Se y el aumento del riesgo de algunas enfermedades neuronales, como la esclerosis lateral amiotrófica, debido a sus efectos neurotóxicos, como: la inhibición de algunas enzimas (sintasa de prostaglandina D en el cerebro, mono-oxigenasas, deshidrogenasa succínica, esterasa de acetilcolina y la Na-K-ATPasa) y el aumento de dopamina y sus metabolitos (Vinceti et al, 2010 y 2014). Se necesita mayor evidencia experimental para determinar la dosis óptima de la ingesta diaria de Se que pueda maximizar los beneficios para la salud, evitando sus efectos tóxicos potenciales (Sanmartín et al, 2011).

Papaya

Muchos estudios han conducido a la identificación de nuevos antioxidantes naturales (Lobo et al, 2010). En particular, la papaya fermentada (FPP, por sus siglas en inglés), producida por la fermentación de *Carica papaya* usando levadura; es considerada un suplemento alimenticio con funciones antiinflamatorias, antioxidantes e inmunoestimulantes. Estos efectos pueden ser útiles contra el aumento del estrés oxidativo relacionado con la edad y enfermedades asociadas. En efecto, debido al importante papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas crónicas, a pacientes con Alzheimer se les administró un suplemento con FPP (4.5 g/día, durante 6 meses) y se midieron las concentraciones urinarias de 8-oxodG (biomarcador de daño oxidativo). Este estudio mostró que la FPP disminuye significativamente los niveles de 8-oxodG en orina (14.1 ± 1.7 ng/ml a 8.45 ± 1.1 ng/ml, $p < 0.01$), sin cambios significativos en los controles, lo que muestra un potencial efecto benéfico de la FPP en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas (Barbagallo et al, 2015; Liguori et al, 2018).

Vitamina C

La vitamina C, o ácido ascórbico, es un nutriente esencial y un buen antioxidante. Es un quelante (secuestrante) de iones metálicos, mediante sus grupos hidroxilo (HO^-). Al respecto, los grupos HO^- colocados en el anillo de lactona del ácido ascórbico son donadores de protones y electrones; cuando esto sucede, se transforma en ácido dehidroascórbico (Figura 7-2). Esto determina las fuertes propiedades reductoras del ácido ascórbico (Kaźmierczak-Barańska et al, 2020).

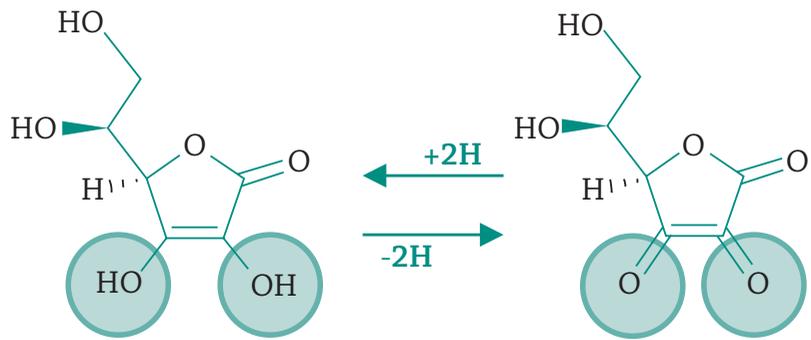


Figura 7-2. Estructura del ácido ascórbico y su transformación en ácido dehidroascórbico al donar los protones de los grupos hidroxilo del anillo de lactona (Kurutas, 2015).

El ácido ascórbico es un antioxidante hidrofílico que previene la oxidación producida por radicales libres y metabolitos reactivos de xenobióticos sobre macromoléculas de las células (ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos), así como de los oxidantes generados durante el metabolismo celular. Al actuar como antioxidante, la vitamina C atrapa y neutraliza de manera eficiente las ROS, entre ellas, los radicales $\text{HO}\cdot$ y $\text{O}_2\cdot$ (Nimse y Pal, 2015; Khadim y Al-Fartusie, 2021). Además, la vitamina C colabora con la vitamina E para regenerar el α -tocoferol a partir de los radicales α -tocoferoil en las membranas lipídicas de las células. Asimismo, protege contra la oxidación a los grupos tiol de las proteínas. En las células, el GSH permite que la vitamina C se mantenga en su forma reducida (Kurutas, 2015).

Como ya fue señalado, la vitamina C es un nutriente esencial para los mamíferos. A diferencia de otros organismos, los seres humanos no pueden sintetizar vitamina C debido a la carencia de la enzima L-glucono-gamma lactona oxidasa; por lo tanto, es necesario obtener esta vitamina a través de la dieta para mantener niveles adecuados en el organismo. Su deficiencia crónica produce escorbuto, caracterizado por un defecto en la síntesis de colágeno que se manifiesta por la falta de cicatrización de las heridas (sangrados). De allí la importancia de consumir con frecuencia frutas (naranja, guayaba, toronja, manzana, etc.) y vegetales (col, tomate, repollo, etc.) ricos en vitamina C para evitar esta patología (Li y Schellhorn, 2007; Zaragoza y Villaescusa, 2009; Afarideh et al, 2021).

La vitamina C es un antioxidante con efectos benéficos en procesos relacionados con el envejecimiento y afecciones asociadas con la edad, al participar en: el mantenimiento del estado redox de las células, la protección de las mitocondrias, el mejoramiento de las funciones del sistema inmune, los procesos inflamatorios, la integridad del endotelio y el metabolismo de lipoproteínas (van Gorkom et al, 2019; Kashiouris et al, 2020; Khadim y Al-Fartusie, 2021). Además, se ha demostrado su acción protectora contra el estrés oxidativo en condrocitos humanos, lo que reduce la apoptosis, mantiene la viabilidad celular y retrasa el desarrollo de la osteoartritis y el envejecimiento del cartílago (Chang et al, 2015; Burger et al, 2017). En el cerebro, la vitamina C también genera efectos positivos en procesos neurodegenerativos al contrarrestar la oxidación (Monacelli et al, 2017; Carr et al, 2023).

Vitamina E

La vitamina E pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles y se encuentra en una gran variedad de alimentos. Sus fuentes naturales son los aceites de soya, cacahuate, algodón y girasol; también se encuentra en las lentejas, el trigo, la avena y el arroz integral, así como en la mantequilla y el huevo. La vitamina E es una familia de ocho compuestos, cuyas estructuras tienen un anillo cromano y una cadena lateral larga; estos compuestos se dividen en dos grupos: cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles que se diferencian en la saturación de la cadena lateral (Sen et al, 2006; Joshi y Praticò, 2012; Jain et al, 2022). La actividad biológica de los tocotrienoles es menor que la de los tocoferoles y, por ello, tienen menor importancia nutricional. Los tocoferoles son compuestos antioxidantes, ya que eliminan ROS y otros radicales libres (Aggarwal et al, 2010; Chandra et al, 2016); de ellos, el α -tocoferol es la forma más activa (Figura 7-3) (Azzi, 2018).

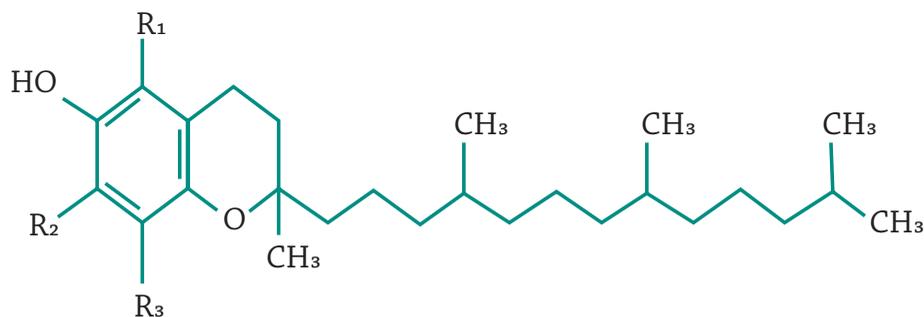


Figura 7-3. Estructura de la vitamina E, o α -tocoferol (Wikipedia, la enciclopedia libre).

La vitamina E, también conocida como α -tocoferol, es un antioxidante liposoluble que protege a los lípidos de las membranas celulares contra la oxidación generada por las ROS. En efecto, en la lipoperoxidación, la vitamina E dona un electrón al radical peroxilo o lipoperóxido ($\text{LOO}\cdot$) y lo neutraliza. Ampliando este mecanismo de acción, el α -tocoferol, al insertarse en las membranas lipídicas (con su grupo hidroxilo expuesto al entorno acuoso), atrapa a las ROS y, en este proceso, se forman radicales tocoferilo. La vitamina C (ácido ascórbico) reduce estos radicales, apoyando así la acción antioxidante de la vitamina E. Lo anterior puede ser realizado igualmente por otros compuestos como el GSH, el cual reduce directamente el radical tocoferilo de la vitamina E o, de manera indirecta, a través de la reducción del ascorbilo para generar ascorbato (Figura 7-4). De esta manera, la vitamina E mantiene la integridad de las membranas celulares, al prevenir la oxidación de los lípidos (White et al, 1997; Birben et al, 2012).

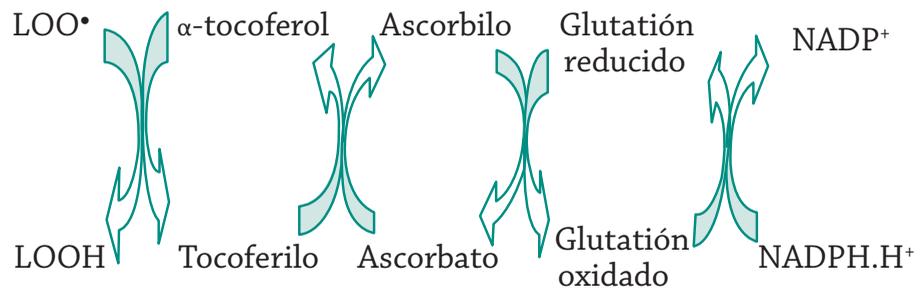


Figura 7-4. Acción del α -tocoferol sobre los peróxidos lipídicos y su regeneración en presencia de ascorbato y glutación reducido. LOO•, radical peroxilo; LOOH, lipoperóxido; NADP⁺, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (forma oxidada); NADPH (forma reducida) (Wikipedia, la enciclopedia libre).

Además de su acción antioxidante, la vitamina E posee propiedades antiinflamatorias. En efecto, se ha reportado que esta vitamina reduce la inflamación en modelos animales de artritis (Rossato et al, 2015), por ello, se ha utilizado para disminuir la inflamación en pacientes con osteoartritis (Bhattacharya et al, 2012). Por otra parte, varias líneas de investigación han aportado evidencia sobre la participación del proceso inflamatorio en la aterogénesis. Así, una dieta rica en nutrientes con acción antiinflamatoria puede tener efectos benéficos en la enfermedad cardiovascular. En este contexto, hay mucha información que avala la eficacia antiinflamatoria de la suplementación profiláctica de vitamina E en los humanos. Asimismo, en modelos animales, el α -tocoferol ha mostrado su acción antiinflamatoria, ya que disminuye la concentración sérica de la proteína C reactiva y la liberación de citocinas proinflamatorias, así como de la IL-8 (Singh y Devaraj, 2007).

ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN CRÓNICA Y FITOQUÍMICOS ANTIOXIDANTES

El envejecimiento tiene una relación estrecha con varias condiciones patológicas, entre ellas, el cáncer, la obesidad, el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas (Franceschi et al, 2018). Debe subrayarse que las patologías relacionadas con la edad se asocian de manera estrecha con el estrés oxidativo celular y la inflamación. Por ello, un gran número de trabajos científicos resaltan el potencial antioxidante de los compuestos derivados de los vegetales y sus acciones antiinflamatorias (Vafeiadou et al, 2009; Forni et al, 2019). En efecto, los patrones de consumo saludable se han asociado con bajas concentraciones de marcadores de inflamación. Entre los componentes de una dieta saludable, el consumo de cereales integrales, pescado, frutas y verduras se asocia con menor inflamación. Las vitaminas C y E, así como los carotenoides, disminuyen la concentración de marcadores de inflamación, mientras que otros nutrientes, como las grasas saturadas, tienen efectos opuestos (García-Casal y Pons-García, 2014).

Brevemente, la inflamación es una respuesta local al daño celular y se caracteriza por aumento del flujo sanguíneo, vasodilatación capilar, infiltración de leucocitos y la producción local de mediadores de inflamación por parte del huésped. La inflamación cumple una función protectora del tejido lesionado y es necesario el retorno a la homeostasis luego del daño producido por un agente infeccioso o físico. Con base en su duración, la inflamación puede ser aguda (ocurre inmediatamente después del daño y dura pocos días) o crónica (puede durar meses o años cuando la inflamación aguda no se resuelve o cuando persiste el estímulo que dispara la respuesta). La inflamación crónica contribuye a la patogénesis de enfermedades como la artritis reumatoide y la diabetes mellitus tipo 2. Aunque la causa de un proceso inflamatorio puede ser diferente, las células y mediadores involucrados son parecidos. Al respecto, las respuestas inflamatorias involucran la participación de mediadores como las citocinas que promueven la migración de neutrófilos y macrófagos al área tisular dañada. Muchos de estos mediadores están regulados positivamente por el factor nuclear kappa B (NF- κ B). Además, al hacerse crónica la inflamación, las ROS se incrementan, generando estrés oxidativo celular y la activación del NF- κ B, lo que, a su vez, estimula la producción de citocinas proinflamatorias (Calder et al, 2009; García-Casal y Pons-García, 2014; Hannoodie y Nasuruddin, 2023).

Ampliando lo antes descrito, es bien conocido que las ROS son activadores fisiológicos de factores de transcripción como la proteína activadora 1 (AP-1) y el NF- κ B, los cuales, al mismo tiempo, pueden modular la transcripción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y las interleucinas (IL), ejemplos, IL-1, IL-6 e IL-8 (Forni et al, 2019). De esta manera, las ROS, actuando como señalizadores intracelulares, se asocian con la respuesta inflamatoria y con enfermedades autoinmunes (Phull et al, 2018). Cabe señalar que las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos de células que actúan fundamentalmente como reguladoras de las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Dentro del grupo de las citocinas se incluyen: las interleucinas, los factores de necrosis tumoral (TNF), los interferones (IFN), los factores estimulantes de colonias (CSF) y las quimiocinas. Las citocinas desempeñan un papel clave en el proceso inflamatorio que es definido por el equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y las antiinflamatorias. Entre las citocinas proinflamatorias se encuentran: la IL-1, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, el interferón gamma (IFN- γ) y el TNF- α . A su vez, las citocinas antiinflamatorias incluyen a: IL-4, IL-10 e IL-13 (Filella et al, 2002; Kany et al, 2019).

Fitoquímicos antioxidantes y antiinflamatorios

Los fitoquímicos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias han sido ampliamente estudiados. Por ello, representan una estrategia prometedora para futuras aplicaciones clínicas (Howes, 2017). Al respecto, los **flavonoides** se asocian con diferentes mecanismos de acción antiinflamatoria (Gomes et al, 2008). La **apigenina** (flavona presente en vegetales como el perejil y el apio) disminuye la producción de óxido nítrico (NO) y de prostaglandinas, a través de la inhibición de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y de la

ciclooxigenasa 2 (COX-2), respectivamente (Raso et al, 2001). Se debe señalar que las células endoteliales de los mamíferos sintetizan NO como un agente vasodilatador. Además, el NO es una sustancia señalizadora que regula muchas funciones de las células, así como un mediador de daño celular. La citotoxicidad atribuida al NO se debe realmente al radical peroxinitrito (ONOO[•]), producido por la reacción entre el NO y el radical superóxido (O₂[•]). El peroxinitrito reacciona con lípidos, proteínas y el ADN, generando daño oxidativo a estas estructuras celulares (Pacher et al, 2007).

A su vez, se ha encontrado que las células inmunes, como los macrófagos, pueden infiltrar el tejido adiposo y producir citocinas proinflamatorias. Es así que la inflamación inducida por la obesidad es considerada como un mecanismo potencial para el desarrollo de varias patologías, como la resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo-2 y algunas alteraciones inmunes. Por lo tanto, el tratamiento de este proceso inflamatorio puede ser una estrategia útil para prevenir o atenuar el desarrollo de enfermedades relacionadas con la obesidad. En este contexto, ha sido descrito que algunos compuestos presentes en alimentos vegetales pueden modular las respuestas inflamatorias en el tejido adiposo por varios mecanismos, como la atenuación de señales del NF-κB. De esta manera, estudios *in vitro* muestran que la **luteolina** disminuye la producción de IL-6 por inhibición de la fosforilación de cinasas de serina/treonina (JNK) en la microglía y en cultivos de macrófagos (Jang et al, 2008; Hirai et al, 2010). Además, la **luteolina** y la **quercetina** son inhibidores de la cascada de fosforilación estimulada por endotoxinas y de la producción de citocinas proinflamatorias en los macrófagos (Xagorari et al, 2001). Cabe señalar que la acción antiinflamatoria de la quercetina, uno de los flavonoles más estudiados, se ha probado clínicamente en mujeres con artritis reumatoide, mostrando un efecto significativo en el control de la inflamación y de los síntomas clínicos (Javadi et al, 2017). Asimismo, la quercetina también disminuye la inflamación en pacientes con sarcoidosis, así como en modelos animales de artritis y de inflamación alérgica de las vías aéreas (Rogerio et al, 2010; Boots et al, 2011; Oliveira y Fierro, 2018).

La inflamación desempeña una función importante en el avance del daño neurodegenerativo. Al respecto, los flavonoides de los frutos de *Citrus spp.* (cítricos) inhiben la acción de varios mediadores proinflamatorios. La **naringenina** (flavanona de *Citrus*) produce efectos antiinflamatorios en células gliales mediante: la disminución de la producción del TNF-α, la inhibición de la expresión de la iNOS, la producción de NO y la interacción con las cascadas de señalización de p38 y el factor de transcripción citoplásmico STAT-1 (transductor de señales y activador de la transcripción) (Vafeiadou et al, 2009). Asimismo, la **daidzeína** y **genisteína** (isoflavonas presentes en la soya), la **isorramnetina**, el **kamferol** y la **quercetina** (flavonoles) inhiben la expresión de la iNOS y la producción de NO, de manera dependiente de la dosis. Estos compuestos y la naringenina también inhiben la activación del NF-κB, un importante factor de transcripción para la iNOS. Además, la genisteína, el kamferol, la quercetina y la daidzeína inhiben la activación de STAT-1, otro factor de transcripción para la iNOS, en macrófagos activados (Hämäläinen et al, 2007). Se ha reportado que en ratones knockout LDLR, la genisteína bloquea el desarrollo de la aterosclerosis a

partir de la inhibición de la expresión del NF- κ B y de la molécula de adhesión a células vasculares VCAM-1 (proteína que se expresa en las células endoteliales y facilita la adhesión de algunos tipos de leucocitos) (Wang et al, 2008).

Del mismo modo, las **catequinas** (polifenoles presentes en fresas, cerezas, moras, peras, etc.) interfieren con los procesos inflamatorios que contribuyen al avance de la aterosclerosis (Selmi et al, 2006). Por otro lado, las acciones antiinflamatorias de los **flavon-3-oles**, presentes en vegetales de la dieta como el **té verde** (*Camellia sinensis*) y la **cocoa** (*Theobroma cacao*), incluyen: a) inhibición de la producción de eicosanoides, b) disminución de la activación de las plaquetas, c) modulación de los mecanismos dependientes de NO y d) disminución de la producción de citocinas proinflamatorias (Khoo et al, 2017). Así, en ensayos clínicos se ha demostrado que el extracto de té verde tiene propiedades antiinflamatorias e inmuno-moduladoras de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso (Shamekhi et al, 2017). Además, las **antocianinas** son flavonoides que producen efectos antiinflamatorios, modulando el estado redox de las células e inhibiendo la activación de vías de señalización como el NF- κ B (Mena et al, 2014).

También se ha reportado que la **curcumina** inhibe la producción del TNF- α y de la IL-1 β (inducida por lipopolisacárido, LPS) en una línea celular de macrófagos humanos (Liang et al, 2009). Respecto al **resveratrol**, además de ser un buen antioxidante, varios estudios han demostrado otras acciones, entre ellas: antiinflamatorias, cardioprotectoras, vasodilatadoras y neuroprotectoras (Salehi et al, 2018). En modelos experimentales, el resveratrol mostró tener acción protectora contra varias alteraciones neurológicas, como la isquemia cerebral, las convulsiones y en modelos de enfermedad neurodegenerativa. Se debe señalar que el resveratrol inhibe la expresión del TNF- α , la IL-1 β y la IL-6 (Zhang et al, 2010a). Asimismo, debido a su capacidad para suprimir la activación del NF- κ B, a través de la activación de SIRT-1 (sirtuina-1, deacetilasa dependiente de NAD), se ha propuesto que puede ser un compuesto importante para contrarrestar la inflamación de la microglía (Forni et al, 2019).

Finalmente, cabe señalar que la inflamación crónica es el principal factor patogénico de muchas enfermedades (como las autoinmunes), cuyo tratamiento se basa en la administración prolongada o de por vida de fármacos antiinflamatorios. La posibilidad de usar productos naturales eficaces y seguros que contribuyan a reducir la dosis y los efectos secundarios de medicamentos convencionales representa un interesante campo de estudio (Cabello-Verrugio et al, 2016). Como ya fue descrito, se han identificado muchos compuestos naturales útiles para reducir los niveles de citocinas proinflamatorias y que, además, interfieren con varios mediadores del proceso inflamatorio. Por ello, estos compuestos pueden ser medios alternativos o coadyuvantes del tratamiento de enfermedades asociadas con el proceso inflamatorio (Murakami et al, 2005). Además, la literatura científica sobre el uso de fitoquímicos para tratar varias condiciones asociadas con el envejecimiento aumenta de manera continua. Al respecto, muchos compuestos vegetales han sido probados exitosamente en ensayos clínicos relacionados con la edad.

De esta manera, para avanzar en esta área del conocimiento, la evaluación preclínica detallada sobre las acciones y efectos de los

compuestos antioxidantes de origen vegetal puede proporcionar la fundamentación científica sólida que permita sus aplicaciones clínicas. Es importante señalar que algunas limitaciones de los estudios preclínicos que pueden afectar su significado o interpretación son: 1) la selección de modelos experimentales de poca importancia clínica, 2) el mecanismo de acción pobremente caracterizado y 3) las relaciones dosis-tiempo clínicamente irrelevantes para la interpretación de los datos (Forni et al, 2019).

ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS. ANTIOXIDANTES

Aunque es ampliamente aceptado que las enfermedades crónicas son multifactoriales en su origen, el estrés oxidativo es un elemento común en ellas. Se ha reportado que muchas de estas enfermedades cursan con inflamación crónica, tales como: la artritis reumatoide, el asma, la fibrosis quística, el lupus eritematoso, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus (tipos 1 y 2), la aterosclerosis, la hipertensión arterial, etcétera (Pawelec et al, 2014; Zhong y Shi, 2019; Jomova et al, 2023).

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones cardiometabólicas (resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad abdominal e hipertensión) que pueden conducir a la enfermedad cardíaca y otros problemas de salud, como la diabetes mellitus y el accidente cerebrovascular. Este síndrome es uno de los grandes desafíos del siglo XXI, ya que puede acelerar significativamente el envejecimiento y afectar la esperanza de vida y la salud humana (Patti et al, 2018; Forni et al, 2019). El mecanismo responsable de esta patología se desconoce en gran medida y, aunque la resistencia a la insulina es considerada como el principal factor patogénico que lo inicia, recientemente han recibido mucha atención la inflamación crónica de bajo nivel y el estrés oxidativo (Wellen y Hotamisligil, 2005; Fayed et al, 2022). Así, *las evidencias de estudios clínicos y experimentales han mostrado que el estrés oxidativo es un factor relevante para la diabetes asociada a la obesidad, el síndrome metabólico y la esteatohepatitis no alcohólica* (Portincasa et al, 2005; Halban et al, 2014).

Con base en lo anterior, la inflamación asociada a la obesidad es reconocida como una de las principales causas de resistencia a la insulina. La evidencia de ello se deriva de estudios en los que se identificó que el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) aumenta las concentraciones de azúcar en la sangre (García-Casal y Pons-García, 2014). Posteriormente, en estudios de experimentación animal, fue encontrado que el TNF- α estaba aumentado en ratones obesos y que su neutralización mejoraba la resistencia a la insulina, estableciéndose, así, el concepto de inflamación inducida por obesidad (Hotamisligil et al, 1993; Naomi et al, 2023). El conocimiento de la relación causa-efecto entre la inflamación y la resistencia a la insulina avanzó al demostrarse que las vías de señalización que conducen a la activación de las cinasas de la familia IKK y del NF- κ B están estimuladas en la inflamación y resistencia a la insulina (Grunfeld y Feingold, 1991; Oliver et al, 2010; Osborn y Olefsky, 2012).

Cabe señalar que la inflamación crónica de bajo grado inducida por la obesidad produce la activación de otras cinasas, como las Jun N-terminal (JNKs). Asimismo, se ha reportado la activación de vías de inflamación en tejidos insulino-dependientes (tejido adiposo, músculo e hígado), lo que resalta la importancia y el papel de la inflamación en la patogénesis de la resistencia a la insulina (Hirosumi et al, 2002; Xu et al, 2003; Tuncman et al, 2006; Solinas et al, 2007).

Precisamente, los datos epidemiológicos y experimentales sugieren que los productos naturales (como los nutraceuticos y los fitoquímicos) son buenos antioxidantes que pueden mejorar las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. *La literatura científica también sugiere el potencial de estos productos (cítricos, curcumina, té verde, ácidos grasos omega-3, etc.) para mejorar el síndrome metabólico y ralentizar el envejecimiento* (Patti et al, 2018; Tabatabaei-Malazy et al, 2015). Los polifenoles y, en particular, los flavonoides han mostrado acciones protectoras contra varias enfermedades relacionadas con la edad avanzada (Truong et al, 2018). Algunos estudios indican que la suplementación dietética con polifenoles (como la curcumina) disminuye el daño celular asociado a la edad, al reducir la generación de ROS (Queen y Tollefsbol, 2010). Por otra parte, el resveratrol y el pterostilbeno se consideran buenos compuestos naturales que pueden modular el daño oxidativo, la inflamación y la senescencia celular; factores o procesos asociados con el envejecimiento (Li et al, 2018). Además, los flavonoides han mostrado ser agentes útiles en el envejecimiento, principalmente a través del control del síndrome metabólico (Prasain et al, 2010); algunos de estos compuestos que pueden mejorar este síndrome y atenuar los problemas del envejecimiento son la hesperidina, hesperetina, naringina y naringenina (Alam et al, 2014). En el Cuadro 7-1 se describen los efectos de varios nutraceuticos sobre el síndrome metabólico.

Nutraceutico	Efectos en componentes del síndrome metabólico	Referencias
<i>Citrus bergamia</i> (pera de bey)	Baja el colesterol y los triglicéridos	Toth et al, 2016
Curcumina	Disminuye el peso y la grasa corporal Baja la glucosa en ayuno Baja el colesterol total	Di Pierro et al, 2015 Langley, 2000
Ajo	Disminuye la presión sanguínea diastólica y sistólica	Gómez-Arbeláez et al, 2013
Ginseng	Baja el peso corporal Baja la glucosa en ayuno y la HbA Aumenta el nivel de insulina Baja el colesterol y las LDL Inhibe la colesterol 7 α -hidroxilasa	Sotaniemi et al, 1995 Lee et al, 2006 Su et al, 2007 Luo y Luo, 2006
Té verde	Baja la grasa y el peso corporal Baja el perímetro de la cintura Disminuye la presión sanguínea Baja el colesterol y los triglicéridos	Basu et al, 2010 Mousavi et al, 2013 Bogdanski et al, 2012

Nutracéutico	Efectos en componentes del síndrome metabólico	Referencias
Ácidos grasos omega-3	EPA y DHA bajan el tejido adiposo ALA, EPA y DHA mejoran la presión sanguínea (sistólica y diastólica) Bajan el colesterol y los triglicéridos	Poudyal et al, 2011 Houston, 2014 Zanetti et al, 2015 Ballantyne et al, 2012
Quercetina	Agente vasodilatador, baja la PS	Serban et al, 2016

Cuadro 7-1. Efectos de nutraceuticos sobre componentes del síndrome metabólico (Patti et al, 2018). *ALA, ácido alfa-linolénico presente en aceites vegetales como linaza y soya; EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosahexaenoico. EPA y DHA presentes en pescados como el salmón.

Diabetes mellitus

La diabetes es un problema muy preocupante de salud pública mundial. A nivel mundial, la Federación Internacional de Diabetes (FID) estima que en 2019 había 463 millones de personas con diabetes y que esta cifra puede aumentar a 578 millones para 2030 y a 700 millones para 2045 (FID, 2019). En México, durante 2018, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, había 82,767,605 personas de 20 años y más en el país, de las cuales, 10.32% (8,542,718) reportaron contar con un diagnóstico médico previo de diabetes mellitus; de ellos, 5.1 millones correspondían a mujeres y 3.4 millones a los hombres. Además, *se observó un incremento del diagnóstico de la enfermedad conforme aumenta la edad de las personas, ya que poco más de una cuarta parte de la población de 60 a 69 años (25.8%) declaró contar con un diagnóstico previo de diabetes, que representan 2.3 millones de personas, con prevalencia más alta en las mujeres (35.6%)* (INEGI, 2019). Esta enfermedad es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de miembros inferiores. Dentro de esta problemática, la OMS ha reportado que entre 2000 y 2016 se registró un incremento del 5% en la mortalidad prematura por diabetes (OMS, 2021). En México, para el 2020, se reportaron 1,086,743 fallecimientos, de los cuales, 14% (151,019) correspondieron a defunciones por diabetes mellitus (INEGI, 2021).

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica (aumento del azúcar en sangre) que resulta de alteraciones en la secreción de insulina, acción de la insulina a nivel celular o ambos. La clasificación clásica de la diabetes propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) en 1997, incluye: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional y otros tipos de diabetes mellitus (ADA, 2014). La diabetes tipo 1 ocurre cuando el sistema inmune ataca y daña las células-β del páncreas, las que producen insulina; por ello, los pacientes con esta enfermedad tienen una producción deficiente de insulina y requieren la administración diaria de esta hormona. Se piensa que este tipo de diabetes es causado por alteraciones genéticas y factores ambientales. A su vez, la diabetes tipo 2, la forma más común de la enfermedad, se asocia frecuentemente con la reducción de la sensibilidad a la insulina en los tejidos

blancos, lo que se conoce como resistencia a la insulina. Esto puede ser causado por varios factores, entre ellos, el estilo de vida y los genes (ADA, 2014; NIDDK-USA, 2016).

De esta manera, las anomalías metabólicas de carbohidratos, lípidos y proteínas se relacionan con la ausencia o alteración funcional de la insulina como hormona anabólica. Entre estas anomalías se pueden citar: los niveles bajos de insulina para alcanzar una respuesta adecuada, la resistencia a la insulina de los tejidos blancos (principalmente el músculo esquelético, el tejido adiposo y, en menor medida, el hígado), el sistema celular de transducción de señales, las enzimas efectoras o los genes. La gravedad de los síntomas se debe al tipo y duración de la diabetes, entre ellos: poliuria (orinar con frecuencia), polidipsia (sed excesiva), polifagia (comer demasiado), pérdida de peso y visión borrosa. Además, la diabetes no controlada puede producir estupor, coma y, si no se trata, la muerte, debido a la cetoacidosis (ADA, 2014; Galtier, 2010; Zhang et al, 2020). Los factores causales relacionados con la diabetes incluyen la herencia genética, el sobrepeso y el género (Baliunas et al, 2009); igualmente, la enfermedad está fuertemente asociada con el estilo de vida, como la falta de ejercicio físico (Rockette-Wagner et al, 2015), el tabaquismo (Willi et al, 2007), el consumo de alcohol (Baliunas et al, 2009), los patrones de sueño (Capuccio et al, 2010; Yu et al, 2015), el embarazo (Kim et al, 2002) y el estrés oxidativo (Osawa y Kato, 2005; Johansen et al, 2005). Investigaciones recientes sugieren que la contaminación ambiental por los químicos agrícolas también es un factor asociado a la diabetes (Thayer et al, 2012; Kuo et al, 2013; Juntarawijit y Juntarawijit, 2018).

Si ampliamos lo antes descrito, en los últimos años, muchos estudios se han centrado en identificar el amplio espectro de genes que desempeñan un papel importante en los mecanismos moleculares del desarrollo de la diabetes (Frayling, 2007; Owen y McCarthy, 2007; Brunetti et al, 2014). Sin embargo, a pesar de la vasta información genética disponible que incluye la identificación de mutaciones de genes y una gran variedad de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en genes relacionados con las vías metabólicas que afectan los niveles de glucosa en sangre, el mecanismo genético exacto de la diabetes aún no se identifica (Ahlqvist et al, 2011). Al respecto, una gran complicación es el hecho de que una sola mutación de un gen (polimorfismo) no genera el mismo efecto entre los individuos de una población o de poblaciones diferentes. Esta variación es afectada directa o indirectamente por los antecedentes genéticos a nivel individual, familiar o poblacional. Tales antecedentes genéticos se complican más por su interacción con factores modificadores muy variables, como el sedentarismo, la dieta, los contaminantes ambientales, etcétera (Lyssenko et al, 2008; Staiger et al, 2009; Kuo et al, 2013; Xiao et al, 2017).

Asimismo, es pertinente subrayar que, además de los factores genéticos presentes en el establecimiento y desarrollo de esta enfermedad, el aumento de radicales libres, el estrés oxidativo celular y otros fenómenos de estrés metabólico son factores de importancia y han sido documentados en la patogénesis, el desarrollo y las complicaciones de la diabetes mellitus (Vincent et al, 2004; Giacco y Brownlee, 2010; Elmarakby y Sullivan, 2012; Halban et al, 2014). Lo anterior, a pesar de la inconsistencia de los ensayos clínicos que han utilizado antioxidantes en los regímenes

de tratamiento de la diabetes (Kaneto et al, 1999; Johansen et al, 2005; Nebbioso et al, 2012). Del mismo modo, se postula que la disfunción de las células β -pancreáticas es resultado de la exposición prolongada a niveles altos de glucosa, ácidos grasos o ambos. Cabe señalar que las células β -pancreáticas son particularmente sensibles a las ROS porque son pobres en enzimas antioxidantes, como la catalasa, GSPx y SOD; por lo tanto, el estrés oxidativo daña las mitocondrias de estas células y produce marcada disminución de insulina (McCurdy y Klemm, 2013).

Así, evidencias recientes indican que el desequilibrio óxido-reductor (redox) de las células conduce al estrés oxidativo y, posteriormente, favorece el desarrollo de la diabetes y complicaciones asociadas, mediante la regulación de rutas de señalización que involucran la disfunción de las células beta del páncreas y la resistencia a la insulina (Zhang et al, 2020). En efecto, las alteraciones en el potencial redox de las células activan genes redox-sensibles; para ello, el NF- κ B se transloca al núcleo y activa diversos genes ligados al desarrollo de complicaciones de la diabetes, como en la retina, donde se ha demostrado que la activación de este factor es uno de los eventos tempranos del desarrollo de retinopatía (García-Casal y Pons-García, 2014).

Las evidencias directas sobre el estrés oxidativo en la diabetes se basan en estudios relacionados con la identificación y cuantificación de marcadores de estrés oxidativo, como los isoprostanos-F2 en plasma y orina, así como los niveles tisulares y plasmáticos de nitrotirosina y del radical $O_2 \bullet$. Además, existen varias fuentes de estrés oxidativo en la diabetes que incluyen vías enzimáticas, no enzimáticas y daño mitocondrial (Cariello et al, 2001; Johansen et al, 2005). Las vías no enzimáticas del estrés oxidativo se originan en la oxidación de la glucosa. La hiperglicemia puede causar directamente un incremento en la generación de ROS, ejemplo, la glucosa sufre autooxidación y genera radicales $HO \bullet$ (Turko et al, 2001; Johansen et al, 2005). A su vez, las vías enzimáticas del incremento de ROS en la diabetes incluyen la participación de la NOS, NAD(P)H oxidasa y xantina oxidasa (Maritim et al, 2003; Aliciguzel et al, 2003). También se ha demostrado que la generación de radicales $O_2 \bullet$, inducida por la hiperglicemia en las mitocondrias, es el disparo inicial de un círculo vicioso de estrés oxidativo en la diabetes (Nishikawa et al, 2000; Brownlee, 2001).

Incluso, la presencia de inflamación de bajo grado y su permanencia en la diabetes mellitus se asocia, en parte, a la generación elevada de radicales libres, debido a: la oxidación de la glucosa, glicación no enzimática de proteínas y su posterior degradación oxidativa, generación de productos de glicación avanzada (AGEs) que interactúan con sus receptores (RAGE) en membranas y desencadenan señales que generan más ROS, concentraciones altas de prooxidantes, como el hierro (Fe), y aumento de la peroxidación lipídica. En particular, las proteínas de larga duración, como el colágeno y la hemoglobina, pueden reaccionar con azúcares reductores para formar AGEs. En este contexto, se ha reportado que las tirosinas oxidadas son buenos biomarcadores de la generación de estrés oxidativo en sus etapas tempranas (Osawa y Kato, 2005; Sena et al, 2013). Además, han sido reportados niveles altos de marcadores de inflamación, aproximadamente el doble de los valores normales, en

personas con síndrome metabólico y diabetes incipiente (Herder et al, 2006; Calder et al, 2011; Mènègaut et al, 2023).

De esta manera, el estrés oxidativo participa de manera importante en el desarrollo de complicaciones de la diabetes, como la formación de cataratas oculares, la nefropatía y la neuropatía. Respecto a este problema, se ha reportado que algunos antioxidantes de la dieta son útiles para prevenir las complicaciones de la diabetes generadas por el estrés oxidativo. Los curcuminoides, principales pigmentos amarillos de *Curcuma longa* (cúrcuma), han sido ampliamente usados durante años como agentes antiinflamatorios en la medicina tradicional. En efecto, la curcumina es el principal componente de la cúrcuma y otros dos compuestos también están presentes, como curcuminoides, los cuales tienen actividades antioxidante y antiinflamatoria. En ratas alimentadas con galactosa al 25%, se analizaron los efectos protectores de la curcumina (U1) y del tetrahidro-curcumina (THU1, uno de sus mayores metabolitos) en el desarrollo de cataratas de la diabetes. Se encontró que el THU1 neutraliza las ROS durante la hiperglicemia y, además, induce la expresión de enzimas antioxidantes como la glutatión-S-transferasa (GST). El THU1 también aumentó la concentración de GSH en estudios *in vitro*. Finalmente, se encontró que el GSH de la dieta suprime el estrés oxidativo *in vivo* y previene las complicaciones de la diabetes, como la nefropatía y la neuropatía (Osawa y Kato, 2005).

Aunado a lo anterior, el efecto antioxidante de la melatonina se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pues el estrés oxidativo es el factor patogénico más importante de las complicaciones macro y microvasculares de esta enfermedad (Wajid et al, 2020). Al respecto, en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, realizado con 60 pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, 30 de ellos recibieron 10 mg/día de melatonina, durante 12 semanas. En estos pacientes, la melatonina aumentó significativamente los niveles séricos de GSH y de óxido nítrico y, además, disminuyó los niveles de marcadores de estrés oxidativo (como el MDA), respecto al placebo. Asimismo, la melatonina disminuyó significativamente los niveles de glucosa plasmática y la presión arterial diastólica (Raygan et al, 2019). En otro estudio, en el que se administró melatonina (5 mg/día, durante 30 días) a 15 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, aumentó la concentración de la enzima superóxido dismutasa (SOD, enzima antioxidante) y disminuyeron el MDA (marcador de lipoperoxidación) y la ceruloplasmina (proteína predictora de riesgo cardiovascular) (Kędziora-Kornatowska et al, 2009).

Con base en lo antes mencionado, se ha reportado que el *Ginkgo biloba* (EGb761) tiene efectos protectores contra el daño oxidativo de la diabetes y del síndrome metabólico, pues en un estudio clínico realizado a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se incluyeron 60 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina. Estos pacientes fueron divididos en dos grupos: a) tratados con extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* (EGb761) como coadyuvante, a dosis de 120 mg/día, durante 90 días, y b) tratados con placebo (almidón). Al finalizar el tratamiento, el EGb761 disminuyó significativamente: la hemoglobina glicosilada, la glucosa sérica en ayunas, la insulina en sangre, el índice de masa corporal y el índice de adiposidad visceral. El EGb761 no

generó daño funcional al hígado, riñones ni al sistema hematopoyético (Aziz et al, 2018).

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los adultos mayores y la *aterosclerosis* resulta importante como evento principal causal (Testa et al, 2010). Varios estudios han demostrado que la tolerancia del corazón al estrés oxidativo decrece con la edad a causa de una disminución en las concentraciones de enzimas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa (GSH-Px) y la superóxido dismutasa (SOD), contribuyendo al desarrollo de alteraciones cardiovasculares (Abete et al, 1999). La evidencia disponible relaciona la aterosclerosis con las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL oxidadas) como los principales compuestos de su producción, aún en las personas de edad avanzada (Gradinaru et al, 2015). En efecto, diferentes estudios han mostrado una asociación significativa entre las LDL oxidadas y mayor rigidez arterial, independientemente de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (Brinkley et al, 2009). Con el envejecimiento, el aumento de LDL oxidadas puede incrementar la aterogenicidad, a causa de los ambientes prooxidantes y proinflamatorios que caracterizan a las personas senectas (Gradinaru et al, 2015). Además, el desarrollo del estrés oxidativo que acompaña al envejecimiento contribuye a la disfunción endotelial vascular (Liguori et al, 2018). Es así que la alteración de la función vascular es un proceso patogénico clave para varias patologías humanas importantes. La integridad morfofuncional del endotelio vascular es un proceso homeostático complejo que involucra el mantenimiento de la capacidad de relajación de los vasos sanguíneos, así como las funciones antiinflamatorias y de barrera con efectos importantes en la aterogénesis y el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (Van Gaal et al, 2006; Grassi et al, 2011; Bordy et al, 2018).

El envejecimiento y el proceso de inflamación crónica alteran la homeostasis vascular, interrumpiendo las funciones “protectoras” de las células endoteliales, un mecanismo conocido como disfunción vascular (Gimbrone y Garcia-Cardena, 2016). El envejecimiento fisiológico deteriora progresivamente la función vascular; no obstante, el estilo de vida deficiente, la hiperlipidemia y la hiperglucemia asociadas con el estrés oxidativo pueden acelerar de manera significativa estos procesos patológicos que llevan a enfermedades cardiovasculares y a complicaciones macro y microvasculares de la diabetes mellitus, incluidas patologías oculares como las retinopatías isquémicas (Head et al, 2017). Crucial para el desarrollo de la disfunción vascular en el envejecimiento es la inducción de estrés oxidativo/nitrosativo que también está involucrado en la patogénesis de otras enfermedades humanas (Lacroix et al, 2012). Cabe señalar que las principales fuentes de producción de agentes oxidantes en la pared vascular son: NADPH-oxidasas, xantina oxidasa y sintasa de óxido nítrico. En ausencia de cofactores, como la tetrahidrobiopterina, la sintasa de óxido nítrico (eNOS) puede desacoplarse y reducir el O_2 en lugar de transferir electrones a la L-arginina y, por esta razón, generar el radical superóxido (Aliciguzel et al, 2003; Ceballos-Reyes et al, 2006; Förstermann y Sessa, 2012).

El desequilibrio vascular óxido-reductor (redox) ligado al envejecimiento y la diabetes comparte características comunes importantes, como la inducción del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) (Wang et al, 2010a). De acuerdo con este concepto, el envejecimiento y el estrés metabólico conducen al desequilibrio redox y desencadenan una mayor expresión de marcadores de senescencia, así como la producción y secreción de citocinas inflamatorias (Ventura et al, 2017; Wei y Ji, 2018). La supresión de las sirtuinas, deacetilasas de histonas dependientes de NAD⁺, es una característica importante del SASP (Hayakawa et al, 2015); en particular, la sirtuina-1 desempeña un rol clave en el mantenimiento de la homeostasis celular y del metabolismo energético (Sosnowska et al, 2017; Zhou et al, 2018).

La *aterosclerosis* se caracteriza por la formación de placas en forma de parches (ateromas) en la capa íntima que rodea la luz de las arterias de mediano y grueso calibre. Las placas contienen lípidos, células inflamatorias, células musculares lisas y tejido conectivo. Todos los estadios de la aterosclerosis, desde la formación y el crecimiento de las placas, hasta sus complicaciones (ejemplos, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), se consideran parte de una respuesta inflamatoria a la lesión mediada por citocinas. Se postula que la lesión endotelial desempeña un papel primario como iniciador o desencadenante. Los factores de riesgo (como la dislipidemia, diabetes, hipertensión, tabaquismo y estrés oxidativo) inhiben la producción de óxido nítrico y estimulan la producción de moléculas de adhesión, citocinas proinflamatorias, proteínas quimiotácticas y agentes vasoconstrictores; los mecanismos exactos de este proceso son desconocidos. El efecto neto es la unión al endotelio de monocitos y células T, la migración de estas células al espacio subendotelial, al igual que el inicio y la perpetuación de una respuesta inflamatoria vascular local (Libby et al, 2019; Thanassoulis y Aziz, 2022).

Ampliando lo antes descrito, se ha propuesto la oxidación y acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el espacio subendotelial de las arterias. Estas LDL oxidadas inducen a las células vasculares locales a secretar la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y el factor estimulante de colonias de monocitos y macrófagos (GM-CSF) que inducen mayor oxidación de las LDL, cargando negativamente su componente proteico (apolipoproteína B100). El aumento en la carga negativa permite el ingreso de más LDL oxidada, lo que forma las células espumosas. Al sitio dañado llegan más monocitos, lo que incrementa la lesión, la inflamación, el cambio en estructura y función de los vasos, el arribo de otras células y la secreción de mediadores proinflamatorios que perpetúan el daño que puede conducir a necrosis (Savoia y Schffrin, 2006; Manavathongchai et al, 2013; García-Casal y Pons-García, 2014).

Recientemente ha sido revisada la importancia de los compuestos antioxidantes capaces de prevenir, al menos parcialmente, procesos patológicos relacionados con el envejecimiento y enfermedades asociadas (Seals et al, 2018). Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (PUFAs, por sus siglas en inglés) incluyen al ácido alfa-linoleico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y al ácido docosahexaenoico (DHA). El ALA no es sintetizado en humanos y es un omega-3 derivado de las plantas, mientras que el EPA y el DHA se encuentran predominantemente en los peces. Los efectos benéficos

de los PUFAs omega-3 se atribuyen principalmente a sus acciones hipolipemiantes y, en consecuencia, a la reducción del riesgo de aterosclerosis (Wahle et al, 2004). Los PUFAs omega-3 reducen la inflamación vascular mediante la regulación a la baja de las moléculas de adhesión y limitando también la adhesión de leucocitos a la pared vascular (Baker et al, 2018). Los estudios de investigación básica apoyan más los efectos benéficos de los PUFAs que la evidencia clínica. En realidad, las acciones de los PUFAs omega-3 sobre el aumento de la capacidad de regeneración endotelial y el mantenimiento de la homeostasis de las células endoteliales vasculares, como la estabilización de la membrana, permiten que tengan efectos importantes en la prevención de enfermedades cardiovasculares (Colussi et al, 2017).

Además, la información reportada en la Base de Datos Cochrane describe un buen número de ensayos clínicos aleatorizados relacionados con los efectos de diferentes dosis de PUFAs en *enfermedades cardiovasculares*. Los resultados de estos estudios muestran que el consumo elevado de PUFAs reduce levemente el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y de eventos agudos de enfermedades cardiovasculares (ejemplo, accidente cerebrovascular), así como de la mortalidad, pero en general no tienen efectos significativos sobre las causas de enfermedad cardiovascular. La mayoría de los efectos positivos fueron asociados con la modulación del metabolismo de lípidos (Abdelhamid et al, 2012). En cualquier caso, una ligera pero significativa reducción (10%) de la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares debido a la suplementación de PUFAs sigue siendo un resultado clínico importante (Kones et al, 2017).

En este contexto, los efectos nocivos del envejecimiento y enfermedades metabólicas (como la diabetes) relacionados con el estrés oxidativo y la disfunción vascular pueden afectar negativamente el sistema cardiovascular. No hay duda de que un estilo de vida sano, incluyendo la nutrición balanceada y saludable, el ejercicio físico y el consumo de nutracéuticos puede impactar positivamente en la longevidad, previniendo enfermedades cardiovasculares. Así, cuando estas patologías se han establecido, los nutracéuticos (como los omega-3 y el resveratrol) pueden tener aplicaciones como coadyuvantes efectivos de las terapias, a causa de sus efectos benéficos en la homeostasis vascular (Forni et al, 2019).

Por otra parte, los efectos antioxidantes del resveratrol contribuyen a mantener una buena salud. Como ya fue señalado, las propiedades antioxidantes del resveratrol *in vivo* se atribuyen más a sus efectos reguladores de genes que a su acción secuestrante de ROS. Algunos de sus efectos reguladores son mediados por la sirtuina-I (deacetilasa de histonas) o por el factor 2 relacionado con el factor nuclear E-2; además, el resveratrol aumenta la expresión de enzimas antioxidantes (Kao et al, 2010; Xia et al, 2017). Cabe señalar que los efectos cardioprotectores del resveratrol en los humanos han sido reportados desde hace décadas (Hung et al, 2000), aunque, como ya fue señalado, los estudios clínicos son poco concluyentes, debido principalmente a la mala absorción intestinal de este compuesto y a la elevada biotransformación o degradación en ácidos fenólicos, los cuales pueden retener actividad antioxidante (Vitaglione et al, 2005). Las acciones cardiovasculares benéficas del resveratrol incluyen: a) reducción de la remodelación vascular y la

inflamación, disminuyendo la proliferación de células del músculo liso vascular, la calcificación vascular e interfiriendo con la expresión de enzimas proinflamatorias (Artero et al, 2015); b) prevención de la disfunción endotelial, aumentando la expresión de la eNOS y la dilatación vascular, lo que contribuye a evitar la hipertensión arterial (Toda y Ayajiki, 2010); c) disminución de la oxidación de las LDL y los niveles de estas lipoproteínas y de triglicéridos (Artero et al, 2015).

Inclusive, ha sido reportado que la melatonina es un agente cardioprotector con efectos benéficos en el envejecimiento del corazón y en otros trastornos relacionados con la edad. Respecto al sistema cardiovascular humano, se han identificado y localizado receptores de melatonina principalmente en la pared ventricular, arterias coronarias, aorta y arterias periféricas, en donde este compuesto ejerce un efecto protector contra eventos cardiovasculares graves, como la isquemia cardiaca, el infarto agudo de miocardio y el síndrome cardiaco X, una molestia en el pecho semejante a la angina (Ferroni et al, 2011). Además, en pacientes hipertensos, la administración de melatonina produce efectos hipotensores significativos (Baker y Kimpinski, 2018); en particular, algunos autores han reportado un efecto antihipertensivo de la melatonina, administrada a dosis de 1.5 mg/día, vía oral, en ancianos hipertensos voluntarios de ambos géneros (63-91 años). Por ende, se ha planteado como una posible explicación que la melatonina se une a los receptores periféricos de las arterias induciendo vasodilatación, seguida por un decremento de la presión arterial sanguínea (Gubin et al, 2016; Liguori et al, 2018).

El daño al miocardio por isquemia-reperfusión (IR) es un problema clínico crítico en la cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG) o bypass. Luego de la isquemia, el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis aumentan durante la reperfusión del músculo cardiaco. Es cuando la melatonina tiene un efecto protector contra el daño cardiaco inducido por IR (Sahna et al, 2002; Reiter et al, 2016). En un estudio hecho con 45 pacientes sometidos a CABG, se demostró que la melatonina mejora el daño al miocardio por IR, al interferir, de manera dependiente de la dosis (10 mg/día o 20 mg/día, vía oral), con el estrés oxidativo, la inflamación y los marcadores de apoptosis. Comparados con el grupo control, en los pacientes tratados con melatonina disminuyeron significativamente los niveles séricos de troponina-I, IL-1 β , sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y de caspasa-3 (Dwaich et al, 2016). Además, en un metaanálisis, se hizo una amplia revisión de ensayos clínicos controlados de pacientes sometidos a revascularización del miocardio y tratados de manera aleatoria con melatonina o placebo. Los pacientes tratados con melatonina tuvieron un valor medio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) mayor que el del grupo placebo ($p < 0.01$), mientras que los niveles séricos de troponina fueron más bajos (Domínguez-Rodríguez et al, 2021).

En los últimos años, dos estudios clínicos (MARIA e IMPACT) investigaron los efectos de la melatonina en pacientes con alto riesgo de infarto agudo de miocardio (Ferroni et al, 2011; Halladin et al, 2014). En el ensayo MARIA, los pacientes sometidos a revascularización por infarto de miocardio, con elevación del segmento ST (STEMI), recibieron melatonina intravenosa (51.7 μ mol) e intracoronaria

(8.6 μmol), antes y durante la intervención coronaria percutánea (PCI). Este estudio mostró que la melatonina tiene un perfil aceptable de seguridad y tolerabilidad durante la PCI primaria para STEMI, pero no parece producir un efecto significativo sobre la magnitud del infarto del miocardio medido por imagen de resonancia magnética (Dominguez-Rodriguez et al, 2017).

Finalmente, se han reportado otros fitoquímicos con efectos antioxidantes que tienen acciones protectoras sobre el riesgo o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y, por consiguiente, han sido propuestos como agentes importantes de la dieta, ejemplos, la curcumina, los β -carotenos, el licopeno y otros (Gammone et al, 2018; Zhang et al, 2018). En particular, varios estudios subrayan el efecto anti-aterogénico del licopeno, debido a la inhibición de la secreción de citocinas proinflamatorias (Gammone et al, 2017).

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. ANTIOXIDANTES

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo heterogéneo de patologías crónicas caracterizadas por el daño funcional progresivo del sistema nervioso e inducidas por el deterioro de las neuronas, vainas de mielina, neurotransmisión y control del movimiento. Entre ellas, la enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es una patología progresiva, irreversible y muy discapacitante; produce alteraciones cerebrales que conducen a la pérdida de la memoria y de la capacidad para pensar, así como de las habilidades para realizar tareas simples (NIA, 2019); se caracteriza por la acumulación del péptido beta-amiloide ($A\beta$) en el cerebro, la presencia de ovillos neurofibrilares de proteínas *tau* y la pérdida de neuronas y sinapsis corticales (Jeong, 2017). La enfermedad de Parkinson es una enfermedad crónica y progresiva asociada con la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas (que liberan dopamina) en la *substantia nigra pars compacta* (del latín, “parte compacta de la sustancia negra”) y con los niveles de dopamina en el *corpus striatum* (cuerpo estriado) de la vía nigroestriatal del cerebro, así como con la presencia de agregados proteicos intracelulares llamados *cuerpos de Lewy*. La pérdida de dopamina causa una alteración en los circuitos de los ganglios basales que conduce a la aparición de síntomas motores, como: bradicinesia (movimientos lentos), temblor, rigidez e inestabilidad postural; así como síntomas no motores, como alteraciones del sueño, depresión y deficiencia cognitiva (Rodríguez-Oros et al, 2009; Blesa et al, 2015; Kwon y Koh, 2020). La enfermedad de Huntington (HD) es una enfermedad neurodegenerativa que provoca la degradación progresiva de las células nerviosas del cerebro. Esta patología tiene amplias repercusiones en las capacidades funcionales de una persona y, generalmente, ocasiona trastornos del movimiento, del pensamiento y psiquiátricos. La HD es autosómica dominante y es el resultado de una mutación en el gen huntingtin (HTT) que produce una repetición anormal del triplete CAG del ADN que codifica al aminoácido glutamina. Como resultado, se produce una proteína grande (huntingtina) con un tramo largo de poliglutamina que se acumula dentro de las neuronas y produce la enfermedad a través de mecanismos aún desconocidos (Podvin et al, 2019). La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad inflamatoria,

autoinmune y crónica que afecta el cerebro y la médula espinal; el sistema inmune destruye la mielina y causa inflamación y daño axonal (Jones et al, 2017).

Estrés oxidativo y enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas tienen un gran impacto en los adultos mayores por la pérdida progresiva de la memoria, daños en el movimiento o incapacidad progresiva para moverse. Además, el daño cognitivo y la demencia afectan la calidad y la esperanza de vida de los ancianos (Cacciatore et al, 2005; Abete et al, 2014; Liguori et al, 2018). Al respecto, se ha demostrado que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la fisiopatología de la demencia (Chen y Liu, 2017). Varios estudios han evaluado la relación entre los niveles de biomarcadores de estrés oxidativo y la función cognitiva. Así, un estudio reciente mostró que el aumento de biomarcadores de estrés oxidativo (como MDA, GSP y PC) se correlaciona con niveles elevados de citocinas inflamatorias y ambos parámetros se asociaron con un bajo rendimiento cognitivo en adultos mayores (Baierle et al, 2015). Asimismo, a un grupo de 97 ancianos (63-93 años) con sospecha de enfermedades neurodegenerativas incipientes, entre ellas el Alzheimer, se les hicieron pruebas de estado mental (MMSE), medición de niveles séricos de marcadores de estrés oxidativo (GSP, GSH y MDA) y resonancia magnética del cerebro, cada seis meses, durante dos años (2010-2012). Se encontró que los biomarcadores de estrés oxidativo, especialmente la enzima antioxidante GSP y el GSH, son útiles para predecir el curso del daño cognitivo en pacientes con Alzheimer u otras alteraciones neurodegenerativas (Revel et al, 2015).

Enfermedad de Alzheimer

El Alzheimer es una enfermedad de etiología multifactorial. Como ya fue señalado, histopatológicamente se caracteriza por la presencia de ovillos neurofibrilares intracelulares y por placas seniles extracelulares. Los ovillos neurofibrilares son generados por la hiperfosforilación de *tau*, proteína asociada al microtúbulo de los axones neuronales. Esta fosforilación genera distrofia de las neuronas, daño al transporte axonal y alteración de las funciones celulares (Sanabria-Castro et al, 2017). A su vez, las placas seniles se componen del péptido amiloide- β ($A\beta$), que resulta de la escisión hidrolítica de su proteína precursora (APP), realizada por las secretasas beta y gamma. La porción hidrofílica del $A\beta$ establece enlaces con los iones de metales de transición, como el Cu^{++} , lo que genera agregados neurotóxicos estables de este péptido (Rana y Sharma, 2019). Se ha demostrado que el $A\beta$ altera la homeostasis del Ca^{++} en las neuronas (Korol et al, 2008) y, además, al interactuar con los lípidos membranales, produce lipoperoxidación y genera 4-hidroxinonenal (4-HNE), compuesto citotóxico que reacciona con proteínas de membranas del cerebro, alterando su estructura y función. La actividad del $A\beta$ indica la asociación entre el estrés oxidativo y los depósitos de este péptido (Cheignon et al, 2018).

En este contexto, la homeostasis de los metales en el sistema nervioso central (como Fe, Cu y Zn) es un componente fundamental de la función saludable del cerebro, porque algunos metales participan como cofactores de enzimas y son componentes claves de la

señalización intra e intercelular. La desregulación de metales causa daños en las redes neuronales a través de la inducción y persistencia de vías patológicas que provocan estrés oxidativo, daño sináptico y, en última instancia, deficiencias cognitivas. Por ello, la investigación de la biología de los metales con relación a las patologías neurodegenerativas es esencial en la búsqueda de nuevas terapias para la enfermedad de Alzheimer y otras patologías neurodegenerativas (Das et al, 2021).

Se ha propuesto la participación de las ROS y de metales óxido-reductores en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (Kozlowski et al, 2009; Huang et al, 2016; Birla et al, 2020). Algunos trabajos reportan que la homeostasis anormal de metales bioactivos puede estar involucrada en el estrés oxidativo que influye en esta enfermedad, ejemplos: el zinc (Zn) y el cobre (Cu) afectan de manera directa al precursor de la proteína amiloide (APP) (Lammich et al, 1999; Barnham et al, 2003), mientras que el aluminio (Al), Zn, fierro (Fe) y cobre (Cu) se unen al amiloide, promoviendo su agregación (Bush et al, 1994; Miura et al, 2000; Tōugu et al, 2008). Cabe señalar que el cobre es un mediador de la gran reactividad del radical HO• y, en consecuencia, contribuye al incremento del estrés oxidativo presente en el cerebro de pacientes con Alzheimer (Valko et al, 2005), pues se ha observado una elevada concentración de cobre en las placas amiloides (Strozyk et al, 2009).

Además, se han asociado las concentraciones altas de Zn con las regiones cognitivas del cerebro (como el neocórtex y el hipocampo), esto es, las principales zonas afectadas en la patología de Alzheimer (Cuajungco y Fagét, 2003; Huang et al, 2004; Xie et al, 2020). Asimismo, los metales óxido-reductores pueden promover la fosforilación de la proteína *tau*. Se ha encontrado que las ROS, la proteína amiloide y la proteína *tau* afectan la actividad de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), generando la entrada excesiva de iones de Ca⁺⁺ (mediada por NMDA) en las neuronas postsinápticas; esto conduce a una cascada de eventos que aumentan la producción de ROS y de estrés oxidativo. La fosforilación de *tau* y la peroxidación de lípidos de las membranas neuronales finalmente conducen a la disfunción sináptica responsable de la enfermedad de Alzheimer (Tönnies y Trushina, 2017).

Es así que el péptido neurotóxico Aβ y la proteína *tau* son mediadores de la neurodegeneración, uno de los principales factores causantes del daño de la plasticidad sináptica, neuroinflamación y pérdida importante de sinapsis y de neuronas, mediante el estrés oxidativo (Varadarajan et al, 2000; Gelain et al, 2012). Se considera, entonces, que los mecanismos mediante los cuales la disfunción de las mitocondrias conduce a la degeneración de las neuronas en la enfermedad de Alzheimer están asociados con la generación de ROS, activación de la permeabilidad mitocondrial, excitotoxicidad, daño en la producción de ATP y alteración de la homeostasis del calcio (Parker y Davis, 1997; Birla et al, 2020). Todo lo anterior sugiere un papel relevante del estrés oxidativo en la fisiopatología del Alzheimer (Huang et al, 2016).

Brevemente, la excitotoxicidad es un proceso patológico que daña y destruye las neuronas debido a la sobreactivación (potenciación de estímulos) de los receptores de glutamato (neurotransmisor excitador), como el NMDA (N-metil-D-aspartato) y el AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico). Estos

receptores, presentes en las sinapsis neuronales, participan en la regulación del potencial excitador post-sináptico y tienen un papel importante en la plasticidad neuronal (capacidad de las neuronas de formar nuevas conexiones), el aprendizaje y la memoria. Las excitotoxinas (como el ácido kaínico) que se unen a estos receptores, así como las concentraciones elevadas de glutamato (niveles patológicos), pueden producir excitotoxicidad, permitiendo que concentraciones altas de iones de calcio (Ca^{++}) entren en las neuronas. Esto, a su vez, puede alterar los procesos dependientes del calcio en las células nerviosas, dañar las mitocondrias, activar enzimas que alteran estructuras celulares (como las proteasas) y, finalmente, culminar en la muerte de las neuronas. Conviene señalar que la excitotoxicidad se asocia con enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central (SNC), entre ellas, la epilepsia, el Parkinson y el Alzheimer (Dong et al, 2009; Lorigados et al, 2013).

También se ha reportado que la neuroinflamación se asocia con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica. La microglía y los astrocitos son reguladores claves de las respuestas inflamatorias en el sistema nervioso central; su activación es heterogénea y tradicionalmente se clasifica como neurotóxica (microglía de fenotipo M1 y astrocitos de fenotipo A1) o neuroprotectora (microglía de fenotipo M2 y astrocitos de fenotipo A2) (Kwon y Koh, 2020).

Enfermedad de Parkinson

La etiología exacta y los mecanismos precisos que causan la enfermedad de Parkinson (EP) son desconocidos. Aunque hace 25 años, el descubrimiento del rol crítico de la α -sinucleína (proteína neuronal) en la patogénesis de la EP fue un avance importante, aún representa un hito en la investigación de esta enfermedad. Se debe señalar que los agregados de α -sinucleína alteran la transmisión dopaminérgica e inducen disfunciones presinápticas y postsinápticas. Así, las formas anormales de α -sinucleína inician la muerte neuronal progresiva y selectiva mediante el daño a las mitocondrias, la disfunción lisosomal y la alteración de la homeostasis del Ca^{++} , no sólo en la EP, sino también en otras alteraciones neurodegenerativas relacionadas con α -sinucleína, como la demencia con cuerpos de Lewy y las alteraciones en los patrones del sueño REM. Además, las alteraciones tempranas sinápticas y de plasticidad neuronal dependientes de α -sinucleína y los mecanismos subyacentes que preceden a la neurodegeneración son de gran interés científico. En particular, la presencia temprana de inflamación en los modelos animales y en pacientes con la EP, que ocurre antes del depósito y propagación de α -sinucleína, sugiere un enlace mecánico entre la inflamación y la disfunción sináptica (Calabresi et al, 2023).

Así, estudios recientes han encontrado un rol importante de la agregación celular de α -sinucleína en la patogénesis de las formas genética y esporádica de la EP (Gasser y Wichmann, 2023). A nivel celular, esta enfermedad se relaciona con la producción elevada de ROS, alteraciones en el metabolismo de catecolaminas, modificaciones en la función de la cadena transportadora de electrones de la mitocondria y con el incremento de los depósitos de hierro (Fe) en la parte compacta de la sustancia negra. También se cree que la falla presente en los procesos celulares normales durante el envejecimiento contribuye a la mayor vulnerabilidad de las neuronas

dopaminérgicas (Schapira y Jenner, 2011; Rodríguez et al, 2014). No obstante la forma familiar de la EP, antes descrita, implica mutaciones en varios genes (Kieburz y Wunderle, 2013; Trinh y Farrer, 2013), la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación y los factores ambientales son cada vez más valorados como determinantes importantes de la susceptibilidad neuronal dopaminérgica y son una característica de las formas familiar y esporádica de la enfermedad de Parkinson (Ryan et al, 2015). En ambos casos, se postula que el estrés oxidativo es el mecanismo común subyacente que conduce a la disfunción celular y a la eventual muerte de las células nerviosas (Franco et al, 2009; Blesa et al, 2015).

En efecto, el estrés oxidativo desempeña un rol importante en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la EP. Las disrupciones en el mantenimiento fisiológico del potencial redox en las neuronas interfieren con varios procesos biológicos que finalmente conducen a la muerte celular. Al respecto, se ha generado evidencia del daño oxidante y nitrosante a componentes celulares claves de la sustancia negra del cerebro en la EP. Asimismo, han sido identificadas varias fuentes y mecanismos para la generación de ROS, entre ellas, el metabolismo de la dopamina, la disfunción mitocondrial, el hierro (Fe), la neuroinflamación celular, el calcio y el envejecimiento. En la patogénesis de la EP, la producción de ROS daña la *sustancia negra* mediante la lipoperoxidación, la oxidación de proteínas y del ADN. Este fenómeno parece ser inducido principalmente por cambios en el contenido de Fe en el cerebro, disfunción mitocondrial, activación de la monoamino-oxidasa (MAO) o por cambios en el sistema de defensa antioxidante. Además, los productos de genes relacionados con la EP (DJ-1, PINK1, parkina, α -sinucleína y LRRK2) también impactan vías complejas de la función mitocondrial que conducen al incremento de la generación de ROS y a las acciones nocivas del estrés oxidativo. Así, los procesos de la homeostasis celular (como el sistema ubiquitina-proteasoma y la mitofagia) son afectados por el estrés oxidativo (Dias et al, 2013; Gaki y Papavassiliou, 2014; You et al, 2015).

Se han reportado evidencias que apoyan la participación de la neuroinflamación en la fisiopatología de la EP, mediadas principalmente por la microglía activada (Block y Hong, 2007; Kwon y Koh, 2020). La microglía son células fagocíticas del sistema nervioso central, usualmente en reposo, que se activan luego de un daño cerebral o desafío inmune (Block y Hong, 2007). La microglía activada es una fuente importante de radicales $O_2\cdot$ y de óxido nítrico que contribuyen al estrés oxidativo y nitrosativo del microambiente cerebral; además, puede promover la neurodegeneración, produciendo otros potenciales agentes tóxicos, como el glutamato y el TNF- α (Dumont y Beal, 2011; Block y Hong, 2007; Ceulemans et al, 2010). Sin embargo, debe señalarse que la microglía tiene una doble función protectora del cerebro: 1) son células neuroprotectoras que eliminan sustancias endógenas o exógenas y 2) tienen niveles altos de GSH y de peroxidasa de glutatión (GSP) que protegen a las células nerviosas de las concentraciones tóxicas del H_2O_2 (Martin y Teismann, 2009; Kwon y Koh, 2020). Particularmente, la microglía activada y los linfocitos T se han detectado en el sistema nervioso de pacientes con EP, junto con el aumento de mediadores proinflamatorios en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (Mogi et al, 1996; Hirsch et al, 2003; Dias et al, 2013). La activación de la microglía

conduce al incremento en la producción de citocinas, de ROS y de RNS, así como al decremento en la secreción de factores tróficos responsables del mantenimiento de la viabilidad neuronal (McNaught y Jenner, 2000; McNaught et al, 2002; Iravani et al, 2012). De esta manera, la muerte neuronal inducida por la microglía produce mayor activación de estas células y se genera, así, un círculo vicioso neurotóxico (Dias et al, 2013; Kwon y Koh, 2020).

Antioxidantes y enfermedades neurodegenerativas

Actualmente, no hay tratamiento efectivo para las enfermedades neurodegenerativas. Por ello, en la búsqueda de nuevas terapias o medidas coadyuvantes, algunos fitoquímicos han llamado la atención como posibles agentes neuroprotectores (Yadav, 2021). Además, varios estudios señalan que una dieta rica en vegetales puede contribuir a prevenir o retardar el desarrollo de estas enfermedades (Joseph et al, 2009; Bakir et al, 2020). Al respecto, se ha reportado que el consumo de antioxidantes junto con una dieta rica en nutrientes puede ser más efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Pritam et al, 2022). Se debe señalar que las propiedades terapéuticas de un buen número de plantas medicinales se relacionan con la presencia de polifenoles, un grupo importante de fitoquímicos que abundan en frutas, vegetales, cereales y en algunas bebidas (Forni et al, 2019).

Las **catequinas** son compuestos bioactivos presentes en el té (principalmente el té verde) e incluyen cuatro congéneres: epicatequina, galato de epicatequina, epigalocatequina y galato de epigalocatequina (Singh et al, 2017; Musial et al, 2020). Las catequinas tienen efectos antioxidantes (secuestran ROS), antiinflamatorios y quelantes de iones metálicos (como Cu, Fe y Zn), lo que reduce su acumulación en el cerebro de pacientes con la enfermedad de Alzheimer (Pritam et al, 2022). Ha sido reportado que el galato de epigalocatequina disminuye los niveles de caspasas y de estrés oxidativo, reduciendo con ello la peroxidación de lípidos en el hipocampo de la rata (Choi et al, 2001). En un estudio a largo plazo, hecho con ratas Wistar machos, se encontró que la administración de catequinas del té verde (0.5% en agua) contrarresta el daño cognitivo inducido por el A β y reduce las concentraciones plasmáticas de peróxidos de lípidos y de ROS (Haque et al, 2008). Además, ha sido identificado que el galato de epigalocatequina interactúa con el A β y previene la formación de sus agregados (Kaur et al, 2008; Ide et al, 2018). Finalmente, debido a su capacidad para llegar al cerebro, como se ha encontrado en modelos con roedores, las catequinas son potenciales agentes terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer (Ide et al, 2018).

El **resveratrol** tiene actividad neuroprotectora importante tanto *in vitro* como *in vivo*. Varios estudios demuestran que el resveratrol es citoprotector en células expuestas a A β y/o al complejo metal-A β mediante los mecanismos de SIRT-3 (Granzotto y Zatta, 2011; Yan et al, 2018). Se ha reportado que en el modelo de acumulación amiloide cerebral en ratón, el resveratrol disminuye la activación de la microglía asociada con la formación de placa amiloide cerebral (Capiralla et al, 2012). Asimismo, la dieta prolongada con resveratrol reduce el daño cognitivo y desempeña un papel neuroprotector mediado por la disminución de la carga amiloide y la

hiperfosforilación de la proteína *tau* en ratones SAMP8, un modelo de enfermedad de Alzheimer (Porquet et al, 2013). Evidencias crecientes también indican que el resveratrol posee efectos benéficos en modelos animales y celulares de la enfermedad de Parkinson. Al respecto, en cultivos primarios de neuroglia de mesencéfalo de rata, el resveratrol protege las neuronas dopaminérgicas contra la neurotoxicidad inducida por lipopolisacárido, de manera dependiente de la concentración y del tiempo, a través de la inhibición de la activación de la microglía y la posterior disminución de la liberación de factores proinflamatorios (Zhang et al, 2010b). Además, se ha encontrado que en ratones tratados con la neurotoxina MPTP (1-metil-4-fenil,1,2,3,6 tetrahidropiridina), modelo animal de la enfermedad de Parkinson, el resveratrol protege contra la pérdida de neuronas dopaminérgicas, los decrementos de dopamina y las deficiencias motoras. En este contexto, estudios recientes han identificado que la proteína de cadena corta 3 (LC3) asociada a los microtúbulos es desacetilada y redistribuida del núcleo al citoplasma, lo que provoca luego la degradación de α -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas (Guo et al, 2016). Los hallazgos anteriores muestran que el resveratrol puede ser un agente profiláctico o un coadyuvante de la terapia de las enfermedades neurodegenerativas.

Los **curcuminoides** (principales pigmentos amarillos de la cúrcuma) incluyen tres compuestos: la curcumina (75-80%), la dime-toxicurcumina (15-20%) y la bis-dimetoxicurcumina (3-5%). La curcumina induce efectos neuroprotectores a través del control de mecanismos patogénicos oxidantes e inflamatorios, en modelos *in vivo* e *in vitro* de las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson. En células de neuroblastoma de ratón (Neuro2a) infectadas con virus de la encefalitis, la curcumina aumenta la viabilidad celular, disminuyendo a las ROS e inhibiendo las señales proapoptóticas (Dutta et al, 2009). Además, la curcumina protege contra la citotoxicidad inducida por α -sinucleína en células de neuroblastoma SH-SY5Y, al disminuir la toxicidad de los agregados de esta proteína y los niveles intracelulares de ROS, así como inhibiendo la activación de caspasa-3 (Wang et al, 2010). Se ha reportado que, *in vivo*, la curcumina mejora significativamente el déficit de memoria espacial en el modelo de ratón APP/PS1, al promover la función neuronal colinérgica (Liu et al, 2016). La curcumina también reduce la activación de la microglía y de los astrocitos, así como la producción de citocinas, e inhibe la vía de señalización del NF- κ B, lo que sugiere que sus efectos benéficos se deben a la supresión de la neuroinflamación (Liu et al, 2016). Aunado a esto, en el modelo animal de la enfermedad de Parkinson inducida por la neurotoxina MPTP, la curcumina muestra efectos neuroprotectores, al prevenir la depleción de GSH y la peroxidación de lípidos inducidos por esta toxina. Recientemente, se ha encontrado que la curcumina restaura las deficiencias motoras y aumenta las actividades de enzimas antioxidantes en la enfermedad de Parkinson inducida por la rotenona en el ratón (Khatry y Juvekar, 2016). Todos estos hallazgos sugieren una acción neuroprotectora de la curcumina y ofrecen una justificación sólida para el posible uso terapéutico de este compuesto en el manejo de las enfermedades neurodegenerativas.

Respecto a la **quercetina**, se ha encontrado que el pretratamiento de cultivos primarios de hipocampo con este compuesto disminuye significativamente la citotoxicidad inducida por A β

(Forni et al, 2019), la oxidación proteica, la lipoperoxidación y la apoptosis mediante la modulación del estrés oxidativo (Ansari et al, 2009). Se ha reportado que la quercetina disminuye la β -amiloidosis, la tauopatía, la astrogliosis y la microgliosis en el hipocampo y la amígdala; además, mejora el rendimiento del aprendizaje y las tareas de memoria espacial en el modelo de ratón transgénico con enfermedad de Alzheimer (Sabogal-Guáqueta et al, 2015).

En este contexto, ha sido demostrado que el extracto estandarizado del *Ginkgo biloba* (GbE), antioxidante rico en flavonoides y terpenoides, protege las neuronas de ratones transgénicos α -sinucleína A53T, un modelo animal de la EP. En estos ratones, el tratamiento con el GbE (60 mg/kg o 40 mg/kg, durante 21 días) produjo acciones benéficas dependientes de la dosis: a) mejoró la actividad locomotora, b) disminuyó el avance de la EP, c) aumentó la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GSP, d) disminuyó la generación de MDA y el daño oxidativo neuronal y e) se recobró la expresión de la tirosina hidroxilasa y de los acarreadores de dopamina. Esto sugiere que el GbE puede ser útil en el tratamiento de pacientes con EP (Kuang et al, 2017).

Las evidencias antes descritas muestran que los polifenoles son potenciales agentes neuroprotectores. Además, se ha encontrado que el consumo habitual de polifenoles en la dieta inhibe la generación de ROS y de citocinas proinflamatorias, reduciendo así el riesgo de las enfermedades neurodegenerativas (Gardener y Caunca, 2018; Matsumura et al, 2023). Finalmente, el uso clínico de los polifenoles para disminuir el daño oxidativo del envejecimiento y enfermedades asociadas puede ser un enfoque viable y prometedor para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades (Forni et al, 2019).

Otros antioxidantes

La **melatonina** es un antioxidante que reduce el estrés oxidativo y protege la función de las mitocondrias. En pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) se han encontrado niveles bajos de melatonina (Wei et al, 2019). En modelos animales de la EP, ha sido reportado que la melatonina puede disminuir el estrés oxidativo y la inhibición de la cadena respiratoria, así como ralentizar el desarrollo de esta enfermedad; además, se ha identificado que protege contra las alteraciones conductuales y la pérdida de dopamina en la sustancia negra. La reducción del estrés oxidativo se realiza mediante la eliminación de radicales HO• y la inducción de enzimas antioxidantes (Patki y Lau, 2011; Paul et al, 2018; Rasheed et al, 2018). Se ha encontrado que el tratamiento asociado de melatonina y L-DOPA disminuye significativamente los efectos secundarios de la terapia con L-DOPA en el modelo de ratón con EP (Naskar et al, 2015). Respecto a su actividad biológica en humanos, ha sido reportado que la melatonina baja la actividad de COX-2, los niveles séricos de nitritos y nitratos, así como de lipoperóxidos. Los autores del trabajo refieren que lo anterior se correlacionó con la mejoría clínica de pacientes con EP (Ortiz et al, 2017). Finalmente, el resultado de un metaanálisis sugiere que la melatonina puede mejorar las alteraciones del sueño en pacientes con EP (Zhang et al, 2016).

La **coenzima Q (CoQ)**, importante antioxidante, tiene acciones biológicas benéficas en la EP (Percário et al, 2020). Sin embargo, los mecanismos por los cuales protege a las neuronas dopaminérgicas contra la degeneración aún no son bien conocidos, aunque se sabe que la disminución de los niveles de CoQ10 en pacientes con EP induce cambios en la síntesis de ATP y daño a la membrana mitocondrial (Götz et al, 2000). De esta manera, se ha reportado que la administración oral de CoQ10 en modelos animales y en pacientes con EP produce: a) disminución de la disfunción mitocondrial (Abdin y Hamouda, 2008), b) disminución de la pérdida de dopamina (Clerehugh et al, 2008), c) protección de las neuronas dopaminérgicas contra la neurodegeneración inducida por la neurotoxina MPTP (Beal et al, 1998) y d) el mejoramiento parcial del rendimiento motor (Sharma et al, 2006). Con todo, un ensayo clínico realizado con 600 pacientes no mostró evidencia o beneficio de la suplementación de CoQ10 (The Parkinson Study Group QE3 Invest, 2014), resultado apoyado por un reciente metaanálisis (Negida et al, 2016).

La **vitamina E** es un término relacionado con ocho compuestos liposolubles (cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles). El α -tocoferol es la forma más abundante de esta vitamina y tiene una alta biodisponibilidad en los tejidos humanos. La vitamina E es un buen antioxidante (neutraliza radicales peroxilo e inhibe la lipoperoxidación) y también tiene propiedades neuroprotectoras, antiinflamatorias e hipocolesterolémicas, lo que subraya su importancia para la salud del cerebro. La vitamina E protege de la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad y a las proteínas de las membranas celulares; además, inhibe y demora la muerte neuronal causada por la inflamación (Ryglewicz et al, 2002; Brigelius-Flohe, 2009; Lloret et al, 2019).

Finalmente, la deficiencia de vitamina E se ha asociado con patologías neurológicas. Al respecto, esta vitamina disminuye la neuroinflamación, lo que atenúa el daño oxidativo en la enfermedad de Alzheimer. En efecto, el α -tocoferol regula la actividad de enzimas asociadas a la enfermedad de Alzheimer, como la NADPH-oxidasa y la lipooxigenasa (Block, 2008; Chu y Praticò, 2011). Además, ha sido reportado que la vitamina E reduce la peroxidación lipídica hasta en un 60% en pacientes con Alzheimer (Morris et al, 2005). En un metaanálisis se reportó que pacientes con Alzheimer tienen concentraciones bajas de vitamina E en el plasma sanguíneo (Dysken et al, 2014). Por ello, se piensa que esta vitamina puede ser un agente terapéutico útil para el tratamiento de esta enfermedad, aunque su eficacia no es clara. Al respecto, un ensayo clínico mostró que la vitamina E y el extracto del *Ginkgo biloba* tienen eficacia significativa para mejorar la función cognitiva cerebral (Maccioni et al, 2001). Asimismo, en otro estudio se encontró que la vitamina E reduce significativamente el daño oxidativo y nitrosativo en pacientes con Alzheimer (Halliwell, 2012). Aunque la evidencia clínica también muestra que la vitamina E tiene una eficacia limitada para disminuir el avance del Alzheimer, ya que el tratamiento de pacientes con esta vitamina algunas veces produce resultados positivos y otras no. Por ello, la información clínica actual no es clara y tampoco es concluyente (Lloret et al, 2019). De esta manera, el efecto terapéutico de la vitamina E en la enfermedad de Alzheimer aún sigue siendo evaluado en ensayos clínicos (Pritam et al, 2022).

BIBLIOGRAFÍA

- Abete P, Bianco S, Calabrese C, Napoli C, Cacciatore F, Ferrara N, Rengo F: Effects of melatonin in isolated rat papillary muscle. *FEBS Lett*, 412(1): 79-85, 1997.
- Abete P, Napoli C, Santoro G et al: Age-related disease in cardiac tolerance to oxidative stress. *J Mol Cell Cardiol*, 31(1): 227-236, 1999.
- Abete P, Della-Morte D, Gaargiulo G et al: Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis. *Aging Res Rev*, 18: 41-52, 2014.
- Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C et al: Intervention for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *CDSR*, 7, article ID CD012345, 2012.
- Abdin AA, Hamouda HE: Mechanisms of the neuroprotective role of coenzyme Q with or without L-dopa in rotenone-induced parkinsonism. *Neuropharmacol*, 55: 1340-1346, 2008.
- Achete de Souza GA, Vaz de Marqui S, Novaes Matias J, Landgraf Guiguer E, Barbalho SM: Effects of ginkgo biloba on diseases related to oxidative stress. *Planta Med*, 86: 376-386, 2020.
- Acosta García E: Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 46(2): 183-194, 2012.
- Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC et al: Extra pineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*, 71(16): 2997-3025, 2014.
- ADA-American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, Suppl 1: S81-S90, 2014.
- Adwas AA, Elsayed A, Azab AE, Quwaidyr FA: Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J Appl Biotechnol Bioengin*, 6(1): 43-47, 2019.
- Afarideh M, Thaler R, Khani F, Tang H, Jordan KL, Conley SM, Saadiq IM, Obeidat Y, Pawar AS, Eirin A, Zhu X-Y, Lerman A, van Wijnen AJ, Lerman LO: Global epigenetic alterations of mesenchymal stem cells in obesity: The role of vitamin C reprogramming. *Epigenetics*, 16(7): 705-717, 2021.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, Kannappan R: Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: Its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochem Pharmacol*, 80(11): 1613-1631, 2010.
- Aharoni Jongsma MA, Bouwmeester HJ: Volatile science? Metabolic engineering of terpenoids in plants. *Trends Plant Sci*, 10(12): 594-602, 2005.
- Ahlqvist E, Ahluwalia TS, Groop L: Genetics of type 2 diabetes. *Clin Chem*, 57: 241-254, 2011.
- Alam MA, Subhan N, Rahman MM, Uddin SJ, Reza HM, Sarker SD: Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Adv Nutr*, 5(4): 404-417, 2014.
- Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH: Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J Food Biochem*, 44(3): e13145, 2020.

- Aliciguzel Y, Ozen I, Aslan M, Karayalcin U: Activities of xanthine oxidoreductase and antioxidant enzymes in different tissues of diabetic rats. *J Lab Clin Med*, 142(3): 172-177, 2003.
- Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S: Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev*, 10(20): 84-89, 2016.
- Ansari MA, Abdul HM, Joshi G, Opii WO, Butterfield DA: Protective effect of quercetin in primary neurons against Abeta (1-42): Relevance to Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem*, 20(4): 269-275, 2009.
- Artero A, Artero A, Tarín JJ, Cano A: The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas*, 80(1): 3-13, 2015.
- Awad HM, Boersma MG, Boeren S, van Bladeren PJ, Vervoort J, Rietjens IM: The regioselectivity of glutathione adduct formation with flavonoid quinone/quinone methides is pH dependent. *Chem Res Toxicol*, 15: 343-351, 2002.
- Azzi A: Many tocopherols, one vitamin E. *Mol Aspects Med*, 61: 92-103, 2018.
- Aziz TA, Hussain SA, Mahwi TO, Ahmed ZA, Rahman HS, Rasedde A: The efficacy and safety of Ginkgo biloba extract as an adjuvant in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther*, 12: 735-742, 2018.
- Baccouri B, Rajhi I: Potential antioxidant activity of terpenes. *Intech Open*, 2021. doi:10.5772/intechopen.96638
- Baierle M, Nascimento SN, Moro AM et al: Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. *Oxid Med Cell Longev*, 2015: 804198, 2015.
- Baker J, Kimpinski K: Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 45(8): 755-766, 2018.
- Baker EJ, Yusof MH, Yaqoob P, Miles EA, Calder C: Omega-3 fatty acids and leukocyte-endothelium adhesion: Novel anti-atherosclerotic actions. *Mol Aspects Med*, 64: 169-181, 2018.
- Bakir S, Catalkaya C, Ceylan FD, Khan H, Guldiken B, Capanoglu E, Kamal MA: Role of dietary antioxidants in neurodegenerative diseases: Where are we standing? *Curr Pharm Des*, 26(7): 714-729, 2020.
- Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S et al: Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 32(11): 2123-2132, 2009.
- Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ et al: Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol*, 110: 984-992, 2012.
- Baratta MT, Damien HJ, Deans SG, Biondi DM, Ruberto G: Chemical composition, antimicrobial and antioxidative activity of laure, sage, rosemary, oregano essential oils. *J Essent Oil Res*, 10(6): 618-627, 1998.
- Barbagallo M, Marotta F, Dominguez LJ: Oxidative stress in patients with Alzheimer's disease-effect of extracts of fermented papaya powder. *Mediators Inflamm*, 2015: 624801, 2015.

- Barnham KJ, McKinstry WJ, Multhaup G, Galatis D, Morton CJ, Curtain CC, Williamson NA, White AR, Hinds MG, Norton RS et al: Structure of the Alzheimer's disease amyloid precursor copper binding domain. A regulatory of neuronal copper homeostasis. *J Biol Chem*, 278: 17401-17407, 2003.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and resistance. *Eur Cytokine Netw*, 1: 4-12, 2006.
- Basu A, Sanchez K, Leyva MJ et al: Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr*, 29: 31-40, 2010.
- Beal MF, Matthews RT, Tielman A, Shults CW: Coenzyme Q10 attenuates the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) induced loss of striatal dopamine and dopaminergic axons in aged mice. *Brain Res*, 783(1): 109-114, 1998.
- Bhattacharya I, Saxena R, Gupta V: Efficacy of vitamin E in knee osteoarthritis management of North Indian geriatric population. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 4(1): 11-19, 2012.
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O: Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*, 5: 9-19, 2012.
- Birla H, Minocha T, Kumar G, Misra A, Singh SK: Role of oxidative stress and metal toxicity in the progression of Alzheimer disease. *Curr Neuropharmacol*, 18: 552-562, 2020.
- Bischoff SC: Quercetin: Potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11: 733-740, 2008.
- Bjelakovic G, Dimitrinka N, Glud LL, Simonetti RG, Glud C: Mortality in randomized trial of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 297(8): 842-857, 2007.
- Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR: Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat*, 9, art 91, 2015.
- Block ML: NADPH oxidase as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience*, 9(S2): S8, 2008.
- Block ML, Hong JS: *Biochem Soc Trans*, 35(Pt 5): 1127-1132, 2007.
- Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M et al: Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res*, 32: 421-427, 2012.
- Bonakdar RA, Guarneri E: Coenzyme Q10. *Am Fam Physician*, 72(6): 1065-1070, 2005.
- Boots AW, Kubben N, Haenen GRMM, Bast A: Oxidized quercetin reacts with thiols rather than with ascorbate: Implications for quercetin supplementation. *Biochem Biophys Res Commun*, 308: 560-565, 2003.
- Boots AW, Balk JM, Bast A, Haenen GRMM: The reversibility of the glutathionyl-quercetin adduct spreads oxidized quercetin-induced toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*, 338: 923-929, 2005.
- Boots AW, Haenen GRM, Bast A: Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol*, 585: 325-337, 2008.

- Boots AW, Drent M, de Boer VCJ, Bast A, Haenen M: Quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis. *Clin Nutr*, 30(4): 506-512, 2011.
- Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C: Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 14(7): 404-420, 2018.
- Brigelius-Flohe R: Vitamin E: The shrew waiting to be tamed. *Free Radic Biol Med*, 46: 543-554, 2009.
- Brinkley TE, Nicklas BJ, Kanaya AM et al: Plasma oxidized low-density lipoprotein levels and arterial stiffness in older adults, the health, aging and body composition study. *Hypertension*, 53(5): 846-852, 2009.
- Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865): 813-820, 2001.
- Brunetti A, Chiefari E, Foti D: Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 5: 128-140, 2014.
- Bunea A, Ruginã Z, Sconta Z et al: Anthocyanin determination in blueberry extracts from various cultivars and their antiproliferative and apoptotic properties in B16-F10 metastatic murine melanoma cells. *Phytochem*, 95: 436-444, 2013.
- Burger M, Steinitz A, Geurts J, Pippenger B, Schaefer D, Martin I, Barbero A, Pelttari K: Ascorbic acid attenuates senescence of human osteoarthritic osteoblasts. *IJMS*, 18(12): 2517, 2017.
- Bush AI, Pettingell WH, Multhaup G et al: Rapid induction of Alzheimer, a beta amyloid formation by zinc. *Science*, 265(5177): 1464-1467, 1994.
- Cabello-Verrugio C, Ruiz-Ortega M, Mosqueira M, Simon F: Oxidative stress in disease and aging: Mechanisms and therapies. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, article ID 8786561, 2016.
- Cacciatore F, Abete P, de Santis D, Longobardi G, Ferrara N, Rengo F: Mortality and blood pressure in elderly people with and without cognitive impairment. *Gerontol*, 51(1): 53-61, 2005.
- Calabresi P, Mechelli A, Natale G, Volpicelli-Daley L, Di Lazzaro G, Ghiglieri V: Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: From overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death Dis*, 14(3): 176, 2023.
- Calder P, Albers R, Antoine J et al: Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr*, 101 (Suppl 1): S1-S45, 2009.
- Calder P, Ahluwalia N, Brouns F et al: Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*, 106: S1-S78, 2011.
- Capiralla H, Vingtdoux V, Zhao H et al: Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A β -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF-kB/STAT signaling cascade. *J Neurochem*, 120(3): 461-472, 2012.
- Capuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA: Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33(2): 414-420, 2010.
- Cardinali DP, Escames G, Acuña-Castroviejo D, Ortiz F, Fernández-Gil B, Guerra-Librero A et al: Melatonin-induced oncostasis, mechanisms and clinical relevance. *J Integr Oncol*, S1(006): 1-25, 2016.

- Carr AC, Zawari M: Does aging have an impact on vitamin C status and requirements? A scoping review of comparative studies of aging and institutionalization. *Nutrients*, 15(4): 915, 2023.
- Ceballos-Reyes G, Ramírez-Sánchez I, Calzada-Mendoza CC, Olivares-Corichi IM: Disfunción endotelial y estrés oxidativo. *Rev Endocrinol Nutr*, 14(4): 233-236, 2006.
- Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C: Detection of nitrotyrosine in diabetic plasma: Evidence of oxidative stress. *Diabetología*, 44(7): 834-838, 2001.
- Ceulemans AG, Zgave T, Kooijman R, Hachimi-Idrissi S, Sarre S, Michotte Y: The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: Modulatory effects of hypothermia. *J Neuroinflammation*, 7: 74, 2010.
- Chan P-C, Xia Q, Fu PP: Ginkgo biloba leave extract: Biological, medicinal, and toxicological effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 25(3): 211-244, 2007.
- Chandra S, Prasad S, Aggarwal B: Anti-inflammatory nutraceuticals and chronic diseases (Gupta, SC, Prasad S, Aggarwal BB, Eds). Series Title AEMB Vol 928, Springer Cham, 2016.
- Chang Y-C, Tsai M-H, Sheu WH-H, Hsieh S-C, Chiang A-N: The therapeutic potential and mechanisms of action of quercetin in relation to lipopolysaccharide-induced sepsis in vitro and in vivo. *PLoS One*, 8(11): e80744, 2013.
- Chang Z, Huo L, Li P, Wu Y, Zhang P: Ascorbic acid provides protection for human chondrocytes against oxidative stress. *Mol Medicine Rep*, 12(5): 7086-7092, 2015.
- Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F: Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol*, 14: 450-464, 2018.
- Chen S, Su Y, Wang J: ROS-mediated platelet generation: A microenvironment-dependent manner for megakaryocyte proliferation, differentiation, and maturation. *Cell Death Dis*, 4: e722, 2013.
- Chen L, Liu B: Relationship between stress granules, oxidative stress, and neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 1809592, 2017.
- Choi YT, Jung CH, Lee SR, Bae JH, Baek WI, Suh MH, Park J, Park CW, Suh SI: The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate attenuates β -amyloid-induced neurotoxicity in cultured hippocampal neurons. *Life Sci*, 70: 603-614, 2001.
- Chu J, Praticò D: 5-lipoxygenase as an endogenous modulator of amyloid beta formation in vivo. *Annals of Neurology*, 69(1): 34-46, 2011.
- Cipolla-Neto J, Amaral FG: Melatonin as a hormone: New physiological and clinical insights. *Endocr Rev*, 39(6): 990-1028, 2018.
- Claustrat B, Leston J: Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*, 61(2-3): 77-84, 2015.
- Cleren C, Yang L, Lorenzo B et al: Therapeutic effect of coenzyme Q10 (CoQ10) and reduced CoQ10 in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurochem*, 104(6): 1613-1621, 2008.
- Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Sechi IA: Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 27(3): 191-200, 2017.

- Comalada M, Camuesco D, Sierra S, Ballester I, Xaus J et al: In vivo quercetin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF- κ B pathway. *Eur J Immunol*, 35: 584-592, 2005.
- Cuajungco MP, Fagét KY: Zinc takes the center stage: Its paradoxical role in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev*, 2003.
- Dallner G, Sindelar PJ: Regulation of ubiquinone metabolism. *Free Radic Biol Med*, 29(3-4): 285-294, 2000.
- Das N, Raymick J, Sarkar S: Role of metals in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis*, 36(7): 1627-1639, 2021.
- DeFeudis F, Drieu K: *Ginkgo biloba* extract (Egb 761) and CNS functions: Basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets*, 1: 25-58, 2000.
- De la Fuente M: Role of the immune system in aging. *Inmunología*, 27(4): 176-191, 2008.
- Del Río D, Rodríguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A: Dietary (Poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Sign*, 18(14): 1818-1892, 2013.
- Dias V, Junn E, Maral Mouradian M: The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinson Dis*, 3(4): 461-491, 2013.
- Dikalov SJ, Dikalova AE: Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension. *Antioxid Redox Signal*, 31: 710-721, 2019.
- Di Pierro F, Bressan A, Ranaldi D et al: Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19: 4195-4202, 2015.
- Dominguez-Rodríguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, Gonzalez-Gonzalez J, Garcia-Camarero T, Consuegra-Sanchez L, del Mar Garcia-Saiz M, Aldea-Perona A, Virgos-Aller T, Azpeitia A, Reiter RJ: Effect of intravenous and intracoronary melatonin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the melatonin adjunct in the acute myocardial infarction treated with angioplasty trial. *J Pineal Res*, 62(1), 2017.
- Dominguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Báez-Ferrer N, Reiter RJ, Avanzas P, Hernández-Vaquero D: Melatonin and cardioprotection in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*, 8, article 635085, 2021.
- Dong X, Wang Y, Qin Z: Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 30(4): 379-387, 2009.
- Doria A, Patti ME, Kahn CR: The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab*, 8: 186-200, 2008.
- Dumont M, Beal MF: Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 51: 1014-1026, 2011.
- Dutta K, Ghosh D, Basu A: Curcumin protects neuronal cells from Japanese encephalitis virus-mediated cell death and inhibits infective viral particle formation by dysregulation of ubiquitin-proteasome system. *JNP*, 4(3): 328-337, 2009.

- Dwaich KH, Al-Amran FGY, Al-Sheibani BIM, Al-Aubaidy HA: Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: Impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Int J Cardiol*, 221: 977-986, 2016.
- Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J et al: Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer's disease: The TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*, 311: 33-44, 2014.
- Echeverri-Ruíz NP, Mockus-Sivickas I: Mecanismos celulares en respuesta al estrés: sirtuinas. *Rev Fac Med*, 58: 221-232, 2010.
- Edwards RL, Lyon T, Litwin SF, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T: Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr*, 137: 2405-2411, 2007.
- Elejalde Guerra JI: Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An Med Interna*, 18(6): 326-335, 2001.
- Elmarakby AA, Sullivan JC: Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther*, 30: 49-59, 2012.
- Fahed G, Aoun L, Zerdan Morgan B, Allam S, Zerdan Maroun B, Bouferraa Y, Assi HI: Metabolic syndrome: Updates in pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci*, 23(2): 786, 2022.
- Feingold KR et al: Effect of tumor necrosis factor (TNF) on lipid metabolism in the diabetic rat. Evidence that inhibition of adipose tissue lipoprotein lipase activity is not required for TNF-induced hyperlipidemia. *J Clin Invest*, 83: 1116-1121, 1989.
- Ferroni P, Della-Morte D, Palmirotta R, McClendon M, Testa G, Abete P, Rengo F, Rundek T, Guadagni F, Roselli M: Platinum-based compounds and risk for cardiovascular toxicity in the elderly: Role of the antioxidants in chemoprevention. *Rejuvenation Res*, 14(3): 293-308, 2011.
- FID: Atlas de la diabetes. Federación Internacional de diabetes, Novena Edición, pp 4-5, 2019.
- Filella X, Alcover J, Zarco MA, Beardo P, Molina R, Ballesta AM: Analysis of type T1 and T2 cytokines in patients with prostate cancer. *Prostate*, 44: 271-274, 2002.
- Firuzi O, Miri R, Tavakkoli M, Saso L: Antioxidant therapy: Current status and future prospects. *Curr Med Chem*, 18(25): 3871-3888, 2011.
- Forni C, Braglia N, Mulinacci N et al: Antineoplastic activity of strawberry crude extracts on B16-F10 melanoma cells. *Mol Biosyst*, 10(6): 1255-1263, 2014.
- Forni C, Facchiano F, Bartoli M, Pieretti S, Facchiano A, D'Arcangelo D, Norelli S, Valle G, Nisini R, Beninati S, Tabolacci C, Jadeja RN: Beneficial role of phytochemicals on oxidative stress and age-related diseases. *BioMed Res Int*, 2019, article ID 8748253, 2019.
- Förstermann U, Sessa W: Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J*, 33: 829-837, 2012.
- Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, Monti D, Capri M, Salvoli S: The continuum of aging and age-related diseases: Common mechanisms but different rates. *Front Med*, 5, article 61, 2018.

- Franco R, Sánchez-Olea R, Reyes-Reyes EM, Panayiotidis MI: Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: Menage a trois. *Mutat Res*, 674: 3-22, 2009.
- Frayling TM: A new era in finding type 2 diabetes genes-the unusual suspects. *Diabet Med*, 24: 696-701, 2007.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 114(12): 1752-1761, 2004.
- Furuta S, Nishiba Y, Suda I: Fluorometric assay for screening anti-oxidative activity of vegetables. *J Food Sci*, 1997.
- Gaki GS, Papavassiliou AG: Oxidative stress-induced signaling pathways implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neuromol Med*, 16(2): 217-230, 2014.
- Galtier F: Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab*, 36: 628-651, 2010.
- Gammone MA, Pluchinotta FR, Bergante S, Tettamanti G, D'Orazio N: Prevention of cardiovascular diseases with carotenoids. *Front Biosci Schol*, 9(1): 165-171, 2017.
- Gammone MA, Efthymakis K, Pluchinotta FR et al: Impact of the chocolate on the cardiovascular health. *FBL*, 23(5): 852-864, 2018.
- García-Casal MN, Pons-García HE: Dieta e inflamación. *An Venez Nutr*, 27(1): 47-56, 2014.
- Gardener H, Caunca MR: Mediterranean diet in preventing neurodegenerative diseases. *Curr Nutr Rep*, 7(1): 10-20, 2018.
- Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, Fernández Vega A, de la Mata M, Delgado Pavón A, de Miguel M et al: Coenzyme q10 therapy. *Mol Syndromol*, 5(3-4): 187-197, 2014.
- Gasser T, Wichmann T: Parkinson disease and other synucleinopathies. En: *Neurobiology of brain disorders* (Zigmond MJ, Willey CA, Chesselet M-F, Eds). Elsevier, 2a ed, Cap. 16, pp 253-274, 2023.
- Gelain DP, Antonio Behr G, Birnfeld de Oliveira R, Trujillo M: Antioxidant therapies for neurodegenerative diseases: Mechanisms, current trends, and perspectives: *Oxid Med Cell Longev*, 2012: 895153, 2012.
- Giacco F, Brownlee M: Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, 107: 1058-1070, 2010.
- Gimbrone MA, Garcia-Cardena G: Endothelial cell dysfunction and the pathology of atherosclerosis. *Circ Res*, 118(4): 620-636, 2016.
- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G: Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 19: 257-267, 1996.
- Gohil K, Packer L: Global gene expression analysis identifies cell and tissue specific actions of *Ginkgo biloba* extract, *Egb 761*. *Cell Mol Biol*, 48: 625-631, 2002.
- Gomes A, Fernandez E, Lima JLFC, Mira I, Corvo MI: Molecular mechanisms of anti-inflammatory activity mediated by flavonoids. *Curr Med Chem*, 15(16): 1586-1605, 2008.
- Gómez-Arbeláez D, Lahera V, Oubiña P et al: Aged garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *Mediators Inflamm*, 2013: 285795, 2013.
- González-Ponce HA, Martínez-Saldaña MC, Rincón-Sánchez AR, Sumaya-Martínez MT, Buist-Homan M, Faber KN, Moshage

- H, Jaramillo-Juárez F: Hepatoprotective effect of *Opuntia robusta* fruits against acetaminophen-induced acute liver damage. *Nutrients*, 8, 607, 2016.
- Götz ME, Gerstner A, Harth R et al: Altered redox state of platelet coenzyme Q10 in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 107(1): 41-48, 2000.
- Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI: Oxidized LDL and NO synthesis-biomarkers of endothelial dysfunction and aging. *Med Ageing Dev*, 151: 101-113, 2015.
- Granzotto A, Zatta P: Resveratrol acts not through anti-aggregative pathways but mainly via its scavenging properties against A β and A β -metal complexes toxicity. *PLoS ONE*, 6(6), article ID e21565, 2011.
- Grassi D, Desideri G, Ferri C: Cardiovascular risk and endothelial dysfunction: The preferential route for atherosclerosis. *Curr Pharm Biotechnol*, 12(9): 1343-1353, 2011.
- Grunfeld C, Feingold KR: The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy*, 3: 143-158, 1991.
- Gubin DG, Gubin GD, Gapon LI, Weinert D: Daily melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms. *Curr Aging Sci*, 9(1): 5-13, 2016.
- Guo Y-J, Dong S-Y, Cui X-X et al: Resveratrol alleviates MPTP-induced motor impairments and pathological changes by autophagic degradation of α -synuclein via SIRT1-deacetylated LC3. *Mol Nutr Food Res*, 60(10): 2161-2175, 2016.
- Gurnani N, Mehta D, Gupta M, Mehta BK: Natural products source of potential drugs. *AJBAS*, 6(6): 171-186, 2014.
- Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, Powers AC, Rhodes CJ, Sussel L, Weir GC: α -cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*, 37: 1751-1758, 2014.
- Halladin N, Ekelof Busch S, Jensen SE, Hansen HS, Zaremba T, Aarøe J, Rosenberg J, Göjenur I: Intracoronary and systemic melatonin to patients with acute myocardial infarction: Protocol for the IMPACT trial. *Dan Med*, 61(2): A4773, 2014.
- Halliwell B: Free radicals and antioxidants: Updating a personal view. *Nutr Rev*, 70: 257-265, 2012.
- Hämäläinen M, Nieminen R, Vuorela P, Heinonen M, Moilanen E: Anti-inflammatory effects of flavonoids: Genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm*, 2007, article ID 45673, 2007.
- Hannoodee S, Nasuruddin DN: Acute inflammatory response. *Stat Pearls* (Internet). Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, PMID 32310543, 2023.
- Haque AM, Hashimoto M, Katakura M, Hara Y, Shido O: Green tea catechins prevent cognitive deficits caused by A β 1-40 in rats. *J Nutr Biochem*, 19: 619-626, 2008.
- Hardeland R: Melatonin's antioxidant properties: Molecular mechanisms. En: *Melatonin and melatonergic drugs in clinical*

- practice (Srinivasan V, Brzezinski A, Oter S, Shillcutt SD, Eds). New Delhi Springer India, pp 17-26, 2014.
- Harkani T, Penke B, Luiten PG: β -Amyloid excitotoxicity in rat magnocellular nucleus basalis. Effect of cortical deafferentation on cerebral blood flow regulation and implications for Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci*, 903: 374-386, 2000.
- Hayakawa T, Iwai M, Aoki S et al: SIRT1 suppresses the senescence-associated secretory phenotype through epigenetic gene regulation. *PLoS ONE*, 10(1), article ID e0116480, 2015.
- He F, Ru X, Wen T: NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. *Int J Mol Sci*, 21(13): 4777, 2020.
- Head T, Daunert S, Goldschmidt-Clermont PJ: The aging risk and atherosclerosis: A fresh look at arterial homeostasis. *Front Genet*, 8, article 216, 2017.
- Herder C, Peltonen M, Koenig W et al: Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: Results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*, 55: 2340-2346, 2006.
- Hidalgo D, Sanchez R, Lalaleo I, Bonfil M, Corchete P, Palazon J: Biotechnological production of pharmaceuticals and biopharmaceuticals in plant cell and organ cultures. *Curr Med Chem*, 25(30): 3577-3596, 2018.
- Hirai S, Takahashi N, Goto T et al: Functional food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory responses and pathologies. *Mediators Inflamm*, 2010, article ID 367838, 2010.
- Hirosumi J, Tuncman G, Chang L et al: A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 420(6913): 333-336, 2002.
- Hirsch EC, Breidert T, Rousselet E, Hunot S, Hartman A, Michel PP: The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci*, 991: 214-228, 2003.
- Hollman PC, Geelen A, Kromhout D: Dietary flavonol intake may lower stroke risk in men and women. *J Nutr*, 140: 600-604, 2010.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259: 87-91, 1993.
- Hoult JRS, Moroney MA, Paya M: Actions of flavonoids and coumarins on lipoxygenase and cyclooxygenase. *Methods Enzymol*, 234: 443-454, 1994.
- Houston M: The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World J Cardiol*, 6: 38-66, 2014.
- Howes MJR: Phytochemicals as anti-inflammatory nutraceuticals and phytopharmaceuticals. En: *Immunity and inflammation in health and disease: Emerging roles of nutraceuticals and functional foods in immune support* (Chatterjee S, Jung-raithmayr, Bagchi D, Eds.), Academic Press, Elsevier, Cambridge, Mass, (USA), pp 363-388, 2017.
- Huang X, Atwood CS, Moir RD, Hartshorn MA, Tanzi RE, Bush AI: Trace metal contamination initiates the apparent auto-aggregation, amyloidosis, and oligomerization of Alzheimer's A β peptides. *J Biol Inorg Chem*, 9(8): 954-960, 2004.
- Huang J-P, Huang S-S, Deng J-Y, Chang C-C, Day Y-J, Hung L-M: Insulin and resveratrol act synergistically, preventing cardiac dysfunction in diabetes, but the advantage of resveratrol in

- diabetics with acute heart attack is antagonized by insulin. *Free Radic Biol Med*, 49(11): 1710-1721, 2010.
- Huang W-J, Zhang X, Chen W-W: Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (Review). *Biomed Rep*, 4: 519-522, 2016.
- Hung L-M, Chen J-K, Huang S-S, Lee R-S, Su M-J: Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovasc Res*, 47(3): 549-555, 2000.
- Huxley RR, Neil HA: The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*, 57: 904-908, 2003.
- Ide K, Matsuoka N, Yamada H, Furushima D, Kawakami K: Effects of tea catechins on Alzheimer's disease: Recent updates and perspectives. *Molecules*, 23(9): 2357, 2018.
- IIDENUT: Resistencia a la insulina-Sustrato del receptor de insulina, 2021.
- INEGI: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, México, 2019.
- INEGI: Características de las defunciones registradas en México durante 2020. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, México, 2021.
- Iravani MM, Sadeghian M, Leung CC, Jenner P, Rose S: Lipopolysaccharide-induced nigral inflammation leads to increased IL-1 beta tissue content and expression of astrocytic glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neurosci Lett*, 510: 138-142, 2012.
- Islam MS, Quispe C, Hossain R, Islam MT, Al-Harrasi A, Al-Rawahi A, Martorell M, Manurova A, Selikhan A, Altybaeva N, Abdullayeva B, Docea AO, Calina D, Sharifi-Rad J: Neuropharmacological effects of quercetin: A literature-based review. *Front Pharmacol*, 12: 665031, 2021.
- Jacobs BP, Browner WS: Ginkgo biloba: A living fossil. *Am J Med*. 108: 341-342. 2000.
- Jain P, Singh I, Surana SJ, Shirkhedkar AA: Tocopherols and tocotrienols: The essential vitamin E. En: *Bioactive food components activity and mechanistic approach* (Cazarin CB, Bicas JL, Marostica MR, Eds). Academic Press. 2022.
- Jang S, Kelley KW, Johnson RW: Luteolin reduces IL-6 production in microglia by inhibiting JNK phosphorylation and activation of AP-1. *Proc Natl Acad Sci-USA*, 105(21): 7534-7539, 2008.
- Javadi F, Ahmadzadeh A, Eghtesadi S et al: The effect of quercetin on inflammatory factors and clinical symptoms in women with rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr*, 36(1): 9-15, 2017.
- Jeong S: Molecular and cellular basis of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Mol Cells*, 40(9): 613-620, 2017.
- Jiang S, Liu H, Li C: Dietary regulation of oxidative stress in chronic metabolic diseases. *Foods*, 10, 1854, 2021.
- Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A: Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*, 4: 5, 2005.
- Jomova K, Valko M: Health protective effects of carotenoids and their interactions with other biological antioxidants. *Eur J Med Chem*, 70: 102-110, 2013.

- Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M: Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*, 97(10): 2499-2574, 2023.
- Jones AP, Kermodé AG, Lucas RM et al: Circulating immune cells in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*, 187(2): 193-203, 2017.
- Joseph J, Cole G, Head E, Ingram D: Nutrition, brain aging, and neurodegeneration. *J Neurosci*, 29(41): 12795-12801, 2009.
- Joshi YB, Praticò D: Vitamin E in aging, dementia, and Alzheimer's disease. *BioFactors*, 38(2): 90-97, 2012.
- Juntarawijit C, Juntarawijit Y: Association between diabetes and pesticides: A case-control study among Thai farmers. *Environ Health Prev Med*, 23: 3, 2018.
- Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, Hanafusa T, Matzuzawa Y, Yamasaki Y, Hori M: Beneficial effects of antioxidants in diabetes: Possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes*, 48: 2398-2406, 1999.
- Kany S, Vollrath JT, Relja B: Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*, 20(23): 6008, 2019.
- Kao C-L, Chen L-K, Chang Y-L et al: Resveratrol protects human endothelium from H₂O₂-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb*, 17(9): 970-979, 2010.
- Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA: The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*, 12(2): 292, 2020.
- Kasote DM, Katyare SS, Hegde MV, Bae H: Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *Int J Biol Sci*, 11(8): 982-991, 2015.
- Kaur T, Pathak CM, Pandhi P, Khanduja KL: Effects of green tea extract on learning, memory, behavior, and acetyl-cholinesterase activity in young and old rats. *Brian Cogn*, 67: 25-30, 2008.
- Kaźmierczak-Barańska J, Boguszevska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT: Two faces of vitamin C-Antioxidant and prooxidant. *Nutrients*, 12, 1501, 2020.
- Kędziora-Kornatowska K, Szewczyk-Golec K, Kosakiewicz M, Pawluk H, Czuczejko J, Kornatowski T, Pawluk H, Kzuczejko J, Kornatowski T, Bartosz G, Kędziora J: Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients. *J Pineal Res*, 46(3): 333-337, 2009.
- Khadim RM, Al-Fartusie FS: Antioxidant vitamins and their effect on immune system. *Journal of Physics: Conference Series*, 1853(1), 012065, 2021.
- Khatri DK, Juvekar AR: Neuroprotective effect of curcumin as evinced by abrogation of rotenone-induced motor deficits, oxidative and mitochondrial dysfunction in mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Behav*, 150-151: 39-47, 2016.
- Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM: Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res*, 61, article ID 1361779, 2017.
- Kiebertz K, Wunderle KB: Parkinson's disease: Evidence for environmental risk factors. *Mov Disord*, 28: 8-13, 2013.

- Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, 25(10): 1862-1868, 2002.
- Kim K, Vance TM, Chun OK: Greater flavonoid intake is associated with improved CVD risk factors in US adults. *Br J Nutr*, 115: 1481-1488, 2016.
- Kim J, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, Kim J: Circulating interleukin-6 level, dietary antioxidant capacity, and risk of colorectal cancer. *Antioxidants*, 8, 595, 2019.
- Kones R, Howell S, Rumana U: N-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: Principles, practices, pitfalls, and promises-a contemporary review. *Med Princ Pract*, 26(6): 497-508, 2017.
- Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J: Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients*, 12(2): 457, 2020.
- Korol TY, Kostyuk EP, Kostyuk PG: Disruption of calcium homeostasis in Alzheimer's disease. *Neurophysiology*, 40: 385-392, 2008.
- Kozłowski H, Janicka-Kłos A, Brasun J, Gaggelli E, Valensin D, Valensin G: Copper, iron, and zinc ions homeostasis and their role in neurodegenerative disorders (metal uptake, transport, distribution and regulation). *Coord Chem Rev*, 253: 2665-2685, 2009.
- Kuang A, Yang L, Rao Z, Zhong Z, Li J, Zhong H, Dai L, Tang X: Effects of Ginkgo biloba extract on A53T α -synuclein transgenic mouse models of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 45(2): 182-187, 2017.
- Kuo C-C, Moon K, Thayer KA, Navas-Acien A: Environmental chemicals and type 2 diabetes: An updated systematic review of the epidemiologic evidence. *Curr Diab Rep*, 13(6): 831-849, 2013.
- Kurutas EB: The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: Current state. *Nutrition Journal*, 15(1): 71, 2015.
- Kwon HS, Koh SH: Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of macroglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*, 9, 42, 2020.
- Lacroix S, Des Rosiers C, Tardif J-C, Nigam A: The role of oxidative stress in postprandial endothelial dysfunction. *Nutr Res Rev*, 25(2): 288-301, 2012.
- Lammich S, Kojro E, Postina R et al: Constitutive and regulated alpha-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(7): 3922-3927, 1999.
- Langley P: Why a pomegranate? *BMJ*, 321: 1153-1154, 2000.
- Lauritzen ES, Kampmann U, Smedegaard SB, Støy J: Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 95(5): 691-701, 2021.
- Lee WK, Kao ST, Liu IM et al: Increase of insulin secretion by ginsenoside Rh2 to lower plasma glucose in Wistar rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 33: 27-32, 2006.
- Li Y, Schellhorn HE: New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *Critical Review. J Nutr*, 137: 2171-2184, 2007.

- Li Y-R, Li S, Lin C-C: Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *BioFactors*, 44(1): 69-82, 2018.
- Liang G, Zhou H, Wang Y et al: Inhibition of LPS-induced production of inflammatory factors in the macrophages by mono-carbonyl analogues of curcumin. *J Cell Mol Med*, 13(9): 3370-3379, 2009.
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis E: Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1): 56, 2019.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P: Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, 13: 757-772, 2018.
- Lin AP, Tsai WJ, Fan CY, Lee MJ: *Vandellia cordifolia* regulated cell proliferation and cytokines production in human mononuclear cells. *Am J Chinese Med*, 28(3-4): 313-323, 2000.
- Liu Z, Li Z, Lu L et al: Curcumin attenuates beta-amyloid-induced neuroinflammation via activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma function in a rat model of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*, 7, article 261, 2016.
- Lloret A, Esteve D, Monllor P, Cervera-Ferri A, Lloret A: The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 20, 879, 2019.
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N: Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*, 4: 118-126, 2010.
- Lorigados L, Orozco S, Morales L, Estupiñán B, García I, Rocha L: Excitotoxicidad y muerte neuronal en la epilepsia. *Biotecnol Aplicada*, 30: 1-8, 2013.
- Lu SC: Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*, 1830(5): 3143-3153, 2013.
- Luo JZ, Luo L: American ginseng stimulates insulin production and prevents apoptosis through regulation of uncoupling protein-2 in cultured beta cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 3: 365-372, 2006.
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P, Groop L: Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359: 2220-2232, 2008.
- Maccioni RB, Muñoz JP, Barbeito L: The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res*, 32: 367-381, 2001.
- Manavathongchai S, Bian A, Rho YH, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Stein CM: Inflammation and hypertension in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2013.
- Manganaris GA, Goulas V, Mellidou I, Drogoudi P: Antioxidant phytochemicals in fresh produce exploitation of genotype variation and advancements in analytical protocols. *Front Chem*, 5, article 95, 2016.
- Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M et al: Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation to prevent cardiovascular disease and cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*, 327(23): 2326-2333, 2022.

- Mantyh PW, Ghilardi JR, Rogers S et al: Aluminum, iron, and zinc ions promote aggregation of physiological concentrations of beta-amyloid peptide. *J Neurochem*, 61(3): 1171-1174, 1993.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd: Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol*, 17(1): 24-38, 2003.
- Martin HL, Teismann P: Glutathione-a review on its role and significance in Parkinson's disease. *FASEB J*, 23: 3263-3272, 2009.
- Matsumura Y, Kitabatake M, Kayano S-I, Ito T: Dietary phenolic compounds: Their health benefits and association with the gut microbiota. *Antioxidants*, 12, 880, 2023.
- Matsuyama S, Zhang S, Tomata Y, Abe S, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I: Association between improved adherence to the Japanese diet and incident functional disability in older people. The Ohsaki cohort 2006 study. *Clin Nutr*, 39: 2238-2245, 2020.
- McCurdy C, Klemm D: Adipose tissue insulin sensitivity and macrophage recruitment: Does P13K pick the pathway? *Adipocyte*, 2(3): 135-142, 2013.
- McNaught KS, Jenner P: Altered glial function causes neuronal death and increases neuronal susceptibility to 1-methyl-4-phenylpyridinium- and 6-hydroxydopamine-induced toxicity in astrocyte/ventral mesencephalic co-cultures. *J Neurochem*, 73: 2469-2476, 2000.
- McNaught KS, Mytilineou C, JnoBaptiste R, Yabut J, Shashidharan P, Jenner P, Olanow CW: Impairment of the ubiquitin-proteasome system causes dopaminergic cell death and inclusion body formation in ventral mesencephalic cultures. *J Neurochem*, 81: 301-306, 2002.
- Mena P, Domínguez-Perles R, Gironés-Vilaplana A, Baenas N, García-Viguera C, Villaño D: Flavan-3-ols, anthocyanins, and inflammation. *IUBMB Life*, 66(11): 745-758, 2014.
- Mènègaut L, Laubriet A, Masson D: Inflammation and oxidative stress markers in type 2 diabetes patients with advanced carotid atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*, 22, article number 248, 2023.
- Miura T, Suzuki K, Kohata N, Takeuchi H: Metal binding modes of Alzheimer's amyloid β -peptide in insoluble aggregates and soluble complexes. *Biochem*, 39: 7024-7031, 2000.
- Mogi M, Harada M, Narabayashi H, Inagaki H, Minami M, Nagatsu T: Interleukin (IL)-1 beta, IL-2, IL-4, IL-6, and transforming growth factor alpha-levels are elevated in ventricular cerebrospinal fluid in juvenile parkinsonism and Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 211: 13-16, 1996.
- Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, Borghi R, Nencioni A: Vitamin C, aging and Alzheimer's disease. *Nutrients*, 9(7): 670, 2017.
- Monks TJ, Hanzlik RP, Cohen GM, Ross D, Grahan DG: Quinone chemistry and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 112: 2-16, 1992.
- Moran JF, Klucas RV, Grayer RJ, Abian J, Becana M: Complexes of iron with phenolic compounds from soybean nodules and other legumes tissues: Prooxidant and antioxidant properties. *Free Rad Biol Med*, 22(5): 861-870, 1997.
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, Scherr PA: Relation of the tocopherol forms to in-

- cident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr*, 81(2): 508-514, 2005.
- Mousavi A, Vafa M, Neyestani T et al: The effects of green tea consumption on metabolic and anthropometric indices in patients with type 2 diabetes. *J Res Med Sci*, 18: 1080-1086, 2013.
- Murakami A, Nizhizawa T, Egawa K et al: New class of linoleic acid metabolites biosynthesized by corn and rice lipoxygenases: Suppression of proinflammatory mediator expression via attenuation of MAPK-and Akt, but not PPA-Rgamma-dependent pathways in stimulated macrophages. *Biochem Pharmacol*, 70(9): 1330-1342, 2005.
- Musial C, Kuban-Jankowska A, Gorska-Ponikowska M: Beneficial properties of green tea catechins. *Int J Mol Sci*, 21(5): 1744, 2020.
- Nandi S, Vracko M, Bagchi MC: Anticancer activity of selected phenolic compounds: QSAR studies using ridge regression and neural networks. *Chem Biol Drug Design*, 70(5): 424-436, 2007.
- Naomi R, Teoh SH, Embong H, Balan SS, Othman F, Baharl H, Yazid MD: The role of oxidative stress and inflammation in obesity and its impact on cognitive impairments-A narrative review. *Antioxidants*, 12(5): 1071, 2023.
- Naskar A, Prabhakar V, Singh R, Dutta D, Mohanakumar KP: Melatonin enhances L-DOPA therapeutic effects, helps to reduce its dose, and protects dopaminergic neurons in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6,-tetrahydropyridine-induced Parkinsonism in mice. *J Pineal Res*, 58(3): 262-274, 2015.
- Nebbioso M, Federici M, Rusciano D, Evangelista M, Pescosolido N: Oxidative stress in preretinopathic diabetes subjects and antioxidants. *Diabetes Technol Ther*, 14: 257-263, 2012.
- Negida A, Menshaway A, El Ashal G et al: Coenzyme Q10 for patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *CNS Neurol Dis-Drug Targets*, 15: 45-53, 2016.
- Neto CC: Cranberry and blueberry: Evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. *Mol Nutrit Foof Res*, 51(6): 652-664, 2007.
- NIA: Alzheimer's disease fact sheet. National Institute on Aging, USA. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>. 22 de mayo de 2019.
- NIDDK: Síntomas y causas de la diabetes. Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales-Institutos Nacionales de Salud (USA). 2016.
- Nimse SB, Pal D: Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv*, 5: 27986-28006, 2015.
- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP et al: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature*, 404(6779): 787-790, 2000.
- Nordberg J, Arnér SJ: Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Rad Biol Med*, 31(11): 1287-1312, 2001.
- Oliveira RAD, Fierro MI: New strategies for patenting biological medicines used in rheumatoid arthritis treatment. *Expert Opin Therap Pat*, 28(8): 635-646, 2018.

- Oliver E, McGillicuddy F, Phillips C, Toomey S, Roche H: The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA. *Proc Nutr Soc*, 69: 232-243, 2010.
- Omidifar N, Moghadami M, Mousavi SM, Hashemi SA, Gholami A, Shokripour M, Sohrabi Z: Trends in natural nutrients for oxidative stress and cell senescence. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, article ID 7501424, 2021.
- OMS: Diabetes. Organización Mundial de la Salud, 10 de noviembre de 2021.
- Ortiz GG, Moráles-Sánchez EW, Pacheco-Moisés FP et al: Effect of melatonin administration on cyclooxygenase-2 activity, serum levels of nitric oxide metabolites, lipoperoxides and glutathione peroxidase activity in patients with Parkinson's disease. *Gac Méd Méx*, 153(Supl 2): S72-S81, 2017.
- Osawa T, Kato Y: Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann N Y Acad Sci*, 1043: 440-451, 2005.
- Osborn O, Olefsky J: The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*, 18(3): 363-374, 2012.
- Owen KR, McCarthy MI: Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Genet Dev*, 17: 239-244, 2007.
- Öztürk G, Akbulut KG, Güney Ş: Melatonin, aging, and covid-19: Could melatonin be beneficial for covid-19 treatment in the elderly? *Turk J Med Sci*, 50: 1504-1512, 2020.
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L: Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*, 87(1): 315-424, 2007.
- Pal D, Verma P, Flavonoids: A powerful and abundant source of antioxidants. *Int J Pharm Pharm Sci*, 5(3): 95-98, 2013.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR: Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci*, 5(47): 1-15, 2016.
- Pandey KB, Rizvi SI: Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2(5): 270-278, 2009.
- Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khana KK: From selenium to selenoproteins: Synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal*, 9(7): 775-806, 2007.
- Parker WD, Jr, Davis RE: Primary mitochondrial DNA defects as a causative event in Alzheimer's disease. En: *Mitochondrial and free radicals in neurodegenerative diseases* (Beal ME, Howell N, Bodis-Wollner, Eds). Wiley-Liss, Ney York, NY, pp 319-333, 1997.
- Patki G, Lau YS: Melatonin protects against neurobehavioral and mitochondrial deficits in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Be*, 99(4): 704-711, 2011.
- Patti AM, Al-Rasadi K, Giglio RV, Nicolik D, Mannina C, Castellino G, Chianetta R, Banach M, Cicero AFG, Lippi G, Montalto G, Rizzo M, Toth PP: Natural approaches in metabolic syndrome management. *Arch Med Sci*, 14(2): 422-441, 2018.
- Paul R, Phukan BC, Thenmozhi AJ, Manivasagam T, Bhattacharya P, Borah A et al: Melatonin protects against behavioral deficits, dopamine loss and oxidative stress in homocysteine model of Parkinson's disease. *Life Sci*, 192: 238-245, 2018.

- Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E: Inflammation, aging and chronic disease. *Curr Opin Immunol*, 29: 23-28, 2014.
- Peluso MR: Flavonoids attenuate cardiovascular disease, inhibit phosphodiesterase, and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. *Exp Biol Med*, 231: 1287-1299, 2006.
- Percário S, da Silva Barbosa A, Varela ELP, Gomes ARQ, Ferreira MES, Moreira TNA, Dolabela MF: Oxidative stress in Parkinson's disease: Potential benefits of antioxidant supplementation. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, article ID 2360872, 2020.
- Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL: Melatonina y su utilidad en la práctica diaria. *Med Int Méx*, 30(4): 419-424, 2014.
- Petyaev IM: Lycopene deficiency in ageing and cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev*, 216, article ID 3218605, 2016.
- Phillipson JD: Phytochemistry and medicinal plants. *Phytochem*, 56(3): 237-243, 2001.
- Phull AR, Nasir B, Haq IU, Kim SJ: Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chem Biol Interact*, 281: 121-136, 2018.
- Pietri S, Seguin J, d'Arbigny P, Drieu K, Culcasi M: *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) pre-treatment limits free radicals-induced oxidative stress in patients undergoing coronary bypass surgery. *Cardiovasc Drugs Ther*, 11: 121-131, 1997.
- Pisoschi AM, Pop A: The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 97: 55-74, 2015.
- Podvin S, Reardon HT, Yin K, Mosier C, Hook V: Multiple clinical features of Huntington's disease correlate with mutant HTT gene CAG repeat lengths and neurodegeneration. *J Neurol*, 266(3): 551-564, 2019.
- Popiolek-Kalisz J, Fornal E: The effects of quercetin supplementation on blood pressure: Meta-analysis. *Curr Probls Cardiol*, 47(11): 2022.
- Porquet D, Casadesús G, Bayod S et al: Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. *Age*, 35(5): 1851-1865, 2013.
- Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G: Nonalcoholic steatohepatitis recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem*, 38(3): 203-217, 2005.
- Poudyal H, Panchal SK, Diwan V et al: Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome, effects, and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res*, 50: 372-387, 2011.
- Prasain JK, Carlson SH, Wyss JM: Flavonoids and age-related disease: Risk, benefits and critical windows. *Maturitas*, 66(2): 163-171, 2010.
- Pritam P, Deka R, Bhardwaj A, Srivastava R, Kumar D, Jha AK, Jha NK, Villa C, Jha SK: Antioxidants in Alzheimer's disease: Current therapeutic significance and future prospects. *Biology*, 11: 212, 2022.
- Queen BI, Tollefsbol TO: Polyphenols and aging. *Curr Aging Sci*, 3(1): 34-42, 2010.
- Ramaswami M, Taylor JP, Parker R: Altered ribostasis: RNA-protein granules in degenerative disorders. *Cell*, 154(4): 727-736, 2013.

- Rammohan A, Zyryanov GV, Bhagath YB, Manjula K: Antioxidants: Structure-activity of plant polyphenolics. *Vit Horm*, 121: 395-411, 2023.
- Rana M, Sharma AK: Cu and Zn interactions with A β peptides: Consequence of coordination on aggregation and formation of neurotoxic soluble A β oligomers. *Metallomics*, 11: 64-84, 2019.
- Rasheed MZ, Andrabi SS, Salman M et al: Melatonin improves behavioral and biochemical outcomes in a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease. *J Env Pathol Toxicol Oncol*, 37(2): 139-150, 2018.
- Raso GM, Meli R, Carlo di G, Pacilio M, Carlo di R: Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage. *Life Sci*, 68(8): 921-931, 2001.
- Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z: Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*, 38(1): 191-196, 2019.
- Reeves MA, Hoffmann PR: The human selenoproteome-recent insights into functions and regulation. *Cell Mol Life Sci*, 66(15): 5457-2478, 2009.
- Reiter RJ: The pineal gland and melatonin in relation to aging-a summary of the theories and of the data. *Exp Gerontol*, 30(3-4): 199-212, 1995.
- Reiter RJ, Mayo JC, Tan D-X, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L: Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. *J Pineal Res*, 61(3): 253-278, 2016.
- Renaud S, de Lorgeril M: Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 339: 1523-1526, 1992.
- Revel F, Gilbert T, Roche S et al: Influence of oxidative stress biomarkers on cognitive decline. *J Alzheimers Dis*, 45(2): 553-560, 2015.
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H: Glucose toxicity in beta-cells: Type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*, 52: 581-587, 2003.
- Rockette-Wagner B, Edelstein S, Venditti EM, Reddy D, Bray GA, Carrion-Petersen ML et al: The impact of lifestyle intervention on sedentary time in individuals at high risk of diabetes. *Diabetologia*, 58(6): 198-202, 2015.
- Rodríguez M, Morales J, Rodríguez-Sabate C, Sanchez A, Castro R, Brito JM, Sabate M: The degeneration and replacement of dopamine cells in Parkinson's disease: The role of aging. *Front Neuroanat*, 8, article 80, 2014.
- Rodríguez-Oros MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E: Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*, 8: 1128-1139, 2009.
- Rogério AP, Dora CI, Andrade EI et al: Anti-inflammatory effect of quercetin-loaded microemulsion in the airways allergic inflammatory model in mice. *Pharmacol Res*, 61(4): 288-297, 2010.

- Rossato MF, Hoffmeister C, Tonello R, de Oliveira Ferreira AP, Ferreira J: Anti-inflammatory effects of vitamin E on adjuvant-induced arthritis in rats. *Inflammation*, 38(2): 606-615, 2015.
- Roy A, Das S, Chatterjee I, Roy S, Chakraborty R: Anti-inflammatory effects of different dietary antioxidants. En: *Plant antioxidants and health* (Ekiert HM, Ramawat KG, Arora J, Eds). Springer, Cham, Reference Series in Phytochemistry, 2022.
- Rubens de Souza FV, De Giovanni FW: Antioxidants properties of complexes of flavonoids with metal ions. *Redox Rep*, 9: 97-104, 2004.
- Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R: Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: From familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci*, 40: 200-210, 2015.
- Ryglewicz D, Rodo M, Kunicki PK, Bednarska-Makaruk M, Graban A, Lojkowska W, Wehr H: Plasma antioxidant activity and vascular dementia. *J Neurol Sci*, 203-204: 195-197, 2002.
- Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, Russo GL: The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies. *Biochem Pharmacol*, 83(1): 6-15, 2012.
- Saavedra-López HF, García-Pérez MJ, Arteaga-Díaz JM: Las mil y una noches de la melatonina. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*, 8(4): 429-442, 2021.
- Sabogal-Guáqueta AM, Muñoz-Manco JI, Ramírez-Pineda JR, Lamprea-Rodríguez M, Osorio E, Cardona-Gómez GP: The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacol*, 93: 134-145, 2015.
- Sahna E, Acet A, Kaya Ozer M, Olmez E: Myocardial ischemia-reperfusion in rats: Reduction of infarct size by either supplemental physiological or pharmacological doses of melatonin. *J Pineal Res*, 33(4): 234-238, 2002.
- Salas IH, Weerasekera A, Ahmed T, Callaerts-Vegh Z, Himmelreich U, Hooge RD, Balschun D, Saido TC, De Strooper B, Dotti CG: High fat diet treatment impairs hippocampal long-term potentiation without alterations of the core neuropathological features of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*, 113: 82-96, 2018.
- Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, Fokou PVT, Martins N, Sharifi-Rad J: Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*, 6(3): 91, 2018.
- Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverria I, Monge-Bonilla C: Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: An update. *Ann Neurosci*, 24: 46-54, 2017.
- Sanmartin C, Plano D, Font M, Palop JA: Selenium and clinical trials: New therapeutic evidence for multiple diseases. *Curr Med Chem*, 18(30): 4635-4650, 2011.
- Savoia C, Schffrin E: Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hyperten*, 15(2): 152-158, 2006.
- Schapira AH, Jenner P: Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26: 1049-1055, 2011.
- Seals DR, Brunt VE, Rossman MJ: Keynote lecture: Strategies for optimal cardiovascular aging. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 315(2): H183-H188, 2018.
- Sekhar RV, Patel SG, Guthikonda AP, Reid M, Balasubramanyam A, Taffet GE, Jahoor F: Deficient synthesis of glutathione under-

- lies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr*, 94: 847-853, 2011.
- Selmi C, Mao TK, Keen CL, Schmitz HH, Eric Gershwin M: The anti-inflammatory properties of cocoa flavanols. *J Cardiovas Pharmacol*, 47(2): S163-S171, 2006.
- Sen CK, Khanna S, Roy S: Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. *Life Sciences*, 78(18): 2088-2098, 2006.
- Sena C, Pereira A, Seica R: Endothelial dysfunction a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*, 1832(12): 2216-2231, 2013.
- Serban MC, Sahebkar A, Zanchetti A et al: Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of quercetin on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*, 5: e002713, 2016.
- Serra-Majem L, Roman-Vinas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferre M, Corella D, La Vecchia C: Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med*, 67: 1-55, 2019.
- Shamekhi Z, Amani R, Habibbaghi Z, Namjoyan F, Ghadiri A, Saki Malehi A: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of green tea extract on systemic lupus erythematosus disease activity and quality of life. *Phytother Res*, 31(7): 1063-1071, 2017.
- Sharma SK, El ReFaey H, Ebadi M: Complex-1 activity and ¹⁸F-DOPA uptake in genetically engineered mouse model of Parkinson's disease and the neuroprotective role of coenzyme Q10. *Brain Res Bull*, 70: 22-32, 2006.
- Sing SK, Srikrishna S, Castellani RJ, Perry G: Antioxidants in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. En: *Nutritional antioxidants therapies: Treatments and perspectives* (Al-Gubory KH, Laher I, Eds). Springer, Cham Switzerland, pp 523-553, 2017.
- Singh U, Devaraj S: Vitamin E: Inflammation and atherosclerosis. *Vitam Horm*, 76: 519-549, 2007.
- Singh BN, Prateeksha Rawat AKS, Baghat RM, Singh BR: Black tea: Phytochemicals, cancer chemoprevention, and clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57(7): 1394-1410, 2017.
- Solinas G et al: JNK1 in haematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Cell Metab*, 6: 386-397, 2007.
- Soriano de Richards E: Los metabolitos de las plantas y las células cancerosas. I: Los flavonoides. *REB*, 22(4): 191-197. 2003.
- Sosnowska B, Mazidi M, Penson P, Gluba-Brzózka A, Rzyzy J, Banach M: The sirtuin family members SIRT1, SIRT3 and SIRT6. Their role in vascular biology and atherogenesis. *Atherosc*, 265: 275-282, 2017.
- Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A: Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care*, 18: 1373-1375, 1995.
- Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li Y, Pan A: Association of changes in diet quality with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med*, 377: 143-153, 2017.

- Stahl W, Sies H: Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Asp Med*, 24(6): 345-351, 2003.
- Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Häring HU: Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev*, 30: 557-585, 2009.
- St Leger AS, Cochrane AL, Moore F: Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet*, 1: 1017-1020, 1979.
- Strozyk D, Lanner LJ, Adlard PA, Cherny RA, Tsatsanis A, Volitakis I, Blennow K, Petrovich H, White LR, Bush AI: Zinc and copper modulate Alzheimer's Abeta levels in human cerebrospinal fluid. *Neurobiol Aging*, 30: 1069-1077, 2009.
- Su CF, Cheng JT, Liu IM: Increase of acetylcholine release by Panax ginseng root enhances insulin secretion in Wistar rats. *Neurosci Lett*, 412: 101-104, 2007.
- Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Doy RM: Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med*, 15: 1683-1692, 2006.
- Tabatabaei-Malazy O, Larijani B, Abdollahi M: Targeting metabolic disorders by natural products. *J Diabetes Metab Disord*, 14, article 57, 2015.
- Tan BL, Northaizan ME, Liew W-P-P, Rahman HS: Antioxidant and oxidative stress: A mutual interplay in age-related diseases. *Front Pharmacol*, 9: 1162, 2018.
- Testa G, Cacciatore F, Galizia G et al: Waist circumference but not body mass index predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *J Am Geriatr Soc*, 58(8): 1433-1440, 2010.
- Thanassoulis G, Aziz H: Atherosclerosis. *Manual MSD*. Abril, 2022.
- Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA: Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: A national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect*, 120(6): 779-789, 2012.
- The Parkinson Study Group QE3: A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease. No evidence of benefit. *JAMA Neurol*, 71(5): 543-552, 2014.
- Tiong SH, Looi CY, Hazni H et al: Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L) G. Don. *Molecules*, 18(8): 9770-9784, 2013.
- Toda N, Ayajiki K: Vascular actions of nitric oxide as effected by exposure to alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 45(4): 347-355, 2010.
- Tönnies E, Trushina E: Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 57(4): 1105-1121, 2017.
- Torreggiani A, Tamba M, Bonora S, Trincherio A: Copper (II)-Quercetin complexes in aqueous solutions: Spectroscopic and kinetic properties. *J Mol Struct*, 44: 759-766, 2005.
- Toth PP, Patti AM, Nikolic D et al: Bergamot reduces plasma lipids, atherogenic small dense LDL, and subclinical atherosclerosis in subjects with moderate hypercholesterolemia: A 6 months prospective study. *Front Pharmacol*, 6: 299, 2016.
- Tōugu V, Karafin A, Palumaa P: Binding of zinc (II) and copper (II) to the full-length Alzheimer's amyloid-beta peptide. *J Neurochem*, 104(5): 1249-1259, 2008.
- Trinh J, Farrer M: Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 9: 445-454, 2013.

- Truong VI, Jun M, Jeong WS: Role of resveratrol in regulation of cellular defense system against oxidative stress. *BioFactors*, 44(1): 36-49, 2018.
- Tuncman G et al: Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 103: 10741-10746, 2006.
- Turko IV, Marcondes S, Murad F: Diabetes-associated nitration of tyrosine and inactivation of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA-transferase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281(6): H2289-2294, 2001.
- Vafeiadou K, Vauzour D, Lee HY, Rodriguez-Mateos A, Williams RJ, Spencer JPE: The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signaling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Arch Biochem Biophysics*, 484(1): 100-109, 2009.
- Valko M, Morris H, Cronin MT, Valko M: Metals, toxicity, and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 12: 1161-1208, 2005.
- Van Gaal JF, Mertens IL, De Block CE: Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444(7121): 875-880, 2006.
- van Gorkom GNY, Lookermans EL, Van Elssen CHM, Bos GMJ: The effect of vitamin C (ascorbic acid) in the treatment of patients with cancer: A systematic review. *Nutrients*, 11(5): 977, 2019.
- Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, Butterfield DA: Review Alzheimer's amyloid β -peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J Struct Biol*, 130: 184-208, 2000.
- Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, Buquicchio R: Immunosenescence and aging: Between immune cells depletion and cytokines up regulation. *Clin Mol Allergy*, 15, article 15, 2017.
- Vincent AM, Russel JW, Low P, Feldman EL: Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*, 25: 612-628, 2004.
- Vinceti M, Bonvicini F, Bergomi M, Malagoli C: Possible involvement of over exposure to environmental selenium in the etiology of amyotrophic lateral sclerosis: A short review. *Ann Ist Super Sanità*, 46(3): 279-283, 2010.
- Vinceti M, Mandrioli J, Borella P, Michalke B, Tsatsakis A, Finkelshtein I: Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies. *Tox Letters*, 230(2): 295-303, 2014.
- Vitaglione P, Sforza S, Galaverna G et al: Bioavailability of trans-resveratrol from red wine in humans. *Mol Nutr Food Res*, 49(5): 495-504, 2005.
- Wahle KWJ, Caruso D, Ochoa JJ, Quiles JL: Olive oil and modulation of cell signaling in disease prevention. *Lipids*, 39(12): 1223-1231, 2004.
- Wajid F, Poolacherla R, Mim FK, Bangash A, Rutkofsky IH: Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*, 19(2): 1797-1825, 2020.
- Walsh DM, Selkoe DJ: A β oligomers, a decade of discovery. *J Neurochem*, 101: 1172-1184, 2007.
- Wang J, Zhang R, Xu Y, Zhou H, Wang B, Li S: Genistein inhibits the development of atherosclerosis via inhibiting NF-kappaB and VCAM-1 expression in LDLR knockout mice. *Can J Physiol Pharmacol*, 86(11): 777-784, 2008.

- Wang M, Monticone RE, Lakatta EG: Arterial aging: A journey into subclinical arterial disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 19(2): 201-207, 2010a.
- Wang MS, Boddapati S, Emadi S, Sierks MR: Curcumin reduces alpha-synuclein induced cytotoxicity in Parkinson's disease and cell model. *BMC Neurosci*, 11: 1-10, 2010b.
- Warren CA, Paulhill KJ, Davidson LA, Lupton JR, Taddeo SS, Hong MY, Carroll RJ, Chapkin RS, Turner ND: Quercetin may suppress rat aberrant crypt foci formation by suppressing inflammatory mediators that influences proliferation and apoptosis. *J Nutr*, 139(1):101-105, 2009.
- Wei W, Ji S: Cellular senescence molecular mechanisms and pathogenicity. *J Cell Physiol*, 233(12): 9121-9135, 2018.
- Wei JH, Du M, Bai YH: Correlations of melatonin and glutathione levels with oxidative stress mechanisms in Parkinson's disease. *Acta Acad Med Sin*, 41(2): 183-187, 2019.
- Wellen KE, Hotamisligil GS: Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*, 115(5): 1111-1119, 2005.
- White E, Shannon JS, Patterson RE: Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 769-774, 1997.
- Willi C, Bondenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J: Active smoking and the risk of type 2 diabetes. *JAMA*, 298(22): 2654-2664, 2007.
- Winter AN, Brenner MC, Punessen N et al: Comparison of the neuroprotective and anti-inflammatory effects of the anthocyanin metabolites, protocatechuic and 4-hydroxybenzoic acid. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, article ID 6297080, 2017.
- Woo HD, KIM J: Dietary flavonoid intake and smoking-related cancer risk: A meta-analysis. *PloS ONE*, 8: e75604, 2013.
- Xagorari A, Papapetropoulos A, Mauromatis A, Economou M, Fotis T, Roussos C: Luteolin inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages. *J Pharmacol Exp Ther*, 296(1): 181-187, 2001.
- Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H: Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*, 174(12): 1633-1646, 2017.
- Xiao X, Shi D, Liu L, Wang J, Xie X, Kang T, Deng W: Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of P300 signaling. *PloS ONE*, 6(8): e22934, 2011.
- Xiao X, Clark JM, Park Y: Potential contribution of insecticide exposure and development of obesity and type 2 diabetes. *Food Chem Toxicol*, 105: 456-474, 2017.
- Xie Z, Wu H, Zhao J: Multifunctional roles of zinc in Alzheimer's disease. *Neurotoxicol*, 80: 112-123, 2020.
- Xu H et al: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 112: 1821-1830, 2003.
- Yadav DK: Potential therapeutic strategies of phytochemicals in neurodegenerative disorders. *Curr Top Med Chem*, 21(31): 2814-2838, 2021.

- Yan W, Liu R, Wang I et al: Sirt3-mediated autophagy contributes to resveratrol-induced protection against ER stress in HT22 cells. *Front Neurosci*, 12, article 116, 2018.
- Ye R, Huang J, Wang Z, Chen Y, Dong Y: The role and mechanism of essential selenoproteins for homeostasis. *Antioxidants*, 11(5): 973, 2022.
- You LH, Li F, Wang L et al: Brain iron accumulation exacerbates the pathogenesis of MPTP-induced Parkinson's disease. *Neurosci*, 284: 234-246, 2015.
- Young AJ, Lowe GM: Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch Biochem Biophys*, 385(1): 20-27, 2001.
- Yu JH, Jun C-H, Ahn JH, Suh S, Cho HJ, Lee SK et al: Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(4): 1494-1502, 2015.
- Zanetti M, Grillo A, Losurdo P et al: Omega-3 polyunsaturated fatty acids: Structural and functional effects on the vascular wall. *Biomed Res Int*, 2015: 791978, 2015.
- Zaragoza F, Villaescusa L: Vitaminas, fitoterapia. En: *Farmacología básica y clínica* (Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Eds), Panamericana, 18ª Ed, Cap. 58, pp 1009-1022, 2009.
- Zhang F, Liu J, Shi J-S: Anti-inflammatory activities of resveratrol in the brain: Role of resveratrol in microglial activation. *Eur J Pharmacol*, 636(1-3): 1-7, 2010a.
- Zhang F, Shi J-S, Zhou H, Wilson B, Hong J-S, Gao H-M: Resveratrol protects dopamine neurons against liposaccharide-induced neurotoxicity through its anti-inflammatory actions. *Mol Pharmacol*, 78(3): 466-477, 2010b.
- Zhang H, Liu H, Chen Y, Zhang Y: The curcumin induced vasorelaxation in rat superior mesenteric arteries. *Ann Vasc Surg*, 48: 233-240, 2018.
- Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y: Oxidative stress and diabetes: Antioxidative strategies. *Front Med*, 14(5): 583-600, 2020.
- Zhang W, Chen XY, Su SW et al: Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci*, 37(1): 57-65, 2016.
- Zhong J, Shi G: Regulation of inflammation in chronic disease. *Front Immunol*, Editorial Article, 10, 2019.
- Zhou M, Luo J, Zhang H: Role of sirtuin 1 in the pathogenesis of ocular disease (review). *Int J Mol Med*, 42(1): 13-20, 2018.
- Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulus N, Danezis GP: Selenium-dependent antioxidants enzymes: Actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants*, 7(5): 66, 2018.

ENVEJECIMIENTO Y SALUD

8

Dra. Catalina E. Flores Maldonado
Dpto. de Fisiología, Biofísica y Neurociencias
CINVESTAV-IPN

Dr. Juan Manuel Gallardo Montoya
Unidad de Inv. Médica en Enf. Nefrológicas
Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS

PANORAMA GENERAL

Se considera que el envejecimiento es un proceso fisiológico que comienza desde la concepción y, conforme avanzan los años de vida, se producen cambios característicos que van limitando la adaptabilidad del organismo (Harman, 1981; Alvarado-García y Salazar-Maya, 2014). Con base en los datos de la OMS, las causas más comunes de muerte en todo el mundo son las enfermedades relacionadas con la edad, entre ellas, la disfunción cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad pulmonar crónica. A su vez, las causas más frecuentes de discapacidad son el déficit visual, la demencia, la pérdida de la audición y la artrosis (Lachs et al, 1990; OMS, 2015).

Actualmente, en todo el orbe, las personas viven más tiempo y mejor que antes. Prácticamente casi todos los humanos tenemos la posibilidad de alcanzar la edad de 60 años o más. En general, a nivel mundial, los países están experimentando un incremento en la proporción de adultos mayores de su población. En este contexto, se calcula que para el 2030: a) una de cada seis personas en el mundo tendrá 60 años o más, b) el grupo de población de 60 años o más habrá subido de 1,000 millones (2020) a 1,400 millones. Además, en 2050, la población mundial de adultos mayores, 60 años o más, se habrá duplicado (2,100 millones). Se prevé que el número de personas de 80 años o más se triplique entre 2020 y 2050, hasta alcanzar los 426 millones (OMS, 2023).

El envejecimiento no es un fenómeno uniforme, está influenciado por el género, la raza, las condiciones sociales y económicas, la región demográfica, el origen y la ubicación de la residencia, etc. Es determinante el estudio del proceso de envejecimiento, especialmente en las personas mayores de 80 años, ya que son un claro ejemplo de envejecimiento exitoso, pues han escapado de las principales enfermedades relacionadas con la edad y han alcanzado el límite extremo de la vida humana (Da Cruz et al, 2014; Yavuzer et al, 2016).

EL ENVEJECIMIENTO EN MÉXICO

El envejecimiento de la población en México más allá de los 60 años de edad es un fenómeno que ha venido ocurriendo desde la década de 1950. La tasa de envejecimiento, que mide la proporción de personas mayores de 60 años con respecto a la población total, ha aumentado de 3.5% en 1950 a 12.2% en 2023 y se estima que esta tasa alcanzará el 23.5% en 2050. Este fenómeno se debe a dos factores principales: la disminución de la natalidad y el aumento de la esperanza de vida. En México, el número de nacimientos ha disminuido por mujer de 7 en 1950 a 2 hijos en 2023. Esto significa que hay una caída en la población joven mientras que se incrementa la población de adultos mayores. Además, en México, la esperanza de vida al nacer ha aumentado de 49.5 años en 1950 a 77.2 años en 2023. Esto significa que las personas viven más tiempo, lo que contribuye al aumento de la población mayor de 60 años (Partida-Bush, 2005; González y Ham-Chande, 2007; Soria-Romero y Montoya-Arce, 2017). El Cuadro 8-1 resume esta información.

En 1950, la población mayor de 60 años era de 2.9 millones de personas.

En 2023, la población mayor de 60 años es de 15.3 millones de personas.

Se estima que la población mayor de 60 años alcanzará los 30.9 millones de personas en 2050.

El 51.3% de la población mayor de 60 años son mujeres.

En 2023, la esperanza de vida al nacer es de 77.2 años.

En 2023, la tasa de fecundidad es de 2.0 hijos por mujer.

Cuadro 8-1. Resumen estadístico del envejecimiento poblacional en México.

Estos datos muestran que el envejecimiento de la población en México es un fenómeno que se ha acelerado en las 5 últimas décadas y que continuará intensificándose en los próximos años. Este comportamiento poblacional tendrá un impacto significativo en la sociedad mexicana. En efecto, el envejecimiento de la población tiene una serie de implicaciones importantes para México. Por un lado, significa que habrá un mayor número de personas dependientes de la fuerza laboral y, por lo tanto, es importante que tanto los individuos como las instituciones gubernamentales tomen medidas para abordar los desafíos que ya se presentan. Por otro lado, también significa que habrá un mayor mercado para bienes y servicios dirigidos a la población mayor.

EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO

Como ya fue descrito en capítulos anteriores, el envejecimiento es un proceso biológico que resulta de la acumulación de una variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual y continuo de las capacidades físicas y

mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte (Amarya et al, 2018).

No hay una edad determinada que convierta al individuo en un anciano o en una persona de edad avanzada. Tradicionalmente, la edad de 65 años se considera como el comienzo de la vejez, pero el motivo de esta consideración no se fundamenta en la biología, sino en la historia. Desde hace muchos años, la edad de 65 años fue elegida como la edad de jubilación (y continúa hasta nuestros días). Alemania, desde la década de 1950, fue el primer país en establecer un plan de jubilación; posteriormente, en 1965, en Estados Unidos, se estableció la edad de 65 años como elegible para el retiro laboral. Desde entonces, casi todos los países han seguido esas directrices. Sin embargo la pregunta es: ¿en qué momento se nos considera viejos? Lo siguiente podría ser una explicación alternativa:

- I. La edad cronológica se fundamenta únicamente en el paso del tiempo, es la edad de una persona expresada en años. La edad cronológica tiene poco sentido en términos de salud; no obstante, la probabilidad de desarrollar un problema de salud aumenta a medida que las personas envejecen y la principal causa de pérdida funcional durante la vejez son los problemas de salud, más que el envejecimiento normal (Shimokawa y Trindade, 2010).
- II. La edad biológica: se refiere a las modificaciones que experimenta el organismo y que se presentan, generalmente, con el paso de los años. Dado que estos cambios afectan a algunas personas antes que a otras, las personas primeramente afectadas son viejas, desde el punto de vista biológico, a los 65 años; mientras que otras no lo son hasta transcurrida una década o más. Aunque la mayoría de las diferencias notables entre personas de edad cronológica similar son causadas por el estilo de vida, los hábitos y los efectos de ciertas enfermedades, en lugar de las diferencias debidas al envejecimiento real (Jin, 2019; Afanas'ev, 2010; Hulbert et al, 2007).
- III. La edad psicológica: se refiere a cómo se comportan y se sienten las personas. Por ejemplo, un octogenario que trabaja y desarrolla proyectos, que espera con ilusión acontecimientos futuros y participa en muchas actividades es considerado una persona psicológicamente joven. La mayoría de las personas sanas y activas no necesitan acudir a un médico, salvo en contadas ocasiones para sus visitas de rutina. Empero, otro grupo de personas, desde la mediana edad, necesitan ver a su médico por “achaques de vejez” (Taupin, 2010; Hulbert et al, 2007; Zimmer et al, 2016; Oeppen y Vaupel, 2002).

ENVEJECIMIENTO NORMAL

El envejecimiento es un proceso normal que se presenta en todos los seres, de una u otra forma, es decir, de forma distinta. En el envejecimiento, algunos cambios son el resultado de procesos internos

relacionados con la edad. Estos cambios, aunque no deseados, comprenden el envejecimiento natural (Sawabe, 2010).

Lo que constituye el envejecimiento normal no siempre es claro. Los cambios que se producen con el envejecimiento normal hacen a las personas más propensas a desarrollar determinados trastornos; sin embargo, en algunos casos, se pueden adoptar medidas para compensar estos cambios. Por ejemplo, las personas mayores son más proclives a padecer enfermedades cardiovasculares (Grundy et al, 1998). No obstante, el riesgo de sufrir daños vasculares e infartos suele reducirse al comer menos dulces, más verduras, consumir regularmente algunos concentrados vitamínicos o antioxidantes y acudir a sus revisiones médicas. Por lo tanto, aunque la enfermedad cardiovascular es frecuente en el envejecimiento, estas acciones pueden mejorar de manera importante el estado de la vejez (Grundy et al, 1998; Manrique-Espinoza et al, 2013).

Thomas Sydenham, médico estadounidense, en 1928 acuñó la frase de que “un hombre es tan viejo como sus arterias” (Jani y Rajkumar, 2006) y, en la actualidad, esa frase es más cierta que nunca, pues los factores del envejecimiento vascular están estrechamente asociados con la edad cronológica. En condiciones fisiológicas normales, el flujo sanguíneo microcirculatorio se adapta a los niveles metabólicos de los tejidos y órganos humanos, por lo que sus funciones pueden realizarse de acuerdo con lo requerido. Las alteraciones en la estructura y mecánica vascular están relacionadas con el envejecimiento, resultando en arterias menos elásticas y, por lo tanto, con distensibilidad arterial disminuida.

Así, el aumento de la distancia de difusión del oxígeno hacia los tejidos, causado por la reducción del número y la densidad de los capilares, da lugar a una perfusión heterogénea acentuada; esto es, algunos tejidos tienen menor riego sanguíneo que antes (Edul et al, 2012), desencadenando hipoxia tisular (Goldman et al, 2006). La microcirculación disminuida también ocasiona que esos tejidos no puedan obtener suficientes nutrientes y, mientras tanto, el CO₂ y los productos del metabolismo celular, incluidos los que son tóxicos, no pueden eliminarse y, por lo tanto, se acumulan (Goldman et al, 2006). En consecuencia, se producirá un deterioro de las funciones fisiológicas de las células y luego de los órganos, con repercusiones en la reproducción y la supervivencia. En otras palabras, el deterioro de la microcirculación es progresivo, afectando el sistema tisular correspondiente y de diversos órganos e incrementando la presión arterial (Yavuzer et al, 2016).

El envejecimiento es un proceso natural que ocurre a lo largo de la vida de una persona. Con el tiempo, el cuerpo experimenta cambios físicos, mentales y sociales (Cuadro 8-2). Estos cambios pueden ser negativos o positivos, dependiendo de los factores que influyen en el envejecimiento.

Órgano o sistema	Cambios orgánicos
Piel	La piel se vuelve más delgada, seca y flácida. Las arrugas y las manchas se vuelven más comunes. Se favorecen las infecciones y dificultad en la cicatrización.
Sistema muscular	La masa muscular se reduce, provocando debilidad y fatiga. Disminuye la regulación de la glucosa en sangre.
Sistema óseo	Los huesos se vuelven más frágiles, lo que puede aumentar el riesgo de fracturas debido a la osteoporosis.
Sistema cardiovascular	El corazón late más lento y bombea menos sangre. Los vasos sanguíneos se estrechan, pierden elasticidad y capacidad de riego.
Sistema respiratorio	El intercambio de oxígeno y CO ₂ disminuye.
Sistema digestivo	El estómago y los intestinos se vuelven menos eficientes, disminuye la absorción de nutrientes y eliminación de desechos, ocasionando constipación.
Sistema endocrino	Los niveles de hormonas disminuyen, afectando el metabolismo óseo, cardiovascular, fertilidad y el estado de ánimo.
Sistema nervioso	Hay pérdida de neuronas, disminuye la capacidad cognitiva y fisiológica, como temperatura corporal o control de esfínteres.

Cuadro 8-2. Cambios orgánicos durante el envejecimiento.

Además, en algunos casos, aparece el deterioro cognitivo que va desde una leve pérdida de la memoria hasta un franco deterioro evidenciado por dificultad para el aprendizaje, pérdida de la memoria de corto y largo plazo y déficit de atención, como los más frecuentes (Lipinski et al, 2010; Harada et al, 2013). El mayor deterioro de la capacidad mental es la demencia en sus variadas formas. Por ejemplo, las personas que envejecen de forma normal pueden extraviar cosas u olvidar detalles, pero las personas que padecen demencia olvidan acontecimientos enteros. Las personas con demencia tienen dificultades para realizar actividades cotidianas (conducir, cocinar y manejar sus finanzas), así como ubicarse en el medio en el que viven (saber qué año es y dónde se encuentran). Si las personas, a medida que envejecen, realizan actividades mentales constantes, hacen ejercicio físico y llevan una dieta adecuada, existe una alta probabilidad de retrasar el deterioro cognitivo (Duzel et al, 2016).

Otras afecciones comunes de la vejez pueden disminuir al reducir en la dieta carbohidratos y grasas saturadas, disminuyendo con ello la pérdida de audición, las cataratas, los dolores de espalda y cuello, la osteoartritis, las neumopatías obstructivas crónicas, la diabetes, la depresión y la demencia. A medida que se envejece, aumenta la probabilidad de experimentar varias afecciones al mismo tiempo. También aparecen los que se conocen como síndromes geriátricos, a consecuencia de múltiples factores subyacentes, que incluyen, entre otros, la fragilidad ósea y muscular, la incontinencia urinaria, los estados delirantes y las lesiones en piel (Denzel et al, 2014; Lopez-Otin et al, 2013; OMS, 2023; Lopez-Otin et al, 2023).

Los cambios que ocurren en el envejecimiento pueden ser desafiantes; sin embargo, es importante recordar que el envejecimiento es un proceso normal. Es posible envejecer de manera saludable y activa, tomando medidas para mantener la salud física y

mental y, con ello, disfrutar de una vida plena y satisfactoria durante la vejez (Cuadro 8-3) (Martinson y Berridge, 2015).

Genética	Los genes desempeñan un papel importante en el envejecimiento. Algunas personas son más propensas a desarrollar ciertos problemas de salud que otras.
Estilo de vida	Los hábitos saludables, como una dieta equilibrada y la actividad física y mental, pueden ayudar a reducir el riesgo de enfermedades y complicaciones de salud.
Entorno	Las condiciones ambientales, como la contaminación y el estrés, pueden acelerar el proceso de envejecimiento.
Evitar fumar	Fumar es un factor de riesgo importante para muchas enfermedades, incluidas las enfermedades cardíacas, el cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
Mantener peso bajo control	El exceso de peso y la obesidad pueden aumentar el riesgo de enfermedades cardíacas, diabetes, presión arterial alta y cáncer.
Mantener actividad mental	El ejercicio mental, como leer, aprender nuevos idiomas o resolver acertijos, puede ayudar a mantener la mente activa.
Mantener relaciones sociales	Las relaciones sociales son importantes para la salud mental y física.
Recibir atención médica regular	Las visitas regulares al médico pueden ayudar a detectar y tratar problemas de salud de manera temprana.

Cuadro 8-3. Factores que influyen en el envejecimiento saludable.

Respecto al envejecimiento saludable, la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que el incremento de la esperanza de vida ofrece oportunidades, no sólo para las personas mayores y sus familias, sino también para la sociedad en su conjunto. En esos años de vida adicionales se pueden emprender nuevas actividades, como continuar los estudios, iniciar una nueva profesión o retomar antiguas aficiones. Por otro lado, las personas mayores pueden apoyar de muchos modos a sus familias y comunidades. No obstante, el alcance de esas oportunidades y contribuciones depende en gran medida de un factor importante: la salud. La OMS también señala que el envejecimiento activo es “el proceso de optimizar las oportunidades de salud, participación y seguridad a fin de mejorar la calidad de vida de las personas a medida que envejecen”; esto es cierto tanto para individuos como para grupos poblacionales (OMS, 2002, p. 79). A su vez, el Instituto Nacional de Geriátrica (ING) describe que el “envejecimiento activo” se refiere a que los adultos mayores participen de manera continua, ya sea como individuos o en grupo, en los aspectos sociales, económicos, culturales, espirituales y cívicos en los que están inmersos (ING, 2017).

Asimismo, desde 1987, cuando Rowe y Kahn definieron su “teoría del envejecimiento exitoso” como un mecanismo de prevenir la enfermedad y la discapacidad (Cuadro 8-4) (Crowther et al, 2002), muchos autores han sugerido la importancia de investigar sobre el proceso de envejecimiento. Al respecto, a pesar del volumen de información con el que contamos, el hecho de poder modificar las alteraciones fisiológicas asociadas al proceso de envejecimiento mediante intervenciones fisiológicas o sociales es,

hasta hoy en día, un tema por resolver y una cuestión de estudio (Martinson y Berridge, 2015).

	Cambios morfológicos	Cambios funcionales
Cardiovascular	Aumento de matriz colágena en túnica media. Pérdida de fibras elastina. Hipertrofia cardíaca. Engrosamiento de septum. Disminución de cardiomiocitos y aumento de matriz extracelular.	Rigidez vascular y cardíaca. Mayor disfunción endotelial. Volumen expulsivo conservado. Mayor riesgo de arritmias.
Renal	Adelgazamiento de la corteza renal por pérdida de nefronas. Esclerosis de las arterias glomerulares. Engrosamiento de la membrana basal glomerular.	Menor capacidad para concentrar la orina. Menores niveles de renina y aldosterona. Menor hidroxilación de vitamina D.
Nervioso central	Menor masa cerebral. Aumento de líquido cefalorraquídeo. Mínima pérdida neuronal focalizada. Cambios no generalizados de arborización neuronal.	Menor focalización en la actividad neuronal. Menor velocidad de procesamiento. Disminución en la memoria de trabajo. Menor destreza motora.
Muscular	Pérdida de masa muscular. Infiltración grasa.	Disminución de fuerza. Caídas-fragilidad.
Metabolismo de la glucosa	Aumento de grasa visceral. Infiltración grasa a otros tejidos. Menor masa de células beta.	Mayor producción de adipocinas y factores inflamatorios. Mayor resistencia insulínica y diabetes.

Cuadro 8-4. Algunos cambios morfológicos y funcionales asociados al envejecimiento (modificado de Baylis y Corman, 1998).

NOTA FINAL

En general, el conjunto de daños sucesivos no reparados en el organismo adulto a lo largo de la vida constituye el fenómeno del envejecimiento, lo cual provoca progresivamente una mayor susceptibilidad a las noxas y una merma en la capacidad de supervivencia del organismo, de manera que es comúnmente aceptado que las características que definen este proceso son “intrínsecas, universales, progresivas, irreversibles y se encuentran genéticamente programadas” (Heilbronn y Ravussin, 2003 , p. 365; Sieck, 2017, pp. 7-8). La reiteración progresiva sufrida por las moléculas del organismo y su disfunción biológica continúan siendo un punto importante de debate, si bien la teoría más aceptada es la del estrés oxidativo (Wu et al, 2014).

Actualmente, la gerontología se está enfocando en explicar el proceso de envejecimiento a través de dos grandes líneas: 1) averiguar las causas del proceso desde el punto de vista de la biología molecular y evolutiva e 2) investigar qué mecanismos determinan la esperanza de vida. Todo ello con el enfoque de que los humanos vivamos el mayor tiempo posible y lo mejor posible.

BIBLIOGRAFÍA

- Afanas'ev I: Signaling and damaging functions of free radicals in aging-free radical theory, hormesis, and TOR. *Aging Dis*, 1(2): 75-88, 2010.
- Alvarado-García AM, Salazar-Maya AM: Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*, 25(2): 57-62, 2014.
- Amarya S, Singh K, Sabharwal M: Ageing process and physiological changes. *InTech*, 2018. doi: 10.5772/intechopen.76249
- Baylis C, Corman B: The aging kidney: Insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol*, 9(4): 699-709, 1998.
- Crowther MR, Parker MW, Achenbaum WA, Larimore WL, Koenig HG: Rowe and Kahn's model of successful aging revisited: Positive spirituality - The forgotten factor. *Gerontologist*, 42(5): 613-620, 2002.
- Da Cruz AC, Petronilho F, Heluany CC, Vuolo F, Miguel SP, Quevedo J, Romano-Silva MA, Dal-Pizzol F: Oxidative stress and aging: Correlation with clinical parameters. *Aging Clin Exp Res*, 26(1): 7-12, 2014.
- Denzel MS, Storm NJ, Gutschmidt A, Baddi R, Hinze Y, Jarosch E, Sommer T, Hoppe T, Antebi A: Hexosamine pathway metabolites enhance protein quality control and prolong life. *Cell*, 156(6): 1167-1178, 2014.
- Duzel E, van Praag H, Sendtner M: Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*, 139(Pt 3): 662-673, 2016.
- Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A: Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 40: 1443-1448, 2012.
- Goldman D, Bateman RM, Ellis CG: Effect of decreased O₂ supply on skeletal muscle oxygenation and O₂ consumption during sepsis: Role of heterogeneous capillary spacing and blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290: H2277-H2285, 2006.
- González CA, Ham-Chande R: Funcionalidad y salud: una tipología del envejecimiento en México. *Salud Publica Mex*, 49(supl 4): S448-S458, 2007.
- Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hartzka LF, Houston-Miller N, Kris-Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Washington R, Smith SC Jr: Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham: A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. *Circulation*, 97(18): 1876-1887, 1998.
- Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL: Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4): 737-752, 2013.
- Harman D: The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA*: 78(11): 7124-7128, 1981.
- Heilbronn LK, Ravussin E: Calorie restriction and aging: Review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr*, 78(3): 361-369, 2003.
- Hulbert AJ, Pamplona R, Buffenstein R, Buttemer WA: Life and death: Metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiol Rev*, 87: 1175-1213, 2007.

- ING: Envejecimiento. Instituto Nacional de Geriátria, 2017. <https://www.geriatria.salud.gob.mx/contenidos/institucional/envejecimiento.html>
- Jani B, Rajkumar C: Ageing and vascular ageing. *Postgrad Med J*, 82: 357-362, 2006.
- Jin K: A microcirculatory theory of aging. *Aging Dis*, 10(3): 676-683, 2019.
- Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM Jr, Drickamer MA, Marottoli RA, Pannill FC, Tinetti ME: A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med*, 112(9): 699-706, 1990.
- Lipinski MM, Zheng B, Lu T, Yan Z, Py BF, Ng A, Xavier RJ, Li C, Yankner BA, Scherzer CR, Yuan J: Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(32): 14164-14169, 2010.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G: The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6): 1194-1217, 2013.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G: Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2): 243-278, 2023.
- Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Moreno-Tamayo KM, Acosta-Castillo I, Sosa-Ortiz AL, Gutiérrez-Robledo LM, Téllez-Rojo MM: Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. *Salud Publ Mex*, 55(Supl 2): S323-S331, 2013.
- Martinson M, Berridge C: Successful aging and its discontents: A systematic review of the social gerontology literature. *Gerontologist*, 55(1): 58-69, 2015.
- Oeppen J, Vaupel JW: Broken limits to life expectancy. *Science*, 296(5570): 1029-1031, 2002.
- OMS-Grupo Orgánico de Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental: Envejecimiento activo: un marco político. Organización Mundial de la Salud. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 37(S2): 74-105, 2002.
- OMS: Informe Mundial Sobre el Envejecimiento y la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2015.
- OMS: Envejecimiento y Salud. Organización Mundial de la Salud, 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- OMS: Ageing and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (Consultado septiembre 2023).
- Partida-Bush V: La transición demográfica y el proceso de envejecimiento en México. *Papeles de Población*, 11(45): 9-27, 2005.
- Sawabe M: Vascular aging: From molecular mechanism to clinical significance. *Geriatr Gerontol Int*, 10(Suppl 1): S213-S220, 2010.
- Shimokawa I, Trindade LS: Dietary restriction and aging in rodents: A current view on its molecular mechanisms. *Aging Dis*, 1(2): 89-107, 2010.
- Sieck GC: Physiology in perspective: Aging and underlying pathophysiology. *Physiol*, 32: 7-8, 2017.
- Soria-Romero Z, Montoya-Arce BJ: Envejecimiento y factores asociados a la calidad de vida de los adultos mayores en el Estado de México. *Papeles de Población*, 23(93): 59-93, 2017.

- Taupin P: Aging and neurogenesis, a lesion from Alzheimer's disease. *Aging and Dis*, 1(2): 158-168, 2010.
- Wu IC, Hsiung CA, Hsu CC, Lin XZ: Oxidative stress and frailty: A closer look at the origin of a human aging phenotype. En: *Aging*. Elsevier, pp 3-14, 2014.
- Yavuzer H, Yavuzer S, Cengiz M, Erman H, Doventas A, Balci H, Erdinçler DS, Uzun H: Biomarkers of lipid peroxidation related to hypertension in aging. *Hypertens Res*, 39(5): 342-348, 2016.
- Zimmer Z, Jagger C, Chiu CT, Ofstedal MB, Rojo F, Saito Y: Spirituality, religiosity, aging and health in global perspective: A review. *SSM Popul Health*, 2: 373-381, 2016.

Envejecimiento, salud y enfermedad

Primera edición 2024

(versión electrónica)

El cuidado de la edición estuvo a cargo del Departamento Editorial de la Dirección General de Difusión y Vinculación de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.