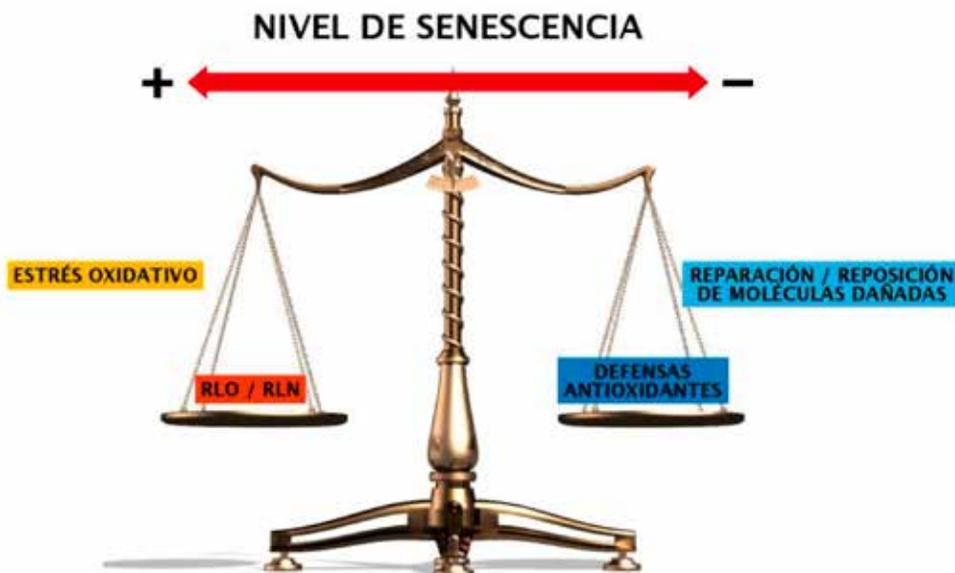


Mecanismos moleculares que median el efecto protector del estrés oxidativo

Hinojosa-Juárez Araceli C.,¹ Vargas-Hernández Joel A., Mendieta-Zerón Hugo, Martínez-Alva Germán, González-Santana Arturo.¹

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.¹



Fuente: Balanza del envejecimiento. Daño oxidativo. Según la teoría del daño oxidativo el envejecimiento progresaría en la medida en que la cantidad de agentes tóxicos presentes en el entorno celular superarse la capacidad de la célula para neutralizarlos o contrarrestar sus efectos. <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=288>

Introducción

El trabajo presenta algunos aspectos del efecto protector a nuestra salud de los antioxidantes que pueden neutralizar el exceso de radicales libres durante la actividad oxidativa, propia del organismo. El oxígeno es el segundo componente más abundante en el aire de la atmósfera terrestre, es un elemento necesario y del cual depende la vida de los organismos aerobios en el planeta, es la molécula que recibe los electrones que se transfieren en los complejos multienzimáticos de la cadena respiratoria, ubicada en la mitocondria y acoplada con el proceso de fosforilación oxidativa, procesos que liberan energía de los nutrientes que consumimos todos los días y del cual depende la funcionalidad de las células de los organismos aerobios.

Alternativamente a los procesos mencionados se generan especies reactivas de oxígeno (ERO), las que, en exceso, reaccionan con las moléculas del organismo, provocando: el envejecimiento celular, alteraciones orgánicas y funcionales, incluyendo la muerte. Nuestro organismo en condiciones fisiológicas neutraliza los radicales libres con enzimas antioxidantes que contribuirán a mantener concentración adecuada sin causar daño celular.

¿Que son los radicales libres de oxígeno?

Un radical libre es un átomo o molécula que contiene un electrón desapareado en su orbital exterior por lo que son muy reactivos ya que tienden a captar un electrón de moléculas estables con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. A nivel fisiológico

los radicales libres más importantes son especies derivadas del oxígeno, tales como el anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo ($\bullet OH$), el óxido nítrico (NO), el radical peróxido ($ROO\bullet$), el radical hidroperóxido ($HOO\bullet$) y el oxígeno singlete ($1O_2$). Además de los radicales libres, existen otras especies reactivas derivadas del oxígeno y que pueden ser oxidantes en ciertas condiciones, como, por ejemplo, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el ácido hipocloroso (HOCl) y el ozono (O_3).¹

Radicales libres endógenos y exógenos

Los radicales libres se producen a partir de fuentes endógenas y exógenas. Entre las endógenas se encuentran el transporte de electrones en la cadena respiratoria, la inflamación, la isquemia, el cáncer y el ejercicio excesivo.

Entre las exógenas se encuentran la exposición a contaminantes ambientales, algunos medicamentos (gentamicina, ciclosporina, etc.), consumo de alimentos (carne ahumada, aceite sobrecalentado, grasa), humo de tabaco, alcohol, exposición a radiaciones, entre otros.²

¿Cómo se generan los radicales libres?

El oxígeno es un elemento del cual depende la vida de los organismos aerobios, ayuda a aprovechar la energía de los nutrientes, sin embargo, también produce especies reactivas de



oxígeno (ERO), las que, en exceso, reaccionan con las moléculas del organismo y las destruyen. Esto provoca envejecimiento y también es responsable de la degeneración que se puede dar a nivel celular en nuestro organismo, provocando alteraciones orgánicas y funcionales, eventualmente, la muerte.

Se puede afirmar que, en cantidades leves, los radicales libres no son nocivos para el cuerpo humano y más bien son parte de procesos beneficiosos para el organismo, pero conforme aumentan y se acumulan se genera el estrés oxidativo, siendo este coadyuvante de la progresión y evolución de enfermedades degenerativas.^{3,4,5}

La producción de radicales libres, es un evento natural, regulado por diferentes rutas metabólicas, porque representan la primera línea de defensa de los seres vivos. Sin embargo, aunque son relevantes para mantener la salud, el desbalance entre antioxidantes endógenos y radicales libres (estrés oxidativo) se asocia con diferentes enfermedades o con el envejecimiento humano, como se analiza en este texto.

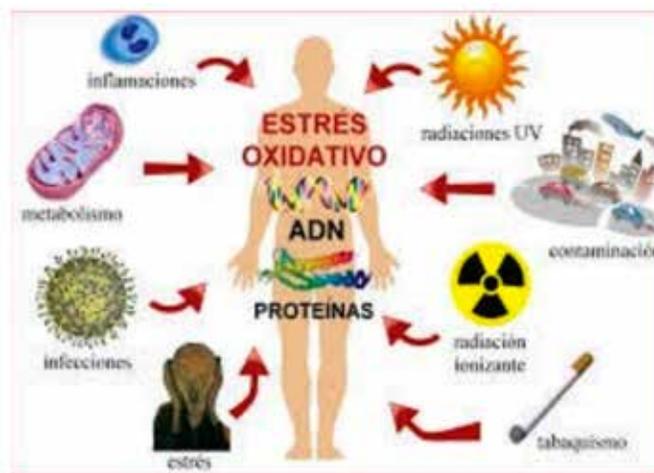
Antioxidantes exógenos.

Los antioxidantes se encuentran en muchos alimentos, incluyendo frutas y verduras, el efecto protector lo lleva a cabo la vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina E (tocoferol) y el beta caroteno; y el estrés oxidativo es la afección que se presenta cuando hay demasiadas moléculas inestables llamadas radicales libres en el cuerpo y no hay suficientes antioxidantes para eliminarlas.^{6,7}

Antioxidantes endógenos.

Los radicales libres generados en el cuerpo humano, también son parte de procesos beneficiosos para el organismo; cuando las condiciones de oxígeno son adecuadas, aproximadamente 1 o 2% del oxígeno consumido por las mitocondrias sigue la vía en la que los macrófagos pueden generar superóxido durante los procesos inflamatorios por activación de la NADPH oxidasa de sus membranas plasmáticas, el que es utilizado para destruir determinadas cepas bacterianas. Conforme aumentan durante la hipoxia y se acumulan, se genera el estrés oxidativo, siendo este coadyuvante de la progresión y evolución de enfermedades degenerativas, algunas de las que mencionaremos en los párrafos siguientes.^{3,8}

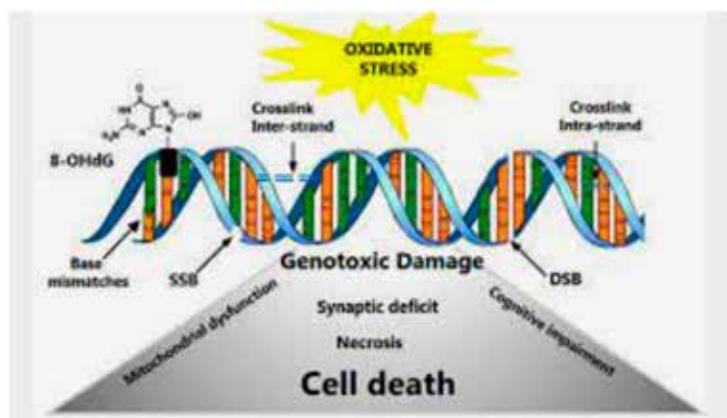
Los radicales libres también se pueden generar alternativamente a partir de reacciones no enzimáticas como las que se producen por reacción del oxígeno con compuestos orgánicos o las iniciadas por radiaciones ionizantes. También, el organismo está expuesto a agentes oxidantes ambientales como el ozono, el humo del tabaco, la contaminación ambiental, pesticidas, herbicidas, fungicidas, aditivos, conservantes, colorantes, estrés, alimentos procesados empaquetados, metales pesados, exposición excesiva a las radiaciones solares, la ingesta de aceites vegetales que fueron refinados ya que estos contienen radicales libres al ser sometidos a altas temperaturas, exceso de proteína animal y de animales que contengan hormonas y antibióticos.⁹



Fuente: <http://www.journalmex.com.mx/estres-oxidativo/>

Radicales libres de oxígeno y daño al Ácido desoxirribonucleico (ADN).

El ADN es uno de los principales blancos del ataque de los radicales libres en la célula y presentan modificaciones; como consecuencia de esos ataques se perdería la homeostasis celular de las funciones del ADN activo, reservorio de información genética. Es por ello que se estudian intensamente los agentes y mecanismos del daño por las ERO, porque su esclarecimiento se acompaña a la elucidación de la patogenia de enfermedades de gran morbilidad y mortalidad. Entre los daños mencionaremos que el estrés oxidativo produce la ruptura del esqueleto azúcar fosfato de una o de las 2 hebras del ADN, la modificación de las bases nitrogenadas, la saturación y fragmentación del anillo de timina y la formación de uniones cruzadas (cross-links) ADNADN o ADNproteína, a través de la modificación de bases del ADN, depuración de bases del ADN, rupturas de una cadena del ADN, mutaciones, inducción de metástasis, activación de protooncogenes a oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores, entre otros.^{10,11}



Estrés Oxidativo Fuente: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=93989>

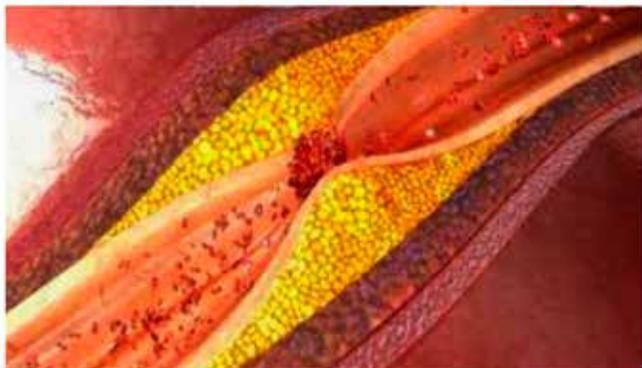


Factores de riesgo del que se generan factores de riesgo para la presentación de mutaciones y carcinogénesis, pérdida de expresión o síntesis de una proteína por alteración en un gen específico, modificaciones oxidativas de las bases, deleciones, fragmentaciones, interacciones estables ADN-proteínas, reordenamientos cromosómicos y desmetilación de citosinas del ADN que activan genes. El daño se puede realizar por la alteración (inactivación/pérdida) de algunos genes supresores de tumores que pueden conducir a la iniciación, progresión. Los genes supresores de tumores pueden ser modificados por un simple cambio en una base crítica de la secuencia del ADN.

Debido a su elevada reactividad, los radicales libres son capaces de interactuar con diversas estructuras celulares a través de la unión covalente a enzimas o receptores, modificando su actividad mediante la unión a ciertos componentes de la membrana, alterando la estructura y función de la misma e interfiriendo en los procesos de transporte, iniciando la peroxidación lipídica con graves consecuencias estructurales y funcionales, o causando daño sobre el ADN.¹²

Daño generado en los lípidos por las especies reactivas del oxígeno.

En los lípidos se produce un proceso que se conoce como peroxidación lipídica, la que afecta a las estructuras ricas en ácidos grasos poliinsaturados, ya que se altera la permeabilidad de la membrana celular y se produce edema y muerte celular. Los ácidos grasos insaturados son componentes esenciales de las membranas celulares, por lo que son importantes para su funcionamiento normal; sin embargo, son vulnerables al ataque oxidativo iniciado por los radicales libres del oxígeno. La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LBD) es un proceso complejo en el cual la proteína y los lípidos constituyentes sufren cambios oxidativos originando productos complejos. La LBD oxidada juega un papel clave en la iniciación y la progresión de la aterogénesis caracterizada por una inflamación crónica, la acumulación de lípidos y modificaciones de las células vasculares en la pared arterial. A diferencia de las LBD nativas, las LBD oxidadas son reconocidas por los receptores scavenger de los macrófagos, los que viajan a las células vasculares y se incorporan a la íntima de las arterias captadas en una forma no regulada por las células vasculares, en donde se lleva a la acumulación de colesterol en la pared vascular, características de la lesión aterosclerótica.¹³



Fuente: Milagro Sanchez Valoración del estrés oxidativo en placas ateroscleróticas de pacientes sintomáticos y asintomáticos intervenidos de endarterectomía carotídea. Revista Iberoamericana de Cirugía Vascul. <https://www.iberovascular.com/blog/valoracion-del-estres-oxidativo-en-placas-ateroscleroticas-de-pacientes-sintomaticos-y-asintomaticos-intervenidos-de-endarterectomia-carotidea/>

Los niveles alcanzados de LDL oxidada han sido demostrados en pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD) y sugieren que el nivel plasmático de la LDL oxidada puede ser un marcador de la enfermedad.¹⁴

La generación de radicales libres puede ser el principal factor patógeno responsable del inicio del daño de las células miocárdicas por isquemia/reperfusión; la función alterada de los componentes membranosos de las células isquémicas está asociada con alteraciones inducidas por radicales de oxígeno en proteínas y lípidos. Por lo tanto, los antioxidantes de lípidos y los captadores de radicales libres, así como los antagonistas de la modificación de proteínas, pueden ser necesarios para la intervención terapéutica de este aspecto de la lesión por isquemia/reperfusión.¹⁵

Radicales libres de oxígeno y daño a proteínas.

La presencia del grupo carbonilo pueden ser transformados por oxidación causada por radicales libres de algunos residuos de aminoácidos, como el de la prolina, arginina y lisina; los que al oxidarse producen grupo carbonilo el cual se ha utilizado como un parámetro para evaluar el daño oxidativo en las proteínas, de lo que se ha estimado que 2 nmol de grupos carbonilo por miligramo de proteína, 10% del total de las proteínas celulares, es la cantidad que se encuentra en personas jóvenes, mientras que en las y los ancianos este porcentaje se incrementa a 20 y 30% del total de las proteínas celulares.^{16,17,18,19}

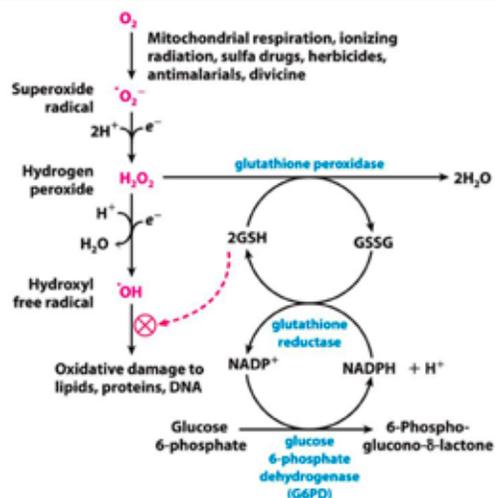
En pacientes con envejecimiento prematuro, como en pacientes con aterosclerosis, la cantidad de grupos carbonilo en sus células es significativamente mayor que las de individuos normales de la misma edad. Este incremento de proteínas dañadas podría relacionarse con deficiencias en su eliminación o con un incremento en la tasa de oxidación de proteínas durante el envejecimiento.²⁰

Nuestro organismo en condiciones fisiológicas neutraliza los radicales libres con enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y glucosa 6-P deshidrogenasa, que si la estructura química se encuentra bien conformada contribuirán a mantener concentración adecuada sin causar daño celular. Si la capacidad de control de las sustancias oxidantes es superada por sistemas antioxidantes, cambia el balance a favor de la oxidación y se establece el estrés oxidativo, que puede provocar grandes daños a células y a las biomoléculas, ácidos nucleicos, proteínas y lípidos.





Mecanismo de nuestro organismo que neutraliza los radicales libres.



Mecanismo protector del efecto de los radicales libres. Fuente: https://mcb.berkeley.edu/labs/krantz/mcb102/lect_S2008/MCB102-SPRING2008-LECTURE5-PENTOSE

Se sabe que el estrés celular contribuye a procesos inflamatorios y disfunción endotelial, considerado este último como el factor de riesgo principal de enfermedades cardiovasculares. Por todo lo anterior, resulta de gran importancia, entender el papel de los radicales libres en nuestro metabolismo para así comprender su relación con diversas enfermedades crónico-degenerativas en los seres humanos.²¹

El papel de los macrófagos en la producción de radicales libres en los procesos inflamatorios es importante en la broncodisplasia, enterocolitis necrotizante y en los mecanismos de isquemia-reperusión. Algunas reacciones de autooxidación como la de la hemoglobina, del citocromo P-450, de las catecolaminas, también pueden producir superóxido.²²

Si más del 95% del O₂ consumido por las células de nuestro organismo, es reducido en la cadena respiratoria ubicada en la membrana mitocondrial interna, y transformada completamente a H₂O durante la respiración mitocondrial, una vez que se ha formado el radical libre en la reacción de iniciación, éste tiene la capacidad de ceder el electrón a cualquier otro compuesto, originándose nuevos radicales, lo cual constituye la reacción de propagación en cadena que puede amplificarse tanto, que llegue a afectar a los tejidos corporales (<5%) y ser convertido a Especies Reactivas de Oxígeno (ERO).^{23,24}

Las células de nuestro cuerpo son fuente de especies reactivas de oxígeno, las cuales, ayudado por una disfunción de las defensas antioxidantes, son factores de riesgo cuando se alteran moléculas fundamentales, desencadenando desórdenes graves, entre otras, las enfermedades neurodegenerativas, envejecimiento, aterosclerosis, cáncer, Alzheimer, Parkinson. Del oxígeno se derivan moléculas inestables que pueden causar daño a nivel celular cuando se pierde el equilibrio entre dichas moléculas y el sistema de defensa antioxidante que poseemos los seres vivos, generando así lo que se denomina estrés oxidativo^{25,26,27}.

En condiciones fisiológicas, el organismo neutraliza los radicales libres con enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glucosa 6-P deshidrogenasa. Si las enzimas están bien estructuradas, el

control de las sustancias oxidantes se encuentra controlado por sistemas antioxidantes; es superada, cambia el balance a favor de la oxidación y se establece el estrés oxidante, que puede provocar grandes daños a células y biomoléculas. Por todo lo anterior, resulta de gran importancia entender el papel de los radicales libres en nuestro metabolismo para así comprender su relación con diversas enfermedades crónico-degenerativas en los seres humanos. Este último, es la base fundamental de la teoría del envejecimiento por radicales libres, conocida actualmente como la hipótesis de los radicales libres. Estas teorías del envejecimiento han evolucionado hacia la teoría del envejecimiento mitocondrial.^{28,29}

En la última década se han acumulado evidencias que permiten afirmar que los radicales libres y el conjunto de especies reactivas que se les asocian, juegan un papel central en nuestro equilibrio homeostático. Las reacciones químicas de los radicales libres se dan constantemente en las células de nuestro cuerpo y son necesarias para la salud, pero el proceso debe ser controlado con una adecuada protección antioxidante.^{30,31}

Conclusiones

Las células humanas dependen de un intercambio continuo de nutrientes, de sus metabolitos y su entorno para que puedan funcionar apropiadamente. Para que este intercambio pueda ser eficaz, debe mantenerse principalmente la integridad de la membrana celular, evitando interferencias en el mecanismo de transporte celular. Alguna alteración de la membrana celular podría afectar su mecanismo de función, lo que traería como consecuencia efectos adversos en el crecimiento y metabolismo celular, relacionados con el envejecimiento. Las enzimas son vitales para el funcionamiento apropiado de organismos. Cualquier interferencia con el funcionamiento normal de los procesos enzimáticos puede considerarse como un efecto tóxico en el organismo. Recientemente se ha descubierto una enzima conocida como SIR2 (silent information regulador); cuando se restringe el consumo calórico se genera una enzima que elimina la nicotinamida que normalmente reprime la SIR2. Esta es un estresante que activa la sobrevivencia como respuesta. Estas investigaciones en levaduras y mosca de la fruta han sido extendidas a los mamíferos, en estos la versión del SIR2 se llama SIRT-1 y tiene la misma actividad enzimática que la SIR. SIRT-1 activa mecanismos de reparación o restauración celular. Existen compuestos relacionados a SIRT-1 llamados certuinas que desarrollan la misma actividad. El resveratrol, es un potente anti-oxidante natural que activa las certuinas. La humanidad desde tiempos remotos ha soñado con el "elixir de la vida" que fue objeto de intensa búsqueda por los alquimistas medievales. Hace más de 70 años se descubrió que una restricción calórica en la alimentación era la única forma de prolongar la vida. Como efectivamente la aplicación de esta idea ha dado buenos resultados, se creyó que su eficacia se debía a una disminución en la velocidad de los procesos metabólicos. Actualmente se cree que la restricción calórica es más bien un factor estresante para el organismo, como sería una escasez de alimentos que llevaría a una hambruna, la cual induce a una respuesta defensiva para preservar la vida durante la escasez.³¹





Referencias bibliográficas

- Terrado Quevedo Sara Pura, Barthelemy Vidaillet Armando, Valls Alvarez Marta, Armand Loric Odalys. Radicales libres y defensas antioxidantes. Revista de Información Científica.37(1) 2003. Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1598>
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M et al. (2017). Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev*. Published online Jul 27. Doi: 10.1155/2017/8416763 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551541/>
- Mora ASÁ, Zeledón AAS, Vargas RT. Estrés oxidativo y antioxidantes: efectos en el embarazo. *Revista Médica Sinergia*. 2019;4(05):89-100. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86842>
- Emina Čolak. New markers of oxidative damage to macromolecules. *JMB* 2008; 27: 1-16. Disponible en: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=DJ20220348401>
- Venereo G, Justo R. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cub Med Mil* 2002; 31(1): 26-133. Disponible en: https://www.uv.mx/rm/numanteriores/revmedica_vol10_num2/articulos/radicales.pdf
- Ortiz Escarza, Jorge Manuel y Medina López, Manuel Eusebio (2020). Estrés oxidativo ¿un asesino silencioso? *Educación Química*. Vol 31(1), 1-11. DOI: 10.22201/fq.18708404e.2020.1.69709 Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/eq/v31n1/0187-893X-eq-31-01-1.pdf>
- Instituto Nacional de Cáncer: Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/estres-oxidativo>
- Turrens JF, Freeman BA, Crapo JD. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 2003 Oct 15; 552(Pt 2): 335-344. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2343396/>
- Vera A. (2005). Production of reactive oxygen species in brain mitochondria: contribution by electron transport chain and non-electron transport chain sources. *Antioxidants & redox signaling*, 7(9-10), 1140-1149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16115017/>
- Zorrilla García A.E, Izquierdo M.E, Izquierdo Expósito M. Papel de los radicales libres sobre el ADN: carcinogénesis y terapia antioxidante. *Rev Cubana Invest Bioméd v.23 n.1 supl.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2004*. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002004000100008
- Jaruga P, Dizdaroglu M. Repair of products of oxidative DNA base damage in human cells. *Nucleic Acids Res*.1996 Apr 15;24(8):1389-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8628669/>
- Rodríguez-Palmero M. Nutrición. Radicales libres, antioxidantes y envejecimiento. [Artículo en línea]. *Papel de la dieta. Ámbito farmacéutico* 2000; 19 (7) [22 noviembre 2002]
- Carvajal Carvajal Carlos. LDL oxidada y la aterosclerosis. *Medicina. pierna. Costa Rica [Internet]*. marzo de 2015 [citado el 14 de junio de 2023]; 32(1): 161-169. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000100020&lng=en.
- Kako K.J. Efectos de los radicales libres sobre la proteína de membrana en la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica. *Revista de Cardiología Molecular y Celular*. Volumen 19, Número 2, febrero de 1987 , páginas 209-211.
- Prinsze C, Dubbelman TMAR, VanStevenick J. Protein damage, induced by small amounts of photodynamically generated singlet oxygen or hydroxyl radicals. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1038: 152-7.
- Stadman ER. Oxidation of proteins by mixed-function oxidation systems. *TIBS* 1986;11: 11-2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0968000486902215>
- Oliver CN, Starke-Reed PE, Stadman ER, Liu GJ, Carney JM, Floyd RA. Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and of glutamine synthetase activity and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5144-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1973301/>
- Sundari PN, Wilfred G, Ramakrishna B. Does oxidative protein damage play a role in the pathogenesis of carbon tetrachloride-induced liver injury in the rat? *Biochim Biophys Acta* 1997; 1362: 169-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9540847/>
- Starke-Reed PE, Oliver CN. Protein oxidation and proteolysis during aging and oxidative stress. *Arch Biochem Biophys* 1989; 275: 559-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2574564/>
- Leeuwenburg Ch, Hansen P, Shaish A, Holloszy J, Heinecke JW. Markers of protein oxidation by hydroxyl radical and reactive nitrogen species in tissues of aging rats. *Am J Physiol* 1998; 274: R453-61Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Markers-of-protein-oxidation-by-hydroxyl-radical-in-Leeuwenburgh-Hansen/f6a759d3ee4b26181c0c5cf0850c5ce1fde35d2f>
- Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-247. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11089981/>
- Fridovich I. Superoxide radical: an endogenous toxicant. *An. Rev. Pharmacol.* Toxicol 1983; 23: 239-57. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.pa.23.040183.001323?journalCode=pharmtox>
- Israel Korc, Margarita Bidegain, Miguel Martell. Radicales libres Bioquímica y sistemas antioxidantes Implicancia en la patología neonatal *Rev Med Uruguay* 1995; 11: 121-135 Disponible en: <https://www.rmu.org.uy/revista/1995v2/art6.pdf>
- Emina Čolak. New markers of oxidative damage to macromolecules. *JMB* 2008; 27: 1-16. Disponible en: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=DJ20220348401>
- Zuluaga Vélez A, Gaviria Arias D. Una mirada al estrés oxidativo en la célula. *Revista Médica de Risaralda* 2012; 2 (18):145-146.Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmrj/v18n2/v18n2a09.pdf>
- Constanza Corrales L, Muñoz Ariza M.M. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígenoNova - Publicación Científica en Ciencias Biomédicas - ISSN: 1794-2470 – (18) 10 diciembre de 2012: 135 – 250
- Drögue W. Free Radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773609/>
- Devasagayam, T. P., Tilak, J. C., Bloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S., Lele, R. D. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J. Assoc. Physicians India* 52, 794-804 (2004). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15909857/>
- Sohal, R. S., Weindruch, R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*, 273, 59-63 (1996). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8658196/>
- Cutler, R. G., Mattson, M. P. Introduction: the advertising of aging. *Ageing Res. Rev.*, 5(3), 221-238 (2006). https://www.researchgate.net/publication/6838639_Introduction_The_adversities_of_aging
- Pryor W y cols. Free radical biology and medicine: it's a gas, man! *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291: 491-511. Disponible en: https://www.uv.mx/rm/numanteriores/revmedica_vol10_num2/articulos/radicales.pdf

