



El envejecimiento, sus causas y posible reversión

Eduardo Enrique Cecilia-Paredes¹

Angel Echevarria-Cruz²

Elizabeth Cecilia Paredes³

¹ Policlínico Universitario Luis Augusto Turcios Lima. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río, Cuba, eecp@infomed.sld.cu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0613-5075>

² Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”. Pinar del Río. Cuba, anjel9802@mail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7589-000x>

³ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”. Pinar del Río. Cuba, eecp@infomed.sld.cu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2547-205>

Resumen

El envejecimiento o senescencia es el conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos. Con el objetivo de describir las teorías más acertadas acerca de las causas del envejecimiento humano así como los resultados de varias investigaciones en vistas de su retraso e incluso reversión se realizó la presente revisión bibliográfica para la cual se consultaron 37 referencias. Las teorías del envejecimiento explican su origen multicausal. Al llegar a un número de divisiones determinadas la célula cesa de multiplicarse y se vuelve vulnerable al ataque de especies radicales derivadas del oxígeno lo que daña las estructuras celulares progresivamente (envejecen) hasta su muerte. La mayoría de los estudios están enfocados en las bases genéticas, han mostrado resultados muy alentadores pero el hecho de lograr revertir completamente el envejecimiento del ser humano permanece aún lejos de la realidad.

Palabras clave: Envejecimiento, telómeros, radicales libres

Introducción

El envejecimiento o senescencia es el conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos, caracterizado por una pérdida progresiva de la capacidad del individuo para mantener sus funciones vitales, incrementándose de esta forma el riesgo de muerte; podemos considerarlo además como universal, degenerativo e irreversible. No existe todavía un consenso sobre los mecanismos bioquímicos y/o genéticos específicos que desencadenan y mantienen el proceso.¹

El rápido envejecimiento de la población, en particular en los países industrializados, y el espectacular incremento de la esperanza de vida durante estas últimas décadas han provocado una toma de conciencia de la importancia de este problema. La necesidad de conocer mejor los mecanismos del envejecimiento se ha convertido en una urgencia de salud pública.²

En el mundo las personas mayores de 60 años aumentaron en el siglo XX, desde 400 millones en la década del 50 hasta 700 millones en la de los años 90 del propio siglo; estimándose que para el 2025 existirán alrededor de 1200 millones de ancianos, concomitantemente se incrementa el grupo de los “muy viejos”, o sea aquellos mayores de 80 años, quienes en los próximos 30 años constituirán el 30 % de los adultos mayores en los países desarrollados y el 12 % para los de menor desarrollo.³

En América Latina existe incremento sostenido en la proporción y número absoluto de personas de 60 años y más. El proceso de envejecimiento continuará incrementándose de manera acelerada en los próximos años, sobre todo en el período 2010-2030, cuando el crecimiento del segmento de 60 años y más será del 2,3 %.⁴

El envejecimiento en Cuba constituye el principal problema demográfico, con cifra que alcanza 18,3 % de la población con 60 años y más, se espera que para el 2025 este grupo alcance más del 25 % de la población total,⁹ para el 2030 el 30,3 % y para el 2050 un 36,2 %, siendo uno de los países más envejecidos de América Latina.³

En Cuba, al igual que en otros países, se ha observado una disminución de las tasas de natalidad y mortalidad perinatal e infantil, así como mejoras en la alimentación, la atención médica sanitaria y el control de enfermedades infecciosas. La combinación de todos esos factores ha permitido que un mayor número y proporción de personas alcancen edades avanzadas.⁵

Cuba cuenta hoy con un 18,3 % de su población envejecida y el aumento de la esperanza de vida geriátrica ha posibilitado un incremento de los longevos y según los últimos datos hay cerca de 3865 centenarios en toda la isla.⁶

Actualmente en la provincia de Pinar de Río hay 502 084 personas mayores de 60 años.⁷ La población de nuestro país está en un envejecimiento progresivo, constituyendo uno de los principales problemas demográficos de Cuba, además, el tema ha suscitado un gran interés en la comunidad científica y todas las personas en general lo que ha llevado a innumerables estudios para su explicación e incluso para su reversión, esto ha motivado la realización del presente trabajo.⁶

Objetivo general

Describir las teorías más acertadas acerca de las causas del envejecimiento humano.

Desarrollo

Hoy día siguen existiendo numerosas incógnitas sobre las causas de los cambios fisiológicos progresivos que causan el envejecimiento. Cada teoría refleja una parte de la realidad. El envejecimiento representa un acontecimiento multidimensional donde varios mecanismos intervienen en la evolución irreversible de los órganos. El envejecimiento forma parte de una evolución continua durante el desarrollo humano, que sigue rigurosamente a la embriogénesis, la pubertad y la madurez. A lo largo de este proceso, los órganos se desarrollan siguiendo un horario preciso. La célula estaría programada genéticamente; en cambio, la esperanza de vida está comprometida por la alteración genética o adquirida debido a un mal funcionamiento o por alteraciones de la célula. ²

Teorías del envejecimiento

Las células de todos los seres vivos envejecen desde el mismo momento en que son producidas, aunque con un ritmo y unas características distintas para cada especie y para cada individuo de la misma especie. El proceso es complejo e involucra distintos tipos de células, interacciones celulares y factores internos y externos al organismo. Algunos autores proponen unir las todas bajo el lema "la célula está programada para vivir y también para morir". ⁴

Teoría genética

Existen factores genéticos que influyen en la duración de la vida. En el reino animal, en *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* o el ratón, la mutación de algunos genes es responsable del alargamiento de la vida. ⁵

En el ser humano, algunas afecciones raras se caracterizan por un envejecimiento acelerado. El más frecuente es el síndrome de Down, asociado a la trisomía del cromosoma 21. En esta enfermedad, además de las anomalías a menudo diagnosticadas en el nacimiento, los pacientes presentan un envejecimiento precoz de muchos tejidos, principalmente cerebrales y cardiovasculares, y la esperanza de vida es menor. El síndrome de Werner, enfermedad autosómica recesiva, se caracteriza por un envejecimiento precoz con, principalmente, aparición prematura de arteriosclerosis, catarata, osteoporosis, cánceres y envejecimiento de las faneras y de la piel. El gen responsable de este síndrome controla la replicación, la duplicación y la reparación del material genético. ⁸

Es una familia de las deacetilasas y las ribosiltransferasas dependientes de los NAD intracelulares, implicadas en varios procesos celulares asociados con el envejecimiento incluyendo: la apoptosis, la inflamación y la biogénesis mitocondrial. Algunas de sus funciones son: 1) La protección contra la calcificación arterial inducida por fosfato. 2) La regulación de proteínas importantes para la regulación de la función mitocondrial. 3) La potenciación de sistema de defensa antioxidante. ⁷

Factores de transcripción

Basado en investigaciones realizadas en organismos modelos nuevos resultados que extienden nuestra comprensión sobre el envejecimiento humano se han presentado. El Dr. Stuart Kim (Universidad de Stanford, USA) ha realizado estudios sobre el envejecimiento en riñones humanos y en *C. elegans*. Presentó resultados que muestran que los niveles de expresión de ciertos factores de transcripción varían con la edad. Esto conduce a una cascada de cambios en la expresión de ciertos genes en los diferentes órganos lo que resulta en disfunción y falla fisiológica. A través de la manipulación de los factores de transcripción relacionados con la edad su equipo fue capaz de reprogramar células de su estado envejecido a uno más joven lo que resultó en una mejora sustancial de su funcionamiento.⁹

Telómeros

La mayoría de las células están programadas para reproducirse un número fijo de veces (40 a 60 veces) y luego entran un período en el cual no pueden volver a multiplicarse y que inevitablemente las lleva a la muerte. El momento en el cual la célula ingresa a este estado depende del número de divisiones celulares, más precisamente de la longitud de los telómeros (del griego *té·los*, final, y *mé·ros*, parte).⁴

Cuando la célula se divide se copian todos sus cromosomas, de modo que cada célula hija recibe una copia idéntica de todos los cromosomas. En cada ronda de replicación el ADN telomérico pierde un centenar de bases debido a la imposibilidad de la ADN polimerasa de concluir por completo el proceso de copia. De este modo, los telómeros terminan limitando la cantidad de veces que una célula se puede dividir, ya que la proliferación celular se frena cuando la longitud de los telómeros alcanza un valor crítico que puede llevar a la muerte de las células y, consecuentemente, a la degeneración tisular relacionada con el envejecimiento.

10

Telomerasa

La expresión de la enzima telomerasa y la longitud de los telómeros varían considerablemente con la edad y con el tipo celular, lo que ha justificado su utilización como biomarcadores que permitan evaluar la historia y el potencial replicativo en tejidos y en grupos etáreos diferentes. Así, en la mayoría de éstos, ha sido posible identificar un patrón aproximado de dinámica telomérica y de expresión de telomerasa.⁶ Al respecto, es interesante resaltar que en la génesis de ciertas entidades como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad coronaria y el cáncer, entre otras, juega un papel clave la diferencia entre la edad biológica (predicha con base en la longitud telomérica) y la edad cronológica. Por otra parte, la expresión de la telomerasa se ha asociado mediante sólida evidencia, con la oncogénesis y con la inmortalización celular, razones poderosas que han servido para proponerla no sólo como elemento diagnóstico sino además como blanco terapéutico en el tratamiento del cáncer.¹¹

En las células normales, el acortamiento que sufren los telómeros durante la división celular constituye un mecanismo supresor tumoral que «obliga» a que las células salgan del ciclo celular y entren en un estado irreversible de senescencia, donde cesan de dividirse y finalmente mueren. La senescencia no es sólo un estado de detención del crecimiento celular: también

implica cambios en la expresión de ciertos genes y torna las células resistentes a la apoptosis. Esto explica por qué las células senescentes pueden acumularse en los tejidos y contribuir así tanto al proceso de envejecimiento, como a la génesis de las enfermedades asociadas ⁵

Estrés oxidativo

Sobre el modelo del acortamiento de los telómeros surge el modelo del estrés oxidativo que postula que las mutaciones y los daños acumulados con los años se relacionan con el aumento del daño celular producido por exposición a radicales libres. ⁴

La organización compleja de los organismos vivos requiere de energía para poder mantener sus actividades vitales, esta energía la obtienen muchos organismos de la respiración aerobia que ocurre en las mitocondrias, debido a que es la forma de metabolización que produce mayor rendimiento energético. No obstante, y por esta razón, los seres vivos que consumen oxígeno en su metabolismo están expuestos de forma permanente a la presencia de subproductos tóxicos (radicales libres, peróxido de hidrógeno, etc.) de dicho elemento conocidas genéricamente como “especies reactivas del Oxígeno”, RLO (Radicales Libres del Oxígeno) y RLN (Radicales Libres del Nitrógeno). Hay que hacer constar el hecho de que bajo la denominación de RLO y RLN se incluyen no solo radicales libres, sino también otros derivados no radicales pero que tienen alta reactividad como agentes de oxidación-reducción, tales como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) o el peroxinitrito (OONO⁻).¹

El incremento del estrés oxidativo puede resultar de un aumento en la producción de precursores de radicales de oxígeno reactivos, de un aumento de las especies reactivas del oxígeno (EROs), de un incremento de las catálisis prooxidantes, de una reducción de los sistemas antioxidantes o de una combinación de todos ellos.

Las especies reactivas de oxígeno presentan una alta reactividad tanto que son capaces de reaccionar con una amplia gama de estructuras celulares.¹¹ Se conoce que sus blancos fundamentales son los ácidos grasos insaturados de las membranas fosfolipídicas, proteínas y ácidos nucleicos. Estas especies, altamente reactivas, una vez formadas dan lugar a una serie de reacciones en cadena (peroxidación lipídica, glicosilación) que pueden dañar todas las moléculas de importancia biológica ya sea por una alteración directa de la estructura y función,

por la aceleración de la proteólisis endógena selectiva o por el incremento de la función enzimática. ¹²

Hoy en día son numerosos los argumentos a favor de esta teoría, entre ellos:

A) Se ha podido comprobar como el aumento de la expresión de genes que codifican para enzimas que neutralizan RLO prolongan la vida media en invertebrados.

B) La longevidad de diferentes especies de mamíferos guarda una relación inversa con la tasa metabólica y por consiguiente con la producción de RLO en sus mitocondrias.

C) La evidencia de que la restricción calórica retrasa el envejecimiento pudiera estar relacionada con la hipótesis del papel de RLO en el envejecimiento, ya que los animales sometidos a tal práctica tienen un menor nivel de RLO en sus células y tejidos ¹

La teoría genética y la de los radicales libres no son excluyentes entre sí, de hecho ambas explican desde distintos enfoques las causas del daño que sufren las células.⁹

Los Antioxidantes

Un antioxidante puede ser definido, en el sentido más amplio de la palabra, como cualquier molécula capaz de prevenir o retardar la oxidación (pérdida de uno o más electrones) de otras moléculas, generalmente sustratos biológicos como lípidos, proteínas ó ácidos nucleicos. La oxidación de tales sustratos podrá ser iniciada por dos tipos de especies reactivas: los radicales libres, y aquellas especies que sin ser radicales libres, son suficientemente reactivas para inducir la oxidación de sustratos como los mencionados.²⁴ Algunas sustancias antioxidantes son el beta carotenos, la luteína, el licopeno, el selenio, la vitamina A, la vitamina C y la Vitamina E.¹³

El eje neuroendocrino

Tiene un papel fundamental en el proceso de envejecimiento. Constantemente

llegan a las células estímulos para inducir o inhibir la producción de proteínas, estimular la división celular o regular una función fisiológica específica. Los mensajes son enviados a través de los mejores mensajeros intercelulares, las hormonas, fundamentalmente estrógenos, melatonina y hormona de crecimiento.¹⁴

En las ratas de laboratorio es posible inducir "rejuvenecimiento" mediante apolipoproteínas (Apo) E-3 y E-4, cuya producción es estimulada por los estrógenos. Los estrógenos inducen la producción de proteínas en los astrocitos e intervienen en el funcionamiento de las neuronas que forman parte del eje neuroendocrino. Esta respuesta de estas neuronas a los estrógenos se iría perdiendo con la edad.¹⁵

La melatonina posee un gran capacidad para regular los trastornos del sueño y un potente poder antioxidante por lo cual es muy útil como producto sedante y anti envejecimiento; de ahí su conocimiento popular como "hormona de la juventud" u "hormona de la oscuridad". Los experimentos con cultivos celulares y animales sugieren que la melatonina puede tener efectos beneficiosos sobre el envejecimiento y enfermedades asociadas al mismo.¹⁶

El envejecimiento causa un nivel más bajo de hormona de crecimiento, lo que a su vez conlleva un declive constante en masa muscular, fuerza y capacidad de ejercicio. El investigador George R. Merriam, del Sistema de Atención de la Salud de la Universidad de Washington y sus colegas, estudiaron el efecto de la capromorelina, estimulante de la hormona de crecimiento, en 395 hombres y mujeres entre los 65 y 84 años de edad. Comparada contra placebo, la capromorelina, en cualquier dosis, causó un aumento en la producción de hormona del crecimiento. Clínicamente el efecto se manifestó como un aumento de la masa corporal, una mejora en la prueba de caminar alternando los pies y una mejor capacidad para subir escaleras. A los seis meses se notó mejora en la caminata

y al subir escaleras.⁴

Estudios encaminados a revertir los efectos del envejecimiento

Un equipo de investigadores franceses ha descubierto "un poderoso gen de la longevidad" en ciertos gusanos, que podría ayudar a los seres humanos a luchar contra enfermedades ligadas a la vejez como el cáncer, la osteoporosis o los procesos neurodegenerativos. Se trata del *nhr-80*, un "gen maestro" que poseen cierto tipo de gusanos y que transmite información a otros muchos genes a los que tutela. La sobreexpresión del mismo en gusanos del tipo *Caenorhabditis elegans* de laboratorio alarga su vida hasta un 150% más que la de los especímenes salvajes.

El *nhr-80*, cuya versión en el ser humano es el *nhs-4*, se activa gracias a una hormona que aún no se ha descubierto y que los científicos intentan identificar. Una vez localizada esa misteriosa hormona, será más fácil para los expertos operar sobre ella e intentar alargar la longevidad de los organismos, incluidos los de los seres humanos.¹⁶

Un equipo internacional liderado por el investigador español Juan Carlos Izpisúa, profesor del Laboratorio de Expresión Génica del Instituto Salk y catedrático extraordinario de Biología del Desarrollo de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), ha publicado cómo lograron revertir el envejecimiento en ratones con progeria, una enfermedad que provoca envejecimiento prematuro. Además, aplicaron el mismo sistema para reducir los efectos de la edad en los órganos de ratones sanos. En ambos casos, tuvieron éxito. En los ratones con progeria se prolongó su vida un 30%. En el caso de los sanos, mejoraron problemas asociados a la edad como los cardiovasculares y se observó cómo mejoraba la cicatrización de algunas heridas.¹⁷

Aunque la idea del rejuvenecimiento celular parece atractiva, pudiera ocurrir que el proceso que funcionara para células en el laboratorio no sirviera para rejuvenecer un organismo completo. Por una parte, mientras que en el desarrollo embrionario es fundamental una rápida división celular, en organismos adultos este crecimiento es una de las características del desarrollo de un cáncer. Por otra parte, el hecho de tener un gran número de células que vuelvan a un estado embrionario en un organismo adulto podría producir un fallo orgánico que, finalmente, condujera a la muerte. Por este motivo, el equipo dirigido por el Dr. Izpisua se preguntó qué ocurriría si se indujeran los factores de Yamanaka durante un periodo de tiempo más corto que el usado para convertir una célula adulta en iPSC.¹⁸

Otros estudios fueron realizados por el equipo de científicos dirigido por el Dr. Johnny Huard y la Dr. Laura Niedernhofer en la Universidad de Pittsburgh School of Medicine donde el rápido envejecimiento de la progeria se previno con el tratamiento de células madre joven.³² Una célula madre (CM) es capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, no sólo morfológicamente sino también de forma funcional.¹³ Los estudios sugieren un potencial terapéutico de las células madre jóvenes para fijar declive relacionado con el envejecimiento, así como mejorar la salud y extender la vida útil. Los animales fueron inyectados con células progenitoras de células madre similares obtenidos a partir de animales jóvenes sanos. El tratamiento con células madre jóvenes impidió enfermedades de envejecimiento asociada y muerte temprana. Los animales tratados mejoraron su salud y extender su vida útil; vivían dos a tres veces más de lo esperado. Por el contrario, los animales no tratados se enfermaron y murieron antes de tiempo.¹⁵

Los estudios realizados por el equipo del Dr. Huard y el Dr. Niedernhofer mostraron que los ratones con progeria eran más sanos y viven más tiempo después de recibir una inyección de células madre a partir de animales jóvenes sanos. Estos sugieren que la pérdida de la función de células madre causó los cambios asociados con el proceso de envejecimiento.¹²

Según un nuevo estudio realizado sobre ratones del Departamento de Fisiología del Laboratorio de envejecimiento de la Universidad de Colorado, publicado en la *Journal of Physiology*, intenta demostrar que la presencia de un antioxidante denominado MitoQ, que se dirige a las mitocondrias, puede ser capaz de revertir algunos de los efectos negativos del envejecimiento en las arterias, lo que reduce el riesgo de enfermedades del corazón. Los investigadores creen que MitoQ afecta el endotelio, una capa delgada de células que recubre los vasos sanguíneos.⁴

Un equipo de la Universidad de Stanford ha descrito en la revista *FASEB Journal* una técnica que, aseguran, es mucho más eficaz y segura que las anteriores dirigida al alargamiento de los telómeros con lo que en principio si los telómeros no se acortaran, o lográramos alargarlos, nuestro envejecimiento biológico se detendría. La doctora Helen Blau, autora principal del estudio explica que han logrado alargar los telómeros en 1.000 nucleótidos en sólo un par de días, lo que supone un rejuvenecimiento de más de una década.

Los investigadores han comprobado que bastan tres aplicaciones del RNA modificado para incrementar la longitud de los telómeros en cultivos de células humanas de músculo y piel.¹⁵

Investigadores de la Universidad de Harvard han logrado elaborar un compuesto de células para revertir el efecto del envejecimiento. Los científicos han logrado identificar una nueva causa del envejecimiento que prevalece especialmente en los músculos, entre ellos el corazón. Esta nueva causa se centra en la comunicación entre los cromosomas del ADN del núcleo celular y los de las mitocondrias, que son las que brindan la energía necesaria para la actividad celular. A medida que realizaban las investigaciones, el equipo descubrió que cuando a los ratones se les administraba Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) por una semana, el tejido de un ratón de 2 años mutaba a un tejido de uno de 6 meses. Esta transformación en años humanos supondría un paso del tejido de una persona de 60 años a una de 20.¹⁶

Científicos pertenecientes a la división de Biología del Envejecimiento del Instituto Nacional de Envejecimiento (NIA) de Estados Unidos han utilizado una droga conocida como rapamicina, que hoy se usa para evitar el rechazo del órgano en pacientes con trasplante y parece detener el envejecimiento y el daño que dicho proceso provoca en las células.

La rapamicina fue suministrada a ratones que desarrollan una variedad de enfermedades crónicas, el tratamiento hizo más lenta la aparición de esos males. Se ha visto que los ratones centenarios a los que se les ha dado esta droga son más activos que los del grupo control, lo cual indica que en principio los volvería más jóvenes. La rapamicina interrumpe la función de un gen, el mTOR, presente tanto en ratones como en seres humanos, que actúa como un semáforo que le indica a las células cómo tomar y usar la energía.

Se realizó un experimento con un grupo de mayores de 65 años a los que se les dio rapamicina por seis semanas y luego se les administró la vacuna de influenza. Los científicos vieron que se mejoró la respuesta a la influenza, lo que indica el efecto positivo de la droga.¹⁷

Los estudios que se encuentran enfocados en la reprogramación celular y en alargamiento de los telómeros resultan los más prometedores ya que si la célula mantiene la longitud de sus telómeros después de cada división y se controlan las mismas a través de la reprogramación celular de tal forma que inhiba la aparición de cáncer entonces mantendría su maquinaria que la protege contra los radicales libres y no sufriría daño, por tanto, no envejecería.

Conclusiones

Las teorías del envejecimiento no son excluyentes entre sí, de hecho explican su origen multicausal y solo con un enfoque integrador de las mismas se obtiene una mejor comprensión del proceso de envejecimiento. Al llegar a un número de divisiones determinadas la célula cesa de multiplicarse y se vuelve vulnerable al ataque de los radicales libres lo que daña las estructuras celulares progresivamente (envejecen) hasta su muerte. La mayoría de los estudios están enfocados en las bases genéticas, han mostrado resultados muy alentadores pero el hecho de lograr revertir completamente el envejecimiento del ser humano permanece aún lejos de la realidad.

Referencias bibliográficas

1. El envejecimiento como fenómeno biológico y su Teoría [Internet] 2017 dic 22 [citado 2021 Ene 27] Disponible <http://www.glutation.com.mx/glutation/el-envejecimiento-como-fenomeno-biologico-y-su-teoria/>
2. de Jaeger C. Physiologie du vieillissement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation [Internet] 2011[citado 2017 Ene 24], 26-007-D-10,.Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/journal/12932965/32/3>
3. Allevato M. y Gaviria J. ENVEJECIMIENTO.Act Terap Dermatol [Internet] 2018;[citado 2021 ene 27] 31: 154 Disponible en http://www.atdermae.com/pdfs/atd_31_03_02.pdf
4. Chuaire Lilian. Telómeros y Telomerasa: Breve recuento de una historia iniciada por Hermann Müller y Bárbara McClintock. Colomb. Med. [Internet]. 2016 Dec [cited 2021 Feb 06] ; 37(4): 332-335. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342006000400014&lng=en.
5. Naranjo Hernández Ydalsys, Figueroa Linares Marlene, Cañizares Marín Rolando. Envejecimiento poblacional en Cuba. Gac Méd Espirit [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Ene 27] ; 17(3): 223-233. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212015000300025&lng=es.

6. Artan, M., Hwang, A. B., Lee, S. V., & Nam, H. G. Meeting Report: International Symposium on the Genetics of Aging and Life History II. Aging[Internet] 2015 .[citado 2021 Feb 21] 7(6), 362–369. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4505163/>
7. Mengual Gómez Diego L., Armando Romina G., Farina Hernán G., Gómez Daniel E.. Telomerasa y telómero: su estructura y dinámica en salud y enfermedad. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2019 Feb [citado 2021 Feb 09] ; 74(1): 69-76. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000100017&lng=es.
8. Zorrilla García Adonis E.. El envejecimiento y el estrés oxidativo. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2012 Sep [citado 2021 Feb 06] ; 21(3): 178-185. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000300006&lng=es.
9. Portalantioxidantes.com [Internet] Chile: Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.2019[citado 2021 feb 15] ANTIOXIDANTES: DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y CONCEPTOS GENERALES;[aprox. 6 pantallas].Disponible en <http://www.portalantioxidantes.com/antioxidantes/>
10. Definición de Antioxidante[Internet] 2015 [citado 2017 feb 15] Disponible en <http://conceptodefinicion.de/antioxidante/>
11. Mediavilla Daniel. Un grupo de investigadores revierte el envejecimiento en ratones. El País[Internet] 2016 Dic[citado 2021 Ene 27] Disponible en: http://elpais.com/elpais/2016/12/15/ciencia/1481817633_464624.html
12. Científicos dirigidos por el doctor Izpissua revierten los signos del envejecimiento[Internet] 2016 Dic[citado 2021 Ene 27] Disponible en:<http://www.ucam.edu/noticias/cientificos-dirigidos-por-el-doctor-izpissua-consiguen-revertir-los-signos-del-envejecimiento>
13. Alargan la vida de ratones gracias a la reprogramación celular. Scientific American[Internet]2021[citado 2021 Feb 15] Disponible en <https://www.scientificamerican.com/espanol/noticias/alargan-la-vida-de-ratones-gracias-a-la-reprogramacion-celular>
14. Envejecimiento reversión? Tratamiento con células madre joven invirtió un rápido envejecimiento, programas de estudio[Internet] 2018 Jun[citado 2021 Ene 25] Disponible en: <http://www.ayalogic.com/envejecimiento-reversion-tratamiento-con-celulas-madre-joven-invirtio-un-rapido-envejecimiento-programas-de-estudio/>
15. Mata-Miranda Maribel, Vázquez-Zapién Gustavo J, Sánchez-Monroy Virginia. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Perinatol. Reprod. Hum. [revista en la Internet]. 2019 Ene [citado 2021 Feb 06] ; 27(3): 194-199. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372013000300009&lng=es.

16. Rodríguez Graña Tania, Peña González Marisol, Gómez Trujillo Niurka, Santisteban Lozano Yalina, Hernández Tamayo Madelaine. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. ccm [Internet]. 2019 Dic [citado 2021 Feb 01] ; 19(4): 690-705. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000400009&lng=es.
17. Ayuso Miguel. Alma, Corazón, Vida [Internet]. España:TITANIA COMPAÑÍA EDITORIAL, S.L. 2016.[actualizado 6 feb 2016,citado 2021 feb 15] ¿Adiós vejez? Descubren un método seguro para rejuvenecer nuestro ADN;[aprox. 4 pantallas].Disponible en http://www.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/2015-02-05/adios-vejez-descubren-un-metodo-seguro-para-rejuvenecer-nuestro-adn_672787/
18. La cura del envejecimiento, Semana, Vida Moderna[Internet]mar 21 2020[citado 2021 feb 15] Disponible en <http://www.semana.com/vida-moderna/articulo/la-cura-del-envejecimiento/421880-3>