



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES ZARAGOZA**

*“INSOMNIO Y SU RELACIÓN CON EL ESTRÉS
OXIDATIVO EN UNA POBLACIÓN DE ADULTOS
MAYORES DE LA CIUDAD DE MÉXICO”*

TESIS

Para obtener el título de
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

VERONICA DOMINGUEZ CASTILLO

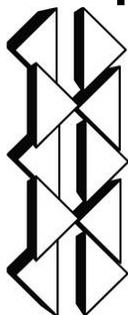
DIRECTORA DE TESIS

DRA. RAQUEL RETANA UGALDE

ASESORAS

DRA. MIRNA RUIZ RAMOS DRA.

ELSA CORREA MUÑOZ



CD. MX. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

	1
RESUMEN	9
ABSTRACT	11
I. INTRODUCCIÓN	13
II. MARCO TEÓRICO	15
III.1. Envejecimiento	15
III.1.1. Prevalencia del envejecimiento en la ciudad de México	16
III.2. Estrés oxidativo y envejecimiento	16
11.2.1 Teorías del envejecimiento	16
11.2.2 Teoría de radicales libres	18
III.2.2. Especies reactivas de oxígeno	19
III.2.3. Estrés oxidativo	20
III.2.4. Daño a las biomoléculas por estrés oxidativo	21
III.2.5. Sistemas antioxidantes	23
III.3. Patologías asociadas al estrés oxidativo en la vejez	25
III.4. Funciones del sueño y estrés oxidativo	26
III.5. Estrés oxidativo a nivel cerebral en la privación de sueño.	28
III.6. Insomnio en la vejez	30
III.6.1 Clasificación	30
III.7. Prevalencia de insomnio en los adultos mayores	30
III.8. Factores de riesgo de insomnio en la vejez	31
III.8.1. Alteraciones en las etapas del sueño	31
III.8.4. Medicamentos	33
III.8.5. Comportamiento social	33
III.9. Consecuencias del insomnio en los adultos mayores	34
III.10. Antecedentes	35
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
IV. HIPÓTESIS	39
V. OBJETIVOS	39
VI.1. Objetivo general	39

Verónica Dominguez Castillo

VI.2. Objetivos específicos	39
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	39
VII.1. Diseño de estudio	39
VII.2. Universo de estudio	40
VII.3. Criterios de inclusión	40
VII.4. Criterios de exclusión	40
VII.5. Variables	40
VII.5.1. Independiente	40
VII.5.2. Dependiente	41
VII.6. Valoración de insomnio	42
VII. 7. Medición de estrés oxidativo.	43
VII.7.1. Lipoperóxidos (LPO)	43
VII.7.2 Superóxido dismutasa (SOD)	44
VII.7.3 Glutation peroxidasa	45
VII.7.4. Capacidad antioxidante total (CAT)	46
VII.8. Análisis estadístico	46
VIII. RESULTADOS	47
IX.DISCUSION	50
XI. REFERENCIAS	56

AGRADECIMIENTOS

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM IN308620 “Efectividad de un programa cognitivo-conductual sobre el insomnio, estrés oxidativo, depresión, autoestima y calidad de vida en una población de adultos mayores”.

A la Doctora Mirna Ruiz Ramos por darme la oportunidad de participar en el proyecto, por todo el conocimiento que me brindo, la paciencia y su excelente asesoría.

A la Doctora Raquel Retana Ugalde, por apoyarme en el desarrollo de esta tesis, por su sencilla manera de explicarme y por la atención que me brindo en el desarrollo de este proyecto.

A la Maestra Isabel que siempre me brindo su apoyo, conocimiento y experiencia para enseñarme las técnicas y manejo de equipos del laboratorio.

Al Doctor Víctor Manuel Mendoza Núñez por aceptarme en su equipo de trabajo y permitirme realizar mi proyecto de tesis en la Unidad de Investigación en Gerontología de la UMIEZ.

A mis compañeros de tesis que siempre pusieron un gran empeño en las actividades del laboratorio, por el gran equipo que formamos y por hacer el trabajo muy ameno.

A mis sinodales que me brindaron su tiempo para poder leer y corregir acertadamente mi tesis de licenciatura.

Verónica Dominguez Castillo

DEDICATORIAS

A Dios por darme la fuerza, salud y motivaciones para estudiar esta maravillosa carrera y poder culminarla con la realización de este trabajo.

A mi Mamá, porque no hubo día en el que no sintiera su apoyo incondicional, su confianza y su cariño. Por haberme dado motivación en los momentos difíciles de la carrera, porque siempre has estado para mí en cualquier circunstancia, por ser la mejor mamá.

A mis hermanos Lupita y Lalo, que siempre me han motivado a seguir echándole ganas, sobre todo en los momentos complicados.

A mis amigos que me acompañaron a lo largo de la carrera, que hicieron de este camino una etapa divertida y llena de buenas experiencias, sobre todo a Diana, Jocelyn, Alma y Susana.

A todos mis profesores. Gracias por las enseñanzas, por compartirme su valioso conocimiento, por la paciencia y sobre todo por hacerme ver cada día lo interesante y maravillosa que es la carrera de QFB.

Verónica Dominguez Castillo

INDICE DE FIGURAS

Figura III. 1. Efectos del envejecimiento a varios niveles de organización biológica. Tomado de Miquel J (2006) ²⁰⁰³

Figura III. 2. Generación de especies reactivas de oxígeno por la cadena de transporte de electrones en la mitocondria. Tomado de Revilla E. (2021)¹⁵

Figura III. 3. Efectos en la estructura de la membrana celular por la peroxidación lipídica. Tomado de Céspedes-Miranda E (2005) ¹⁸

Figura III. 4. Daño oxidativo al ADN. Tomado de Valvuen D.(2020) ²²

Figura III. 5. Sistemas antioxidantes enzimáticos y reacciones que catalizan. Tomado de Romer C.(2002) ²⁷

Figura III. 6. Enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Tomado de Barbosa K. (2008) ³⁰

Figura III. 7. Posibles vías involucradas en la restauración cerebral durante el sueño. Tomado de Acosta-Peña E. (2009)³⁵

Figura III. 8. Efectos estrés oxidativo a nivel neuronal. Tomado de Castelli V. (2019) ³⁹

INDICE DE CUADROS

Cuadro III. 1. Teorías del envejecimiento.

Cuadro III. 2. Estudios que asocian insomnio con estrés oxidativo.

Cuadro VII. 3. Operacionalización de variables.

Cuadro VII. 4. Curva estándar de MDA.

Cuadro VII. 5. Valores promedio de los marcadores de estrés oxidativo en adultos mayores con y sin insomnio.

ABREVIATURAS

LPO: Lipoperóxidos.

CAT: Capacidad Antioxidante Total

SOD: Superóxido Dismutasa

GPx: Glutación Peroxidasa

DE: Desviación Estándar

NADPH: Nicotinamida Adenina

Dinucleotido Fosfato

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ATP: Adenosin Trifosfato

ADP: Adenosin Difosfato

ERO: Especies Reactivas de Oxigeno

NMOR: Sueño de movimientos oculares
no rápidos

MOR: Sueño de movimientos oculares
rápidos

MDA: Malondialdehido

GSH: Glutación reducido

GSSG: Glutación oxidado

TBA: Ácido tiobarbitúrico

BHT: ButirilHidroxitolueno

EDTA: Acido Etilendiaminotetraacetico

LDL: Lipo proteínas de baja densidad

DM: Diabetes Mellitus

HTA: Hipertensión arterial

RESUMEN

Introducción: Dentro de los trastornos de sueño, uno de los que se presenta con mayor frecuencia en la vejez es el insomnio. El no tener un sueño reparador genera en el adulto mayor síntomas cognitivos y físicos que repercuten en su calidad de vida. Se ha propuesto que la falta de sueño modifica el estrés oxidativo, el cual es un desbalance de especies pro oxidantes y antioxidantes en el organismo, por lo que en esta investigación se evaluó la asociación de biomarcadores de estrés oxidativo con el insomnio para encontrar una correlación entre ambos parámetros.

Metodología: Se determinó la asociación del insomnio y los marcadores de estrés oxidativo en una población de adultos mayores. Se llevó a cabo un estudio analítico con una muestra de 107 adultos mayores de la Ciudad de México, previa firma de consentimiento informado se aplicó a través de interrogatorio directo la Escala de Atenas para Insomnio, por lo que se formaron dos grupos; 44 presentaron insomnio y 63 no lo presentaron. A todos los participantes se les determinaron marcadores de estrés oxidativo: lipoperóxidos (LPO), y capacidad antioxidante total sérica (CAT) por métodos colorimétricos, así como la actividad de las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) (Randox laboratorios Ltd®). Los datos fueron analizados a través de estadística descriptiva frecuencias y porcentajes, valores promedio y desviación estándar (DE), como prueba de comparación se empleó t Student con un nivel de confianza del 95%, utilizando el paquete estadístico SPSS V.15.0.

Resultados: Se obtuvo una diferencia significativamente mayor en los niveles de LPO, en pacientes con insomnio ($0.44 \pm 0.7 \mu\text{mol/L}$) sin insomnio ($0.28 \pm 0.03 \mu\text{mol/L}$) con un valor de $p=0.03$. Con respecto a los marcadores antioxidantes SOD ($181 \pm 9.9 \text{ U/L}$ vs $184 \pm 33.6 \text{ U/L}$), GPx ($10467 \pm 4373 \text{ U/L}$ vs $9933 \pm 4973 \text{ U/L}$) y capacidad antioxidante total ($1.05 \pm 0.26 \text{ mmol/L}$ vs $1.09 \pm 0.24 \text{ mmol/L}$) no se observaron modificaciones entre los

pacientes con y sin insomnio, por lo que probablemente no hay una respuesta antioxidante que compense el daño oxidativo.

Conclusión: Los hallazgos sugieren que el insomnio se asocia con un aumento de estrés oxidativo en los adultos mayores que padecen insomnio.

ABSTRACT

Introduction: Within sleep disorders, one of the most frequent in old age is insomnia. Not having a restful sleep generates cognitive and physical symptoms in the elderly that affect their quality of life. It has been proposed that lack of sleep modifies oxidative stress, which is an imbalance of pro-oxidant and antioxidant species in the body, so in this research the association of oxidative stress biomarkers with insomnia will be evaluated to find a correlation between both parameters.

Methodology: The association between insomnia and oxidative stress markers was determined in a population of older adults. An analytical study was carried out with a sample of 107 older adults from Mexico City, after signing informed consent, the Athens Scale for Insomnia was applied through direct questioning, for which two groups were formed; 44 presented insomnia and 63 did not present it. All participants were determined markers of oxidative stress: lipoperoxides (LPO), and serum total antioxidant capacity (TAC) by colorimetric methods, as well as the activity of the enzymes superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) (Randox laboratories Ltd®). The data was analyzed through descriptive statistics, frequencies and percentages, mean values and standard deviation (SD). Student's t-test and X² were used as comparison tests with a confidence level of 95%, using the statistical package SPSS V.15.0.

Results: A significantly greater difference in LPO levels was obtained in patients with insomnia (0.44 ± 0.7 $\mu\text{mol/L}$) and without insomnia (0.28 ± 0.03 $\mu\text{mol/L}$) with a value of $p=0.03$. Regarding the antioxidant markers SOD (181 ± 9.9 U/L vs 184 ± 33.6 U/L), GPx (10467 ± 4373 U/L vs 9933 ± 4973 U/L) and total antioxidant capacity (1.05 ± 0.26 mmol/L vs 1.09 ± 0.24 mmol/L) no changes were observed between patients with and without insomnia, so there is probably no response that compensates for oxidative damage.

Conclusion: The findings suggest that insomnia is associated with increased oxidative stress in older adults with insomnia.

I. INTRODUCCIÓN

El dormir contribuye al descanso y a la reparación del organismo, esto es posible cuando se duerme las horas necesarias y existe una buena calidad de sueño. En la vejez la cantidad y la calidad del sueño pueden verse alterada por causas específicas de la edad, condiciones como enfermedades o fármacos que favorecen que el insomnio se presente con mayor frecuencia en el adulto mayor.

En el insomnio al no tener un completo descanso, el organismo no puede llevar a cabo el restablecimiento de los tejidos corporales y del tejido cerebral, ya que en el sueño el cuerpo incrementa la producción de sustancias que permiten la reparación celular y contrarresta su oxidación provocada por el estrés oxidativo, esto es lo que origina la sensación de descanso y reparación tras el dormir.

De esta manera, se ha reportado en diversos estudios que las tasas metabólicas del cerebro exigen períodos de sueño adecuados, para así contrarrestar la lesión celular causada por los radicales libres y de esta manera facilitar la síntesis de las moléculas que protegen las neuronas frente al estrés oxidativo, por lo que existe un aumento en la síntesis de macromoléculas, como los ácidos nucleicos y las proteínas durante el sueño.

En el insomnio, existe un cambio en el tiempo y la profundidad del sueño. Esto provoca en el anciano una alteración en el estado de ánimo, una disminución en la atención, energía y concentración, así como un aumento en la sensación de fatiga, cansancio y malestar. También se ve afectado su rendimiento, disminuye su motivación, afecta sus relaciones sociales y son más propensas a sufrir accidentes, incluso pueden desarrollar síntomas físicos como dolor de cabeza y tensión muscular.

Los adultos mayores son una población más propensa a padecer numerosas condiciones de salud, incluyendo hipertensión, resistencia a la insulina y problemas cardiovasculares,

en las que el estrés oxidativo se ha asociado al desarrollo de estas patologías. Son escasos los estudios que hacen referencia de cómo los trastornos del sueño modifican el estrés oxidativo, de ahí la relevancia de la presente investigación donde se determinó la relación del insomnio con el estrés oxidativo en adultos mayores.

II. MARCO TEÓRICO

III.1. Envejecimiento

Desde la perspectiva biológica, el envejecimiento se considera como la consecuencia de una gran variedad de daños celulares y moleculares acumulados a lo largo de la vida, lo que conlleva a un descenso paulatino de las capacidades mentales y físicas, a un incrementado riesgo de contraer enfermedades y, como resultado final, la muerte. Se considera que estos cambios no son uniformes ni lineales, y su relación con la edad de una persona en años está más bien vinculado a factores internos y externos.¹

En el envejecimiento existen un grupo de transformaciones fisiológicas y morfológicas que ocurren de manera gradual y paulatina, esto como resultado del efecto del tiempo en el organismo de los seres vivos, el cual es regulado por causas de naturaleza ambiental y genética. Se expone como un fenómeno natural en el que existe una acumulación de procesos degenerativos en el organismo, ocasionando de esta manera una pérdida paulatina de la función orgánica y tisular.²

<i>Nivel</i>	<i>Desorganización</i>
ADN	Pérdida, mutación o inactivación del genoma de las mitocondrias a causa de la reacción con los radicales libres de oxígeno que se forman en la cadena respiratoria de la membrana mitocondrial interna, con el resultante fallo de regeneración organular
Orgánulos subcelulares	Alteraciones de los otros orgánulos como efecto secundario de las lesiones oxidativas de las mitocondrias y consiguiente descenso de la síntesis de ATP y del ciclo metabólico de proteínas
Células	Alteraciones atróficas en las células fijas posmitóticas y otros cambios degenerativos en las células diferenciadas
Sistemas fisiológicos	Descenso del rendimiento funcional
Organismos	Disminución de la resistencia al estrés y capacidad de supervivencia incluso en un hábitat óptimo
Poblaciones	Aumento de las diferencias interindividuales

Figura III 1. Efectos del envejecimiento a varios niveles de organización biológica.

Tomado de Miquel J. (2006)³

III.1.1. Prevalencia del envejecimiento en la ciudad de México

En México se aprecia un acelerado e intenso proceso de envejecimiento en la población. Actualmente, la Ciudad de México es el lugar donde se observa más vejez de la República Mexicana, en esta entidad la población de la tercera edad alcanza el 13.36% del total de la población, y se espera que en el 2030 constituya hasta el 20 %. el envejecimiento poblacional se acompaña con el incremento de enfermedades crónicas y sus consecuencias, tales como hipertensión, diabetes, cáncer y aterosclerosis. También las alteraciones en el sueño son más prevalentes en esta edad, entre ellas la más frecuente es el insomnio.^{4,5}

III.2. Estrés oxidativo y envejecimiento

A través del tiempo, las personas comienzan un proceso de envejecimiento que trae consigo la manifestación de diversas modificaciones y cambios irreversibles que perjudican a órganos, tejidos y células. Algunas de las modificaciones más evidentes en el envejecimiento que se presentan el individuo son: descenso de la masa muscular y esquelética, aumento en la rigidez vascular y cardiaca, menor capacidad de filtración a nivel renal, mayor rigidez articular disminución de la agudeza visual, deterioro de las papilas gustativas y por tanto de la capacidad para distinguir sabores.^{6,7}

11.2.1 Teorías del envejecimiento

El envejecimiento de los organismos ha sido explicado con diversas teorías, se consideran teorías que se complementan una a otra, por lo que no deben considerarse como excluyentes entre sí.⁸

Las teorías del envejecimiento se dividen en dos clasificaciones: la primera categoría es la de la teoría estocástica, en la que se argumenta que las modificaciones que ocurren

Verónica Dominguez Castillo

cuando un organismo empieza a envejecer se dan de manera azarosa y que van siendo acumuladas a lo largo de la vida del ser vivo. Estas teorías engloban a:

a) Error catastrófico: Esta teoría menciona que el acumulamiento de alteraciones en la síntesis de proteínas va a ocasionar afectación en el funcionamiento celular.

b) Entrecruzamiento: la senescencia se da por un entrecruzamiento entre macromoléculas celulares y las proteínas, esto ocasiona efectos que llevan a envejecer.

c) La teoría del desgaste: propone que el conjunto de daño en el organismo produce la muerte de células, órganos, tejidos.

d) Radicales libres: menciona que los radicales libres producidos de manera natural en el organismo ocasionan un desgaste en las macromoléculas que con el tiempo va afectando en su estructura y funcionalidad. ⁹

Las teorías no estocásticas son la segunda clasificación, se argumenta que el proceso del envejecimiento está programado, en esta teoría se considera la genética como principal determinante, se menciona que la edad está determinada por la genética de los seres vivos, por lo que los organismos tienen un reloj interno que determina su longevidad. ¹⁰

Cuadro III.1 Teorías del envejecimiento.

Teorías estocásticas	Teorías no estocásticas
Error catastrófico	Envejecimiento programado
Entrecruzamiento	Mortalidad extrínseca
Desgaste	Pleiotrópica antagónica.
Radicales libres	

Verónica Dominguez Castillo

11.2.2 *Teoría de radicales libres*

La teoría que habla de los radicales libres es la más aceptada, conocida y fundamentada para poder darle una explicación al envejecimiento de los organismos. Esta teoría menciona que el proceso de envejecer es una consecuencia por una deficiente protección para enfrentar el desgaste que resulta en las células, tejidos y órganos provocado por los radicales libres que ocasionan el estrés oxidativo, por lo que las pérdidas funcionales asociadas a la edad, se deben al resultado de daños inducidos por especies reactivas de oxígeno que conduce a la senescencia celular.⁷

Al pasar los años y cuando los organismos empiezan a envejecer, las consecuencias de los radicales libres producidos por el metabolismo mitocondrial dejan de ser minimizados por los sistemas que se encargan de la regulación y empiezan a acumularse, esto ocasiona que el organismo se cree un desbalance entre especies pro oxidantes y antioxidantes, lo que es nombrado como estrés oxidativo, uno de sus efectos de gran importancia es el conjunto de moléculas oxidadas que se acumula al envejecer y que va a provocar una afectación al organismo en general, desde las células que repercutirá a los sistemas tales como el endócrino, inmunológico y nervioso, afectando la relación entre esos sistemas.¹¹

Con los años se han realizado diversos estudios experimentales que fundamentan la teoría de los radicales libres como principales causantes del envejecimiento. En estas investigaciones se menciona que los organismos envejecidos presentan un mayor nivel de oxidación que los organismos que están en etapas tempranas de su vida, se ha

determinado un mayor nivel de macromoléculas oxidadas, se sugiere que el aumento de radicales libres es el responsable del alto nivel de oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. A esto se le suma a que la regulación por antioxidantes se encuentra reducida con el envejecimiento, por lo que el nivel de eficacia de estas enzimas disminuye y no contrarresta los efectos del estrés oxidativo. ¹⁰

III.2.2. Especies reactivas de oxígeno

El oxígeno tiene la característica de ser un elemento el cual tiene un doble rasgo que se contraponen uno del otro. Por un lado es parte fundamental para que los organismos lleven a cabo el proceso de respiración, y por el otro, su metabolismo representa un efecto dañino al organismo al obtener especies reactivas de oxígeno. Al metabolizarse en la mitocondria, el oxígeno produce moléculas inestables llamadas radicales libres que ocasionan un desgaste en la célula, bajo ciertas circunstancias las especies reactivas de oxígeno pueden incrementarse y por lo tanto perderse el balance con estas moléculas y las enzimas antioxidantes presentes en los organismos, provocando así estrés oxidativo.

¹²

Los radicales libres que se generan del metabolismo del oxígeno son generadas de manera habitual en el organismo, su producción se da principalmente en el metabolismo celular por la mitocondria, específicamente en la cadena de transporte de electrones para la generación de ATP. También son producidas en menor cantidad en retículo endoplásmico, y por las enzimas NADPH oxidasas y xantina oxidasa. ¹³

Estas especies reactivas provienen del oxígeno molecular, que al ser reducido genera tres especies reactivas: radical hidroxilo (OH^\cdot), anión superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). La molécula de O_2 y OH^\cdot son radicales libres, debido a que tienen un electrón desapareado dentro de su estructura, el peróxido de hidrógeno puede dar origen fácilmente a radicales libres como el OH^\cdot . ¹⁴

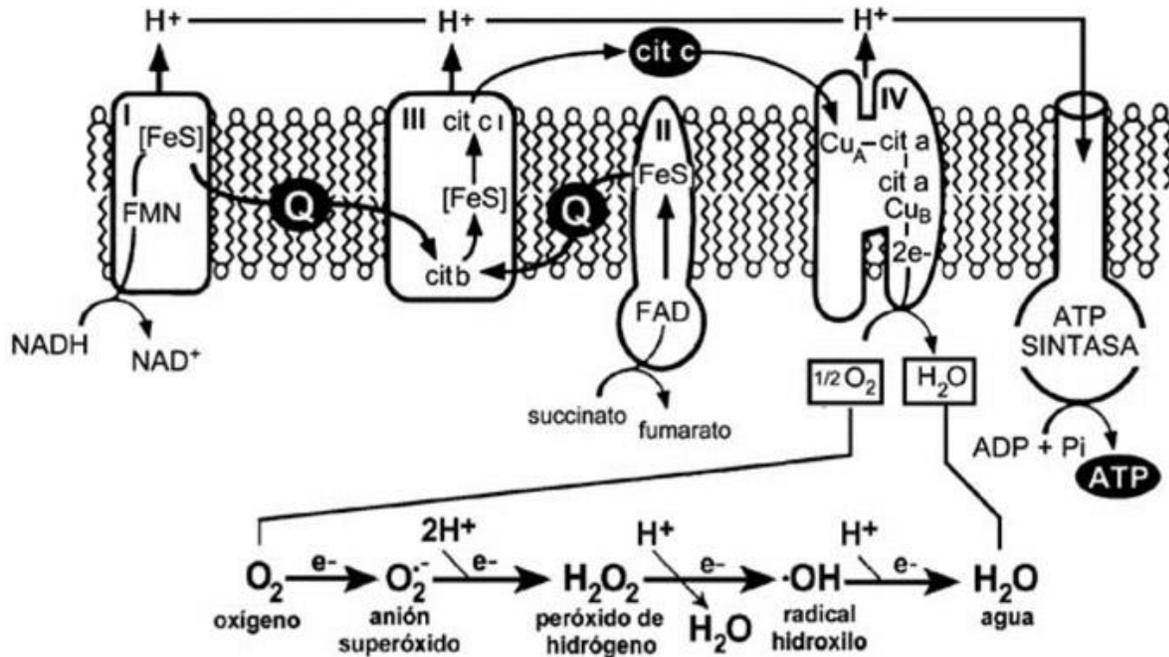


Figura III.2 Generación de especies reactivas de oxígeno por la cadena de transporte de electrones en la mitocondria. Tomado de Revilla E. (2021)¹⁵

Las ERO se obtienen de igual manera por factores externos. Estos radicales libres se forman al metabolizar algunas sustancias exógenas que después se absorben en el organismo. También puede darse por el contacto de factores como humo, grasas, alcohol, disolventes, contaminación, exposición de metales pesados como el mercurio, cadmio, arsénico, plomo, así como contacto con la radiación.¹⁶

III.2.3. Estrés oxidativo

Cuando existe un aumento en las especies pro oxidantes, que no es contrarrestado por los antioxidantes, se produce lo que es llamado como estrés oxidativo. Por lo que estas especies son altamente reactivas y causan alteraciones a diversas moléculas, transformándose de esta manera en moléculas con alto nivel de reactividad, formando

de esta manera una reacción que se va expandiendo dentro del organismo generando un deterioro que afecta a las células para posteriormente causar un daño en tejidos. ¹⁷

III.2.4. Daño a las biomoléculas por estrés oxidativo

- *Lípidos*

La acción de los EROS sobre los lípidos tiene en especial una gran afectación en los ácidos grasos poli insaturados lo que causa su peroxidación que repercute en la alteración de la permeabilidad de la membrana celular que produce edema y defunción celular. La peroxidación en los lípidos va a ocasionar daños a órganos de gran importancia como el cerebro, debido a que en su composición se encuentra un nivel elevado de ácidos grasos poliinsaturados, estos lípidos están implicados en la neurotransmisión y por tanto son fundamentales en la comunicación neuronal. ¹⁸

La peroxidación de los ácidos grasos va a generar moléculas tales como el 4-hidroxi-2-nonenal y el malondialdehído, estas moléculas tienen la característica de ser altamente tóxicas y que pueden afectar a la estructura y funcionalidad de ácidos nucleicos y de proteínas. ¹⁸

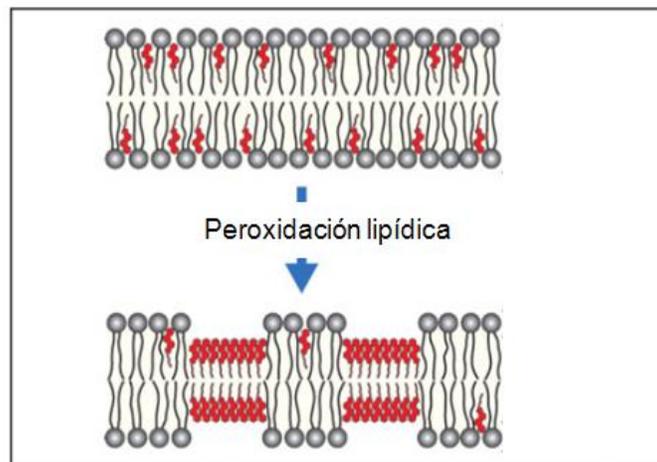


Figura III.3 Efectos en la estructura de la membrana celular por la peroxidación lipídica

- *Proteínas*

El estrés oxidativo también tiene un daño directo en las proteínas. Una de las alteraciones que sufren estas macromoléculas está relacionada a la integridad de su estructura, también puede causar una alteración de la acción catalítica de las enzimas. En cuanto a otras modificaciones, se puede mencionar a la ruptura de los enlaces peptídicos, oxidación de los aminoácidos y la agregación entre proteínas.¹⁹

Las especies reactivas de oxígeno suelen dañar algunos puntos específicos en las proteínas, como son los grupos tiol, enlaces insaturados y también en los anillos aromáticos. Por lo que las proteínas que tienen en su estructura fenilalanina, cisteína, metionina, histidina y triptófano, pueden presentar algunas alteraciones dentro de su estructura y por lo tanto afectar su funcionalidad.¹²

- *Ácidos nucleicos*

En el ADN, las ROS reaccionan con la desoxirribosa y bases nitrogenadas, provocando importantes reacciones oxidativas. Esto puede conducir a la apoptosis celular, enfermedades hereditarias, mutaciones, necrosis y carcinogénesis. Se produce la fragmentación del ADN, forzada por la separación de los nucleosomas, estas son estructuras necesarias para que el ADN este organizado dentro de los cromosomas, provocando así dificultad en el enrollamiento y compactación del ADN dentro de la cromatina. La cromatina es una estructura fundamental para regular de la transcripción de genes y, por lo tanto, las alteraciones en sus propiedades funcionales pueden dar lugar a errores que conduzcan a la mutagénesis.²⁰

Algunas de las consecuencias observadas en los ácidos nucleicos por las especies reactivas de oxígeno son por causa de reacciones que provocan el surgimiento de uniones cruzadas, escisión de hebras de ADN y la hidroxilación de bases nitrogenadas.

Esto provoca que se presente una deficiente expresión o síntesis de una proteína por afectación de reordenamientos cromosómicos, modificaciones oxidativas de las bases, deleciones, fragmentaciones, desmetilación de citosinas del ADN que activan genes y modificaciones oxidativas de las bases.²¹

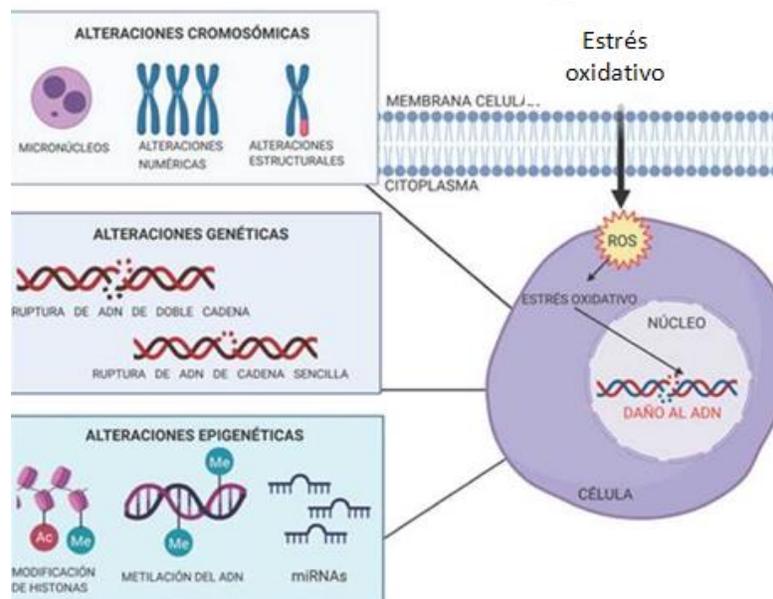


Figura III.4 Daño oxidativo al ADN. Tomado de Valvuela D. (2020)²²

III.2.5. Sistemas antioxidantes

A consecuencia de la alta toxicidad de las especies reactivas de oxígeno, el organismo de los seres vivos aeróbicos ha creado diferentes maneras de hacer frente a estas especies pro oxidantes, este mecanismo recibe el nombre de antioxidantes, estos se encargan de la transformación o eliminación de las especies reactivas de oxígeno a moléculas que son más estables. Se denomina antioxidante a las sustancias que al estar en una cantidad baja, en relación al sustrato oxidable, hace que la oxidación se inhiba de dicho sustrato.²³

Los antioxidantes se pueden clasificar en 2 categorías: no enzimáticos y enzimáticos. En la clasificación de los no enzimáticos se encuentran los antioxidantes que tienen bajo peso molecular como la biliverdina, flavonoides, glutatión, ácido úrico, bilirrubina, ácido ascórbico, vitamina E y C.⁸ En cuanto a las enzimas se encuentran glutatión peroxidasa (GPx), la catalasa y la súper oxido dismutasa (SOD), estas actúan específicamente sobre las especies reactivas de oxígeno, degradándolas a moléculas menos nocivas mediante mecanismos bioquímicos específicos.¹¹

- Superóxido dismutasa (SOD).

La enzima superóxido dismutasa que se encuentra en la célula como una metalo enzima, su función es catalizar una reacción en la que realiza una dismutación donde formara peróxido de hidrogeno a partir de una molecula de O_2^- .²⁴

- Catalasa

Esta enzima se encarga de descomponer el peróxido de hidrogeno a agua. Se localiza en gran cantidad dentro de los peroxisomas, se encuentra en los eritrocitos y en el hígado.²⁵

- Glutatión peroxidasa (GPX)

La función de esta enzima es realizar la reducción de peróxidos utilizando un aceptor de hidrogeno, siendo este el glutatión reducido, que después de cumplir con su función este se regenera con la enzima glutatión reductasa. Se localiza en las mitocondrias y en el citosol. Dentro de su estructura se encuentra un grupo prostético de selenio-cisteína que le provee una alta afinidad por sustratos. Comparado con la catalasa, su actividad enzimática es menor.²⁶

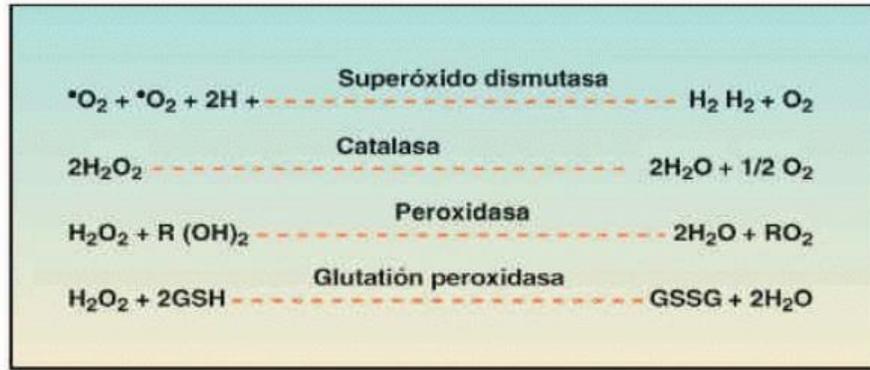


Figura III.5 Sistemas antioxidantes enzimáticos y reacciones que catalizan. Tomado de Romer C.(2002)²⁷

III.3. Patologías asociadas al estrés oxidativo en la vejez

En el envejecimiento los radicales libres provocan una acumulación de efectos nocivos causados por los radicales libres, este efecto conduce a la acumulación de daños en los lípidos, ácidos nucleicos, proteínas y carbohidratos, causando disfunción celular y haciendo que el cuerpo sea más propenso a padecer enfermedades. Son numerosos los procesos patológicos que se han estudiado y que son atribuibles al estrés oxidativo entre ellos están la aterosclerosis, diabetes mellitus, artritis, cáncer, hipertensión arterial y enfermedades renales. El daño de los radicales libres en la vejez incluso está asociado a enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, párkinson demencia.^{28,29}

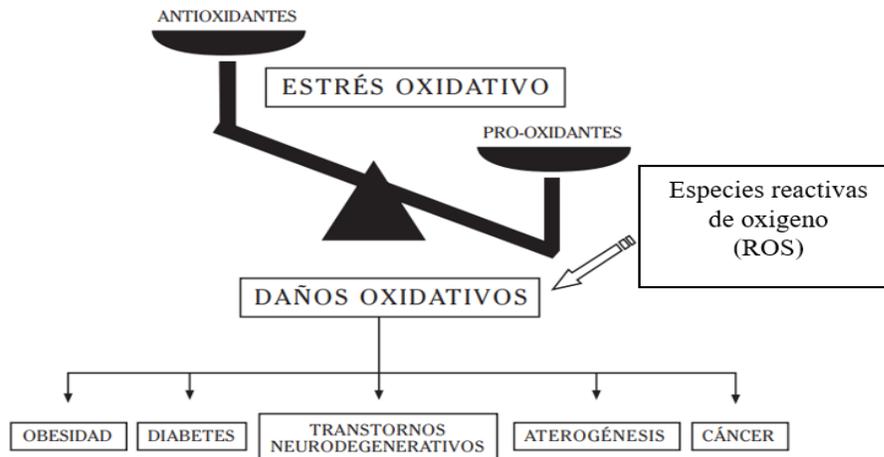


Figura III.6 Enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Tomado de Barbosa K. (2008) ³⁰

III.4. Funciones del sueño y estrés oxidativo

El sueño cumple diversas funciones como la reparación de tejidos corporales y cerebral, la conservación y el restablecimiento de la energía, regulación térmica, endocrina y metabólica, restauración de la actividad eléctrica cortical, eliminación de radicales formados en el día, consolidación de la memoria, homeostasis sináptica y activación inmunológica.^{31,32}

En cuanto a la función reparativa se propone una teoría del sueño, en la que los radicales libres cerebrales se acumulan durante la vigilia y se eliminan durante el sueño. En el día al estar en estado activo se observa un incremento de la actividad neuronal, por lo que la demanda de oxígeno y la oxidación de glucosa se ven aumentados, por lo que dentro de la célula incrementa la formación de especies reactivas de oxígeno.³³

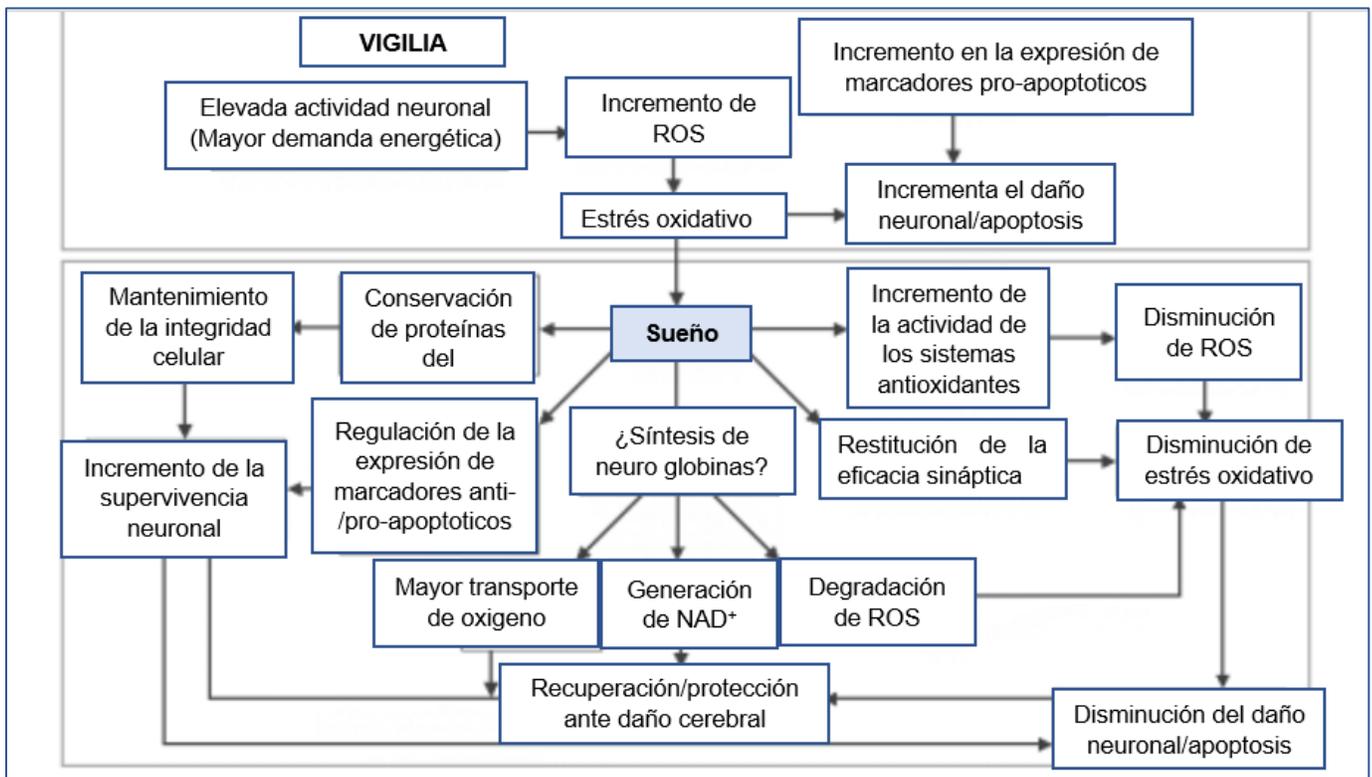
La eliminación del exceso de radicales libres durante el sueño se logra mediante una disminución de la tasa de formación de especies reactivas de oxígeno y una mayor actividad de las funciones de las moléculas antioxidantes. Por lo tanto, el sueño funciona

esencialmente como un antioxidante para el cerebro. De igual manera se menciona en diversas investigaciones al metabolismo basal del cerebro, se propone que en el sueño hay un incremento en la formación de macromoléculas, lo que apoya a la teoría reparativa.³⁴

La renovación de la eficacia sináptica mientras se duerme provoca un decremento en los niveles de estrés oxidativo que se ve reflejado en la disminución del deterioro celular. Se ha propuesto que en el sueño existe una restitución de la estructura neuronal, donde se conservan proteínas que conforman el citoesqueleto, regulación de marcadores pro apoptóticos, lo cual repercute de manera favorable en su supervivencia.³⁵

Figura III.7 Posibles vías involucradas en la restauración cerebral durante el sueño.

Tomado de Acosta-Peña E. (2009)³⁵



De igual manera, se ha propuesto una vía donde ocurre la restitución de las neuronas durante el dormir, la cual se ha indagado muy poco, esta es la vía de la formación de neuro globinas, estas estructuras se ven involucradas en diversas funciones cerebrales, tales como el transporte de oxígeno, la eliminación de radicales libres, la formación de NAD⁺ en condiciones bajas de oxígeno, estas funciones promueven la vida de la red de neuronas.³⁶

III.5. Estrés oxidativo a nivel cerebral en la privación de sueño.

En la privación de sueño, se ve un incremento en la formación dentro de la célula de las especies reactivas al oxígeno (ROS), tales como el peróxido de hidrogeno, el radical hidroxilo y el los aniones superóxido. En el cerebro existen enzimas antioxidantes que regulan la formación de los radicales libres, entre ellas las más importantes son superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa. Existen condiciones en el que se da un desbalance entre el sistema antioxidante y las especies reactivas de oxígeno que desequilibra la homeostasis celular.³⁶

El sistema nervioso es vulnerable al efecto del estrés oxidativo debido a la cantidad elevada de ácidos grasos poli insaturados, los cuales se encuentran en la membrana neuronal. Debe de existir un balance entre el sistema antioxidante y los radicales libres para conservar la estructura cerebral y que se mantengan sus funciones en estado optimo. Cuando existe estrés oxidativo, las proteínas de las neuronas se deterioran y se agregan, también existe un daño en las mitocondrias.³⁷

Se ha propuesto que el estrés oxidativo causa daño en las células e incluso puede provocar muerte celular al dañar macromoléculas que componen a la célula. El estrés oxidativo provoca una alteración en la red neuronal provocando oxidación de estas

células, este proceso va a provocar modificaciones en las proteínas que propician enfermedades neurodegenerativas .³⁸

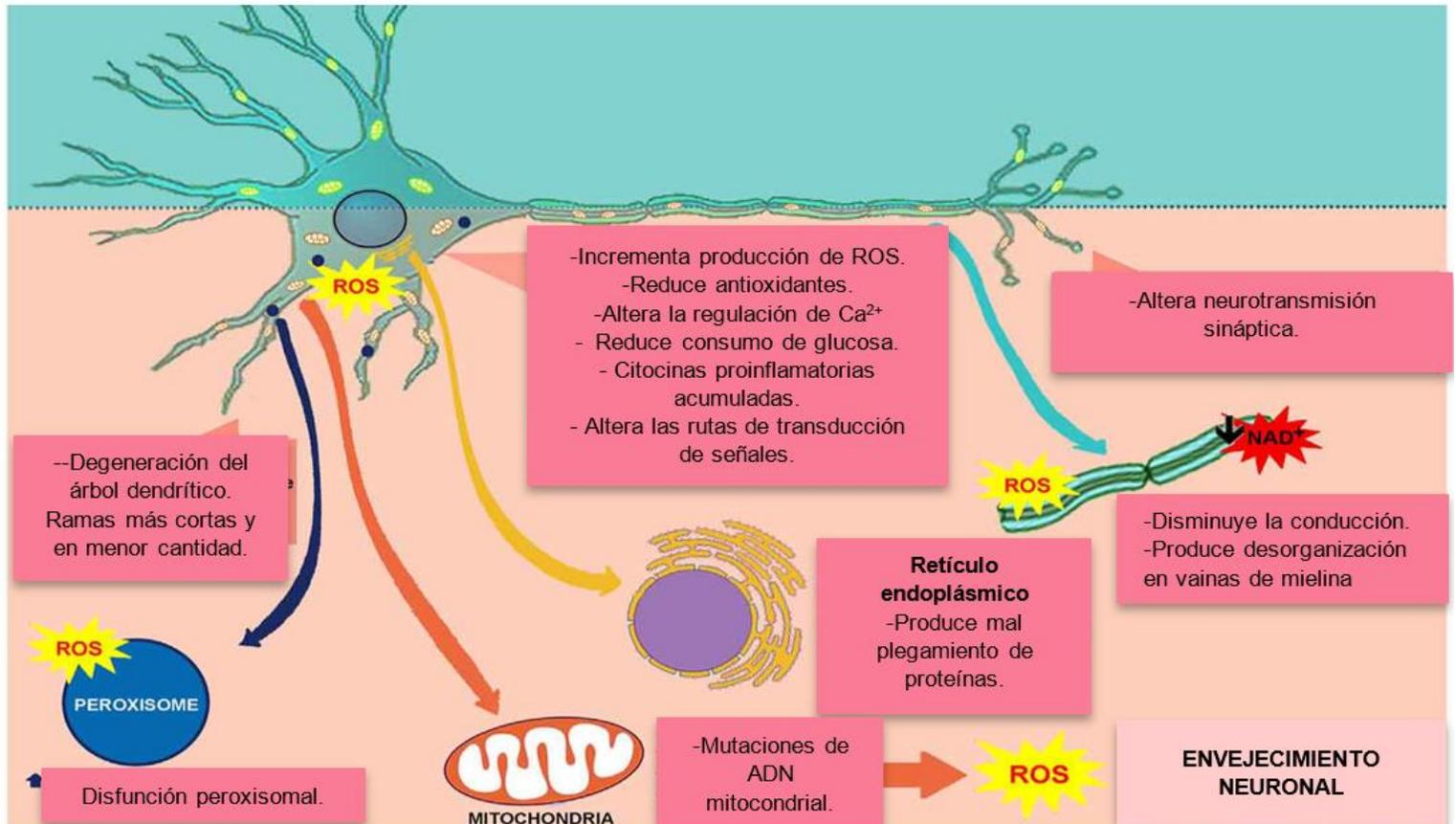


Figura III.8 Efectos estrés oxidativo a nivel neuronal. Tomado de Castelli V. (2019)³⁹

La privación del sueño en la vejez se observa en diversas patologías que alteran el dormir, entre las más frecuentes en los adultos mayores están la apnea del sueño síndrome de las piernas inquietas e insomnio, siendo esta ultima la más prevalente en los adultos mayores.^{40,41,42}

III.6. Insomnio en la vejez

El insomnio se define como un estado en el cual el individuo no está satisfecho con la calidad o cantidad del sueño, se asocia con la imposibilidad de dormir y/o frecuentes despertares nocturnos con dificultad para conciliar el sueño. El individuo con insomnio puede presentar síntomas diurnos los cuales incluyen fatiga, falta de atención y concentración, cambios en el estado de ánimo, decremento en la motivación, riesgo a caídas y accidentes, deterioro de la memoria, somnolencia diurna, también se presenta con síntomas que se manifiestan físicamente como padecimientos gastrointestinales, dolor de cabeza y tensión muscular.²⁸

III.6.1 Clasificación

Existe dos categorías en las que se divide el insomnio, entre ellas está el insomnio primario en el que no hay una razón establecida, la segunda categoría es el insomnio comórbido o secundario, es el más común en los adultos mayores, el cual es causado por diferentes patologías asociadas, algunos medicamentos o condiciones ambientales en el sitio donde el adulto mayor acostumbra dormir. Existe otra clasificación de insomnio donde se contempla el tiempo en el que se ha presentado, siendo insomnio crónico cuando su duración es mayor a 6 meses, agudo cuando su tiempo de evolución es menor a un mes y subagudo cuando su duración es de entre 1 a 6 meses.⁸

III.7. Prevalencia de insomnio en los adultos mayores

Uno de los desórdenes más comunes que afectan el sueño en la población de adultos de la tercera edad es el insomnio. Se ha encontrado que existe una prevalencia elevada de incluso el 50% de los adultos mayores que mantienen una dificultad para conciliar o mantener el sueño. Estas cifras del insomnio son más elevadas en individuos de la tercera edad que en la población más joven. Los síntomas de mantenimiento del sueño

son los que más prevalecen entre personas con insomnio (50% a 70%), seguido de dificultad para iniciar el sueño (35% a 60%) y sueño no reparador (20% a 25%).⁴³

En las investigaciones realizadas se ha encontrado que el padecimiento de insomnio prevalece más en la población femenina que en la masculina.⁴⁴

III.8. Factores de riesgo de insomnio en la vejez

Múltiples factores aumentan el riesgo de que los adultos mayores desarrollen insomnio. Entre ellos están:

III.8.1. Alteraciones en las etapas del sueño

El término sueño se define como un estado de calma de un ser vivo que es opuesto al estado definido como vigilia. Al estar en estado de reposo existe un nivel reducido de respuesta ante estímulos del medio, también se caracteriza por existir una baja actividad fisiológica. Cuando un organismo duerme, existe una supresión de los sentidos, las funciones no voluntarias como la respiración y la circulación se mantienen, en cambio las funciones voluntarias dejan de llevarse a cabo. Existen una serie de teorías donde se propone que el dormir es un proceso el cual comprende 5 etapas, que son vigilia, N1, N2, N3 y R. Las etapas N1 a N3 han considerado el sueño de movimientos oculares no rápidos (NMOR), cada uno avanza progresivamente a un sueño más profundo. La fase R es la etapa de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). Estas fases duran aproximadamente entre 90 a 110 min, se repiten varios ciclos en la noche, lo cuales deben de ser por lo menos 4 ciclos para que de esta manera se garantice el descanso de la persona.⁴⁵

En la vejez ocurren cambios significativos en las etapas del sueño. En los adultos mayores la etapa del sueño N1 que corresponde al sueño ligero se ve aumentada, mientras que el sueño REM disminuye. Al ser más frágil el sueño en los adultos mayores es común la interrupción repetida y frecuente del sueño por largos periodos de vigilia, por

lo que existe un aumento de sueño diurno, lo que provoca una ruptura del ciclo normal bifásico del adulto y una tendencia a un ritmo polifásico similar al de los neonatos.⁴³

III.8.2. Disminución en la secreción de melatonina

El sueño es un fenómeno periódico que sigue a un ciclo circadiano, este es descrito como un ciclo cercano a 24 horas que responde a la exposición de oscuridad y luz en el medio, el cual es regulado por la hormona melatonina. La formación y la secreción de melatonina por la glándula pineal proporciona al organismo una valiosa información sobre el inicio de la noche, y se promueve por la estimulación de la oscuridad a través del ojo. La cantidad de melatonina es variable conforme pasan los años, después de los 40-45 años sus niveles disminuyen paulatinamente por lo que esta hormona está asociada a la alteración en el ritmo de sueño-vigilia en el anciano. La secreción general de esta hormona disminuye con el envejecimiento y estudios sugieren que su descenso contribuye a modificaciones en el sueño de las personas de la tercera edad.^{46,47}

III.8.3. Enfermedades secundarias

Existen numerosos padecimientos que se asocian con la aparición del insomnio, en estas enfermedades se destacan la insuficiencia cardíaca, afecciones pulmonares y patologías que generan dolor como es el cancer. En las personas de la tercera edad se considera factor de riesgo para padecer insomnio la depresión, ansiedad, dolor crónico, artritis, reflujo, Parkinson, Alzheimer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁴⁸

Hay algunas patologías respiratorias que provocan el insomnio, tales como el síndrome de apnea obstructiva del sueño, donde existe una oclusión que dificulta la inspiración. El síndrome de apnea central donde se interrumpe la respiración sin que exista una obstrucción. Otro padecimiento es el síndrome de piernas inquietas, el cual es más notorio en la noche; el trastorno del movimiento periódico de las extremidades, durante el cual existen movimientos repetitivos estereotipados de las piernas durante el sueño; y

el despertar y los calambres nocturnos de las extremidades inferiores, los cuales se caracterizan por dolor en las pantorrillas, lo que conlleva al despertar del paciente. ^{49, 50}

III.8.4. Medicamentos

Algunos medicamentos utilizados por los adultos mayores resultan tener modificaciones el sueño, un ejemplo de ellos son los diuréticos que incrementan la cantidad de veces en las que el adulto mayor se levanta a orinar, la beta bloqueadores que actúan directamente en el sistema nervioso central, así como otros medicamentos como los opioides, estimulantes, teofilina, anti colinérgicos, hormona tiroidea, antidepresivos.⁵¹

III.8.5. Comportamiento social

Se ha observado que el insomnio en las personas mayores, representa una problemática que afecta a una elevada cifra de personas de la tercera edad, las afectaciones se ven reflejadas en diferentes ámbitos como el físico, psicológico y social. El insomnio es provocado por diferentes factores que se asocia con el ajuste del ritmo de vida tras la perdidas familiares o jubilación. Cambios sociales y de estilo de vida con el envejecimiento contribuyen a los problemas de sueño en los adultos mayores. En esta edad la mayoría de los adultos mayores se encuentran jubilados por lo que tienen horarios de sueño más flexibles que pueden ser irregulares, tienen más oportunidades de tomar una siesta durante el día, son más sedentarios y están menos involucrados en la actividad social. Estos factores afectan a la regulación circadiana de sueño provocando modificaciones en el dormir. ³¹

De igual manera, la evidencia muestra que los síntomas de insomnio en los adultos mayores se asocian con una disminución de actividad física, lo cual es común a esta edad. Esto es debido a que la actividad física conduce al gasto de energía, requiere la restauración del cuerpo y por tanto se ve reflejada en un mejor sueño. ⁵²

III.9. Consecuencias del insomnio en los adultos mayores

El insomnio hace que la persona de la tercera edad sufra de síntomas clínicos, en los que se incluyen retraso psicomotor, cognición alterada, somnolencia diurna, cefalea, disminución en el intelecto, confusión, todo esto conlleva a que el individuo tenga un elevado riesgo de lesiones o accidentes que disminuyan su calidad de vida.⁴⁸

La privación total del sueño a corto plazo tiene un efecto perjudicial significativo en la mayoría de los dominios cognitivos, que incluyen la disminución de atención, razonamiento, retraso en el procesamiento cognitivo y la memoria a corto plazo, observándose efectos menores para tareas de mayor complejidad. La falta de sueño de ha asociado con un riesgo de mortalidad si no es tratado. Se tienen estudios que relacionan este padecimiento con enfermedad mental, incluso se menciona que hay un incremento del 23% en el riesgo de presentar depresión. Existe evidencia del insomnio y su asociación con enfermedades cardíacas y otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, infarto de miocardio y accidente cerebro vascular. Se ha propuesto que las personas con padecen insomnio tienen un elevado riesgo de padecer síndrome metabólico. Investigaciones recientes también demuestra que las manifestaciones del insomnio pueden conducir a un elevado riesgo de padecer cáncer. Se ha encontrado una asociación entre el insomnio y muerte neuronal.⁵³

De igual manera, el insomnio crónico se ha considerado como un factor de riesgo altamente relacionado con enfermedades crónicas, como padecimientos cardiovasculares en las que se da insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, así como trastornos psiquiátricos como ansiedad y demencia.⁵³

III.10. Antecedentes

Cuadro 2. Estudios que asocian insomnio con estrés oxidativo.

Autor	Estudio	Población	Medición estrés oxidativo	Resultados
Kolesnikova (2017) ⁵⁴	Estudio Clínico Transversal	n: 118 (Mujeres perimenopáusicas:47, Posmenopáusicas.:71)	Medición de lipoperoxidos y sistema de defensa antioxidante.	Las pacientes con insomnio desarrollan un estrés oxidativo que es más marcado en la pos menopausia
Gulec (2012) ⁵⁵	Estudio Clínico Transversal	n: 60(Personas con insomnio: 30, Personas sin insomnio:30)	Medición de glutatión peroxidasa (GSH-Px), superóxido dismutasa (SOD), mieloperoxidasa (MPO), glutatión reducido	Personas con insomnio primario presentaron una actividad de GSH-Px significativamente más baja y niveles más

Verónica Dominguez Castillo

Villafuerte (2015)⁵⁶	Estudio preclínico	44 estudios	(GSH), malondialdehído (MDA)	altos de MDA en comparación con los controles.
	Revisión sistemática		Medición de GSH, GSSG, relación GSH / GSSG, GPx, CAT, SOD, nitritos, NO y peroxidación lipídica en diferentes regiones del cerebro	Se sugiere que la falta de sueño promueve el estrés oxidativo
Fabiana (2012)⁵⁷	Estudio Clínico Transversal	n: 57 (Personas con apnea del sueño: 30, Personas sin apnea del sueño 57)	Medición de Catalasa y malondialdehído (MDA).	Al tratar la apnea y mejorar la calidad del sueño se redujo el estrés oxidativo.
Wang (2017)⁵⁸	Estudio Clínico Transversal	n: 154 (Personas con insomnio: 78, Personas sin insomnio: 76)	Medición de catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GSH-PX), malondialdehído (MDA) y superóxido dismutasa (SOD)	Personas con insomnio derivado de trastornos mentales tienen un mayor nivel de estrés oxidativo.
Lopez-Lopez (2020)⁵⁹	Estudio Clínico Transversal	n: 66 (Personas con somnolencia diurna: 33, Personas sin somnolencia diurna 33)	Medición de malondialdehído (MDA)	Las personas con somnolencia diurna tienen casi el doble de peroxidación lipídica, en comparación las que no.

Verónica Domínguez Castillo

En el estudio de Kolesnikova et al (2017) ⁵⁴, se determinó el estrés oxidativo en mujeres posmenopáusicas con insomnio, encontrando que estas mujeres desarrollan un nivel de estrés oxidativo más alto que las mujeres que no padecen insomnio. En cuanto a la investigación de Gulec et al (2012) ⁵⁵, se mostró la relación de estrés oxidativo en pacientes con insomnio primario. Los resultados fueron que los pacientes con insomnio primario tienen significativamente bajo los niveles de glutatión peroxidasa, y altos los niveles de malondialdehído (MDA) comparado con el grupo control que no padece insomnio.

En el estudio de Villafuerte et al (2015) ⁵⁶, se realizó una revisión sistemática para determinar el estrés oxidativo en la privación del sueño en un modelo animal, llegando a la conclusión en los estudios revisados que la falta de sueño promueve el estrés oxidativo y que el sueño tiene una función antioxidante.

La apnea del sueño es una enfermedad que provoca que el sueño se vea interrumpido al no poder respirar adecuadamente. Las personas que padecen esta enfermedad sufren de insomnio secundario. De acuerdo con la investigación de Fabiana et al (2012) ⁵⁷, los resultados del estudio realizado en personas con apnea del sueño, sugieren que los individuos que padecen esta enfermedad tienen niveles elevados de estrés oxidativo, y estos resultados se contrastan al comparar los niveles de malondialdehído en personas que trataron la apnea.

En el estudio realizado por Wang et al (2017) ⁵⁸ se muestra que personas que tienen insomnio derivado de trastornos mentales tienen un desbalance de especies oxidantes y antioxidantes.

En la investigación de Lopez-Lopez et al (2020) ⁵⁹ realizada a personas con somnolencia diurna provocada por falta de sueño, se encontró que los individuos con sueño tuvieron más MDA que el grupo sin somnolencia, por lo tanto una mayor peroxidación lipídica. De igual manera su investigación mostro que las vitaminas C y E disminuyen los niveles de MDA en personas somnolientas.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El insomnio es muy frecuente en las personas de edad avanzada, aproximadamente hasta el 50% de los adultos mayores se quejan de dificultad para iniciar o mantener el sueño. Esta elevada prevalencia está asociada a los numerosos factores de riesgo a los que está expuesto el adulto mayor, debido a que esta modificación en el dormir es propiciada por cambios del sueño específicos de la vejez, así como también es consecuencia de diversas patologías que aquejan frecuentemente a esta población, incluso medicación o el estilo de vida que puede provocar horarios irregulares de sueño que provocan una ruptura en el ciclo normal de sueño-vigilia. ^{43,45}

Esto influye en la recuperación y reparación de las células y tejidos que son afectados por el estrés oxidativo, por lo tanto, se ve reflejado en la disminución de la calidad de vida del adulto mayor, ya que repercute en su vida diaria al sentirse fatigado, somnoliento, con un estado de alerta disminuido, deterioro en la memoria, disminución en la concentración y atención, con cambios en el estado de ánimo e incluso con riesgo de sufrir accidentes o caídas. ⁴⁸

En escasos estudios se ha indagado sobre los efectos del insomnio en el estrés oxidativo. Se ha sugerido que la privación de sueño promueve el estrés oxidativo, sin embargo, estas investigaciones se han llevado a cabo en modelos animales y en otras poblaciones diferentes a la que se contempla en este estudio. ⁵⁴⁻⁵⁹

Por lo que se plantea la siguiente pregunta de Investigación:

¿Cuál será la relación entre el insomnio y el estrés oxidativo en adultos mayores?

IV. HIPÓTESIS

Tomando en cuenta que el sueño es un proceso fisiológico en el cual una de sus funciones es llevar a cabo la reparación del organismo para contrarrestar la oxidación celular causada por los radicales libres, se espera que al determinar los marcadores de estrés oxidativo en los adultos mayores que padecen insomnio se muestre un aumento significativo del estrés oxidativo en comparación con los adultos mayores que no padecen insomnio.

V. OBJETIVOS

VI.1. Objetivo general

Determinar la asociación entre el estrés oxidativo y el insomnio en adultos mayores.

VI.2. Objetivos específicos

Determinar marcadores de estrés oxidativo pro oxidantes: lipoperóxidos (LPO) en adultos mayores con y sin insomnio.

Determinar la actividad enzimática de marcadores antioxidantes: superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), así como la capacidad antioxidante total (CAT) en adultos mayores con y sin insomnio.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Diseño de estudio

De acuerdo a la clasificación de Méndez se llevó a cabo un estudio observacional prolectivo transversal comparativo.

VII.2. Universo de estudio

La población que se incluyó en esta investigación fueron 107 adultos mayores de la Ciudad de México. De ellos, 61 con insomnio y 46 adultos mayores sin insomnio como grupo control.

VII.3. Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 60 años.
- Sexo indistinto.
- Adultos mayores que hayan firmado el consentimiento informado.
- Si padecen alguna enfermedad crónica no transmisible, esta debe de estar controlada.

VII.4. Criterios de exclusión

- Adultos mayores que no vivan en la Ciudad de México.
- Que esté tomando alguna terapia antioxidante.
- Adultos mayores que estén cursando por una neoplasia maligna.

VII.5. Variables

VII.5.1. Independiente

Insomnio

Edad

Sexo

Estado civil

Nivel de estudio

Verónica Dominguez Castillo

VII.5.2. Dependiente

Estrés oxidativo medido con los siguientes marcadores: Lipoperóxidos (LPO), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y capacidad antioxidante total (CAT).

- Operacionalización de variables

Cuadro 2. Operacionalización de variables.

Variable	Definición	Nivel de medición	Categoría
Insomnio	Dificultad para iniciar o mantener el sueño, o sensación de no haber tenido un sueño reparador, durante al menos un mes.	Cualitativa Nominal	Sí/No
Edad	Tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos
Sexo	Categoría física y biológica en la que se establece la diferenciación de hombre y mujer.	Cualitativa Nominal	Hombre/ Mujer
Estado civil	Condición de una persona en relación con su nacimiento, nacionalidad, filiación o matrimonio, que se hacen constar en el Registro Civil.	Cualitativa Nominal	Sin pareja/Con pareja
Nivel de estudios	Es el nivel de educación más alto que una persona ha terminado.	Cualitativa nominal	Básica Media superior Superior

Estrés oxidativo	Aumento en los niveles de especies reactivas de oxígeno, que no alcanza a ser compensado por los sistemas de defensa antioxidantes causando daño y muerte celular.	Cuantitativa continua	LPO (umol/L) SOD (U/mL) GPx (U/L) CAT (mmol/L)
		Cualitativa nominal	LPO Altos ≥ 0.320 umol/L SOD Baja ≤ 170 U/mL GPx Baja ≤ 5500 U/L CAT Baja ≤ 0.9 mmol/L

VII.6. Valoración de insomnio

El diagnóstico de insomnio se estableció a través de la escala de Atenas, cuyo objetivo es determinar insomnio en personas adultas mayores, el instrumento permite clasificar la severidad de dicha alteración. Es un cuestionario de 8 ítems en formato tipo líder con 4 opciones de respuesta el cual puede ser de auto aplicación.

Escala de evaluación

El instrumento está conformado por 8 preguntas con 4 opciones de respuesta a las cuales se les otorga un puntaje de 0 a 3. La calificación global es de 0 a 24 puntos considerando diferentes intensidades de insomnio, la puntuación máxima se relaciona con una mayor severidad del insomnio. De acuerdo a la validación para la población mexicana la puntuación igual o mayor a 8 puntos marca la presencia de insomnio.

VII. 7. Medición de estrés oxidativo.

Se obtuvo una muestra sanguínea a los adultos mayores por medio de una ven punción para realizar la determinación de los marcadores de estrés oxidativo. Para ello se utilizó tubos al vacío con anticoagulante heparina para capacidad antioxidante total, LPO, SOD y GPx.

VII.7.1. Lipoperóxidos (LPO)

Fundamento

En la determinación de lipoperóxidos plasmáticos se utilizó la técnica de peroxidación lipídica por el método del ácido tiobarbitúrico (TBA). Durante la prueba la muestra es tratada con TBA a pH bajo desarrollando un pigmento rosa cuya absorción es a los 532 nm. Durante la reacción por un proceso de auto oxidación aumentan los TBARS (Sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico), al agregar butiril-hidroxitolueno (BHT) reduce la formación de lipoperóxidos in vitro.

Procedimiento

Se recolecto sangre total en tubos con anticoagulante EDTA, se centrifugo a 2500 rpm por 10 min para obtener 300 uL de plasma que se le adiciono 3uL de butilhidroxitolueno (BHT) para evitar la oxidación de muestras. Se colocaron 200 uL de plasma con 25 ul de ácido orto fosfórico (0.2M), se agito en vortex 10 segundos y posteriormente se adiciono 25 uL de TBA (0.1 M) se agito con vortex por 10 segundos. Esta mezcla se incubo por 45 minutos en un baño de agua a 90°, pasado el tiempo se colocaron los tubos en frío por 5 min para detener la reacción.

Se añadió 600 uL de butanol en cada tubo y 50 uL de solución saturada de cloruro de sodio, se mezcló y agito en vortex por 10 segundos. Posteriormente se centrifugo a 5000 rpm por 2 min. Se extrajo el sobrenadante y se leyó contra blanco de butanol a 535 nm y a 572 nm, de las cuales se obtuvo posteriormente el delta. La concentración de ácido tiobarbitúrico que reacciona se calculó por medio de una curva estándar de

MDA, generada con un estándar de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (TMP), de la cual se obtuvo una recta de calibración.

Cuadro 3. Curva estándar de MDA.

Tubo	TMP 0.2 mM (solución de trabajo) μL	H ₂ O μL	MDA ($\mu\text{mol/L}$)
B	0	1000	0
1	5	995	0.2
2	10	990	0.4
3	20	980	0.8
4	30	970	1.2
5	50	950	2.0
6	70	930	2.8
7	100	900	4.0

VII.7.2 Superóxido dismutasa (SOD)

Fundamento

Se basa en una reacción cinética enzimática, en la que la reacción entre la xantina y la xantina oxidasa para generar radicales superóxidos, estos reaccionan con sales de p-iodonitrotetrazolio para producir colorante rojo formazan. La SOD presente compete con el INT por los radicales superóxidos y por tanto inhibe la producción de colorante formazan.

Procedimiento

Se tomo 250 μL de sangre total de la muestra. Se lavaron los eritrocitos 3 veces con 2 mL de solución salina al 0.9% centrifugando durante 10 min a 3000 rpm después de cada lavado. Al botón de eritrocitos lavados se adiciono 1 mL de agua bidestilada fría, se mezcló y se dejó reposar durante 15 min a 4°C. De lisado se tomó 50 μL y se diluyeron con 0.95 mL de tampón fosfato 0.01 mmol/L pH 7.0.

Posteriormente se pipeteo 6 uL de la muestra diluida y se colocó en un baño a 37° C, se le adicionaron 200 uL de sustrato mixto previamente colocado en el baño a 37 ° (xantina 0.05 mmol/L, INT 0.024 mmol/L). Se agrego 30 uL de xantin oxidasa a 37 °C (Xantin oxidasa 0.94 mmol/L) y simultáneamente se disparó el cronómetro. Se mezcló y se registró la absorbancia A1 al cabo de 30 segundos, se leyó la absorbancia final A2 transcurridos 3 min más. Se calculo el delta y se dividió entre 3 para obtener la absorbancia por minuto. Para el blanco se utilizó 30 uL de buffer de fosfato. Se determino el porcentaje de inhibición y la actividad de la enzima.

Porcentaje de inhibición= $100 - ((\Delta/\text{min muestra} \times 100) / \Delta/\text{min blanco})$

Actividad de la enzima= $(1.21 + (0.01 \times \% \text{de inhibición})) \times 100$

VII.7.3 Glutathion peroxidasa

Fundamento

En la determinación de glutatión peroxidasa se utilizó una técnica basada en el método de Plagia y Valentine, se fundamenta en que el glutatión peroxidasa cataliza la oxidación del glutatión por el hidroperóxido de cumeno, el glutatión oxidado en presencia de glutatión reductasa y NADPH es convertido en su forma reducida, se realiza la medición de la absorbancia para determinar su concentración.

Procedimiento

Se diluyo 25 uL de sangre entera heparinizada en 500 uL de solución diluyente, preparada siguiendo las instrucciones del proveedor. Se incubo durante 5 min para posteriormente añadir 1 mL de reactivo de Drabkin a doble concentración. Una vez agregado el Drabkin las muestras deben ser analizadas en los siguientes 20 min. Se colocaron 4 mL de la muestra diluida en un baño de agua a 37° C , se le agrego 200 uL de reactivo de trabajo (glutatión 4 mmol/L, glutatión reductasa ≥ 0.5 U/L y NADPH 0.34 mmol/L). Al tubo se le agrego 8 uL del reactivo de cumeno (hidroperóxido de cumeno 0.18 mmol/L) perfectamente agitado y colocado a 37°. Se cronometro y se registró la absorbancia A1 transcurrido un minuto, A2 transcurridos dos minutos y A3 a los tres minutos. Se midieron 20 uL de agua como blancos. Se calculo los deltas de

muestras y blancos, se restaron los deltas de los blancos a las muestras, se multiplicaron por 8412 para ajuste de unidades y por 41 que es el factor de dilución, con esto se obtuvo la actividad de la enzima.

VII.7.4. Capacidad antioxidante total (CAT)

Fundamento

En la determinación de capacidad antioxidante total se empleó una técnica en la que se combinan la peroxidasa con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2-azido -di etilbenzotiazolin sulfonato) para dar como resultado la formación del radical catión $ABTS^+$. Este radical presenta coloración verde, la presencia de antioxidantes en la muestra produce supresión de esta coloración, siendo proporcional a la concentración de antioxidantes.

Procedimiento

Se pipeteo 4 uL de plasma en un tubo y se colocó en un baño a 37 ° C, se adiciono 200 uL de cromógeno y se mezcló. Se obtuvo la absorbancia inicial A1. Se adiciono 40 uL del sustrato, se mezcló y se registró la absorbancia A2 a cabo de tres minutos. Como blanco se empleó 20 uL de agua, se midieron 20 uL de estándar y se le dio el mismo tratamiento. Se calculo el delta de absorbancia, blanco y estándar. El factor se obtuvo al dividir la concentración del estándar sobre la resta de delta blanco menos delta del estándar. La concentración de antioxidantes en mmol/L se obtuvo al multiplicar el factor por la diferencia de delta blanco menos delta de la muestra.

Factor= (concentración del estándar/ (Delta del blanco-Delta de la muestra))

CAT mmol/L= Factor x (Delta del blanco-Delta de la muestra)

VII.8. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados a través de estadística descriptiva frecuencias y porcentajes, valores promedio y desviación estándar (DE), como prueba de

comparación se empleó χ^2 y t Student con un nivel de confianza del 95%, utilizando el paquete estadístico SPSS V.15.0.

VIII. RESULTADOS

Al realizar la evaluación de insomnio con la escala de Atenas, se obtuvo en la población de estudio que el promedio de puntuación en individuos con insomnio fue de 12.39 ± 3.8 y sin insomnio de 3.07 ± 2.0 , estos valores son estadísticamente significativos ($p=0.001$)

Cuadro VIII. PUNTAJE DE LA ESCALA ATENAS DE INSOMNIO

	Promedio \pm DE	Valor de p^*
Insomnio		
Presente	12.39 ± 3.8	0.0001
Ausente	3.07 ± 2.0	

* t de Student

De acuerdo al cuadro VI.2 se determinó en la población de estudio que de los 107 adultos mayores a los que se les aplicó la escala de Atenas, 61 individuos presentaron insomnio obteniendo un puntaje mayor de 8 en dicha escala. Este valor representa el 57% de los adultos mayores que participaron en el estudio.

Cuadro VI.2 PREVALENCIA DE INSOMNIO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

	Muestra total n (%)
Insomnio	
Presente	61(57)
Ausente	46(43)

Verónica Domínguez Castillo

Se determino las características sociodemográficas de la población, en las que se mostró que no había diferencia significativa entre el insomnio y el sexo, edad, estado civil, comorbilidades y el nivel de estudio ($p < 0.05$).

Cuadro VI.3 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	Sin Insomnio n (%)	Con insomnio n(%)	Valor de p^*
Sexo			
Hombre	10 (53)	9 (47)	0.34
Mujer	36 (41)	52 (59)	
Edad			
65 años y más	72.57±6.5	71.92±8.0	0.65
Estado civil			
Sin pareja	26 (42)	36 (58)	0.79
Con pareja	20 (44)	25 (56)	
Comorbilidades			
DM vs HTA	17 (46)	20 (54)	0.10
DM vs DM + HTA vs DM + HTA	19 (35)	35 (65)	0.65
	6 (30)	14 (70)	0.19
Nivel de estudios			
Básica	23 (37)	39 (63)	0.20
Media superior	10 (44)		

Verónica Dominguez Castillo

13 (59)	13 (56)
	9 (41)

*Chi Cuadrada

Al comparar las medias en los niveles de los marcadores de estrés oxidativo entre grupos se determinó que en cuanto a los marcadores anti oxidantes, no hubo diferencia significativa en los niveles de la capacidad antioxidante total, superoxidasa dismutasa y glutatión peroxidasa. En cuanto los niveles de lipoperoxidos, que es marcador pro oxidante, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Cuadro 4. VALORES PROMEDIO DE LOS MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN ADULTOS MAYORES CON Y SIN INSOMNIO

Variable	Sin insomnio n=63	Con insomnio n=44
Lipoperoxidos ($\mu\text{mol/L}$)	0.28 \pm 0.03	0.44 \pm 0.07*
Capacidad antioxidante total (mmol/L)	1.05 \pm 0.26	1.09 \pm 0.24
Superóxido dismutasa (U/L)	181 \pm 9.9	184 \pm 33.6
Glutatión peroxidasa (U/L)	10467 \pm 4373	9933 \pm 4973

Prueba t Student, * $p < 0.05$

Verónica Domínguez Castillo

IX.DISCUSION

En este estudio se obtuvo una elevada prevalencia de insomnio en los adultos mayores, siendo el 57 % de la población en presentar un puntaje mayor o igual a 8 en la escala de Atenas. Esto se atribuye a diferentes causas que provocan en esta población una alteración en el sueño. En la investigación de Patel D. (2018)⁶⁰, se señala los factores que propician el insomnio en la vejez y por los que se explica el aumento de este padecimiento en los adultos mayores. Los factores predisponentes comprenden características individuales de tipo genético, fisiológico, psicológico y social que hacen que algunas personas tengan mayor propensión a sufrir insomnio, tales como la viudez, jubilación y actividad física reducida. Factores precipitantes que son etapas que generan un alto estrés en la vida o condiciones médicas que pueden interrumpir el sueño, tales como enfermedades como reflujo, apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas, e incluso alguna medicación que es frecuente en la vejez. Por último, los factores perpetuantes que consisten en cambios cognitivos o de comportamiento que surgen como resultado del insomnio agudo, manteniendo la dificultad para iniciar el sueño, desarrollando pensamientos negativos alrededor del sueño, una ansiedad anticipatoria, o comportamientos que impiden el dormir. ⁶⁰

La prevalencia de insomnio en las personas de la tercera edad en México ha sido reportada en escasas investigaciones. Tal es el caso del estudio de Téllez A. (2016)⁶¹, que evaluó el insomnio de dicha población en la Ciudad de Monterrey, donde se encontró una prevalencia menor a la de este estudio (24%). En la publicación de Jiménez A. (2017)⁶² se estudió trastornos de sueño en la Ciudad de México en la población general, encontrando que el insomnio es el trastorno más común (39.7%) y que incrementa con la edad. Comparando los hallazgos con resultados de otros países, se asemejan a los obtenidos en Madrid España Pardo-Crego C. (2017) ⁶³ donde se encontró una prevalencia de 46% de insomnio en un grupo de estudio de personas mayores a 65 años.

En cuanto a los marcadores de estrés oxidativo, se obtuvo que los niveles de lipoperoxidación estaban aumentados en el grupo de estudio de adultos mayores con insomnio, esta diferencia fue estadísticamente significativa comparada con los individuos que no padecían insomnio ($p < 0.05$). El valor promedio de lipoperóxidos fue de $0.44 \pm 0.07 \mu\text{mol/L}$ en los individuos con insomnio. Este valor elevado se asemeja al obtenido en la investigación de Gulec M (2012)⁵⁵, donde la concentración de malondialdehído fue de igual manera significativamente más elevada en el grupo que padecía insomnio.

La concentración de lipoperóxidos en los adultos mayores con insomnio sobrepasó el límite superior de los valores de referencia, siendo un valor normal un nivel de lipoperóxidos menor a $0.320 \mu\text{mol/L}$. En cuanto al grupo sin insomnio, el valor medio estuvo dentro del rango normal obteniéndose una media de $0.28 \pm 0.03 \mu\text{mol/L}$. El valor elevado de malondialdehído en individuos con insomnio, indica que existe estrés oxidativo. En el artículo de Del Rio D. (2005)⁶⁴, se menciona que, de los muchos objetivos biológicos del estrés oxidativo, los lípidos son las biomoléculas más involucradas. El malondialdehído es el principal producto de la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados y es considerado como una molécula altamente tóxica y mutagénica con capacidad de interactuar con ADN y proteínas. Existe evidencia que muestra que el malondialdehído puede modificar los residuos de aminoácidos y formar aductos estables que provocan daño a las proteínas. También pueden formar aductos covalentes con ácidos nucleicos y lípidos de membrana. Se ha demostrado que el malondialdehído está implicado en enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad.⁶⁴

La concentración de los marcadores antioxidantes entre ambos grupos de estudio no tuvo una diferencia estadísticamente significativa. Estos hallazgos pueden indicar que, aunque se evidenció un mayor estrés oxidativo en los individuos con insomnio, el sistema antioxidante no mostró una respuesta que equilibrara los niveles elevados de lipoperóxidos.

Los hallazgos de este estudio sugieren que hay un aumento de estrés oxidativo en el grupo de adultos mayores con insomnio. Existen diversas investigaciones que explican los efectos del estrés oxidativo en el organismo, entre ellas está la de Miller M. (2018)⁶⁵ en la cual se hace mención a los efectos negativos a nivel cerebral, en este estudio se explica que el cerebro es susceptible a sus efectos debido a su alta demanda metabólica y a la densa composición de células lipídicas susceptibles a la oxidación, esto provoca alteraciones de la barrera hematoencefálica, patrones alterados de crecimiento neuronal y cambios en la morfología cerebral. De la misma manera la investigación de Bishir M (2020)⁶⁶ señala que el sueño tiene un rol importante en el mantenimiento de los circuitos neuronales, la señalización, ayuda a mantener la salud, el bienestar en general y que la privación del sueño altera la fisiología circadiana, por lo que ejerce un impacto negativo en las funciones cerebrales y conductuales.

Los efectos negativos del estrés oxidativo en el organismo han sido investigados y se ha establecido el vínculo entre este y el desarrollo de diversas patologías. Se ha encontrado que el estrés oxidativo puede provocar un aumento en la inflamación, esto ocasiona que se produzcan más radicales libres que causan un nivel mayor de estrés oxidativo, creando un ciclo. Las ROS contribuyen a la producción de citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF- α . La inflamación que perdura por mucho tiempo causada por el estrés oxidativo puede provocar el desarrollo de varias patologías, como artritis, enfermedades cardíacas y diabetes.⁶⁷

En este sentido, existe evidencia en la literatura que en la privación de sueño existe el incremento de moléculas involucradas en inflamación. En estas investigaciones se menciona que cuando existe una privación de sueño que es constante, provoca un aumento en la formación de factor de necrosis tumoral (TNF), proteína C reactiva (PCR), IL-6, e IL-1 β . Estas moléculas se ven involucradas en la activación de NF- κ B, que es pieza clave en la iniciación de la cascada de señalización en la respuesta inflamatoria. El insomnio, probablemente al aumentar los efectos en la inflamación, puede asociarse a desarrollar padecimientos que implican patologías inflamatorias crónicas.⁶⁸

De acuerdo a Zuo L. (2019) ⁶⁹ el estrés oxidativo está relacionado en el desarrollo de padecimientos debido a que es un componente clave en la patogénia de la inflamación crónica ya que conduce a la activación de vías proinflamatorias en el cuerpo, que contribuyen a la patogénia de muchas enfermedades relacionadas con la edad. Esto coincide con lo reportado en la investigación de Henry J. el cual señala que el vínculo de enfermedad y estrés oxidativo se puede explicar por dos mecanismos, el primero por el ataque directo de las especies reactivas de oxígeno a biomoléculas y el segundo mecanismo por la vía de señalización que activa a producción de citocinas inflamatorias . ⁶⁹

Entre las enfermedades vinculadas a un aumento de estrés oxidativo en la vejez se menciona en la literatura a la aterosclerosis. Se ha reportado que el estrés oxidativo es responsable de la conversión del colesterol LDL en la forma aterogénica de LDL oxidada (OxLDL), que tiene un papel crucial en el inicio y la promoción de la respuesta inflamatoria y la acumulación de leucocitos en el sitio de la lesión, y contribuye al desarrollo de la aterosclerosis. ⁷⁰

En las enfermedades neurodegenerativas de igual manera se ha investigado su patogénesis y su asociación con el estrés oxidativo. En el documento de Zuo L 2019 se señala que la edad avanzada se considera un factor de riesgo significativo de disfunción cognitiva y patologías neurodegenerativas, como la enfermedad Alzheimer y de Parkinson . A medida que las personas de edad, hay un aumento significativo en el estrés oxidativo dentro del sistema nervioso, lo que lleva a una capacidad regenerativa reducida y una disminución funcional de los nervios. Si a esto se le suma el estrés oxidativo aumentado por el insomnio, los efectos en el sistema nervioso se hacen más marcado. El mecanismo que explica el daño a este sistema se vincula con la inflamación. Se ha encontrado que en la vejez existe un nivel aumentado de citocinas, así como infiltración de macrófagos, esto contribuye a reducir la capacidad regenerativa de los nervios envejecidos. ⁶⁹

En la investigación de Diaz-Hung ML (2013)⁷¹ se indaga más a fondo el mecanismo por el cual el estrés oxidativo tiene un efecto negativo a nivel cerebral. Explica que la composición bioquímica neuronal es principalmente susceptible a ROS, ya que implica un grupo de lípidos insaturados, los cuales son lábiles a la peroxidación y la modificación oxidativa, así mismo, se menciona que el cerebro es más bajo en la actividad antioxidante en comparación con otros tejidos.

Otras enfermedades involucradas con un aumento marcado de estrés oxidativo son diabetes y cáncer. En la diabetes el estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes, tanto microvascular como cardiovascular.⁷²

En cuanto al cáncer se ha establecido una asociación con el estrés oxidativo en la vejez. Existen diversos estudios han probado la relación directa entre la inflamación crónica y la carcinogénesis. Los principales efectores químicos de estos efectos de la respuesta inflamatoria son especies de radicales libres derivados del estrés oxidativo. En particular, las ROS y las citocinas inflamatorias, como el TNF α , las cuales propician la formación del factor de transcripción NF κ B, que provoca la expresión de genes relacionados con la proliferación celular, muerte celular y la carcinogénesis. El potencial mutagénico y carcinogénico de las ROS se debe a su capacidad de reaccionar con el ADN y modificarlo químicamente. En particular, los daños en el ADN inducidos por ROS pueden provocar una detención transcripcional o errores de inducción, replicación, o inestabilidad genómica, todos ellos asociados con la carcinogénesis.⁷³

Para poder compensar el daño oxidativo el organismo responde con un sistema antioxidante. En este estudio no se mostró un aumento en los marcadores antioxidantes en el grupo de personas de la tercera edad que padecían insomnio, por lo que se sugiere que el insomnio interfiere en la capacidad del organismo para poder reparar los daños del estrés oxidativo durante el sueño. En la revisión de Acosta E. se señala que una de los objetivos sugeridos para el dormir es su efecto antioxidante en el cerebro, lo cual atribuye una protección y restitución cerebral frente a el desgaste que es producido en la vigilia.³⁵

HIPÓTESIS

Tomando en cuenta que el sueño es un proceso fisiológico en el cual una de sus funciones es llevar a cabo la reparación del organismo para contrarrestar la oxidación celular causada por los radicales libres, se espera que al determinar los marcadores de estrés oxidativo en los adultos mayores que padecen insomnio se muestre un aumento significativo del estrés oxidativo en comparación con los adultos mayores que no padecen insomnio.

X. CONCLUSIONES

- Se obtuvo una mayor concentración en los niveles de lipoperoxidos en el grupo de individuos con insomnio, por lo que se sugiere que el insomnio afecta en forma significativa los niveles de estrés oxidativo en adultos mayores.
- La concentración de las enzimas antioxidantes se mantuvo sin diferencia entre los grupos de adultos mayores con insomnio y sin insomnio. Por lo que se podría aseverar que no hubo una respuesta que compensara el aumento del estrés oxidativo.

XI. REFERENCIAS

- 1) Rico-Rosillo MG, Oliva-Rico D, Vega-Robledo GB. Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(3):287-294.
- 2) Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. Nutrients. 2016;8(6):1-12,
- 3) Miquel J. Integración de teorías del envejecimiento parte dos. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2006;41(2):125-127.
- 4) CONAPO. [Internet]. Envejecimiento demográfico en México: análisis comparativo entre las entidades federativas. Consultado: 6 de junio 2020. Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/en/CONAPO/Envejecimiento_demografico_en_Mexico
- 5) Geriatria. [Internet] Enfermedades crónicas y síndromes Geriátricos: impacto en la calidad funcional. Consultado el 7 de junio de 2020. Disponible en: http://www.geriatria.salud.gob.mx/descargas/publicaciones/foro-envejecimiento/FS_ENFERMEDADES_CRONICAS.pdf
- 6) Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. Chest. 2015;147(4): 1179-1192.
- 7) Medina-Chávez JH, Fuentes-Alexandro SA, Gil-Palafox IB, Adame-Galván L, Solís-Lam F, Sánchez-Herrera SI et al. Diagnóstico y tratamiento del insomnio en el adulto mayor. RevMedInst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):108-119.
- 8) Navarro-Cabrera JA, Domínguez-Moreno R, Morales-Esponda M, Guzmán-Santos IY. Insomnio en adultos mayores. Artículo de revisión. Archivos de Medicina General de México. 2013;2(6)1-7.

9) Miquel J. Integración de teorías del envejecimiento parte uno. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2006;41(2):55-63.

10) Rico-Rosillo MG , Oliva-Rico D, Vega-Robledo GB. Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(3):287-294.

11) Carvajal C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. Med. leg. Costa Rica. 2019;36(1): 1-10.

12) Constanza-Corrales L. Muñoz-Ariza MM. Artículo de revisión. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. Nova. 2012; 10(18):213-225.

13) Fernández JM, Da Silva-Grigolettob MA. Estrés oxidativo inducido por el ejercicio. Rev Andal Med Deporte. 2009;2(1):19-34

14) Cardinali DP. ¿Qué es el sueño? México: Ediciones Culturales Paidós; 2016. p 106-124.

15) Revilla Flores JM. Especies reactivas de oxígeno, importancia e implicación patológica. Rev Cient Cienc Méd . 2021;24(2):125-132.

16) Sociedad Española de Sueño. Tratado de medicina del sueño. 3ª ed. México: Panamericana, 2011.p 6-32.

17) Sánchez-Valle V. Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. Rev Invest Med Sur Mex. 2013; 20 (3): 161-168.

18) Céspedes-Miranda E, Castillo-Herrera J. La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso: Realidad o mito. Rev Cubana Invest Bioméd. 2008 ; 27(2):1-13.

19) Vicedo-Tomey A. Vicedo-Ortega Y. Relaciones del estrés oxidativo con el catabolismo de proteínas Rev Cubana Invest Biomed 2000;19(3):206-212

-
- 20) Han Y, Chen JZ. Oxidative stress induces mitochondrial DNA damage and cytotoxicity through independent mechanisms in human cancer cells. *Biomed Res Int*. 2013;2013: 1-8.
- 21) Zorrilla García AE, Izquierdo Mayté E, Expósito Moreisby I. Papel de los radicales libres sobre el ADN: carcinogénesis y terapia antioxidante. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2012; 23(1): 51-57.
- 22) Valbuena DS. Meléndez-Flóreza MP. Villegas VA. Daño celular y genético como determinantes de la toxicidad de los plaguicidas. *Ciencia en Desarrollo*. 2020; 11 (2).
- 23) San-Miguel A. Martín-Gil FJ. Importancia de las especies reactivas al oxígeno (radicales libres) y los antioxidantes en clínica. *Gac Med Bilbao*. 2009; 106(1): 106-113.
- 24) Miao L. St Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med*. 2009 Aug 15;47(4):344-356.
- 25) Glorieux C. Calderon PB. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol Chem*. 2017;398(10):1095-1108.
- 26) Bonola Gallardo F, Irigoyen Camachob ME, Vera Roblesc LI, Campero Celisd A. Estrés oxidante: el sistema enzimático glutatión y la salud bucal. *Ciencias Clínicas* 2014;15(1):2-8.
- 27) Paredes Salido F, Roca Fernández JJ. Influencia de los radicales libres en el envejecimiento celular. 2002; 21(7): 96-100.
- 28) Saavedra Torres JS, Zúñiga Cerón LF, Navia Amézquita CA, Vásquez López JA. Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. *Morfología*. 2013; 5(3): 16-35.
- 29) Martínez-Hiriart B, Sánchez-Morffiz Y, Urra Torres K, Thomas Michell YD, Burgos Sosa JL. Hormona de la oscuridad. *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2012;59(4):222-232.
- 30) Barbosa K, Bressan J. Zulet MA. Martínez JA. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. 2008; 31(3): 259-280.

-
- 31) Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1): 1-17.
- 32) Brewster GS, Riegel B, Gehrman PR. Insomnia in the Older Adult. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):1-12.
- 33) Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93(2):681-766.
- 34) Carrillo-Mora P, Ramírez-Peris J, Magaña-Vázquez K. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. *RevFac Med UNAM*. 2013; 56(4): 5-15.
- 35) Acosta-Peña E, García-García F. Restauración cerebral: Una función del sueño. *Rev Mex Neuroci* 2009; 10(4): 274-280.
- 36) Liguori I, Russo G, Curcio F. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13:757-772.
- 37) Semanticscholar. : [Internet] Estrés oxidativo y neurodegeneración. [Consultado el 18 de marzo del 2020]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Estrés-oxidativo-y-neurodegeneración-Martínez-Vargas/9291a969f1bc4293d57e53327fba9ed8f655c7f2>
- 38) Sánchez-Rodríguez MA. Envejecimiento. Enfermedades crónicas y antioxidantes. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, 2003. 59-67.
- 39) Castelli V, Benedetti E, Antonosante A, Neuronal Cells Rearrangement During Aging and Neurodegenerative Disease: Metabolism, Oxidative Stress and Organelles Dynamic. *Front Mol Neurosci*. 2019 May 28;12:132-145.

-
- 40) Konisberg M. Radicales libres y estrés oxidativo :aplicaciones médicas. México : Manual Moderno, 2008. p. 83-95.
- 41) Guillaumet-Adkins A, Yañez Y, Peris-Diaz MD, Calabria I, Palanca-Ballester C, Sandoval J. Epigenetics and Oxidative Stress in Aging. *OxidMed Cell Longev*. 2017;2017:1-8.
- 42) Elejalde Guerra JI. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *AnMed Interna*. 2001;18:51-54.
- 43) Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018;15;(6):1017-1024.
- 44) Dahale AB, Jaisoorya TS, Manoj L, Kumar GS, Gokul GR, Radhakrishnan R, Thennarasu K, Varghese M. Insomnia Among Elderly Primary Care Patients in India. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020;22(3): 1-9.
- 45) Cervera-Diaz MC, Saiz-García J. Actualización en geriatría y en gerontología. 4 ed. Jaen: Formación Alcala, 2009.p. 64-80.
- 46) Saavedra Torres JS, Zúñiga Cerón LF, Navia Amézquita CA, Vásquez López JA. Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. *Morfología*. 2013; 5(3): 1-17.
- 47) Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás G, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología*. 2018; 30: 575-585.
- 48) Intramed. Internet. Insomnio en adultos mayores. (Citado 10 de diciembre de 2020). Disponible en: [intramed-artc3adculos-insomnio-en-adultos-mayores.pdf](#) (wordpress.com)

49) Barrera Medina Andrés. Síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño y consumo de benzodiazepinas en adultos mayores. Reporte de un caso. Rev. Fac. Med. 2018; 61(1): 21-25.

50) Calle-López Y, Montes Gaviria MI, Toro Pérez ME. Síndrome de piernas inquietas o enfermedad de Willis Ekbohm. Acta Neurol Colomb. 2016; 32(4): 347-356.

51) Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. Una revisión de estudios recientes del malondialdehído como una molécula tóxica y marcador del estrés oxidativo. NutrMetabCardiovascDis. 2005;15(4):316-28

52) Carmona Fortuño I, Molés Julio MP. Problemas del sueño en los mayores. Gerokomos. 2018; 29(2): 72-78.

53) Cepero-Pérez I, González-García M, González-García O, Conde-Cueto T. Trastornos del sueño en adulto mayor. Actualización diagnóstica y terapéutica. Medisur. 2020; 18 (1): 112-125.

54) Kolesnikova LI, Semenova NV, Solodova EI, Madaeva IM. Estrés Oxidativo en mujeres con insomnio en diferentes etapas de la menopausia. 2017;89(8):50-56.

55) Gulec M, Ozkol H, Selvi Y, Tuluce Y, Aydin A, Besiroglu L, Ozdemir PG. Estrés oxidativo en pacientes con insomnio primario. 2012; 37 (2):247-51.

56) Villafuerte G, Miguel-Puga A, Rodríguez EM, Machado S, Manjarrez E, Arias-Carrión O. Privación del sueño y estrés oxidativo en modelos animales: una revisión sistemática. OxidMed Cell Longev. 2015:234952.

57) Yagihara F, Mendonc L. Oxidative stress and quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: are there differences after six months of Continuous Positive Airway Pressure treatment? CLINICS 2012;67(6):565-571.

-
- 58) Wang X, Chen Q, Pan Y. Oxidative Stress Level in Patients with Nonorganic Insomnia. *Chinese General Practice*. 2019; 22(1): 67-70.
- 59) López-López E, Arce-Gil Z, Iglesias-Osores S. Peroxidación lipídica y evaluación del efecto de las vitaminas antioxidantes en médicos internos con somnolencia diurna. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2020; 39(8): 992-1000.
- 60) Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin SleepMed*. 2018;14(6):1017-1024.
- 61) Téllez A, Juárez-García DM, Jaime-Bernal L, García-Cadena C. Prevalencia de Trastornos de Sueño en Relación con Factores Socio demográficos y Depresión en Adultos Mayores de Monterrey, México. *Rev de Psicología*. 2016; 25(1): 95-106.
- 62) Jiménez-Genchi A, Caraveo-Anduaga J. Cruda y ajustada prevalencia de quejas del sueño en la Ciudad de México. *SleepSci*. 2017;10(3):113-121.
- 63) Pardo-Crego C, González-Peña CM. Prevalencia de insomnio y condicionantes ambientales en mayores de 65 años en atención primaria. *Gerokomos*. 2017;28(3):121-126.
- 64) Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. Una revisión de estudios recientes del malondialdehído como una molécula tóxica y marcador del estrés oxidativo. *NutrMetabCardiovascDis*. 2005;15(4):316-328.
- 65) Miller MW, Lin AP, Wolf EJ, Miller DR. Estrés oxidativo, inflamación y neuroprogresión en estrés post traumático crónico. *HarvRevPsychiatry*. 2018;26(2):57-69.
- 66) Bishir M, Bhat A, Essa MM, Ekpo O, Ihunwo AO, Veeraraghavan VP et al. Privación del sueño y desordenes neurológicos. *Biomed Res Int*. 2020; 23(5):1-19.

-
- 67) Carrillo-Espera R, Díaz-Ponce JA, Peña-Pérez CA, Flores-Rivera OI, et al. Especies reactivas de oxígeno, sepsis y teoría metabólica del choque séptico. Artículo de revisión. Rev Fac Med UNAM. 2016; 59(1): 1-13.
- 68) Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. Sueño y sistema inmune. Rev. alerg. Méx2018; 65(2): 160-170.
- 69) Zuo L, Prather ER, Stetskiy M, Garrison DE, Meade JR, Peace TI, Zhou T. Inflamación y estrés oxidativo en enfermedades humanas: De mecanismos moleculares a tratamientos novedosos. Int J Mol Sci. 2019;20(18): 351-360.
- 70) Carvajal C. LDL oxidada y la aterosclerosis. Med. leg. Costa Rica. 2015; 32(1): 161-169.
- 71) Díaz-Hung ML, González Fragué ME. El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia? Neurología. 2014;29(8):451—452.
- 72) Cruz-Hernández J, Licea Puig ME, Hernández García P, Marcel E. Estrés oxidativo y diabetes. Rev Mex Patol Clin. 2011;58(1): 4-15.
- 73) Tafurt-Cardona Y. Marin-Morales MA. Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. Revista Biosalud. 2014; 13(2): 95-110.