



# Nuevas terapias antioxidantes en daño miocárdico por isquemia-reperfusión

New antioxidant therapies for myocardial ischemia-reperfusion injury

Novas terapias antioxidantes no dano miocárdico por isquemia-reperfusão

Brisa Erandini Bribiesca Velázquez\*

## RESUMEN

El daño miocárdico por isquemia-reperfusión sigue siendo una complicación devastadora para los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Este fenómeno ocurre cuando se interrumpe el flujo sanguíneo al corazón (isquemia) y luego se restablece (reperfusión), lo que paradójicamente causa daño adicional al tejido cardíaco debido a la producción masiva de especies reactivas de oxígeno (ERO), generando estrés oxidativo y daño celular. A pesar de los avances en el tratamiento de la isquemia, la restauración del flujo sanguíneo durante la perfusión puede desencadenar aún más estrés oxidativo y daño tisular. Comprender y disminuir este daño es crucial para mejorar los resultados clínicos en pacientes que experimentan eventos cardíacos agudos. En esta revisión, exploramos las nuevas terapias antioxidantes desarrolladas para tratar el daño miocárdico por isquemia-reperfusión, desde agentes farmacológicos hasta enfoques innovadores basados en la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos. Estas estrategias buscan neutralizar las ERO y minimizar el estrés oxidativo, con el objetivo de reducir significativamente el daño celular y mejorar la recuperación del tejido cardíaco.

**Palabras clave:** daño miocárdico, estrés oxidativo, isquemia-reperfusión, terapias innovadoras.

## ABSTRACT

Myocardial ischemia-reperfusion injury remains a devastating complication for patients with cardiovascular diseases. This phenomenon occurs when blood flow to the heart is interrupted (ischemia) and subsequently restored (reperfusion), paradoxically causing additional damage to cardiac tissue due to the massive production of reactive oxygen species (ROS), which generates oxidative stress and cellular damage. Despite advances in ischemia treatment, the restoration of blood flow during reperfusion can further trigger oxidative stress and tissue damage. Understanding and mitigating this damage is crucial for improving clinical outcomes in patients experiencing acute cardiac events. In this review, we explore the new antioxidant therapies developed to address myocardial ischemia-reperfusion injury, ranging from pharmacological agents to innovative approaches based on regenerative medicine and tissue engineering. These strategies aim to neutralize ROS and minimize oxidative stress, with the goal of significantly reducing cellular damage and enhancing cardiac tissue recovery.

**Keywords:** myocardial damage, oxidative stress, ischemia-reperfusion, innovative therapies.

## RESUMO

O dano miocárdico devido à isquemia-reperfusão continua sendo uma complicação devastadora para pacientes com doenças cardiovasculares. Esse fenômeno ocorre quando o fluxo sanguíneo para o coração é interrompido (isquemia) e depois restaurado (reperfusão), o que, paradoxalmente, causa danos adicionais ao tecido cardíaco devido à produção maciça de espécies reativas de oxigênio (ERO), levando ao estresse oxidativo e ao dano celular. Apesar dos avanços no tratamento da isquemia, a restauração do fluxo sanguíneo durante a perfusão pode desencadear mais estresse oxidativo e danos aos tecidos. Compreender e reduzir esse dano é fundamental para melhorar os resultados clínicos em pacientes com eventos cardíacos agudos. Nesta revisão, exploramos as novas terapias antioxidantes desenvolvidas para tratar o dano miocárdico por isquemia-reperfusão, desde agentes farmacológicos até abordagens inovadoras baseadas em medicina regenerativa

e engenharia de tecidos. Essas estratégias visam neutralizar as ERO e minimizar o estresse oxidativo, com o objetivo de reduzir significativamente o dano celular e melhorar a recuperação do tecido cardíaco.

**Palavras-chave:** danos ao miocárdio, estresse oxidativo, isquemia-reperfusão, terapias inovadoras.

## INTRODUCCIÓN

El daño miocárdico por isquemia-reperfusión es una causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Ocurre cuando el flujo sanguíneo al corazón se interrumpe y luego se restablece, lo que genera una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (ERO) que causan estrés oxidativo y daño celular. Este fenómeno es común en eventos como el infarto agudo de miocardio y procedimientos quirúrgicos cardíacos.<sup>1</sup>

La producción de ERO durante la perfusión, aunque esencial para funciones celulares, excede los mecanismos antioxidantes del cuerpo, resultando en peroxidación de lípidos, daño al ADN y disfunción mitocondrial. Además, la perfusión activa respuestas inflamatorias que agravan el daño tisular,<sup>2,3</sup> llevando a los pacientes a falla cardíaca (*Figura 1*).

Las terapias antioxidantes tradicionales, como vitaminas (ácido ascórbico, tocoferol, retinol), enzimas (superóxido dismutasa, catalasa) y moléculas pequeñas (N-acetilcisteína), han mostrado beneficios limitados. Esto ha llevado a la investigación de nuevas terapias más eficaces.<sup>4-6</sup>

Entre las nuevas terapias se destacan los péptidos antioxidantes, nanopartículas antioxidantes, antioxidantes dirigidos a mitocondrias como MitoQ y SkQ1, terapia génica antioxidante y polifenoles naturales. Estas estrategias innovadoras prometen una mayor protección contra el daño por isquemia-reperfusión, mejorando la recuperación del tejido cardíaco y los resultados clínicos.<sup>7,8</sup>

## MECANISMOS MOLECULARES DEL DAÑO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA

El daño por isquemia-reperfusión se caracteriza por una compleja cascada de eventos bioquímicos y celulares. Durante la isquemia, a consecuencia de la oclusión de una arteria coronaria, la falta de oxígeno y nutrientes lleva a una disfunción metabólica y celular.<sup>1</sup> Cuando se

\* Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Hospital Regional «Dra. Matilde Petra Montoya Lafragua». Ciudad de México, México.

Recibido: 13/06/2024. Aceptado: 29/08/2024.

**Citar como:** Bribiesca VBE. Nuevas terapias antioxidantes en daño miocárdico por isquemia-reperfusión. Med Crit. 2024;38(4):289-293. <https://dx.doi.org/10.35366/118220>

[www.medigraphic.com/medicinacritica](http://www.medigraphic.com/medicinacritica)

restaura el flujo sanguíneo, la reentrada de calcio y oxígeno, elementos ausentes durante la isquemia, resultan en la producción excesiva de ERO. Estos radicales libres desencadenan una serie de reacciones perjudiciales, incluyendo peroxidación de lípidos, daño al ADN y disfunción mitocondrial.<sup>9</sup> De manera macroscópica se pueden observar bandas de hipercontractilidad que causan disfunción celular.<sup>10</sup>

Además, la reperfusion activa respuestas inflamatorias que exacerban el daño tisular, atrayendo células inflamatorias al área afectada y liberando citoquinas proinflamatorias.

La fisiopatología del daño miocárdico por isquemia-reperfusion involucra varios mecanismos interrelacionados:<sup>2,3</sup>

**Estrés oxidativo:** la producción masiva de ERO durante la reperfusion es un factor clave que causa daño oxidativo a proteínas, lípidos y ADN.

**Disfunción mitocondrial:** las mitocondrias son tanto una fuente como un objetivo de las ERO. La disfunción mitocondrial amplifica el daño celular y contribuye a la apoptosis.

**Inflamación:** la reperfusion induce una respuesta inflamatoria, activando neutrófilos y macrófagos que liberan enzimas proteolíticas y citoquinas inflamatorias, exacerbando el daño tisular.

**Alteraciones de calcio:** la sobrecarga de calcio intracelular durante la reperfusion contribuye a la disfunción contráctil y a la muerte celular.

**Apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP):** la apertura de este poro durante la reperfusion es un evento crítico que conduce a la pérdida de potencial de membrana mitocondrial y a la muerte celular.

### Estrategias antioxidantes tradicionales

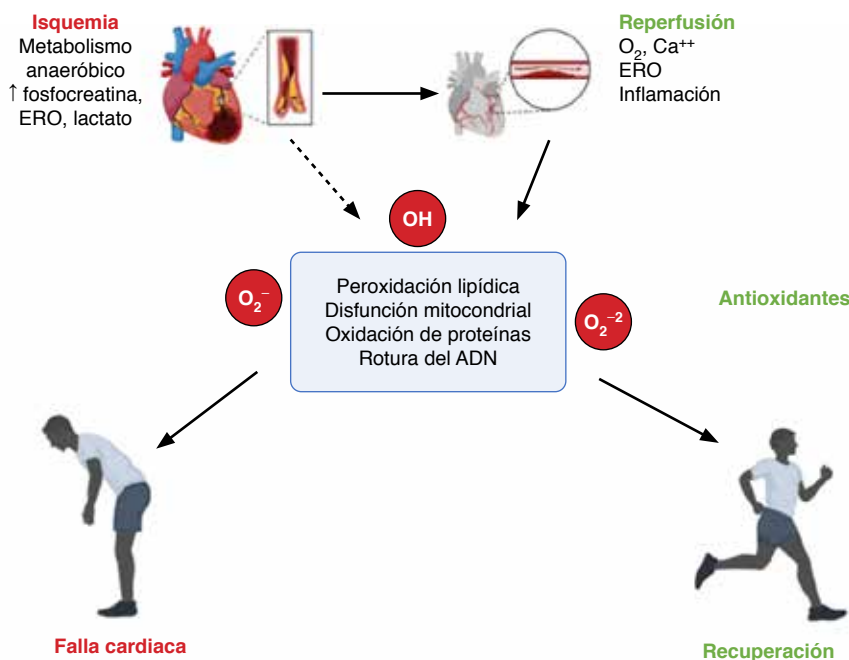
Las estrategias antioxidantes tradicionales emplean diversas sustancias para neutralizar los efectos dañinos de las ERO. Entre las vitaminas antioxidantes, se destacan el ácido ascórbico (vitamina C), el tocoferol (vitamina E) y el retinol (vitamina A). Estas vitaminas desempeñan roles cruciales en la protección celular contra el estrés oxidativo al actuar como eliminadores de ERO.<sup>4</sup>

Las enzimas antioxidantes son otro pilar de las estrategias tradicionales. Entre ellas se encuentran superóxido dismutasa (SOD), que cataliza la dismutación del anión superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno; la catalasa, que descompone el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno; la glutatión peroxidasa, que reduce los peróxidos de lípidos utilizando glutatión; la glutatión transferasa, que detoxifica productos de peroxidación lipídica; y la tioredoxina, que participa en la reducción de proteínas oxidadas.<sup>5</sup>

Además, las moléculas pequeñas antioxidantes, como la N-acetilcisteína (NAC), han sido utilizadas por su capacidad para reponer los niveles de glutatión intracelular y neutralizar directamente las ERO.<sup>6</sup>

**Figura 1:** La generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) se observa desde que el corazón sufre isquemia, pasa de metabolismo aerobio a anaerobio con incremento en la fosfocreatina; sin embargo, su producción es mayor cuando hay un fenómeno de reperfusion por incremento abrupto de la entrada de oxígeno y calcio a la célula, generando mayor cantidad de ERO y activando las vías de inflamación. Los principales ERO que se producen son radical hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ), anión superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) y peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) que provocan principalmente peroxidación lipídica, disfunción mitocondrial, oxidación de proteínas y rotura del ácido desoxirribonucleico (ADN). A consecuencia de esto, los pacientes progresan a falla cardiaca; no obstante, al contar con terapias antioxidantes que limiten el efecto deletéreo de las ERO, el paciente puede tener recuperación de la función cardiaca evitando la falla cardiaca y los efectos clínicos ya conocidos.

Creada por BioRender.com



Los dipéptidos de acceso a través de los alimentos que contienen fracciones de varios aminoácidos (triptófano, tirosina, histidina, cisteína y metionina) tienen un conjugado  $\pi$  o un grupo tiol en sus estructuras moleculares porque el conjugado  $\pi$  estabiliza el radical mediante su deslocalización y dos grupos tiol forman un enlace disulfuro en su proceso antioxidante.<sup>7</sup>

**Ejercicio.** Disminuye la producción de ERO e incrementa el óxido nítrico (ON). En el estudio de Baraas y colaboradores, sometieron a ejercicio de baja intensidad en los primeros cinco días después de un infarto miocárdico con un grupo control sin ejercicio, en resultados no cambió la producción de ERO ni ON, pero sí disminuyó la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica, mejorando la capacidad física.<sup>11</sup>

Estas estrategias han demostrado ser eficaces en el contexto de isquemia-reperfusión, aunque sus beneficios a menudo son limitados, lo que ha impulsado la búsqueda de nuevas terapias antioxidantes más eficaces.

### Nuevas terapias antioxidantes

En la intención de mejorar la eficacia en la protección contra el daño por isquemia-reperfusión, se encuentran en desarrollo nuevas terapias antioxidantes que podrían ser útiles en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

#### Péptidos antioxidantes

Son pequeñas cadenas de aminoácidos diseñadas para neutralizar las ERO, tienen una serie de ventajas sobre las moléculas pequeñas, como alta especificidad, alta actividad biológica, bajo costo y alta capacidad de penetración en la membrana. Sin embargo, la estabilidad, la toxicidad y la inmunogenicidad siguen siendo las principales preocupaciones de quienes desarrollan fármacos basados en péptidos.<sup>7</sup>

Los péptidos han sido utilizados en la terapéutica médica a lo largo de la historia como antioxidantes, antimicrobianos y antitrombóticos. Entre los que se pueden mencionar carnosina y su precursor b-alanina,<sup>12</sup> defensas, dermcidina y hepcidina.

#### Nanopartículas antioxidantes

Las nanopartículas antioxidantes utilizan tecnologías de administración avanzada para mejorar la biodisponibilidad y eficacia de los antioxidantes. Estas nanopartículas pueden ser diseñadas para liberar antioxidantes de manera controlada y dirigida, maximizando su efecto terapéutico y minimizando efectos secundarios.<sup>13</sup> Además, las nanopartículas pueden ser funcionalizadas con ligandos específicos que facilitan su acumulación en el

tejido miocárdico afectado, asegurando una acción más focalizada y eficiente.<sup>14</sup>

Investigaciones preclínicas han demostrado que las nanopartículas antioxidantes pueden reducir significativamente el tamaño del infarto, mejorar la función cardíaca y disminuir la apoptosis celular inducida por el estrés oxidativo. Estos resultados sugieren que la terapia basada en nanopartículas no sólo ofrece una mayor protección contra el daño por isquemia-reperfusión, sino que también podría reducir los efectos secundarios asociados con las terapias antioxidantes tradicionales.<sup>14</sup>

#### Antioxidantes dirigidos a mitocondrias MitoQ y SkQ1

Son compuestos diseñados para acumularse selectivamente en las mitocondrias, la principal fuente de ERO durante la isquemia-reperfusión. MitoQ (mitoquinona) y SkQ1 (plastoquinona) son ejemplos destacados que han sido modificados para atravesar la membrana mitocondrial y neutralizar las ERO directamente en su lugar de producción.<sup>8</sup>

**MitoQ:** se compone de una molécula de ubiquinona (coenzima Q10) unida a una cadena lipofílica. La estructura lipofílica permite que MitoQ se acumule en la matriz mitocondrial, donde se reduce a su forma activa, que neutraliza las ERO.

**SkQ1:** similar a MitoQ, SkQ1 está compuesta de plastoquinona, unida a una cadena lipofílica. SkQ1 se dirige a las mitocondrias y actúa eliminando las ERO en la matriz mitocondrial. Además, tiene propiedades únicas que permiten reparar los daños causados por ERO, protegiendo las membranas mitocondriales.

En estudios preclínicos en modelos animales, tanto MitoQ como SkQ1 han demostrado una reducción significativa del tamaño del infarto y mejora en la función cardíaca postreperfusión. Estos antioxidantes han mostrado eficacia en la disminución del estrés oxidativo y la apoptosis celular, resultando en una mayor supervivencia celular y una mejor recuperación del tejido cardíaco.<sup>15,16</sup>

**Estudios clínicos:** los ensayos clínicos iniciales con MitoQ han indicado una mejora en los marcadores de estrés oxidativo y función mitocondrial en pacientes con enfermedades cardiovasculares.<sup>17</sup> Aunque los estudios en humanos aún están en fases tempranas, los resultados preliminares son prometedores, sugiriendo que los antioxidantes dirigidos a mitocondrias pueden ofrecer una nueva y efectiva estrategia terapéutica para mitigar el daño miocárdico por isquemia-reperfusión.

#### Terapia génica antioxidante

La terapia génica antioxidante se ha desarrollado como una estrategia prometedora para combatir el estrés

oxidativo y reducir el daño miocárdico causado por la isquemia-reperusión, se enfoca en aumentar la expresión de antioxidantes endógenos dentro del miocardio. Esto se logra mediante la introducción de genes específicos que codifican enzimas antioxidantes, como el superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa, con el objetivo de fortalecer las defensas antioxidantes naturales del organismo.<sup>18</sup>

Para la entrega eficiente de los genes terapéuticos, se utilizan una variedad de vectores y sistemas de entrega. Entre los vectores más comúnmente utilizados se encuentran los vectores virales, como los adenovirus, adenoasociados y lentivirus, así como los vectores no virales, como los plásmidos. Estos vectores se diseñan para transportar el gen terapéutico al tejido cardíaco de manera segura y eficaz.<sup>19</sup>

Investigaciones recientes han demostrado el potencial de la terapia génica antioxidante para reducir el daño miocárdico por isquemia-reperusión. Estudios preclínicos han mostrado mejoras significativas en la supervivencia celular, la función cardíaca y la reducción del tamaño del infarto en modelos animales. Además, los ensayos clínicos iniciales han demostrado la seguridad y eficacia preliminar de estas terapias en pacientes con enfermedad coronaria.

### Polifenoles naturales y derivados sintéticos

Los polifenoles naturales, como el resveratrol, la quercetina y el epigallocatequina galato (EGCG), son compuestos bioactivos presentes en alimentos como las uvas, el té verde y las cebollas. Estos compuestos tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y cardioprotectoras. Los derivados sintéticos de estos polifenoles han sido desarrollados para mejorar su estabilidad, biodisponibilidad y eficacia.<sup>20</sup>

**Resveratrol:** se encuentra en la piel de las uvas y ha mostrado capacidad para activar las sirtuinas, enzimas que juegan un papel crucial en la regulación del estrés oxidativo y la inflamación.<sup>21</sup>

**Quercetina:** un flavonoide abundante en frutas y verduras, que inhibe la peroxidación lipídica y neutraliza las ERO.

**EGCG:** un potente antioxidante del té verde, que protege contra el daño oxidativo y modula las vías de señalización celular involucradas en la apoptosis y la inflamación.<sup>22</sup>

El potencial terapéutico de los polifenoles naturales y sus derivados sintéticos en el tratamiento de enfermedades vasculares es considerable debido a sus múltiples mecanismos de acción. Sin embargo, hay desafíos significativos en su aplicación clínica:

**Biodisponibilidad:** muchos polifenoles tienen baja biodisponibilidad y estabilidad, lo que limita su efectividad cuando se administran oralmente.

**Metabolismo rápido:** los polifenoles son rápidamente metabolizados y excretados, lo que reduce su tiempo de acción en el organismo.

**Efectos secundarios y toxicidad:** la seguridad a largo plazo de altas dosis de polifenoles y sus derivados sintéticos no está completamente establecida, lo que requiere una evaluación exhaustiva en ensayos clínicos.

### Desafíos y perspectivas futuras

A pesar de que *in vitro* y en animales las nuevas terapias antioxidantes han demostrado tener buenos resultados, su paso a ensayos clínicos aún es limitado por los efectos secundarios, toxicidad y biodisponibilidad. Se encuentran en mejora para poder superar estas limitaciones y hacer posible el paso a humanos en poco tiempo.

### CONCLUSIONES

Las terapias antioxidantes tradicionales son seguras para el tratamiento en escenarios de isquemia-reperusión en el miocardio; sin embargo, no se ha evidenciado un beneficio que las coloque como parte de la terapéutica de primera línea. Por otro lado, a pesar de que en ensayos *in vitro* y con animales las nuevas terapias demuestran resultados efectivos, su uso en humanos aún está limitado en su desarrollo farmacéutico que los haga seguros y efectivos.

### AGRADECIMIENTOS

Dr. Ramón Coral Vázquez, Dra. Ileana Patricia Canto, profesores del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México. Por su apoyo en la revisión y corrección.

Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías, CONAHCYT, por el apoyo en el programa de becas Programa de Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

### REFERENCIAS

1. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest*. 1985;76(5):1713-1719. doi: 10.1172/JCI112160.
2. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodeling. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):449-456. doi: 10.1093/cvr/cvn280.
3. Abad C, Castaño-Ruiz M, Clavo B, Urso S. Daño por isquemia-reperusión miocárdico en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Aspectos bioquímicos. *Cir Cardiov*. 2018;25(2):112-117.
4. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.



5. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(6):H2181-H2190. doi: 10.1152/ajpheart.00554.2011.
6. Raghu G, Berk M, Campochiaro PA, Jaeschke H, Marenzi G, Richeldi L, et al. The multifaceted therapeutic role of N-acetylcysteine (NAC) in disorders characterized by oxidative stress. *Curr Neuroparmacol*. 2021;19(8):1202-1224. doi: 10.2174/1570159X19666201230144109.
7. Ozawa H, Miyazawa T, Burdeos GC, Miyazawa T. Biological functions of antioxidant dipeptides. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2022;68(3):162-171. doi: 10.3177/jnsv.68.162.
8. Zinovkin RA, Zamyatin AA. Mitochondria-targeted drugs. *Curr Mol Pharmacol*. 2019;12(3):202-214. doi: 10.2174/1874467212666181127151059.
9. Férrez Santander SM, Márqueza MF, Peña Duque MA, Ocaranza Sánchez R, de la Peña Almaguer E, Eid Lidta G. Daño miocárdico por reperfusión. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57 Suppl 1:9-21. doi: 10.1157/13067415.
10. Piper HM, Abdallah Y, Schafer C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2004;61(3):365-371. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.12.012.
11. Baraas F, Rilantono L, Diniharini S, Kurniawan I, Christian R, Kusmana D. Effect of short-term low-intensity exercise training on association of oxygen free radicals and nitric oxide production in patients with acute myocardial infarction. *Int J Angiol*. 2013;22(3):159-164. doi: 10.1055/s-0033-1348881.
12. Cesak O, Vostalova J, Vidlar A, Bastlova P, Student V Jr. Carnosine and beta-alanine supplementation in human medicine: narrative review and critical assessment. *Nutrients*. 2023;15(7):1770. doi: 10.3390/nu15071770.
13. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol*. 2024;98(5):1323-1367. doi: 10.1007/s00204-024-03696-4.
14. Wei Q, Xiao Y, Du L, Li Y. Avances en nanopartículas en la prevención y el tratamiento del infarto de miocardio. *Moléculas*. 2024;29(11):2415. doi: 10.3390/molecules29112415.
15. Smith R, Murphy M. Animal and human studies with the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1201:96-103. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05627.
16. Dare AJ, Logan A, Prime TA, Rogatti S, Goddard M, Bolton EM, et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant MitoQ decreases ischemia-reperfusion injury in a murine syngeneic heart transplant model. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(11):1471-1480. doi: 10.1016/j.healun.2015.05.007.
17. Rossman MJ, Santos-Parker JR, Steward CAC, Bispham NZ, Cuevas LM, Rosenberg HL, et al. Chronic supplementation with a mitochondrial antioxidant (MitoQ) improves vascular function in healthy older adults. *Hypertension*. 2018;71(6):1056-1063. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10787.
18. Expósito J, Natera D, Carrera L, Armijo J, Ríos A, Nascimento A, et al. Terapia génica: ¿Dónde estamos?, ¿A dónde vamos? *Medicina (B. Aires)*. 2023;83(supl.4):13-17.
19. Argiro A, Ding J, Adler E. Gene therapy for heart failure and cardiomyopathies. *Rev Esp Cardiol*. 2023;76(12):1042-1054. doi: 10.1016/j.rec.2023.06.009.
20. Santos-Buelga C. Polyphenols and human beings: from epidemiology to molecular targets. *Molecules*. 2021;26(14):4218. doi: 10.3390/molecules26144218.
21. Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1523. doi: 10.3390/ijms20071523.
22. Granja A, Frias I, Neves AR, Pinheiro M, Reis S. Therapeutic potential of epigallocatechin gallate nanodelivery systems. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5813793. doi: 10.1155/2017/5813793.

Correspondencia:

Brisa Erandini Bribiesca Velázquez

E-mail: bribiesca.urg@gmail.com