

El envejecimiento y los radicales libres



Aprobado por la
Facultad de Medicina.
Empleado en los Hospitales de
Paris.

ELIXIR DEL D^R THERMES

Aprobado por la
Facultad de Medicina.
Empleado en los Hospitales de
Paris.

Ocupa el primer puesto entre las preparaciones de hierro mas asimilables. —El ELIXIR DE CITRO-LACTATO HIERRO DEL D^R THERMES se emplea diariamente en los hospitales de Paris, principalmente en el Hôtel-Dieu (servicio de la Facultad de Medicina de Paris.)—Se administra con buen éxito en las **enfermedades de consunción**, que resultan del empobrecimiento de la sangre, **clorosis** ò **opllaciones**, **pérdidas blancas**, **anemia** consecutiva à las hemorragias, ò propia de la convalecencia de las fiebres graves, **sofocaciones** y **palpitaciones** de las mujeres embarazadas; no menos útil contra la **raquitis**, ha producido resultados maravillosos en los hombres gastados por trabajos intelectuales, abusos de todo género, etc., etc.

Una cucharada de postres despues de cada comida.
Deposito general en la Farmacia, rue Réaumur, 43, **Paris**.
Deposito en **México**, en casa de **E. Mallefert**, y en todas las buenas boticas del Imperio.

Mireya Velázquez Paniagua, Bertha Prieto Gómez y Rocío Contreras Pérez

*Lo más sorprendente del envejecimiento es que,
tras el milagro de la morfogénesis, esto es la creación
de un organismo a partir de una masa de células,
el cuerpo es incapaz de mantenerse tal y como se formó.*

T. KIRKWOOD

El abatimiento de las causas de muerte asociadas a diversas enfermedades conduce al alargamiento de la vida de los seres humanos, que en promedio alcanzan una edad de 1 200 meses. Esto representa casi el doble de lo que viven los caballos o una y media vez el promedio de vida de los elefantes, y hace de nosotros uno de los mamíferos más longevos del planeta. A pesar de ello, tal y como aparece a lo largo de nuestra historia, no ha decaído el deseo humano de mantenerse vivo y sobre todo joven por más tiempo. Un ejemplo son los alquimistas que, envueltos en el misterio de la oscuridad y la leyenda, realizaban diversos actos persiguiendo tres objetivos: la transmutación de los metales comunes en oro, la piedra filosofal y el elixir de la eterna juventud.

Actualmente ya no seguimos buscando la eterna juventud sino que tratamos de entender los mecanismos responsables del envejecimiento y las alteraciones que este proceso natural causa en los distintos órganos y sistemas de un organismo, acaso con la idea de mejorar la calidad de vida.

El aumento en la esperanza de vida en nuestras sociedades tiene una marcada influencia sobre los procesos de salud, pues a medida que se incremen-

ta la edad aparecen afecciones crónicas y degenerativas que resultan en enfermedad y la subsecuente muerte del individuo. Esta situación implica profundos cambios en diversos ámbitos de la organización social (programas de salud, economía, entre otros).

El envejecimiento es un proceso complejo que involucra tanto factores intrínsecos como extrínsecos a los seres vivos. Los mamíferos comparten algunas de sus características, como el incremento en la mortalidad después de alcanzar la maduración, los cambios en la composición bioquímica de los tejidos, una progresiva disminución de las capacidades fisiológicas y de adaptación a cambios ambientales, y una mayor susceptibilidad y vulnerabilidad a las enfermedades.

El envejecimiento produce alteraciones sistémicas cuando la mayoría de los órganos y tejidos van disminuyendo su actividad. Estas modificaciones comprenden la reducción de la flexibilidad de los tejidos, la pérdida de células nerviosas, el endurecimiento de los vasos sanguíneos y la disminución general del tono corporal. Diversas causas se han asociado a este deterioro; entre ellas se encuentran las de índole genética, los cambios en la actividad metabólica ce-

lular o en los procesos bioquímicos, las alteraciones hormonales y las condiciones ambientales. Varias de ellas son alteraciones que ocurren en los distintos aparatos y sistemas como resultado del proceso de envejecimiento.

En el sistema nervioso se presenta una disminución del impulso nervioso, los reflejos y la memoria, así como una creciente dificultad para el aprendizaje. Además, el envejecimiento fisiológico en el eje neuroendócrino se caracteriza por una alteración en los patrones de secreción hormonal. Por ejemplo, se ha reportado una disminución en la amplitud de los pulsos nocturnos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el anciano. Estas alteraciones hipotálamicas también se ven reflejadas en otras funciones como la termorregulación, el control de la presión arterial y la sed. El anciano presenta un mayor riesgo de desarrollar hipotermia, trastornos electrolíticos e hipertensión arterial.

El sistema músculo esquelético sufre un progresivo debilitamiento, resultado de la pérdida de masa muscular que lleva al organismo a la degeneración en los cartílagos y ligamentos, y a la falta de flexibilidad y elasticidad muscular.

Para las damas.



¡No más vejez!

Crema Rosada

Adelina Patti

En la actualidad no hay en Europa una señora elegante en cuyo tocador no figure un tarrito de esta delicada Crema. La célebre diva Patti la usa constantemente y siguiendo su ejemplo, todos los más célebres artistas y las damas de la alta aristocracia la prefieren á todas las demás composiciones, porque está probado que embellece el cutis y conserva la frescura de la cara hasta la vejez.

De venta en todas las Droguerías y Boticas

¡No más arrugas!



Para las damas.

En el sistema óseo disminuye el contenido mineral y la masa ósea porque con la edad tiene lugar un descenso en la ingesta de calcio y una reducción en su absorción. Este defecto absorptivo es consecuencia de un déficit de vitamina D. Por ello el envejecimiento implica un mayor riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas.

El aparato digestivo ve declinar sus funciones vitales, como la incorporación correcta de los nutrimentos en la ingestión (falta de dientes), la digestión y la absorción, así como la excreción de los desechos; mientras que en el aparato genitourinario se reduce la función de excreción renal, lo cual no permite la adecuada eliminación de toxinas.

Finalmente, en el sistema endocrino se producen cambios en la cantidad, la composición celular y la función del

tejido endocrino secretor. Las glándulas disminuyen de tamaño y desarrollan áreas de atrofia que se acompañan de cambios vasculares y fibrosis. Además, se ha descrito un fallo progresivo en la glándula pineal que se manifiesta en un descenso gradual en los valores de melatonina, lo cual es considerado un marcador del envejecimiento en los seres humanos.

Los radicales libres

En las últimas décadas han surgido diversas teorías que intentan explicar el proceso de envejecimiento, entre ellas una de las que tiene más adeptos es la de los radicales libres. Esta teoría propone que, debido a la alteración de los mecanismos antioxidantes, se generan y acumulan los radicales libres y se pro-

duce un estrés oxidativo que daña estructuras celulares, lo cual conduce a la muerte celular.

En todos los cambios arriba mencionados subyace la formación excesiva de radicales libres, mismos que ocasionan la destrucción de las macromoléculas de la célula (ácidos nucleicos, lípidos, carbohidratos y proteínas), induciendo una disminución en la resistencia al ambiente y un incremento en la fragilidad celular.

Los radicales libres son resultado de los procesos fisiológicos propios del organismo, como el metabolismo de los alimentos, la respiración y el ejercicio, o bien son generados por factores ambientales como la contaminación industrial, el tabaco, la radiación, los medicamentos, los aditivos químicos en alimentos procesados y los pesticidas. Son átomos

o moléculas extremadamente reactivas, debido a que en el orbital más externo de su estructura tienen uno o más electrones sin aparear. Esta inestabilidad les confiere una avidez física por la captura de un electrón de cualquier otra molécula de su entorno, ocasionando que la estructura afectada quede inestable (figura 1). De esta forma pueden establecer reacciones en cadena por medio de varios transportadores que se oxidan y se reducen secuencialmente, cuando un radical libre inicial modifica una biomolécula después de transferir o capturar un electrón. El daño es transmitido por medio de los transportadores, que incluso pueden ser moléculas circulantes.

Con base en esta definición, son radicales libres la molécula de oxígeno, el átomo de hidrógeno y los metales de transición (en estado iónico). La enorme reactividad de los radicales de oxígeno los lleva a interactuar ávidamente con otras moléculas.

Los radicales libres se forman por fuentes exógenas o endógenas. Un ejemplo de las segundas se observa en los sistemas biológicos, los cuales necesitan el oxígeno para su metabolismo energético. Aproximadamente 80% del adenosín trifosfato (ATP) que utilizamos se forma en las mitocondrias, donde se consume entre 85 y 90% del oxígeno. En ellas, el oxígeno molecular disuelto entra a la cadena respiratoria para reducirse a agua, proceso en el que son generados en forma sucesiva, el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, especies de radicales derivadas del oxígeno.

Las estructuras subcelulares de generación de radicales libres incluyen principalmente las mitocondrias, los lisosomas, los peroxisomas, así como la membrana nuclear, la citoplásmica y la del retículo endoplásmico. Una vez

que el radical se genera tiene una vida media de microsegundos, corto lapso de tiempo en el que es capaz de interactuar con las biomoléculas cercanas.

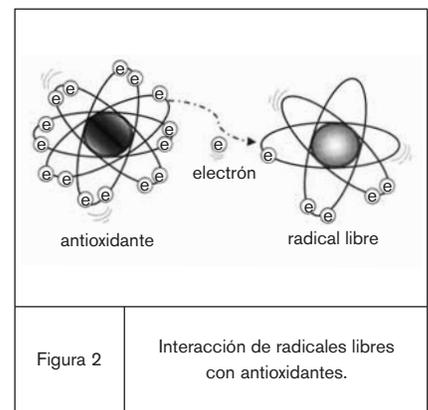
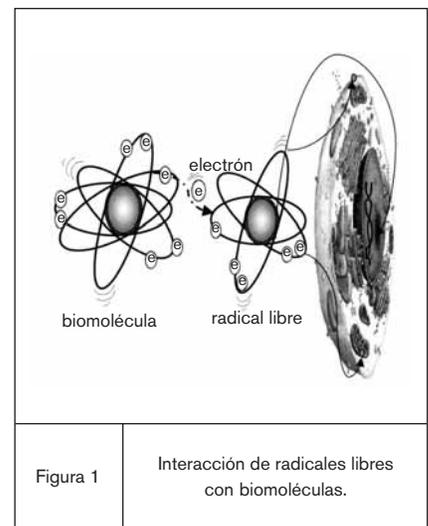
Los radicales libres juegan un papel fisiológico clave en la homeostasis, como es el caso del óxido nítrico sintetizado por la enzima óxido nítrico sintasa. El óxido nítrico participa en la relajación muscular, el control del tono vascular y varias otras funciones que dependen de la guanosina monofosfato cíclico (GMPc). El superóxido (O_2^-) formado por la oxidasa NAD(P)H controla la producción de eritropoyetina, participa en el control de la ventilación, en la relajación del músculo liso y en la transducción de señales de varios receptores membranales que activan funciones inmunes. En general, los radicales derivados de especies reactivas de oxígeno intervienen en la respuesta del estrés oxidativo (el bombardeo persistente de moléculas por radicales de oxígeno reactivo) y mantienen la homeostasis redox.

Los radicales libres son generados y utilizados por células como los neutrófilos, los monocitos, los macrófagos, los eosinófilos y la fibroblastos para eliminar organismos extraños como bacterias y virus. Pero el incremento de estos radicales conduce a un deterioro celular que se refleja de manera muy pronunciada durante la vejez, etapa en que se presentan varias enfermedades asociadas al daño oxidativo (destrucción molecular producida por radicales libres derivados del oxígeno).

Una vez formados los radicales libres por el metabolismo celular, éstos son capaces de reaccionar rápidamente con la molécula vecina. Los lípidos representan el grupo más susceptible debido a la presencia de dobles enlaces en sus ácidos grasos, además de constituir de manera fundamental el organelo celular más expuesto, que es la mem-

brana celular (en el cuadro 1 se describen algunas de ellas).

Las células han desarrollado mecanismos que las protegen del efecto nocivo de los radicales libres con base en un complejo sistema de defensa constituido por los agentes antioxidantes. Así, cuando se incrementa la producción de radicales libres, estos mecanismos se activan para controlar y estabilizar el ambiente redox intra o extracelular. Los antioxidantes se definen como aquellas sustancias que, presentes en bajas concentraciones respecto a las de un sustrato oxidable (biomoléculas), retardan o previenen la oxidación. Al interactuar con el radical libre, el antioxidante cede un electrón, se oxida y se transforma



PEROXIDACIÓN DE LÍPIDOS

Una molécula reactiva, como es el hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), ataca un ácido graso, constituyente de triacilgliceroles o fosfoacilgliceroles. La interacción del radical libre va dirigida al carbono adyacente, a un doble enlace, ocasionando un rompimiento homolítico al sustraer un hidrógeno que forma agua al unirse al radical, mientras que el ácido graso presenta un radical libre (electrón) en el carbono afectado por el hidroxilo. Una vez que a un fosfolípido se le arrebató un electrón, éste busca estabilizar su estructura química y toma el electrón de la molécula próxima, generándose así una reacción en cadena. Los productos de la lipoperoxidación son aldehídos, cetonas, ésteres, alcoholes. Este proceso repetitivo conduce a la membrana a perder sus propiedades fisicoquímicas y culmina con la muerte de la célula.

La lipoperoxidación se asocia con la etiología de diversos padecimientos como son el engrosamiento y rigidez de los vasos sanguíneos (arteroesclerosis), que reduce el adecuado suministro de sangre, la inflamación de las articulaciones (artritis reumatoide), la inflamación y el exceso de mucosidad en los pulmones (enfisema pulmonar), el crecimiento celular maligno e incontrolable (cáncer) y el proceso de envejecimiento celular.

OXIDACIÓN DE PROTEÍNAS

Todas las cadenas laterales de los aminoácidos que forman parte de las proteínas son susceptibles de ser atacadas por el radical hidroxilo, aunque algunas son más vulnerables que otras como es el caso de las cadenas laterales de la tirosina, la fenilalanina, el triptófano, la histidina, la metionina y la cisteína. En consecuencia, la exposición de proteínas a sistemas generadores de radicales libres conduce a modificaciones en la estructura terciaria, que puede acompañarse de una fragmentación química, un incremento en la susceptibilidad al ataque proteolítico y a la pérdida de la función biológica.

Uno de los radicales más reactivos a la estructura de proteínas es el óxido nítrico (NO). Además, se ha sugerido que las proteínas pueden actuar como "atrapadoras" de la ener-

gía química liberada por los radicales libres, y transferirla a otra molécula.

Otro mecanismo que da lugar a cambios estructurales en las proteínas inducidos por radicales libres es la reacción conocida como auto-oxidación de hexosas, que presentan la fructuosa y glucosa; ésta puede ser potencialmente importante en las complicaciones relacionadas con pacientes diabéticos (incremento "anormal" en la glucosa plasmática).

OXIDACIÓN DE CARBOHIDRATOS

La oxidación de carbohidratos puede dar lugar a la formación de moléculas capaces de reaccionar con los grupos carbonilo de las proteínas. Los monosacáridos de la glucosa, una vez oxidados por los radicales libres producidos por metales de transición, pueden combinarse con los grupos carbonilo de las proteínas.

OXIDACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS Y NUCLEÓTIDOS

La importancia biológica de los ácidos nucleicos nos obliga a considerar como un efecto de gran repercusión el que se presenten modificaciones o deleciones de las bases de la molécula del ADN causadas por la presencia de radicales libres. A semejanza de las proteínas, parece existir una muy baja posibilidad del establecimiento de reacciones en cadena; sin embargo, el daño puede ser más significativo, aunque sea muy limitado en extensión y localización. La interacción de radicales libres con el ADN causa cambios conformacionales, alteración de bases y ruptura de una o de la doble cadena y pérdida de nucleótidos, eludiendo el sistema de reparación al presentar una mutación antes de la replicación. Esto conduce a la producción de genes mutados y, por ende, de proteínas disfuncionales. Las modificaciones de las bases se deben, en gran parte, a los metales de transición, fundamentalmente al ión ferroso (Fe^{2+}), que se encuentra unido al ADN y que, en presencia del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), genera el hidroxilo (OH^\bullet) que modifica las bases del mismo. El hidroxilo puede atacar tanto purinas como pirimidinas, además de generar rupturas en las cadenas de ADN.

en un radical libre débil no tóxico (figura 2). Existen dos tipos de antioxidantes: los endógenos, dotados por el propio sistema biológico, y los exógenos, tomados de la dieta (cuadro 2). Las propiedades de los principales antioxidantes y la descripción del tipo de radical libre al que neutralizan en el sistema biológico se resumen en el cuadro 3.



Algunas evidencias

El envejecimiento se ha asociado a un incremento en la concentración de radicales libres, posiblemente por la reducción de la actividad antioxidante o el incremento de factores prooxidantes, lo cual deriva en un descontrol en la producción y eliminación de radicales libres que se refleja en la elevación del daño oxidativo celular y se manifiesta en afecciones diagnosticadas durante la vejez.

Clínicamente se han relacionado muchas enfermedades crónicas con el daño producido por los radicales libres, las cuales afectan a todos los aparatos

y sistemas del organismo, como algunos tipos de cáncer (en pulmón, estómago y piel), la inflamación y padecimientos inmunitarios que involucran al riñón (glomerulonefritis, falla renal crónica), el hígado (hepatitis), el páncreas (diabetes mellitus) y el sistema nervioso (Alzheimer, Parkinson); alteraciones en los vasos y el corazón (incremento en la presión arterial, acumulación de grasa en los vasos sanguíneos) y padecimientos oftalmológicos, como las cataratas, el sangrado ocular y el daño degenerativo de la retina. Las sustancias que inducen el incremento en la producción de radicales libres, como el alcohol o el

humo de cigarrillo, producen en el individuo afecciones como lesiones cardíacas por alcoholismo, mientras que en el fumador es frecuente encontrar lesiones pulmonares (enfisema), cáncer de pulmón y de bronquios.

Existen abundantes evidencias que indican que el daño oxidativo está involucrado en el proceso de envejecimiento y en las enfermedades asociadas a éste. Las especies de radicales derivados de oxígeno son carcinógenas potenciales, ya que facilitan la mutagénesis, la promoción tumoral y su progresión. Recientes investigaciones muestran que las dietas ricas en frutas y vegetales son capaces de reducir ciertos tipos de cánceres así como enfermedades cardiovasculares. Estas dietas contienen antioxidantes exógenos como carotenos o las vitaminas A, C, y E.

También en la patogénesis de la arteroesclerosis se ha involucrado la producción excesiva de especies de radicales derivadas de oxígeno, que promueven un proceso de lipoperoxidación, induciendo una muerte masiva de macrófa-

<p>PRIMARIOS</p> <p>Previenen la formación de nuevos radicales libres, convirtiéndolos en moléculas menos perjudiciales antes de que puedan reaccionar o evitando la formación de radicales libres a partir de otras moléculas.</p> <p>Algunos ejemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La enzima glutatión peroxidasa (GPx), que convierte el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y los peróxidos lipídicos en moléculas inofensivas antes de que formen radicales libres. • Las catalasas. • El glutatión reductasa. 	<ul style="list-style-type: none"> • El glutatión S transferasa. • Las proteínas que se unen a metales (ferritina, transferrina) y limitan la disponibilidad de hierro necesario para formar el radical OH• <p>SECUNDARIOS</p> <p>Capturan los radicales libres evitando la reacción en cadena.</p> <p>Algunos ejemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La vitamina E o alfa-tocoferol. • La vitamina C o ácido ascórbico. • El beta-caroteno. • El ácido úrico. 	<ul style="list-style-type: none"> • La bilirrubina. • La albúmina. • La melatonina. • Los estrógenos. <p>TERCIARIOS</p> <p>Reparan las biomoléculas dañadas por los radicales libres.</p> <p>Algunos ejemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las enzimas reparadoras de ADN (endonucleasas, exonucleasas). Las metionina sulfóxido reductasa.
Cuadro 2	Tipos de antioxidantes.	

gos, con lo que se inicia la formación de lesiones arteroescleróticas. Algunos estudios revelan que esta lipoperoxidación puede ser disminuida por la vitamina E.

El sistema nervioso central es particularmente susceptible al daño por radicales libres debido a sus altos requerimientos energéticos, su gran consumo de oxígeno, la elevada concentración de ión ferroso (Fe^{2+}), la alta composición de lípidos polinsaturados y los niveles relativamente bajos de algunos sistemas de antioxidantes. Una amplia serie de enfermedades neurodegenerativas están asociadas a la intervención de radicales libres.

El proceso de la cadena respiratoria en la mitocondria genera cuatro radicales libres por cada molécula de oxígeno que entra al sistema, es así que el ADN

mitocondrial está expuesto a un ambiente oxidativo. Con la edad, este ADN sufre un progresivo daño por los radicales libres en el músculo esquelético, el diafragma, el músculo cardíaco y el cerebro. Los defectos de la respiración mitocondrial no sólo se encuentran en tejidos normales sino también en los de personas con enfermedades que se manifiestan durante el envejecimiento, como el mal de Parkinson, el de Huntington (alteraciones en el movimiento), el de Alzheimer (en la memoria) y las lesiones del músculo cardíaco y el esquelético. Se ha propuesto que agentes bloqueadores de la cadena respiratoria como la Coenzima Q10, la vitamina E, la nicotinamida y la vitamina C podrían amortiguar algunos de los efectos de las mitocondropatías y el envejecimiento.

En el cerebro de pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer se ha detectado una proteína amiloide- β mutada ($D\beta$), situada en las placas seniles. Una serie de investigaciones sugieren que esta proteína causa degeneración y muerte neuronal por medio del incremento en la producción de radicales libres. Se ha reportado que la melatonina es capaz de prevenir el estrés oxidativo y la muerte de neuronas expuestas a la proteína amiloide. Este hecho, entre otros, sugiere que la melatonina es como un potente neuroprotector, gracias a su poder antioxidante. La melatonina es una hormona altamente lipofílica, propiedad que la habilita para atravesar cualquier barrera fisiológica, logrando penetrar hasta el núcleo celular y, en su camino, a todos los sitios

<ul style="list-style-type: none"> • SUPERÓXIDO DISMUTASA Enzima intracelular o extracelular responsable de remover los radicales superóxidos. Necesita la presencia de zinc, cobre, magnesio, fierro y maganeso, dependiendo de la isoenzima en turno. • CATALASA Esta enzima presente en los peroxisomas, remueve al peróxido de hidrógeno. • GLUTATIÓN PEROXIDASA Esta enzima intracelular contiene selenio, remueve los radicales peróxidos. • VITAMINA C (ÁCIDO ASCORBICO) Antioxidante del plasma hidrosoluble; es un poderoso inhibidor de la oxidación de lípidos, regenera la vitamina E y es protector de los efectos del tabaco. Actúa específicamente con el radical superóxido aniónico y el radical hidroxilo. • VITAMINA E (TOCOFEROL) Principal antioxidante soluble en lípidos; previene la oxidación de grasas. Aumenta su acción en presencia de zinc. Actúa específicamente con el oxígeno singulete y el radical de ácido graso polinsaturado. 	<ul style="list-style-type: none"> • GLUTATIÓN Poderoso antioxidante que protege contra los efectos dañinos de metales pesados, tabaco y alcohol. Limita la actividad de los radicales superóxido aniónico, peróxido de hidrógeno, oxígeno singulete, radical de ácido graso piliinsaturado, hidroperóxidos orgánicos/ácido graso y proteínas oxidadas. • MELATONINA Es un antioxidante potente que altera la actividad de las enzima superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa e inhibe la actividad de la sintasa de óxido nítrico. Se ha reportado que la melatonina es capaz de neutralizar el radical hidroxilo, radical peróxido, oxígeno singulete, óxido nítrico y proteínas oxidadas. • ESTRÓGENOS Neutralizan radicales libres lipofílicos, disminuyendo la peroxidación lipídica de las membranas celulares.
Cuadro 3	Propiedades de los principales antioxidantes y tipo de radical libre que neutralizan.

celulares, en donde es capaz de neutralizar radicales libres. Es importante señalar que la concentración de melatonina y de otras sustancias endógenas antioxidantes se reduce en el envejecimiento lo que da inicio al incremento del estrés oxidativo y el envejecimiento celular.

Conclusiones

Los estudios actuales están enfocándose a analizar el impacto que tienen las especies de radicales libres derivadas o no de oxígeno en el proceso de envejecimiento, como una pauta para comprender el mecanismo sistemático que siguen estas moléculas para iniciar el deterioro o la muerte celular.

Si bien el proceso de envejecimiento depende de varios factores, el estrés oxidativo es un aspecto crucial en el de-

sarrollo del mismo, ya que una vez iniciado el daño por los radicales libres, éste puede generar una reacción en cadena que, aunada a la incapacidad de los sistemas antioxidantes endógenos para controlar el incremento en la producción de los radicales libres, termina por inducir afecciones letales en la fase de vejez. Con base en estos hechos, el uso de antioxidantes en la dieta diaria de individuos en etapa de vejez podría disminuir las alteraciones generadas por el estrés oxidativo, no "rejuveneciendo" al sujeto sino mejorando su calidad de vida.

Aunque falta mucho por investigar, es posible que en un futuro no muy lejano podamos utilizar sustancias endógenas como la melatonina, que en el anciano se encuentra disminuida, con el fin de lograr una mejora en la calidad de vida en esta etapa. ©



Mireya Velázquez Paniagua
Bertha Prieto Gómez
 Facultad de Medicina,
 Universidad Nacional Autónoma de México.

Rocío Contreras Pérez
 Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud,
 Instituto Politécnico Nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bergendi, L., L. Benes, Z. Durackova y M. Ferencik. 1999. "Chemistry, physiology and pathology of free radicals", en *Life Sciences*, núm. 65, pp. 1865-1874.

Boix, E. y A. M. Pico. 2000. "Funciones endocrinas y envejecimiento", en *Endocr Nutr.*, núm. 47, pp. 113-121.

Bruce, R. y M. D. Troen. 2003. "The biology of aging", en *Mt Sinai J Med.*, núm. 70, pp. 8-23.

Contestabile A. 2001. "Oxidative Stress in neurodegeneration: mechanism and therapeutic perspective", en *Cur Top Med Chem.*, núm. 1, pp. 553-568.

Gilgun-Sherki, Y., Z. Rosenbaum, E. Melamed et al. 2002. "Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: Current State", en *Pharmacol Rev.*, núm. 54, pp. 271-84

Hicks Gómez, J. J. y R. S. Medina. 2001. *Introducción a la bioquímica de los radicales libres*. Mc Graw Hill Interamericana, México.

Hogg, N. 1998. "Free radicals in disease", en *Semin Reprod Endocrinol.*, núm. 16, pp. 241-248.

Kirkwood T. 1979. "Senescent and the selfish gene", en *New Scientist.*, pp. 1040-1042.

Papolla, M. A., Y. J. Chyan, B. Poeggeler et al. 2000. "An assessment of the antioxidant and the antiamyloidogenic properties of melatonin: implications for Alzheimer's disease", en *J Neural Trans.*, núm. 107, pp. 203-231

Reiter, R., L. Tang, J. J. Garcia et al. 1997. "Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology", en *Life Sciences*, núm. 60, pp. 2255-2271.

Rodríguez, C., E. Céspedes, R. Arencibia y M. González. 1998. "Indicadores de estrés oxidativo en el cerebro de la rata durante el envejecimiento. Efecto del factor de crecimiento nervioso", en *Rev Neurol.*, núm. 27, pp. 494-500.

Wulf, D. 2002. "Free radicals in the physiological control of cell function", en *Physiol Rev.*, núm. 82, pp. 47-95.

IMÁGENES

P. 36 y 42: Eugenio Maillefert, *Directorio del Comercio del Imperio Mexicano para el año 1867*, México, 1897. P. 38, 41 y 43: *Almanaque Bouret para el año de 1897*, México 1897.