

Antioxidantes en dermatología

Antioxidants in Dermatology

*Gissel Ivonne Castellanos Ramos , **Daniel Alcalá Pérez

* Residente de segundo año de dermatología

** Jefe de enseñanza, dermatólogo y dermatólogo-oncólogo

RESUMEN

La piel es el órgano más expuesto de manera directa al daño oxidativo por radicales libres (RL). Actualmente existen ensayos clínicos que proporcionan evidencia del beneficio de los antioxidantes (AOs) al ser aplicados de manera tópica. Consecuencia de esto, el desarrollo de productos farmacéuticos que los contienen ha crecido de modo acelerado en los últimos años, principalmente como complemento en la terapia contra el envejecimiento cutáneo.

Los RL son moléculas altamente reactivas capaces de modificar las células de su entorno. En particular, las especies reactivas de oxígeno (ERO) pueden provocar apoptosis queratinocitaria a través de la activación de varias vías de señalización intracelular, entre ellas la caspasa 3 y la activación de citocromo C y MAPKs (cinasa de proteínas activada por mitógenos). La radiación ultravioleta (RUV) puede, a su vez, inducir formación de RL con subsecuente daño dermo-epidérmico.

Los antioxidantes (AOs) son moléculas capaces de neutralizar a los RL. La piel cuenta con un complejo y especializado sistema AOs, entre ellos Superóxido dismutasa (SOD), glutatión, ubiquinona, y las vitaminas C y E. Algunos estudios experimentales han encontrado actividad antiproliferativa/anticarcinogénica, efecto fotoprotector y antienvjecimiento al ser utilizados por vía tópica, no así por vía sistémica. La concentración de AOs y el vehículo son factores importantes en su efectividad.

PALABRAS CLAVE: *daño oxidativo, radicales libres, especies reactivas de oxígeno, antioxidantes, superóxido dismutasa, ubiquinona, glutatión.*

ABSTRACT

The skin is the most directly exposed organ to oxidative damage due to free radicals (FR). Currently there are clinical trials that provide evidence of the benefit of antioxidants (AOs) when applied topically. As a result, the pharmaceutical industry has developed multiple products containing them, mainly as an adjunct therapy against skin aging.

FR are highly reactive molecules capable of modifying the cells in the environment, in particular reactive oxygen species (ROS) can cause keratinocyte apoptosis by way of activation of several intracellular signaling pathways, including caspase 3, cytochrome C, and activation of MAPKs (mitogen-activated protein kinases). Ultraviolet radiation may induce FR formation with subsequent dermo-epidermal damage.

Antioxidants (AOs) are molecules capable of neutralizing FR. The skin has a complex and specialized system of AOs, including superoxide dismutase (SOD), glutathione, ubiquinone, and vitamins C and E. Experimental studies have found antiproliferative activity/anticarcinogenic, photoprotective and anti-aging effect when used topically. The concentration of AOs and the vehicle are important factors in their effectiveness.

KEYWORDS: *Oxidative damage, free radicals, reactive oxygen species, antioxidants, superoxide dismutase, ubiquinone, glutathione.*

CORRESPONDENCIA

giss_ivonne@hotmail.com ■ alcalad32@yahoo.com.mx
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Dr. Vértiz 464, col. Buenos Aires, CP 06780,
México, DF. Teléfono: 01 (55) 5519-6351

Introducción

La piel es el órgano más expuesto de manera directa al daño por radicales libres (RL) y el desequilibrio de su defensa antioxidante acelera el mecanismo de envejecimiento y predispone al cáncer cutáneo.^{1,2}

En 1950 Harman fue el primero en proponer la “Teoría del envejecimiento celular inducido por radicales libres”.³ Desde entonces, el desarrollo de productos farmacéuticos que los contienen, principalmente enfocados hacia el tratamiento del envejecimiento cutáneo, ha tenido un crecimiento acelerado, no todos con un sustento adecuado. Existe, sin embargo, un número considerable de estudios que proporcionan evidencia de sus beneficios, tales como capacidad fotoprotectora y anticarcinogénica.

Esta revisión expone los mecanismos de daño cutáneo por RL y los efectos de los AOs tópicos, con el fin de ofrecer al dermatólogo un panorama más amplio del beneficio que podemos obtener de su prescripción.

Radicales libres y sus efectos cutáneos

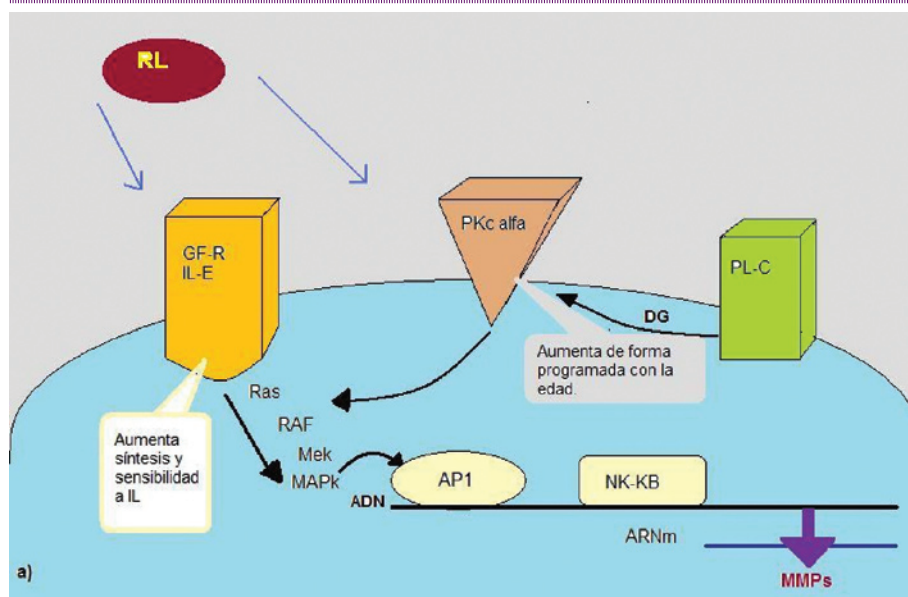
Los RL son átomos o moléculas que poseen un electrón extra no emparejado en su órbita externa, lo cual los vuelve altamente reactivos con las células de su entorno, y con la capacidad de modificar la estructura y función de aquéllas. El origen de los RL puede ser: a) endógeno: metabolismo aeróbico celular, daño oxidativo por las células fagocíticas, isquemia; y b) exógeno: radiación ultravioleta, contaminación ambiental, humo de tabaco, pesticidas, entre otros.^{4,5}

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son los RL derivados de la cadena respiratoria, que a nivel cutáneo pueden provocar acumulación de lesión oxidativa en moléculas de vida larga como el colágeno y la elastina, despolimerizar los mucopolisacáridos de la matriz extracelular, favorecer la acumulación de materiales como la lipofuscina (“pigmento del envejecimiento”) y provocar fibrosis arteriolocapilar en los vasos que nutren la dermis. Las más importantes son: radical anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical óxido nítrico.^{6,7}

Los mecanismos mediante los cuales las ERO regulan la muerte queratinocitaria en el envejecimiento cronológico son: la interacción con la caspasa 3, la inducción de la liberación de citocromo C de la mitocondria, la fragmentación del ADN, y la activación de la cinasa de proteínas activada por mitógenos (MAPKs). Todas son vías que participan en la activación de cascadas de señalización intracelular que pueden terminar por inducir apoptosis.⁸ Estas alteraciones moleculares han sido propuestas en la apoptosis del liquen plano y el vitíligo (figura 1).

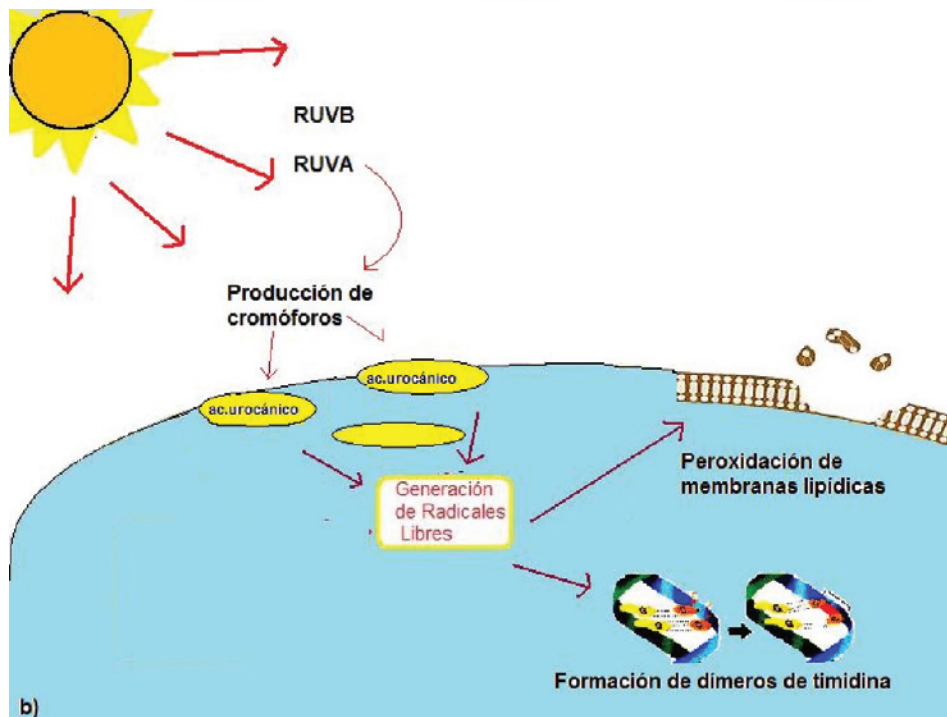
Se ha postulado que al menos 50% del daño de la piel inducido por luz solar es atribuible a la formación de RL. La exposición a radiación ultravioleta (RUV) induce producción de cromóforos, moléculas que al absorber la luz (principalmente UVB pero también UVA) producen RL. Éstos, al superar los mecanismos AOs compensadores, promueven la peroxidación lipídica de las membranas celulares y la formación de “dímeros de timidina” (unión de dos timinas adyacentes) que distorsionan la estructura

Figura 1. Envejecimiento cronológico



GF-R: receptor de factor de crecimiento. IL-R: receptor de interleucina. PKc α: proteína quinasa c. PL-C: fosfolipasa C. DG: diglicéridos. IL: interleucinas. MAPK: quinasa de proteínas activada por mitógenos. AP1 y NF-KB: factores de transcripción. RL: radicales libres.

Figura 2. Mecanismos de fotoenvejecimiento



de la doble hélice e imposibilitan la correcta replicación y transcripción del material genético. De manera aguda habrá eritema solar y, si la lesión es crónica, fotoenvejecimiento. En exposición sostenida y prolongada pueden presentarse mutaciones en los genes reguladores de la muerte celular programada, dando paso a precáncer (queratosis actínicas) y cáncer cutáneo.⁹ Apoyando lo anterior se ha observado que, al radiar fibroblastos humanos con luz ultravioleta A (RUVA), la actividad de algunos antioxidantes enzimáticos clave, como catalasa y SOD, disminuye o se interrumpe¹⁰ (figura 2).

Sistemas antioxidantes de la piel

Un antioxidante (AO) es una sustancia que retrasa o inhibe la oxidación, habiéndose identificado miles de ellos.¹¹ Consideramos que la manera más didáctica es clasificarlos según su actividad enzimática (Cuadro 1).

Sistemas enzimáticos endógenos y cofactores

Los AOs enzimáticos protegen principalmente el compartimiento intracelular, mientras que los derivados de nutrientes actúan en la fase extracelular. Las enzimas glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y catalasa reducen peróxido de hidrógeno y requieren como cofactores selenio y hierro, respectivamente. El sistema glutatión puede, además, regenerar vitamina C. Las enzimas superóxido

dismutasa (SOD) citosólica y SOD mitocondrial neutralizan el radical superóxido, y requieren como cofactores el zinc y el manganeso.^{12,13}

Existen en el mercado preparaciones tópicas y suplementos orales de SOD, algunos ensayos clínicos no aleatorizados con población pequeña reportan disminución del eritema inducido por radiación UVA.¹⁴

Ubiquinona, también llamada Coenzima Q₁₀, es una enzima liposoluble que provee hasta el 95% de la energía requerida por el cuerpo en la cadena respiratoria. *In vitro* suprime la expresión de colagenasa secundaria a RUVA, pero hay muy pocos estudios de su efecto tópico en piel humana. Su forma sintética, idebenona, tiene mayor actividad. Sin embargo, puede provocar dermatitis por contacto con su aplicación tópica en crema.¹⁵ En el cuadro 2 se mencionan la distribución y las concentraciones de los antioxidantes más abundantes de la piel.

El zinc es el elemento esencial más abundante en los anexos cutáneos y actúa a través del reemplazo de moléculas dañinas con capacidad redox, tales como hierro y cobre, de sitios críticos en membranas celulares y proteínas. Induce, también, síntesis de metalotioneinas, proteínas ricas en radical sulfihidrido que neutralizan los RL.¹⁶

Sistemas no enzimáticos derivados de nutrientes de la dieta:

Cuadro 1. Clasificación de los principales antioxidantes de la piel.

ORIGEN ENZIMÁTICO	COFACTORES ENZIMÁTICOS O "ELEMENTOS TRAZA"	DERIVADOS DE NUTRIENTES
Inhibitorios: - Oxidasa de NADPH, - Sintasa de O ₂		Vitamina B3: - Nicotinamida - Ácido nicotínico
Neutralizantes: - Superóxido dismutasa citosólica - SOD mitocondrial - Glutación peroxidasa - Catalasa	Zinc Manganeso Selenio Hierro	Vitamina E (Tocoferol)
Reparadores: - Ceruloplasmina y SOD extra-celular	Cobre	Vitamina C (Ácido L-ascórbico) Fitoquímicos: polifenoles del té, flavonoides, estilbenos.

SOD: superóxido dismutasa.

Cuadro 2. Distribución y concentraciones de antioxidantes de la piel.

ANTIOXIDANTE	FUENTE	DISTRIBUCIÓN	CONCENTRACIÓN	
			Epidermis	Dermis
Glutación	Sintetizado	Citoplasma	478.3 + 81.4	84.8 + 11.5
Vitamina E	Dieta	Membranas lipídicas	34.2 + 4.6	18.1 + 1.1
Ubiquinona/Ubiquinol	Sintetizado	Mitocondria	7.7 + 0.5	3.2 + 0.5

Vitaminas C y E

Deben ser obtenidas de la dieta y su acción es sinérgica: cuando la vitamina E se oxida es regenerada en la membrana por la vitamina C a partir del radical tocoferilo. Ambas se encuentran significativamente disminuidos en piel fotodañada hasta en un 70%.^{6,7}

La vitamina C protege el ambiente extracelular neutralizando el radical superóxido, hidroxilo y peroxinitrito. La única manera de obtener grandes cantidades es aplicándola tópicamente, ya que por vía oral los mecanismos de control biológico restringen su absorción y posterior transporte a la piel. Para optimizar su absorción percutánea, la formulación del vehículo de la vitamina C debe tener un pH menor de 3,5, logrando máximas concentraciones en piel al 15%.¹⁷ Por vía tópica protege a la piel contra eritema e inmunosupresión producida por UVB y UVA, mediante un mecanismo no relacionado con la absorción de RUV.^{18,19}

La vitamina E es una molécula liposoluble con al menos ocho isoformas, de las cuales el tocoferilo es la más activa biológicamente. Protege las estructuras de las membranas de la peroxidación lipídica, siendo particularmente abundante en el estrato córneo, al que protege contra RUV y contaminantes, e incluso contra carcinogénesis en modelos en ratones.²⁰ Absorbe modestamente RUV, y algunos autores han reportado absorción similar o mayor que varios químicos de los filtros solares.^{21,2}

La combinación de vitamina E al 1% y vitamina C al 15% confiere significativamente mayor protección contra formación de eritema y quemadura comparados con su uso aislado.⁷

Sistema metionina sulfóxido reductasa

El sistema Metionina Sulfóxido Reductasa (MSRA, MSRBr, MSRB₂, MSRB₃) es una familia de antioxidantes distribuidos en todo el organismo, pero principalmente

en la piel. Es expresada por la epidermis, los folículos, las glándulas ecrinas, sebáceas y los melanocitos.²³ Disminuye en el envejecimiento, y su sobreexpresión mejora la resistencia al daño oxidativo e incrementa la expectativa de vida. En el vitíligo el SMSR está disminuido o suprimido.²⁴

Antioxidantes y fotoprotección

Además del efecto fotoprotector ya descrito para las vitaminas C y E, los polifenoles y otros fitoquímicos han mostrado disminuir el daño inducido por radiación sobre plásmidos o DNA celular, a través de la neutralización de radicales de oxígeno y peróxido.²⁵

Antioxidantes y envejecimiento cutáneo

Se ha reportado que la vitamina C mejora la apariencia clínica de la piel fotodañada y aumenta la síntesis de fibras de elastina y colágeno.²⁶ De forma tópica al 3% se ha encontrado restauración parcial de la estructura anatómica de la unión dermoepidérmica en piel joven, e incremento del número de vasos capilares que nutren la dermis papilar en mujeres postmenopáusicas.²⁷

Antioxidantes y carcinogénesis

Además de lo comentado para la vitamina E, varios estudios han encontrado que el selenio vía tópica protege contra citotoxicidad, oxidación de DNA, expresión de IL-10 y peroxidación lipídica inducida por RUV.²⁸ Varios AOs derivados de plantas también son prometedores en el tratamiento de tumores cutáneos fotoinducidos.¹⁰ La ingesta de riboflavina, piridoxina, ácido fólico y vitaminas A, C y E a dosis mayores que las recomendadas diariamente, modificaron significativamente el riesgo de lesiones cutáneas arsenicales.²⁹

Antioxidantes de interés reciente: fitoquímicos

Los AOs derivados de las plantas son los flavonoides, compuestos polifenólicos de los que se han identificado más de 8 000.

Aplicadas tópicamente, las catequinas provenientes del extracto de té verde (epigallocatequina 3-galato) estimulan la proliferación de queratinocitos epidérmicos, inhiben la apoptosis inducida por UV y pueden frenar la proliferación de células neoplásicas.³⁰ Las isoflavonas de soya genistein y daidzein, incrementan la expresión génica del colágeno (COL 1A2), inhiben la formación de cromóforos por exposición a RUV y también tienen efectos antineoplásicos.⁹

Otros AOs de origen vegetal que ha probado actividad antioxidante fotoprotectora y anticarcinogénica son: el carotenoide Licopeno, el Silymarin (extracto del “cardo

lechero” o *silybum marianum*), extracto de semilla de uva (*vitis vinifera*), pycnogenol (extracto de pine bark) y la idebenona, entre muchos otros, algunos aún en fase experimental.^{9,15,30}

Suplemento oral de antioxidantes

En 2009 la colaboración Cochrane reportó un metanálisis de los ensayos controlados realizados en las últimas cuatro décadas sobre suplementos orales de AOs en la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades, sin encontrar evidencia que apoye su uso en la prevención primaria o secundaria. La vitamina A, el betacaroteno y la vitamina E, por el contrario, pueden aumentar la mortalidad.³¹ No hubo resultados concluyentes para la vitamina C y el selenio.

Conclusiones

Los antioxidantes tópicos pueden ser coadyuvantes de la fotoprotección y el tratamiento del envejecimiento cutáneo. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos controlados en humanos para establecer su papel exacto como agentes anticarcinogénicos.

Para que sean efectivos por vía cutánea hay que tomar en cuenta algunas consideraciones:

- Estabilización del producto, ya que naturalmente los AOs son muy inestables y pueden fácilmente ser oxidados antes de llegar a su blanco.
- Formulación adecuada para que sean absorbidos por la piel y permanezcan el tiempo suficiente para realizar el efecto deseado.
- Concentración necesaria para lograr actividad biológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serrano del Castillo A, Jurado CD, Sánchez CM, López FM. “Vitaminas A, C y E en la prevención del cáncer”. *Nutrición Clínica* 1991; 2: 34-44.
2. Olguín CG, Meléndez MG, Zúñiga AR, Pasquetti CA, et al. “Antioxidantes y aterosclerosis”. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12(4): 199-206.
3. Sies H. “Antioxidant Function of Vitamins”. *Ann NY Acad Sci* 1992; 669: 7-20.
4. Hernandez SD, Mc Cord JM. “Evolución y radicales libres”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45(5): 477-489.
5. Lozada SM, García L. “Estrés oxidativo y antioxidantes: cómo mantener el equilibrio”. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2009; 17: 172-179.
6. Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Parker L. “Enzymic and non enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin”. *Journal of Investigative Dermatology* 1994; 102: 122-124.
7. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. “UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E”. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 866-874.
8. Wang X, Martindale JL, Liu Y, Holbrook NJ. “The cellular response to oxidative stress: influences of mitogen-activated protein kinase signaling pathways on cell survival”. *Biochem J* 1998; 15: 291-300.

9. Sheldon RP. "Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection". *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 1-19.
10. Shindo Y, Hashimoto T. "Time course of changes in antioxidant enzymes in human skin fibroblasts after UVA irradiation". *J Dermatol Sci* 1997; 14: 225-232. Abstract.
11. Opara CE, Rockway WS. "Antioxidants and micronutrients". *Dis Mon* 2006; 52: 151-163.
12. Jacob RA. "The Integrated Antioxidant System". *Nutr Res* 1995; 15(5): 755-766.
13. Halliwell B. "Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence?" *Lancet* 1994; 344: 721-724.
14. Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F, Pfitzner I, et al. "Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins". *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 307-315.
15. Bogdan A, Baumann L. "Antioxidants used in skin care formulations". *Skin Therapy Let* 2008; 13(7): 5-9.
16. Rostan E, DeBuys H, Madey D, Pinnell S. "Divalent zinc ion: an antioxidant for skin". *Int J Dermatol* 2002; 41: 606-611.
17. Sheldon RP, Huanshu Y, Mostafa O, Monteiro RN, Debuys HV, et al. "Topical L-Ascorbic: percutaneous absorption studies". *Dermatol Surg* 2001; 27: 137-142.
18. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. "Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage". *Br J Dermatol* 1992; 127: 247-253.
19. Nakamura T, Pinnell SR, Darr D, Kurimoto I, Itami S, Yoshikawa K, et al. "Vitamin C abrogates the deleterious effects of UVB radiation on cutaneous immunity by a mechanism that does not depend on TNF- α ". *J Invest Dermatol* 1997; 109: 20-24.
20. Thiele JJ. "Oxidative targets in the stratum corneum: a new basis for antioxidative strategies". *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 87-91.
21. Thiele JJ, Traber MG, Packer L. "Depletion of human stratum corneum vitamin E: an early and sensitive *in vivo* marker of UV induced photo-oxidation". *J Invest Dermatol* 1998; 110: 756-761.
22. Nusret K. "Alpha tocoferol: looking beyond an antioxidant". *Engin Molecular Visio* 2009; 15: 855-860.
23. Taungjaruwainai MW, Bhawan J, Keady M, Thiele JJ. "Differential expression of the antioxidant repair enzyme methionine sulphoxide reductase (MSRA and MSRB) in human skin". *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 427-431.
24. Zhou Z, Li CY, Li K, Wang B. "Decreased methionine sulphoxide reductase A expression renders melanocytes more sensitive to oxidative stress: a possible cause for melanocyte loss in vitiligo". *Brit J Dermatol* 2009; 161: 504-509.
25. Okunieff P, Swarts S, Keng Sun W, Wang W, et al. "Antioxidants reduce consequences of radiation exposure". *Adv Exp Med Biol* 2008; 614: 165-178.
26. Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapiere C, Nusgens B, Richard A, et al. "Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo". *Experimental Dermatology* 2003; 12(3): 237-244.
27. Sauermann K, Jaspers S, Urte Koop, Horst Wenck. "Topically applied vitamin C increases the density of dermal papillae in aged human skin". *BMC Dermatology* 2004; 4:13-18. <http://www.biomedcentral.com>.
28. Emonet N, Leccia MT, Favier A, Beani JC, Richard MJ. "Thiols and selenium protective effect on human skin fibroblasts exposed to UVA radiation". *Photochem Photobiol* 1997; 40: 84-90.
29. Zablotska BL, Yu Chen, Graziano HJ, Parvez F, Van Geen A, et al. "Protective effects of B vitamins and antioxidants on the risk of Arsenic-related skin lesions in Bangladesh and Habibur Ahsan". *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1056-1062.
30. Epstein H. "Cosmeceuticals and polyphenols". *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 475-478.
31. Bjelakovic G, Nikolova D, Lotte GL, Simonetti GR, Gluud C. "Suplementos antioxidantes para la prevención de la mortalidad en participantes sanos y pacientes con diversas enfermedades". [en:] *Biblioteca Cochrane Plus* 2009; 3. Disponible en: <http://www.update-software.com>.