

Antioxidantes de uso tópico en Dermatología

Dr. Julio Magliano

Dermatólogo. Asistente de la Cátedra de Dermatología Médico Quirúrgica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.



Resumen: La radiación ultravioleta genera estrés oxidativo a nivel cutáneo y este produce como resultado fotoenvejecimiento y cáncer de piel.

Los productos tópicos dermatológicos que contienen antioxidantes son utilizados con el fin de contrarrestar dicho daño a nivel cutáneo.

Dentro de los antioxidantes naturales que utiliza la piel se encuentran predominantemente el ácido ascórbico -vitamina C- que protege el medio ambiente acuoso, el tocoferol -vitamina E- que protege las estructuras celulares, entre otros.

Se necesitan ensayos clínicos controlados en humanos para establecer su rol como anticarcinogénicos.

Palabras clave: Radicales libres, antioxidantes, daño oxidativo.

Abstract: The ultraviolet radiation generates oxidative stress at skin level and this occurs as a result of photoaging and skin cancer. Dermatological topical products containing antioxidants are used in order to counter this damage at skin level.

Among the natural antioxidants that the skin is used predominantly ascorbic acid -vitamin C- that protects the aqueous environment, tocopherol -vitamin E- that protects cell structures among others.

Controlled clinical trials in humans are needed to establish its role as anticarcinogenic.

Keywords: Free radicals, antioxidants, oxidative damage.

Introducción

La mayoría de las moléculas biológicas se caracterizan por tener dos electrones orbitales (*par de electrones*). Cuando una reacción química rompe la unión de estos electrones, se desaparean y se convierten en radicales libres (*sustancias reactivas de oxígeno, ROS*).

Los radicales libres (RL) son muy inestables y reactivos debido a su capacidad para perder o ganar electrones ^(1, 2). Pueden formarse continuamente a través del metabolismo celular y por la inducción de factores externos entre los cuales se destaca la radiación ultravioleta (RUV) (*ver Figura 1*) ⁽³⁾.

Las reacciones de los RL con determinados componentes de la célula o la membrana celular pueden afectar las funciones celulares e incluso desencadenar la muerte celular ⁽⁴⁾. Los componentes celulares como los lípidos, las proteínas, el ADN y los hidratos de carbono son muy sensibles a la oxidación.

Las reacciones de radicales libres con grupos tiol afectan las actividades de las enzimas ⁽⁵⁾, mientras

E-mail: juliomagliano@gmail.com

que la reacción con el ADN puede conducir a un daño irreparable o reparaciones inexactas ⁽⁴⁾, lo que puede desencadenar citotoxicidad o mutación ^(5, 6).

Por lo tanto la RUV genera estrés oxidativo a nivel cutáneo pudiendo generar como resultado fotoenvejecimiento y cáncer de piel ⁽⁷⁾. A nivel cutáneo los RL derivados de la cadena respiratoria pueden provocar lesiones oxidativas en el colágeno y la elastina, alteraciones en la matriz extracelular y fibrosis en los vasos dérmicos (*ver Figura 2*) ⁽⁸⁾.

Clínicamente el fotoenvejecimiento cutáneo se manifiesta por la presencia de arrugas, sequedad cutánea, telangiectasias y trastornos dispigmentarios como la hiper e hipopigmentación ⁽⁹⁾.

A nivel molecular, se ha demostrado que los ROS interfieren con la señalización celular normal al afectar la expresión de genes de transducción de señales. Las vías aberrantes del factor de activación de proteína 1 (AP-1) y el factor nuclear kB (NF-kB) se han implicado en la proliferación y la apoptosis celular que conduce a la carcinogénesis ⁽¹⁰⁾.

Los productos tópicos dermatológicos que contienen antioxidantes (AO) son utilizados con el fin de proteger

Efectos de los radicales libres

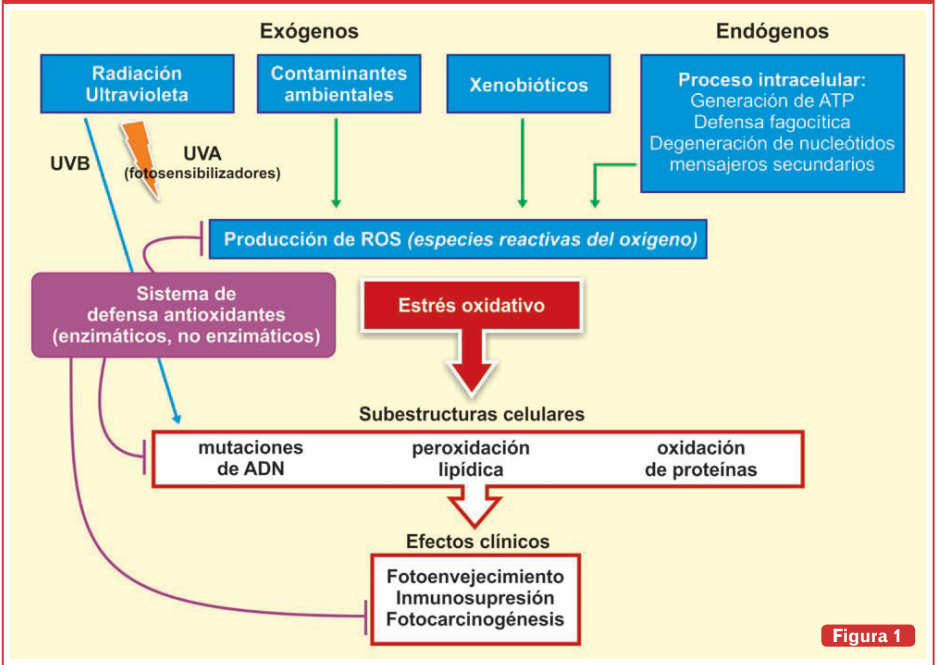


Figura 1

Los ROS se generan a partir de fuentes exógenas y endógenas. A nivel celular, los ROS tienen el potencial de causar mutaciones en el ADN, peroxidación lipídica y oxidación de proteínas. A nivel clínico, los ROS desempeñan un papel en el fotoenvejecimiento, en la inmunosupresión y en la fotocarcinogénesis. Los AO mantienen el estado redox para contrarrestar los RL⁽¹⁰⁾.

la piel humana contra el daño causado por la RUV y por los ROS⁽¹¹⁾.

Hoy en día, se prefiere el uso de AO naturales derivados de plantas en los preparados cosméticos sobre los AO sintéticos. Los extractos de antioxidantes de origen vegetal contienen generalmente una mezcla de compuestos naturales, que podrían tener efectos sinérgicos, por lo tanto, pueden tener mejores efectos y menos toxicidad⁽¹¹⁾.

Antioxidantes tópicos

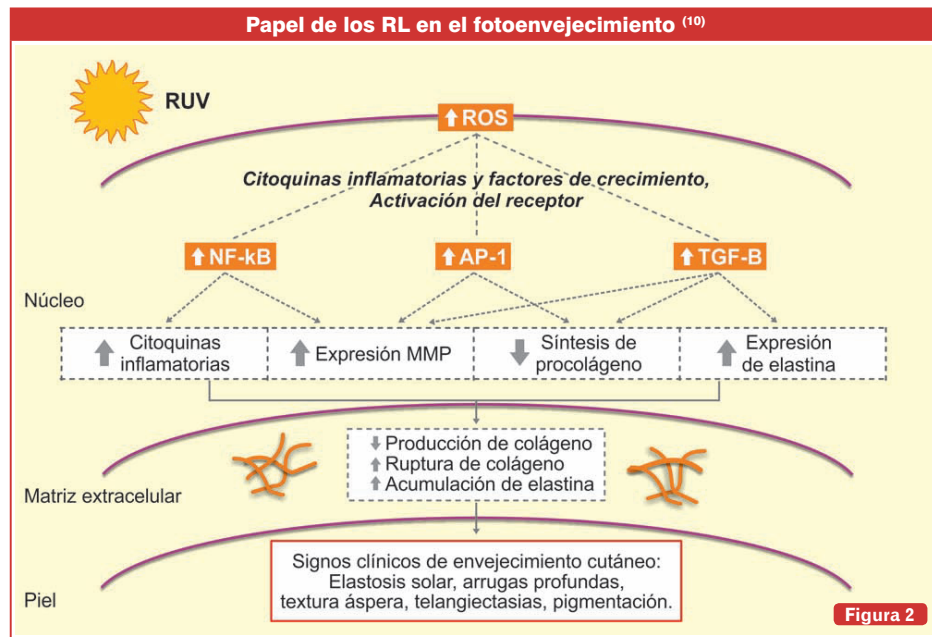
Los AO de acuerdo a su función se pueden dividir en antioxidantes **primarios** y **secundarios** o naturales y sintéticos. Los AO **primarios** comprenden AO minerales (tales como el selenio, cobre, hierro, zinc y manganeso), vitaminas (C y E) y fitoantioxidantes. Generalmente un AO mineral es un cofactor de antioxidantes enzimáticos. Las funciones de los AO **secundarios** o sintéticos son la captura de los ROS y la terminación de la reacción en cadena.

La creciente aplicación de AO de las plantas está sustituyendo a la aplicación de los AO sintéticos^(12, 13).

Los AO naturales pueden ser un único compuesto -puro-, una mezcla de compuestos, o extractos de plantas; estos son ampliamente utilizados en los productos cosméticos hoy en día⁽¹⁴⁾.

Los **fitoantioxidantes** consisten sobre todo en polifenoles y terpenos, esta diferenciación se basa en su peso molecular, polaridad y solubilidad. Los polifenoles tienen grupos hidroxilo (OH) unidos al anillo de benceno. Su actividad como AO se determina por el número y la posición de los grupos OH en el anillo de benceno. Grupos fenólicos modulan la fosforilación de proteínas por su capacidad para inhibir la peroxidación de lípidos (como eliminadores de radicales peróxido de rotura de cadena).

Los flavonoides y estilbenos son el mayor grupo de los polifenoles, mientras que el grupo más grande de terpenos son carotenoides que sirven como oxígeno singlete inactivadores.



Vitamina C y E

La piel utiliza AO naturales para protegerse de los efectos deletéreos de la RUV, utiliza predominantemente el ácido ascórbico (vitamina C) para proteger el medio ambiente acuoso y el tocoferol (vitamina E) para proteger las estructuras de lípidos incluyendo membranas. En muchos sistemas biológicos, las vitaminas C y E actúan en forma sinérgica, cuando la vitamina E es oxidada por los ROS, ésta es regenerada en la membrana por la vitamina C ^(15, 16).

Vitamina C

La **vitamina C** es un AO y un cofactor esencial en varias reacciones biológicas, como la biosíntesis de colágeno, metabolismo de prostaglandinas, transporte de ácidos grasos y síntesis de nordrenalina. Los seres humanos son incapaces de sintetizar ácido ascórbico porque carecen de gulonolactona oxidasa, una enzima que convierte glucosa en ácido ascórbico ⁽¹⁰⁾.

La vitamina C protege el ambiente extracelular neutralizando el radical superóxido, hidroxilo y peroxinitrito y desempeña un rol importante en la regeneración de la vitamina E ⁽⁸⁾.

La aplicación tópica de vitamina C protege a la piel contra el eritema y la inmunosupresión producida por la RUV ^(17, 18).

En la piel humana, la epidermis contiene un nivel de vitamina C alrededor de cinco veces mayor que los niveles en la dermis. Esta diferencia puede reflejar un aumento de la utilización de la vitamina C para la regulación de la biosíntesis de colágeno y elastina, o del transporte facilitado para la vitamina C a partir de los vasos sanguíneos dérmicos a la epidermis ⁽¹⁹⁾.

La epidermis requiere de la vitamina C para la formación eficiente de la barrera del estrato córneo. Este contiene sólo niveles muy bajos de vitamina C, en comparación con los niveles en capas epidérmicas subyacentes, posiblemente debido a que el estrato córneo es hidrófobo y está altamente expuestos al medio ambiente ⁽²⁰⁾. De hecho, la exposición a la luz solar y al ambiente en realidad disminuye la vitamina C de las capas externas de la piel. Incluso una exposición a la RUV mínima de 1,6 dosis mínima de eritema (MED) disminuye el nivel de vitamina C a 70% de la concentración normal ⁽²¹⁾.

Para penetrar en el estrato córneo, la vitamina C debe perder su carga iónica y estar en una formulación con un pH inferior a 3,5 logrando máximas concentraciones en piel entre un 15% y un 25% ^(8, 17).

Vitamina E

La **vitamina E** es el principal AO lipofílico en el plasma, membranas y tejidos. El término "vitamina E"

conjuntamente se refiere a las ocho moléculas de origen natural (cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles) que muestran la vitamina E activa ⁽²²⁾.

Su acción AO protege contra los daños agudos y crónicos inducidos por la RUV ⁽¹⁸⁾.

En la piel, la vitamina E es especialmente abundante en el estrato córneo, depositado allí por la secreción sebácea. Su concentración es más alta en los niveles inferiores de la capa córnea, con una disminución gradiente hacia el exterior. Como defensa el estrato córneo es el primero para absorber el estrés oxidativo de la RUV. La protección del daño de la RUV se ve favorecida por la regulación en la vía de señalización celular del NF- κ ⁽⁶⁾.

Frente a la exposición, la **vitamina E se va agotando**, aunque no en forma tan marcada como sucede con la vitamina C. La exposición a 10 MED disminuye la vitamina E tan solo un 4%, contra el 55% de la vitamina C ⁽⁹⁾.

Se encontraron niveles de vitamina E significativamente menores en la epidermis de pieles fotoenvejecidas en relación con la hallada en la epidermis de una piel joven ⁽¹⁰⁾.

Por lo tanto, la aplicación tópica podría ser particularmente ventajosa. La estructura lipofílica hace que la vitamina E favorezca la absorción tras la aplicación tópica (concentración al 1%) ⁽¹⁸⁾.

Polifenoles del té

Los polifenoles son sustancias químicas naturales, orgánicas, caracterizadas por la presencia de múltiples unidades fenol. Gran parte de la información sobre los efectos de los polifenoles en el área de la salud ha sido obtenida de estudios in vitro o estudios con animales. Los resultados de estos estudios apoyan los efectos beneficiosos en varias patologías, entre ellas el fotoenvejecimiento y el cáncer de piel ^(23, 24, 25).

Durante los últimos años ha sido creciente el interés por el uso de los polifenoles, que por sus propiedades AO han demostrado efectos quimioprotectores contra el fotodaño producido por RUV, como se mencionó anteriormente ⁽²⁶⁾.

Los AO vegetales se han asociado con la disminución de la fotocarcinogénesis mediada por ROS ⁽²⁷⁾.

Estudios han demostrado la eficacia de este tipo de compuestos en reducir la inflamación, el daño en el ADN y la inmunosupresión producida por la RUV.

Los polifenoles presentan también una función de filtro solar ya que pueden absorber en forma completa el espectro de longitud de onda de la RUV-B y en forma parcial la de RUV-A. Dadas estas propiedades, se ha pensado que pueden ser usados como agentes de quimiopreención, entendiéndose este concepto como un medio para la protección contra el cáncer

Bibliografía

- Halliwel B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*. 1984;219(1):1-14.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84.
- Thiele J, Schroeter C, Hsieh S, Podda M, Packer L, J. Thiele, P. En Elsner (Eds.), *Oxidants and Antioxidants in Cutaneous Biology*. Curr. Probl. Dermatol., vol. 29, Basel, Karger. 2001, pp. 26-42.
- Pala FS, Tabakcioglu K. Free radicals: Our enemies or friends. *Adv Mol Biol*. 2007;1:63-9.
- Slater T. Free radicals mechanisms in tissue injury. *Biochem J*. 1984;222(1):1-15.
- Murray JC, Burch JA, Streilein RD, Lannacchione MA, Hall RP, Pinnell SR. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):418-25.
- Pedrelli VF, Lauriola MM, Pigatto PD. Clinical evaluation of photoprotective effect by a topical antioxidants combination (tocopherols and tocotrienols). *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2012;26(11):1449-53.
- Castellanos G, Alcalá D. Antioxidantes en dermatología. *Dermatología CMQ* 2010;8(4):272-277.
- Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(1):1-19.
- Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1013-24.
- Chermahini S, Majid F, Sarmidi M. Antioxidant properties of cashew leaves' extracts before and after treatment with activated carbon used in cosmetics. *J Med Plant Res*. 2011;5(17):4162-70.
- Mandal, S, Yadav, S, Yadav, S, Nema, RK. Antioxidants: A review. *J Chem Pharm Res*. 2009;1(1): 102-104.
- Onar H, Yusufoglu A, Turker G, Yanardag R. Elastase, tyrosinase and lipoxigenase inhibition and antioxidant activity of an aqueous extract from *Epilobium angustifolium* L. leaves. *Med Plants Res*. 2012;6(5):716-726.
- Ratz-Lyko A, Arct J, Pytkowska K. Methods for evaluation of cosmetic antioxidant capacity. *Skin Res Technol*. 2012;18(4):421-30.
- Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MN, Monteiro-Riviere NA, Pinnell SR. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):866-74.
- Burke K. Photoprotection of the Skin with Vitamins C and E: Antioxidants and Synergies. *Nutrition and Skin*. 2011;43-58.
- Flores M. Antioxidantes tópicos: su papel en el manejo del fotoenvejecimiento. *Más Dermatol* 2013;19:3-4.
- Aguilera J, de Gálvez MV, Sánchez C, Herrera-Ceballos E. Changes in photoinduced cutaneous erythema with topical application of a combination of vitamins C and E before and after UV exposure. *J Dermatol Sci*. 2012;66(3):216-20.

mediante el uso de sustancias químicas o sintéticas que pueden suprimir, retardar o revertir el proceso de carcinogénesis ⁽²⁸⁾.

Polypodium leucotomos

El *Polypodium leucotomos* es un helecho nativo de las regiones tropical y subtropical de América que posee acciones antioxidantes, antiinflamatorias, inmunosupresoras y fotoprotectoras.

El mecanismo AO es debido a la capacidad de inactivar el oxígeno singlete, así como a su eficacia frente a los ROS. También tiene un efecto preventivo del eritema producido por la RUV y previene de lesiones en el ADN ⁽²⁹⁾.

Isoflavonas

Las isoflavonas son flavonoides que tienen semejanza estructural a los estrógenos. Las isoflavonas no son esteroides, pero tienen grupos hidroxilo en las posiciones 7 y 4 en una configuración análoga a la de los hidroxilos en la molécula de estradiol; esto le da propiedades pseudo-hormonales, tales como su capacidad para unirse a los receptores de estrógenos.

Se encuentran casi exclusivamente en plantas leguminosas y contienen principalmente tres moléculas: genisteína, daidceína y gliciteína. La soja y sus productos son su principal fuente en la dieta ^(30, 31).

La aplicación tópica de la genisteína ha demostrado que disminuye el daño oxidativo inducido por la RUV, tales como inmunosupresión y la inflamación ⁽¹⁰⁾.

Resveratrol

El resveratrol es un compuesto que se encuentra en la uva (*Vitis vinifera*) y que posee importantes propiedades antioxidantes. Sus principales compuestos activos se encuentran en las semillas y la piel de la uva. También posee un efecto fotoprotector al prevenir el eritema solar y actúa sobre el envejecimiento cutáneo al activar la sirtuina 1, la cual favorece la transcripción de genes reparadores del ADN ^(32, 33, 34).

En suma

Los radicales libres de fuentes endógenas y exógenas (RUV) pueden dañar el ADN, la membrana lipídica y estructuras proteicas. Intervienen en la aceleración del fotoenvejecimiento y podrían jugar un papel en el desarrollo del cáncer de piel.

Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos controlados en humanos para establecer su rol como anticarcinogénicos.

Recibido: 24 febrero 2014
Aprobado: 11 abril 2014

Bibliografía

- Davidson JM, LuValle PA, Zoia O, Quaglian D Jr, Giro M. Ascorbate differentially regulates elastin and collagen biosynthesis in vascular smooth muscle cells and skin fibroblasts by pretranslational mechanisms. *J Biol Chem.* 1997;272(1):345-352.
- Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Packer L. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol.* 1994;102(1):122-4.
- Shindo Y1, Witt E, Han D, Packer L. Dose-response effects of acute ultraviolet irradiation on antioxidants and molecular markers of oxidation in murine epidermis and dermis. *J Invest Dermatol.* 1994;102(4):470-5.
- Thiele JJ, Hsieh SN, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E: critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. *Dermatol Surg.* 2005;31(7 Pt 2):805-13.
- Yang CS, Lee MJ, Chen LS, Yang GY. Polyphenols as inhibitors of carcinogenesis. *Environ Health Persp.* 1997;105(Suppl 4):9716.
- Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1 Suppl):215S-217S.
- Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005;45(4):287-306.
- Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res.* 2010;302:71-83.
- Afaq F, Mukhtar H. Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Exp Dermatol.* 2006;15:678-84.
- Mantena SK, Meeran S, Elmets CA. Orally administered green tea polyphenols prevent ultraviolet radiation-induced skin cancer in mice through activation of cytotoxic T cells and inhibition of angiogenesis in tumors. *J Nutr.* 2005;135:2871-7.
- Gonzalez S, Patak MA. Inhibition of ultraviolet-induced formation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, erythema and photosensitization by *Polypodium leucotomos*. *Photodermatol photoimmunol Photomed.* 1996;12:45-56.
- Cassidy A, Hansley B, Lamuela-Raventos RM. Isoflavones, lignans and stilbenes origins, metabolism and potential importance to human health. *J Sci Food Agric.* 2000;80(&):1044-62.
- Reinli K, Block G. Phytoestrogen content of foods a compendium of literature values. *Nutr Cancer.* 1996;26(2):123-48.
- Hao Y, Huang W, Liao M, Zhu Y, Liu H, Hao C, et al. The inhibition of resveratrol to human skin squamous cell carcinoma A431 xenografts in nude mice. *Fitoterapia.* 2013;86:84-91.
- Jang M, Pezzuto JM. Effects of resveratrol on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced oxidative events and gene expression in mouse skin. *Cancer Lett.* 1998;134(1):81-9.
- Rampoldi R. El resveratrol: estimulante de las sirtuinas, enzimas protectoras del envejecimiento celular. *Tendencias en Medicina* 2010;(36):77-79.