

Estrés Oxidativo y Piel.

Adriana Wagner López

RESUMEN

Estrés oxidativo, se define como un estado en el que la generación celular de radicales libres sobrepasa la habilidad de las células para contrarrestarlos.

En los últimos años se ha investigado bastante al respecto, por encontrarse relacionado con diferentes patologías, entre ellas, enfermedades dermatológicas, y ha hecho que se destaquen sustancias conocidas como antioxidantes, las cuales se empiezan a tener en cuenta en el arsenal terapéutico.

Palabras Claves: Estrés oxidativo, antioxidantes, radicales libres.

INTRODUCCION

Hace más de medio siglo se sabe que el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se produce de manera natural en los seres vivos, pero sólo en 1969 se empezaron a conocer los aspectos biológicos de los radicales superóxido (O_2^-) e hidróxilo (OH^\bullet). Para esta misma época, McCordy y Fridovich descubrieron la superóxido dismutasa (SOD), enzima que convierte el O_2^- en H_2O_2 y O_2 . El estudio de estas sustancias ha sido técnicamente difícil, debido a que se encuentran en muy bajas concentraciones en los seres vivos y son muy inestables, existiendo como tales sólo por pequeñas fracciones de segundos.

QUE SON Y COMO SE FORMAN LOS RADICALES LIBRES

El átomo está constituido por un núcleo, electrones, protones y neutrones. El número de protones (partículas positivamente cargadas) en el núcleo, determina el número de electrones (partículas negativamente cargadas) alrededor del átomo. Los electrones se encuentran alrededor del núcleo dispuestos en una o más órbitas, y son los encargados de unir los átomos para formar moléculas (Fig. 1). La característica estructural más importante de un átomo, para determinar su estado químico, es el número de electrones en su órbita más externa. Si un átomo tiene su órbita más externa

Atomo de oxígeno (O)

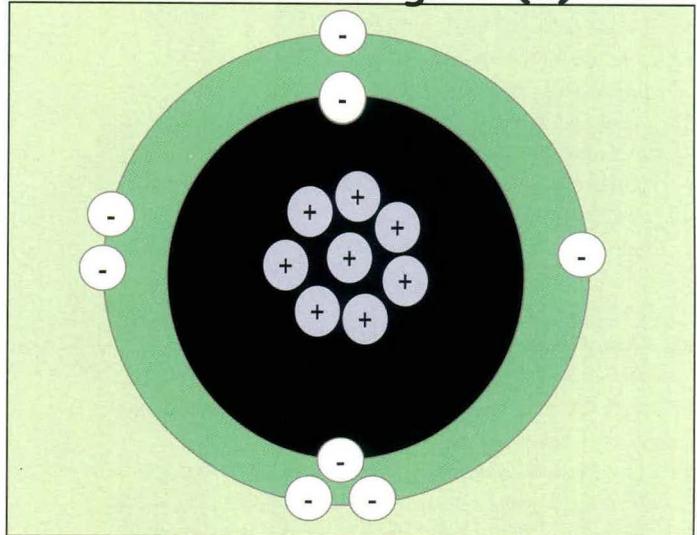


Figura 1. Disposición de los electrones al rededor del núcleo

completa, no entrará en ninguna reacción química y se considera una sustancia inerte; si por el contrario, su órbita más externa está incompleta, buscará alcanzar un estado de máxima estabilidad completándola, ya sea ganando, perdiendo o compartiendo electrones (Fig. 2). Si la unión así formada se llega a romper, se producirán moléculas con electrones impares, generando los radicales libres, moléculas muy inestables que reaccionan rápidamente con otros compuestos, tratando de atrapar los electrones necesarios para ganar estabilidad¹.

Cuando durante la reacción el radical cede su electrón desapareado, se convierte en un radical reductor; si acepta un electrón, se convierte en un radical oxidante. En términos generales, toda oxidación implica una reducción, por lo que es más lógico hablar de reacciones de óxido-reducción.

Los radicales libres una vez formados pueden: transferir su energía a otras moléculas formando cromóforos endógenos, relajarse al estado terrestre y

Adriana Wagner, MD, Residente III Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

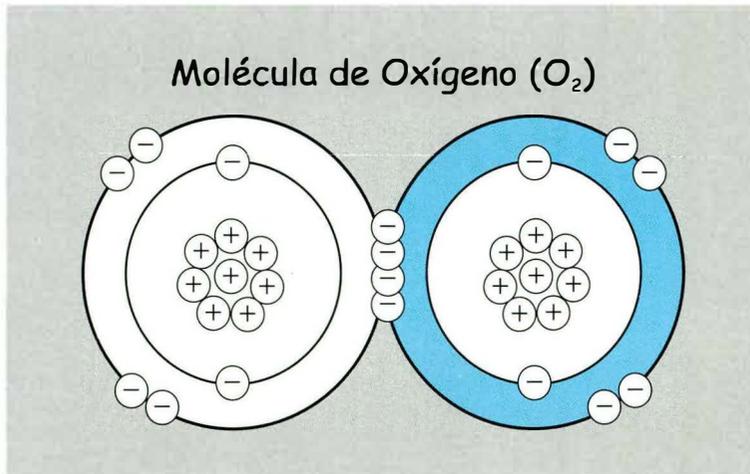


Figura 2. Para alcanzar un estado máximo de estabilidad los dos átomos de oxígeno comparten los electrones de su órbita más externa, constituyendo una molécula de oxígeno.

emitir luz (los Singlet producen fluorescencia y los Triplet fosforescencia), o regresar al estado terrestre por emisión de calor o formación de H₂ (molécula de hidrógeno)².

En nuestro organismo, los radicales libres pueden ser producidos por: procesos metabólicos normales, las células del sistema inmune (en busca de neutralizar virus y bacterias), influencia de factores medioambientales (polución, radiación, humo de cigarrillo y herbicidas). Si la producción es excesiva, aparecerá el daño acumulativo con la edad³.

FORMACIÓN DEL RADICAL SUPERÓXIDO (O₂⁻)

Cuando el O₂ reacciona con un átomo o una molécula con electrones impares, tiende a tomar un electrón a la vez, resultando en la formación del radical O₂⁻, evento en el que intervienen diferentes enzimas (xantina oxidasa, aldehído oxidasa, dihidro-orótico-dehidrogenasa, NADPH-oxidasa asociada a la membrana).

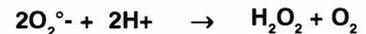


El O₂⁻ así formado va a actuar en la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados, y puede oxidar o reducir una serie de enzimas, inactivándolas.

FORMACIÓN DEL PEROXIDO DE HIDROGENO (H₂O₂)

El H₂O₂ no se considera un radical libre por no poseer electrones desapareados; sin embargo, se comporta como un oxidante y es, por lo tanto, una especie reactiva de oxígeno (ROS).

La enzima Superóxido dismutasa (SOD) cataliza la dismutación del O₂⁻, para formar H₂O₂ + O₂. El H₂O₂ puede ser producido también directamente por una gran variedad de oxidasas.



El H₂O₂ es una sustancia peligrosa debido a su tamaño pequeño y carencia de carga, que le permiten difundirse a distancias considerables y cruzar membranas biológicas. Además, es importante en la producción del radical OH^o.

FORMACIÓN DEL RADICAL HIDROXILO (OH^o)

El OH^o es el radical de vida media más corta y el más reactivo. Se produce por una reacción entre el O₂⁻ y el H₂O₂, en la que intervienen el hierro y el cobre.



El OH^o puede captar electrones de moléculas que contienen grupos sulfhidrilo (SH); es por ello que interactúa con las bases nitrogenadas del ADN y el ARN, alterando la información genética de la célula. El OH^o peróxida los lípidos de la membrana celular y oxida algunas enzimas inactivándolas.

OXÍGENO SINGLET (*O₂)

El oxígeno singlet no es un radical libre. Se forma por la exposición de la molécula de oxígeno a la LUV. Cuando una molécula es expuesta a la LUV, un electrón en la órbita es perturbado, pasando a un nivel de mayor energía; si el electrón retiene este cambio, se constituirá el estado excitado Singlet, que tiene un periodo de vida corto, siendo altamente reactivo y peroxidando rápidamente los lípidos. Esta molécula es la base para el desarrollo de procesos biológicos adversos desencadenados por la luz, conocidos como "efectos fotodinámicos".

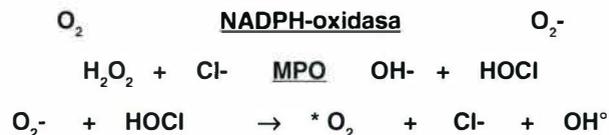
OXIDO NÍTRICO (NO)

El NO, ROS secretado por las células endoteliales, tiene un tiempo de vida corto. Es estabilizado por la SOD,

Evitando su pérdida al impedirle reaccionar con el O_2^- . Por su efecto vasodilatador, es responsable en parte de la regulación del flujo y la presión sanguíneos. Se ha encontrado que sirve como neurotransmisor en el SNC (sistema nervioso central) y es usado por los macrófagos activados como agente citocida.

ESTALLIDO RESPIRATORIO

El evento conocido como estallido respiratorio consiste en un aumento en la respiración, dado por la activación de los neutrófilos. Lo que produce la activación de la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato – oxidasa (NADPH-oxidasa) asociada a la membrana plasmática, cuya función es reducir el O_2 a O_2^- , el O_2^- por acción de la SOD se va a convertir en H_2O_2 , que es usado por la MPO (mieloperóxidasa) para oxidar el cloro, produciendo ácido hipocloroso, que es reducido por el O_2^- dando origen a radicales OH° .



Todas las ROS, así formadas, van a contribuir en el poder microbicida de estas células. Es interesante recordar que el hipoclorito fue ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones antes del descubrimiento de los antibióticos^{3,4}.

SISTEMA DEFENSIVO CONTRA RADICALES LIBRES

Permanentemente estamos expuestos a los peligrosos radicales libres; sin embargo, la supervivencia se hace posible gracias a un sistema multilateral de defensa, constituido por sustancias barredoras de radicales libres, entre las que se incluyen:

- Tiorredoxin reductasa, localizada en la membrana plasmática de los queratinocitos, cataliza la reducción extracelular de O_2 a H_2O_2 . SOD, metaloenzima contenedora de cobre; se fabrica en los epitelios y hay tres variedades: intracelular, extracelular e intramitocondrial. Controla los niveles intracelulares de O_2^- ⁵.
- Catalasa (CAT), barre el H_2O_2 intracelular.
- Sistema GSH-Px (Glutatión-peroxidasa) / GSH-reductasa (Glutatión-reductasa), atenúa los efectos de los radicales libres sobre el ADN y el ARN, reduce los fosfolípidos oxidados y ayuda a barrer el H_2O_2 intracelular⁶.

- Acido ascórbico, actúa de forma similar a la catalasa.
- α - Tocoferol, ayuda a proteger la integridad de la membrana celular y puede neutralizar el $*O_2$.
- Ceruloplasmina, principal inhibidora sérica de la peroxidación lipídica.
- Acido úrico, neutraliza el OH° y previene la oxidación del ácido ascórbico.

Los mecanismos de defensa no son fáciles, y de todas formas se da algún daño oxidativo, el cual necesitará reparación; para ello, las proteínas oxidadas son hidrolizadas en aminoácidos por la acción de la enzima «proteasoma». Igualmente, las bases oxidadas del ADN son removidas por acción de una «endonucleasa» específica, generándose la excreción en orina de Guanina y Timina.

EFFECTOS DEL ESTRES OXIDATIVO SOBRE LA PIEL

La piel está especialmente a riesgo por varias razones:

- Se expone al oxígeno por dos vías: desde su lado interno a través de la sangre, y en su superficie al oxígeno contenido en el aire.
- Está expuesta a la LUV, exponiéndola al oxígeno activado por la luz ($*O_2$). Contiene además compuestos capaces de absorber luz y actuar como fotosensibilizantes.
- Es rica en ácidos grasos poliinsaturados, lo cual la hace altamente susceptible a las reacciones de peroxidación lipídica en la membrana celular de los queratinocitos, originándose de esta manera nuevos componentes antigénicos generadores de autoinmunidad.

Hay dos mecanismos por los cuales los radicales libres pueden estar involucrados en la patogénesis de muchas enfermedades dermatológicas; el primero como agentes primarios dentro de la etiología de la enfermedad, el segundo como respuesta a una injuria inicial. En ambos casos el uso de medicamentos antioxidantes debe tener un efecto benéfico. A continuación se revisa una serie de eventos patológicos en la piel, donde los radicales libres son importantes.

INFLAMACIÓN

La inflamación se da por la migración y reclutamiento continuo de neutrófilos y macrófagos a un sitio en particular.

Inmediatamente después de la injuria inicial se ponen en contacto los polimorfonucleares (PMN) y las células endoteliales, mediándose la adhesión entre ellas por las moléculas de adhesión L-selectina y b2-integrina. Paralelamente, la histamina, la trombina y el leucotrieno-4 (LT-4) inducen la producción de P-Selectina y FAP (Factor activador de plaquetas) que contribuyen a la quimiotaxis de los PMNs hacia las células endoteliales. Además, el FNT (Factor de Necrosis Tumoral) y la IL-1 (Interleuquina-1) activan las células endoteliales para sintetizar IL-8, potente quimiotáctico y mediador proadhesivo para los PMNs, regulado también por la producción de radicales libres. Una vez los PMNs han llegado al sitio de la inflamación y se han adherido al endotelio, liberan enzimas hidrolizadoras que generan productos de la peroxidación de los lípidos y radicales libres. Estos productos pueden degradar y destruir todos los componentes del tejido conectivo, especialmente el colágeno. (Fig. 3)^{7,8}.

Inflamación

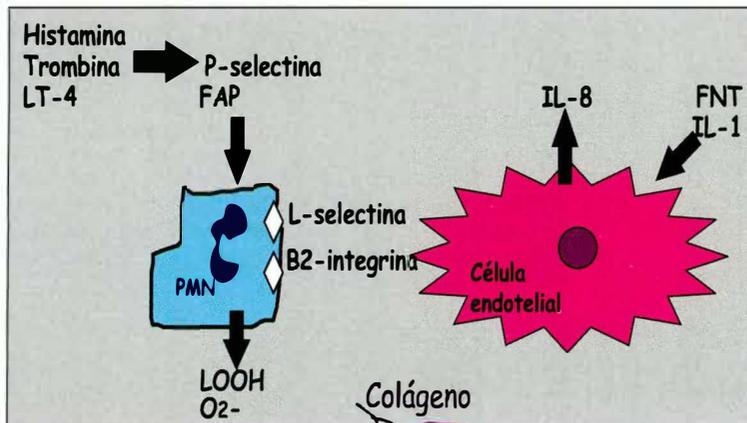


Figura 3. Secuencia de eventos en la inflamación.

ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

En la piel, el daño por isquemia/reperfusión es una importante secuela quirúrgica. El mecanismo básico de su producción fue hipotetizado por Parks et al⁹. de la siguiente manera: durante la isquemia, el catabolismo del ATP conduce a un incremento en los metabolitos de la purina, al mismo tiempo se da la conversión de la xantina dehidrogenasa a xantina oxidasa; al producirse la reperfusión, el oxígeno es introducido súbitamente y en exceso, generándose masivamente O₂⁻ y desencadenándose una reacción en cadena de

producción de radicales libres que lleva a daño tisular y estimula la quimiotaxis de neutrófilos, importantes generadores de radicales libres; se sobrepasa entonces el sistema defensivo y se produce un daño tisular mayor (Fig. 4)^{10,3}.

FOTODAÑO

El sol tiene un contacto obvio y significativo con la piel. La hipótesis de los radicales libres para el daño cutáneo inducido por la LUV es la siguiente: la LUV causa formación de radicales libres en las células de la piel, según la dosis, los radicales libres pueden llegar a sobrepasar las defensas antioxidantes cutáneas, produciendo daño de las proteínas celulares, los lípidos y el DNA para finalmente llevar a la aparición de patología.

Se ha observado cómo en la piel irradiada con LUVB se generan ROS que causan daño del ADN y las membranas celulares, que lleva a la formación de células de quemadura solar. Para algunas longitudes de onda mayores, como la LUVA, se produce espongiosis epidérmica, infiltrado de PMNs perivascular y extenso daño vascular, que generan ROS. Adicionalmente, la irradiación de la piel conduce a compromiso de las defensas antioxidantes (disminución en la actividad de la SOD, la CAT y la GHS-Px y de los niveles de antioxidantes como las vitaminas E, C y el ubiquinone). Se impone de esta manera un estrés oxidativo a la piel adicional al normal^{11,12,13}

Tres manifestaciones clínicas de daño solar pueden ser atribuidas, en parte, a la producción de radicales libres:

- Fotoenvejecimiento
- Cáncer de piel
- Ciertas fotodermatosis

• **Fotoenvejecimiento.** Es cualitativa y cuantitativamente diferente del envejecimiento cronológico. Es causado por una protección imperfecta contra el estrés acumulativo, producido por los radicales libres, debidos a la exposición repetida y crónica a la LUV, que induce una alteración estructural y funcional de los componentes cutáneos. En un estudio realizado por Shindo et al.¹⁴, con epidermis de ratones desnudos jóvenes y viejos, midiendo diferentes enzimas antioxidantes, encontraron un modesto incremento del GSH oxidado, el cual consideraron se debe a una disminución en la actividad de la GSH-reductasa más que a un aumento en la actividad de la GSH-Px. Posteriormente, los estudios de Masaki¹⁵ también fueron consistentes con la hipótesis que por lo menos en parte

Isquemia / Reperfusion

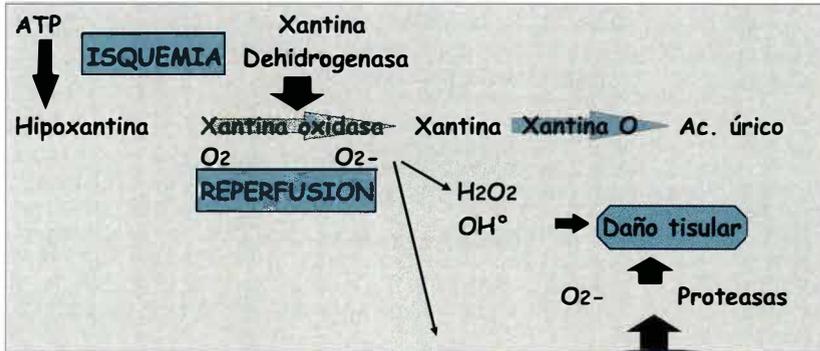


Figura 4. Secuencia de eventos en la isquemia y reperfusión.

el fotoenvejecimiento se debe a la acumulación del daño causado por los radicales libres. Esto se ha confirmado por la acción protectora contra el envejecimiento observada con el uso de sorbato de tocoferol tópicamente¹⁶.

• **Cáncer de piel.** La evidencia presuntiva del papel de los radicales libres en la inducción del cáncer de piel la constituyó, inicialmente, el hecho de haber observado una disminución en el cáncer de piel en humanos y animales que consumieron una dieta rica en antioxidantes y en animales tratados con vitaminas C y E tópicas¹⁷. Los radicales libres en la carcinogénesis están particularmente relacionados con la LUVA, causando daño del DNA por lo menos por dos mecanismos: el primero por unión del H₂O₂ generado al DNA, y el segundo por la peroxidación de los lípidos de membrana, lo cual lleva a un incremento del calcio intracelular, conduciendo a la activación de las endonucleasas. Por cualquiera de los dos mecanismos se van a producir mutaciones y rupturas del DNA que conducen a carcinogénesis^{18,19}.

• **Fotodermatosis.** La importancia de los radicales libres en las diferentes fotodermatosis se basa desde experimentos *in vitro* hasta la reducción de síntomas clínicos con el uso de antioxidantes. *Fotosensibilidad inducida por medicamentos*, esta puede ser de naturaleza fototóxica o fotoalérgica, y se puede dar por dos vías: de sensibilización directa o mecanismo tipo I, en que la droga por sí misma

absorbe la luz, resultando en un estado excitado y transfiriendo su energía directamente a los substratos biológicos, sin involucrar el oxígeno. De sensibilización indirecta o mecanismo tipo II, dependiente de oxígeno, puede seguir dos vías: una en la que la LUV es absorbida por el oxígeno formando *O₂, que va a reaccionar inicialmente con la droga o, la otra vía, en que la LUV puede ser absorbida por la droga que se transforma en un estado Triplet excitado y transfiere su energía al oxígeno, formando el *O₂ y subsecuentemente peróxidos lipídicos y O₂⁻. La generación de radicales libres conlleva a daño de la membrana celular e inflamación, y contribuye al daño endotelial. Los psoralenos han sido las drogas más estudiadas en este campo, y se ha determinado que pueden actuar por cualquiera de los dos mecanismos (Fig 5).

Porfirias, Desórdenes fotosensibles de la síntesis del hemo en que se han encontrado asociados los radicales libres. La fotosensibilidad, inducida por las porfirinas, se da por una reacción de tipo II (dependiente de oxígeno) que genera *O₂. De otro lado, el hierro que se encuentra elevado en la PCT (porfiria cutánea tarda) cataliza la formación del radical OH°. Todos estos cambios inician una reacción en cadena, de formación de radicales libres, que lleva a daño del DNA, las proteínas, las organelas intracelulares y el Citocromo P-450. Se produce la liberación de enzimas proteolíticas lisosomales así como de mediadores biológicos de la inflamación, como el FNT, INF, prostaglandinas e histamina, todos ellos contribuyentes del fotodaño que

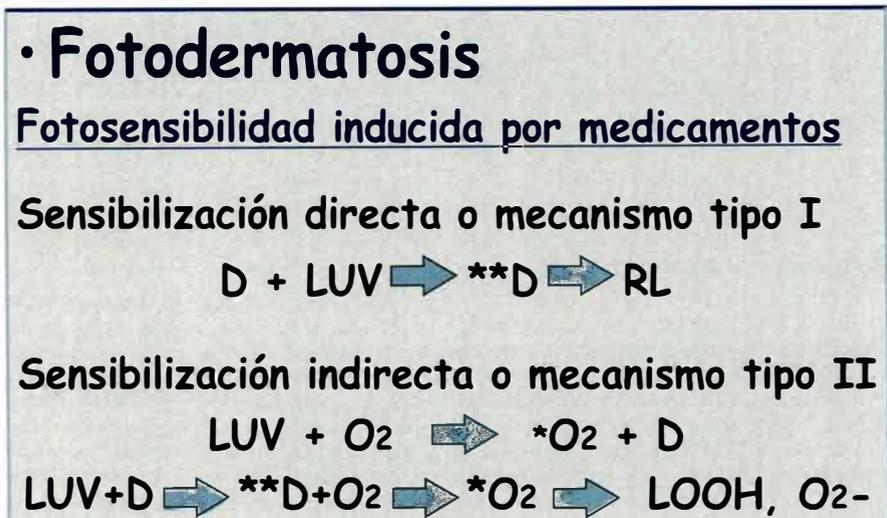


Figura 5. Mecanismos de fotodermatosis inducida por medicamentos.

se manifiesta clínicamente con edema, eritema, formación de ampollas y prurito^{2,20}, hallazgos éstos que han sido apoyados por la observación de mejoría clínica en pacientes con PPE (Protoporfiria eritropoyética), tratados con b-carotenos, así como con el uso de vitamina E²¹. Se puede explicar igualmente el efecto benéfico de la flebotomía y del uso de quelantes de hierro en el tratamiento de la PCT (Fig. 6).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por la producción de anticuerpos circulantes, que van a reaccionar con componentes celulares para formar los complejos inmunes (CI), iniciando así la cascada inflamatoria. Un denominador común a la amplia gama de enfermedades autoinmunes lo constituyen los radicales libres. Los CI, una vez formados, activan el sistema del complemento, generando C5a, potente quimiotáctico para PMNs que se unen a los CI, iniciando el estallido respiratorio con una cascada de generación de radicales libres mediando el daño tisular².

- **LES (Lupus eritematoso sistémico).** Esta entidad se considera producida por autoanticuerpos contra antígenos endógenos, producidos por cambios estructurales y reacciones metabólicas generadoras de antígenos, que se van a expresar en la superficie celular. Los antígenos pueden resultar de procesos metabólicos generadores de radicales libres²². Se ha podido determinar que los pacientes con LES presentan niveles elevados de ROS y peróxidos lipídicos, mientras que el NO, la SOD y la GSH-Px se encuentran disminuídos. Los radicales libres actúan sobre el ADN endógeno causándole rupturas y conduciendo, de esta manera, a la formación de CI²³. En un estudio realizado por Mohan y Das²⁴ se dio suplementación con EPA (ácido eicosapentanoico) y DHA (ácido docosahexanoico) a los pacientes con LES, en los cuales se encontró disminución de estas sustancias, y se pudo observar cómo los valores de ROS, peróxidos lipídicos, NO, SOD, y GSH-Px regresaban a cifras cercanas a las normales, observándose al mismo tiempo remisión clínica, sin efectos colaterales, lo cual demuestra la importancia de los radicales libres en esta enfermedad. Se ha determinado la existencia de un factor clastogénico en la sangre de estos pacientes, el cual es producido por los linfocitos para causar daño cromosomal y tisular, y parece ser activado por el O₂⁻. Basados en todos estos hallazgos, se debe

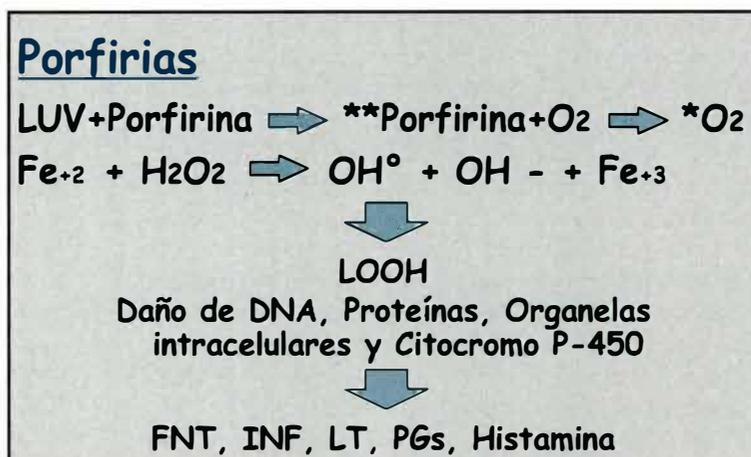


Figura 6. Fotosensibilidad inducida por porfirinas.

considerar la inclusión de agentes antioxidantes en la terapia de esta enfermedad, tema actual de investigación.

- **Esclerodermia sistémica.** En este caso se ha propuesto que cualquier injuria sobre el tejido muscular (isquemia, autoinmunidad, inflamación y químicos), va a incrementar la producción de ROS y, por tanto, a causar inflamación. Se produce peroxidación de los lípidos del endotelio y daño del ADN que puede llevar a generación de anticuerpos; el daño endotelial causa isquemia de los tejidos distales, aumentándose aún más la producción de ROS y perpetuándose, de esta manera, el ciclo alterado. Emerit et al. detectaron un factor clastogénico circulante en los pacientes con esclerodermia sistémica, cuya formación y mecanismo de acción son mediados por O₂⁻. Descubrieron, además, que el ITP (Inosin trifosfato), uno de sus componentes, es generador de O₂⁻, por lo que se considera que el ITP podría usarse en la evaluación de tratamientos antioxidantes en esclerodermia²⁵.

ENFERMEDADES NEUTROFÍLICAS

Como se mencionó anteriormente, la activación de los neutrófilos por cualquier evento conlleva a la producción del estallido respiratorio, con formación de radicales libres y liberación de mediadores inflamatorios, cuyo exceso produce daño tisular.

- **Psoriasis**, en la que se ha demostrado aumento en la producción de O_2 ,²⁶ así como aumento de la adherencia de PMNs. Además incremento en la producción de NO en la piel sana de estos pacientes, por aumento en la NO-sintetasa, lo cual explicaría al menos en parte la baja incidencia de infección cutánea en ellos²⁷. Aproximadamente el 50% de los pacientes con psoriasis presentan un factor clastogénico circulante, cuya actividad se incrementa con el uso de PUVA y se ha asociado con una mayor incidencia de cáncer y leucemia, por lo cual se considera que este factor puede influir en el riesgo de fotocarcinogénesis por PUVA, riesgo que se prevendría con el uso de antioxidantes²⁸.

- **Acné**. En este caso son igualmente importantes los procesos inflamatorios que involucran la activación de PMNs, que sumado a la liberación de ácidos grasos facilitan la producción de ROS y peróxidos lipídicos. En el tratamiento del acné se han usado el Peróxido de Benzoilo y los retinoides tópicos, que tienen un potente efecto antioxidante. Sumado a esto, los antibióticos comúnmente utilizados como la tetraciclina y la eritromicina son también antioxidantes y antiinflamatorios. Todo lo anterior sugiere la efectividad de los tratamientos antioxidantes y la importancia de los radicales libres en esta entidad^{29,30}.

VITILIGO

El Vitiligo, entidad en la que el mecanismo patogénico no ha sido completamente aclarado, varios datos sugieren que la generación de estrés oxidativo en la piel pueda ser básico en el desarrollo de la enfermedad. Estudios realizados *in vitro* han demostrado que los melanocitos de los pacientes con vitiligo son más dependientes de la CAT externa, al compararse con melanocitos normales. Se ha reportado que en las zonas depigmentadas hay un defecto en los queratinocitos, en cuanto al manejo del calcio y en el sistema Tiorredoxin/Tiorredoxin-reductasa. Dentro de los posibles factores patogénicos se ha propuesto un defecto en el reciclamiento de la tetrahidrobiopterina, que puede conducir a la acumulación de H_2O_2 en los melanocitos, con la consecuente formación de 6-biopterina, sustancia tóxica para los melanocitos humanos^{31,32}. Además, la generación y

acumulación de H_2O_2 puede ser responsable de la alteración en la actividad de la CAT en la epidermis y, por tanto, del daño de los melanocitos.

En diferentes estudios realizados con melanocitos y epidermis total de pacientes con vitiligo activo se ha encontrado: en los melanocitos una disminución en la actividad de la CAT, y concentración de ubiquinone en los melanocitos, así como un aumento en los niveles de vitamina E³³. En epidermis total se encontró Ubiquinol, vitamina E, GSH, CAT activa significativamente disminuidos, asociados a un marcado incremento del GSH-oxidado, mientras que la SOD, la GSH-Px y el ubiquinone permanecieron en concentraciones similares a las normales.

En conclusión, el desbalance entre el estado redox intracelular, sumado a una disminución en los antioxidantes, representan un punto importante en el estrés oxidativo, que conduce a daño de las células epidérmicas. Es igualmente posible que el vitiligo que afecta principalmente zonas fotoexpuestas pueda deberse a un agotamiento en las defensas antioxidantes de la epidermis³⁴. Es por todos estos hallazgos que se ha propuesto el uso de antioxidantes como parte de la terapia para el vitiligo.

ANTIOXIDANTES

Después de la revisión anterior, es importante resaltar algunas generalidades sobre el uso de antioxidantes en individuos sanos. Típicamente estas sustancias no pueden ser asumidas como completamente protectoras, puesto que hay un daño independiente de radicales libres que persistirá. Es igualmente importante tener en cuenta que algunas especies de radicales libres son benéficos para el organismo, como señales reguladoras, por ejemplo el NO, por tanto la introducción masiva de antioxidantes podría ser contraproducente. Además, el completo entendimiento del balance entre estrés oxidativo y antioxidantes en las células, tejidos y órganos está aún pendiente.

De otro lado, es posible lograr un aumento en las defensas normales contra el daño de los radicales libres³⁵, realizando al menos tres cambios en la dieta:

Estrés Oxidativo y Piel.

- Reducción calórica, que conlleva una disminución en el oxígeno consumido durante el metabolismo.
- Minimizar el consumo de alimentos que tienden a incrementar los radicales libres, tales como lípidos saturados y aminoácidos, mientras se incrementa la ingesta de aquellos que contienen antioxidantes naturales efectivos.
- Adicionar inhibidores de reacciones de ROS (por ejemplo α -Tocoferol)³⁶.

SUMMARY

Oxidative stress, is a state with free radicals, celular generation is greatest than the capacity of the cells to eliminate them.

In the previous years, they have been associated to differents entities, like skin diseases; as a result, the antioxidants has been included in the therapeutic arsenal.

Key Words: Oxidative stress, antioxidants, free radicals.

BIBLIOGRAFÍA

1. Understanding antioxidants and free radicals. How proper diet can prevent disease and combat free radical damage. Web@healthchecksyste.ms.com. January 19, 1999.
2. Boh. Role of reactive oxygen species in dermatologic disease. Clinics in Dermatology 1996 ; 14 : 343-352.
3. Darr and Fridovich. Free radicals in cutaneous biology. J Invest Dermatol 102 : 671-675, 1994.
4. Pugiese. The skin, free radicals, and oxidative stress. Dermatol Nurs 7(6) :361-371, December 1995.
5. Fridovich I. Superoxide dismutases, an adaptation to a paramagnetic gas. J Biol Chem 264 : 7761- 7764, 1989.
6. Meister A. on the antioxidant effects of ascorbic acid and glutathione. Biochem Pharm 44 : 1905-1915, 1992.
7. Leirisalo Repo M. the present knowledge of the inflammatory process and the inflammatory mediators. Pharmacol Toxicol. 1994 ; 75 suppl 2 :1-3.
8. DeForge LE et al. Regulation of interleukin 8 gene expression by oxidant stress. J Biol Chem. 1993 Dec 5 ; 268(34) : 25568-76.
9. Parks DA, et al. Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. Surgery. 1983 Sep; 94 (3): 415-22.
10. Reilly. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. Am J Surg 161 :488-503, 1991.
11. Shindo Y, et al. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and their responses to ultraviolet light. J Invest Dermatol 100 :260-265, 1993.
12. Black H. potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light-mediate cutaneous damage. Photochem photobiol 46 :213-221, 1987.
13. Applegate L., Frenk E. cellular defense mechanisms of the skin against oxidant stress and in particular UVA radiation. Eur J Dermatol 1995 ; 5 : 97-103.
14. Shindo Y, et al. Dose-response effects of acute ultraviolet irradiation on antioxidants and molecular markers of oxidation in murine epidermis and dermis. J Invest Dermatol 102 : 470 - 475, 1994.
15. Lisitsyna TA, et al. Active forms of oxygen and pathogenesis of reumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Vestn Ross Akad Med Nauk. 1996(12) :15-20. Abstrac.
16. Jurkiewicz, et al. Effect of topical applied tocopherol on ultraviolet radiation-mediated free radical damage in skin. J Invest Dermatol 104 : 484 - 488, 1995.
17. Pence, et al. Effects of dietary selenium on UVB-induced skin carcinogenesis and epidermal antioxidant status. J Invest Dermatol 102 : 759 - 761, 1994.
18. Eberlein-König, et al. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid and d-a-tocopherol. JAAD 38 : 45-48, 1998.
19. Woollons A, et al. Induction of mutagenic DNA damage in human fibroblasts after exposure to artificial tanning lamps. British J Derm. Nov 1997; 137 (5): 687-92.
20. Bechara EJ. oxidative stress in acute intermittent porphyria and lead poisoning may be triggered by 5-aminolevulinic acid. Braz J Med Biol Res. 1996 Jul ; 29(7) :841-51.
21. Boffa MJ, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral vitamin C in erythropoietic protoporphyria. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1996 Feb ; 12(1) : 27-30.
22. Masaki H, et al . generation of active oxygen species from advanced glycation end-products (AGE) under ultraviolet light A (UVA) irradiation. Biochem Biophys Res Commun. 1997 Jun 18 ; 235(2) : 306-310.
23. Benke PJ. Molecular, metabolic and immune evidence suggest that systemic autoimmune disease is antigen-mediated. Med Hypotheses. 1996 Nov ; 47(5) : 337-46.
24. Mohan IK, Das UN. Oxidant stress, anti-oxidants and essential fatty acids in systemic lupus erythematosus. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1997 Mar ; 56(3) : 193-198.
25. Emerit I, et al. Clastogenic activity in the plasma of scleroderma patients : a biomarker of oxidative stress. Dermatology. 1997 ; 194(2) : 140-146.
26. Sedwick JB, et al. Increqased granulocyte adherence in psoriasis and psoriatic arthritis. J Invest Dermatol 1980 ;76 :158-63.
27. Weller R, et al. Nitric oxide release accounts for the reduced incidence of cutaneous infections in psoriasis (letter; comment). J Am Acad Dermatol 1997 36(2) ; part 1, 281-282.
28. Filipe P, et al. Oxyradical-mediated clastogenic plasma factors in psoriasis : increase in clastogenic activity after PUVA. Photochem Photobiol. 1997 Oct ; 66(4) : 497-501.
29. Hegemann L, et al. Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide : effects on the generation of reactive oxygen species by leukocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. Br J Dermatol 1994 ; 130 : 569-75.
30. Miyachi Y, et al. Effect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. J Invest Dermatol 1986 ; 86 : 449-53.
31. Maresca Vittoria, et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. J Invest Dermatol 109 : 310-313, 1997.
32. Schallreuter KU, et al. Cytotoxicity of 6-biopterin to human melanocytes. Biochem Biophys Res Commun 204 : 43-48, 1994.
33. Passi S, et al. Epidermal oxidative stress in vitiligo. Pigment Cell Res. 1998 ; 11 :81-85.
34. Corrales-Padilla H. Sunlight-induced acquired hypomelanosis and amelanosis application of the ultraviolet radiation-induced oxidative damage (letter). Int J Dermatol 1995 Aug; 34 (8): 595-6
35. Harman. Role of free radicals in aging y disease. Annals of the New York academy of sciences. 1992 ; 673 : 126-141.
36. Crystal RG - Ramón GR. GSH system. Excerpta Medica, Amsterdam, Hong Kong, Princeton, Sydney, Tokio. 1992.