

Antioxidantes

Inja Bogdan A., MD Leslie Baumann, MD

University of Miami Cosmetic Medicine and Research Institute
University of Miami

Traducción: Dr. Juan Honeyman

Resumen

Nuestra piel está constantemente expuesta al estrés oxidativo endógeno y exógeno, el cual juega un papel fundamental tanto en el envejecimiento intrínseco como extrínseco. El estrés oxidativo se debe a la producción de especies reactivas de oxígeno, también conocidas como radicales libres. Las estructuras vitales que se ven afectadas por este proceso son el ADN, elementos del citoesqueleto, proteínas celulares y membranas celulares. El cuerpo posee mecanismos de defensa contra los radicales libres, denominados antioxidantes, los cuales son capaces de reducirlos y neutralizarlos. Sin embargo, como parte natural del proceso de envejecimiento, no sólo la producción de especies reactivas de oxígeno aumenta, sino que los mecanismos endógenos de defensa disminuyen, resultando en un desbalance con predominio de radicales libres no neutralizados que dañan las estructuras del organismo.

Aunque el cuerpo posee antioxidantes endógenos y ciertos alimentos son ricos en antioxidantes, muchos creen que niveles más altos de estas sustancias pueden obtenerse con suplementos alimentarios. En consecuencia, ha llegado a ser muy popular el uso de antioxidantes en suplementos orales o en forma tópica, los cuales podrían potencialmente aminorar los efectos adversos de las especies reactivas de oxígeno. En esta revisión se analizan los antioxidantes más conocidos que se encuentran incorporados en los productos cosméticos o que son administrados por vía oral en los pacientes interesados en la cosmética personal.

Palabras clave: Antioxidantes, envejecimiento cutáneo.

Summary

Our skin is constantly exposed to endogenous and exogenous oxidative stress, which plays a pivotal role in intrinsic and extrinsic aging. Oxidative stress is delivered by the creation of reactive oxygen species also known as free radicals. Vital structures that can be adversely affected by this process are DNA, cytoskeletal elements, cellular proteins, and cellular membranes. The body possesses defense mechanisms against free radicals, which are called antioxidants, and are able to reduce and neutralize them. However, as part of the natural aging process, not only does the production of reactive oxygen species increase, but our endogenous defense mechanisms decrease resulting in an imbalance and increased number of unchecked free radicals damaging vital structures of the body. Although the body possesses endogenous antioxidants and certain foods are rich in antioxidants, many believe that higher levels can be achieved by supplementation. Consequently, the use of antioxidants as oral supplements or topical formulation should be able to lessen the harmful adverse effects induced by reactive oxygen species and has thus become popular. This review discusses the most popular types of antioxidants found in cosmetic products or taken orally by cosmetic patients.

Key words: Antioxidants, skin aging.

INTRODUCCIÓN

Nuestra piel está expuesta constantemente al estrés oxidativo, tanto endógeno como exógeno, lo cual potencia el envejecimiento intrínseco y extrínseco.

El estrés oxidativo se origina por la producción de especies reactivas de oxígeno conocidas como radicales libres.

Estos compuestos se forman cuando moléculas de oxígeno se combinan con otras moléculas cediendo un número impar de electrones. Al contrario de lo que ocurre con las moléculas de oxígeno con electrones apareados, las cuales son estables, las moléculas de oxígeno con un electrón no apareado son "reactivas" y, con objeto de lograr estabilidad, "roban" electrones de las moléculas de los componentes vitales, dejándolas dañadas.⁽¹⁾ Las estructuras biológicas que pueden afectarse por este proceso son el ADN, elementos del citoesqueleto, proteínas celulares y membranas celulares.⁽²⁾

Correspondencia: Inja Bogdan Allemann, MD
4701 N. Meridian Avenue – Suite 7450
Nichol Bldg. Miami Beach, FL 33140, USA
E-mail: inbogdan@me.com

En el ser humano las moléculas de oxígeno reactivas se forman a través del metabolismo oxidativo mitocondrial normal. En el envejecimiento extrínseco se pueden formar especies reactivas de oxígeno tales como súper óxido, anión hidroxílico, peróxido de hidrógeno y oxígeno singlete. Estas moléculas pueden ser producidas por la acción de factores exógenos, tales como exposición a la radiación UV, contaminación ambiental del aire, el hábito de fumar, radiaciones, alcohol, ejercicio, inflamación y exposición a ciertas drogas o metales pesados.

El cuerpo posee mecanismos de defensa contra los radicales libres, conocidos como antioxidantes, los cuales son capaces de neutralizarlos. Las enzimas antioxidantes se producen en forma natural en la piel; entre ellas figuran la súper óxido dismutasa, catalasa y la glutatión peroxidasa. También existen moléculas antioxidantes endógenas no enzimáticas, tales como alfa tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), glutatión y ubiquinona.⁽³⁾

Durante el envejecimiento natural no sólo se produce un aumento de las especies reactivas de oxígeno, sino que disminuyen los mecanismos endógenos de defensa contra éstas, lo cual origina un desequilibrio, quedando radicales libres activados, los cuales dañan el ADN, elementos del citoesqueleto, proteínas y membranas celulares. A esto se puede agregar que muchos de estos mecanismos de defensa antioxidativa pueden ser inhibidos por la acción de la radiación ultravioleta y la luz visible.^(4,5) Más aún, la exposición a la radiación ultravioleta aumenta la formación de radicales libres.⁽⁶⁾

En la actualidad la teoría de los radicales libres en el envejecimiento, propuesta en 1956 por Harman y cols.,⁽⁷⁾ es una de las aceptadas para explicar la causa del envejecimiento.⁽⁸⁾ Además de estar involucrados en todo el proceso de envejecimiento,⁽⁹⁾ los radicales libres pueden causar fotoenvejecimiento, carcinogénesis e inflamación de la piel.⁽¹⁰⁾ Los mecanismos moleculares de estos procesos no son todavía bien conocidos. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los radicales libres pueden inducir una variedad de factores de transcripción, tales como la proteína activadora-1 (AP-1) y el NF-kappa B.⁽¹¹⁾ También aumenta la expresión de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), en particular, la colagenasa que degrada al colágeno de la piel.⁽¹²⁾ La formación de colagenasa ocurre como resultado de la activación de los factores de transcripción C-jun y C-fos, los cuales se combinan para producir AP-1, la cual promueve la activación de las MMP.⁽¹³⁾ A esto se agrega otro blanco del estrés oxidativo: la vía de la proteína quinasa mitógeno-activada (MAPK).⁽¹⁴⁾

Aunque el organismo posee antioxidantes endógenos y ciertos vegetales y algunos alimentos son ricos en antioxidantes, muchos proponen que niveles mayores se pueden lograr con suplementos alimentarios. En consecuencia, el uso de antioxidantes como suplemento oral o formulaciones tópicas

puede incrementar las cantidades de antioxidantes. En esta forma, los suplementos de antioxidantes, los cuales serían capaces de aminorar los efectos dañinos adversos inducidos por las especies reactivas de oxígeno, han alcanzado una gran popularidad.

El uso de antioxidantes puede ser particularmente útil en el manejo del daño cutáneo inducido por la UVA, el cual se cree que está determinado en gran parte por los procesos oxidativos. Se ha demostrado que la aplicación tópica de antioxidantes aumenta la dosis mínima de UVA requerida para provocar aumento de la pigmentación y disminuye la severidad de las fotodermatosis inducidas por la UVA.

Cuando se evalúa la eficacia de un antioxidante administrado por vía oral, es importante considerar que deben ser absorbidos y mostrar un aumento de los niveles del antioxidante en la piel. En el caso de los preparados tópicos, éstos deben penetrar la barrera cutánea y llegar al tejido blanco y permanecer en su forma activa hasta lograr el efecto deseado. La inestabilidad, la oxidación y la inactividad resultantes son factores importantes para varios antioxidantes, tales como la vitamina C. Por lo tanto, es de importancia crucial la estabilización de los ingredientes activos y el almacenamiento de la formulación en aire y en forma liviana y compactada.

En este artículo analizaremos los antioxidantes más empleados en productos cosméticos o en preparados orales. Aunque esta revisión se enfocará en los efectos antioxidantes de los compuestos antes mencionados, es importante tener en mente que, además de los efectos antioxidantes de estos compuestos, todos ellos tienen propiedades antiinflamatorias y varios tienen además efectos depigmentantes.

Existe un gran número de antioxidantes naturales. La mayoría de los antioxidantes utilizados en la industria de cosméticos actúan en forma sinérgica, regenerando y potenciándose entre ellos.⁽¹⁵⁾

La mayoría de los antioxidantes a analizar han sido estudiados *in vitro*. Faltan estudios de casos *in vivo*, prospectivos, randomizados, doble ciego y placebo-controlados con la mayoría de ellos.

VITAMINA C

La importancia de la vitamina C o ácido ascórbico ha sido reconocida desde hace mucho tiempo, especialmente por su utilidad para el escorbuto. En los años 1930 los investigadores confirmaron que la vitamina C era el ingrediente activo de las frutas cítricas que prevenía el escorbuto.⁽¹⁶⁾ A diferencia de los animales, los humanos sólo pueden obtener la vitamina C al ingerirla en alimentos tales como frutas cítricas, hojas de vegetales verdes, grosella negra y pimienta roja.

Por su importancia como antioxidante, es crucial lograr un incremento de los niveles de vitamina C en la piel. Desgraciadamente, la administración oral de vitamina C no aumenta

sus niveles en la piel, dado que su transporte desde el tracto gastrointestinal es limitado. Por otra parte, la aplicación tópica de esta vitamina es afectada por la luz solar y la contaminación ambiental.^(17, 18)

La vitamina C o ascorbato es una alfa-cetolactona que existe como un anión monovalente hidrofílico, y cuando a esta molécula se le agrega un electrón se forma el radical libre de ascorbato. Esta molécula transitoria es más estable que otros radicales libres y es un efectivo captador de radicales libres y excelente antioxidante. En condiciones fisiológicas, la vitamina C predomina en su forma reducida o ácido ascórbico (AA). También se encuentra en pequeñas cantidades en su forma oxidada o ácido dehidro-L-ascórbico (DHAA), la cual se origina al agregar dos electrones al AA. El DHAA puede volver a reducirse a ascorbato, pero si el anillo de lactona se abre en forma irreversible y se convierte en ácido dicetogulónico, el compuesto deja de ser activo, lo cual ocurre con frecuencia cuando los preparados de vitamina C son oxidados. De este modo, los preparados que contienen vitamina C cuando son expuestos a los rayos ultravioleta o al aire captan dos electrones y convierten la vitamina en DHAA, el cual es posteriormente oxidado y su anillo aromático se abre en forma irreversible. De esta forma la solución de vitamina C se inactiva y pierde su eficacia en forma permanente.

Se ha asociado a la vitamina C oral con un menor riesgo de diversos cánceres y enfermedades cardiovasculares, así como también mejora la cicatrización y tiene efectos inmunomoduladores.^(19, 20) Como antioxidante interfiere con la generación de especies reactivas de oxígeno inducidas por la radiación UV, tales como el anión súper óxido,⁽²¹⁾ o los radicales hidroxilos y por lo tanto se ha popularizado su incorporación a productos indicados para después de una exposición al sol (*after-sun*).⁽²²⁾ En ratas, se ha observado que la vitamina C disminuye la incidencia de cánceres inducidos por la RUV.⁽²³⁾ Los efectos fotoprotectores de esta vitamina han sido demostrados en experimentos con cerdos, los cuales disminuyen las células de quemadura (*sunburn cells*) inducidas tanto por las radiaciones UVB como UVA, cuando se les aplica previamente el ácido ascórbico en forma tópica, al compararlos con la aplicación sólo del vehículo.⁽²⁴⁾

También se ha demostrado que la vitamina C tópica combinada con un fotoprotector, tanto UVB como UVA, confiere una mayor protección que cuando se aplica el fotoprotector solo.⁽²⁵⁾ Existen numerosos otros estudios que confirman los efectos fotoprotectores de la vitamina C, entre los cuales se pueden mencionar los que demuestran en ratas que la aplicación tópica de esta vitamina previa a la exposición a la RUV disminuye el eritema, aparición de células de quemadura y la formación de tumores.⁽²⁶⁾

La mayoría de los estudios de los efectos de la vitamina C se han realizado con la forma oral o con la aplicación en

cultivos de tejidos. Desgraciadamente, no existen trabajos que demuestren que la ingestión de esta vitamina aumenta los niveles de ella en la piel. Por este motivo los preparados de uso tópico se han hecho más populares.

Los efectos de la vitamina C tópica en la piel fotoenvejecida han sido evaluados en un estudio de doble ciego randomizado que consistió en la aplicación de una crema de vitamina C al 5% por un período de seis meses, comparando los efectos con el excipiente. Se observó una mejoría clínica estadísticamente significativa de la hidratación, arrugas, brillo de la piel y de las manchas café. También se demostró un aumento significativo de la densidad del microrrelieve cutáneo y una disminución de la profundidad de las arrugas y un aumento de los niveles tisulares del inhibidor de la metaloproteinasas-I (MMP-I) con reducción de la destrucción de colágeno inducido por la RUV. Los niveles de ARN mensajero, de elastina y fibrilina no mostraron cambios.⁽²⁷⁾ La vitamina C también tiene la capacidad de reducir y reciclar la oxidación de la vitamina E a su forma activa, aumentando de este modo su capacidad antioxidante.⁽²⁸⁾

Otro de los efectos antioxidantes del ascorbato es su acción en la síntesis de colágeno, ya que actúa como cofactor de la actividad enzimática de la proxilhidroxilasa, una enzima que actúa sobre los residuos de propil hidroxilatos del procolágeno, la elastina y otras proteínas con dominios colágenos previos a la formación de la triple hélice.⁽²⁹⁾

Los síntomas de deficiencia de vitamina C, los cuales pueden apreciarse en el escorbuto, son debidos a una alteración en la síntesis de colágeno. Se ha demostrado *in vitro* que el agregar vitamina C aumenta la producción de colágeno en cultivos de fibroblastos.⁽³⁰⁾ Por el contrario, un interesante estudio muestra que las concentraciones de ácido ascórbico que potencian la biosíntesis de colágeno actúan como antagonistas de la acumulación de elastina.⁽³¹⁾ Otros estudios revelan que los cultivos celulares tratados con vitamina C muestran una brusca disminución de la acumulación de elastina.⁽³²⁾ Aún no se conocen los mecanismos por los cuales la vitamina C induce disminución de la producción de elastina.

Además de su capacidad antioxidante, la vitamina C tiene efectos antiinflamatorios. También inhibe la enzima tirosinasa y, por lo tanto, puede ser utilizada como agente despigmentante.^(33, 34)

La vitamina C tópica puede ser formulada en bases solubles en agua o en lípidos.⁽³⁵⁾ Sin embargo, muchos de los preparados tópicos en uso no penetran el estrato córneo, por lo cual son ineficaces. Peor aún, su escasa estabilidad es un desafío, ya que con objeto de evitar su oxidación por el aire o la RUV debe ser formulada y empacada en contenedores con aire a baja presión. Cuando se aplica vitamina C tópica en la piel, algunos pacientes se quejan de ardor y de irritación moderada.

VITAMINA E

La vitamina E o tocoferol se encuentra en diversos alimentos, tales como vegetales, aceites, semillas, nueces, soya, algunas carnes y en productos lácteos. Bajo el término vitamina E se incluyen ocho compuestos relacionados que comprenden los derivados tocol y tocotrienol. De los cuatro tocoferoles (alfa-, beta-, gamma- y delta-), el tocoferol alfa es el que tiene mayor viabilidad y actividad. Según su estructura química, las variedades de vitamina E son nominadas anteponiéndoles las letras "d" cuando el producto es natural o "dl" cuando se refiere a la sintética. La forma natural se absorbe mejor y es más activa. Las fuentes de alimentos contienen las cuatro variedades de tocoferoles; en cambio, los suplementos de esta vitamina sólo contienen el tocoferol alfa. La denominación de las diferentes variedades de vitamina E es de tocoferol o tocoferil seguido por la molécula a la cual se le asocia; por ejemplo, "acetato de tocoferol". Las formas de tocoferol tienen mejor absorción y las de tocoferil tienen mayor duración. Las vitaminas E orales más utilizadas son d-alfa tocoferol acetato y alfa tocoferil succinato. En preparados cosméticos las más usadas son alfa tocoferil acetato y alfa tocoferil linoleato.

La vitamina E en la piel actúa como un antioxidante liposoluble que la protege del estrés oxidativo.⁽³⁶⁾ Además protege contra las enfermedades cardiovasculares, inhibiendo la peroxidación lipídica, la cual induce arteriosclerosis.⁽³⁷⁾ La deficiencia de vitamina E en la dieta se correlaciona con un aumento del estrés oxidativo y la injuria celular.⁽³⁸⁾ Pacientes ancianos con niveles plasmáticos elevados de alfa tocoferol tienen menor incidencia de enfermedades infecciosas y cáncer.^(39, 40) En relación con la piel, la vitamina E oral o tópica parece tener efecto fotoprotector. Varios estudios *in vivo* con piel de animales demuestran efecto fotoprotector de los preparados tópicos al reducir las células de quemadura,⁽⁴¹⁾ disminuyen el daño originado por la exposición crónica a la RUV⁽⁴²⁾ e inhiben la fotocarcinogénesis.⁽⁴³⁾ También se ha publicado que tanto la administración oral como tópica de la vitamina E disminuyen los efectos de fotoenvejecimiento, inhiben el desarrollo de cáncer cutáneo, y contrarrestan la inmunosupresión inducida por la RUV.^(44- 46)

La aplicación de alfa tocoferol acetato en ratas sin pelo después de RUV-B reduce el eritema, edema y sensibilidad de la piel inducida por esta radiación.⁽⁴⁷⁾ Cuando en este mismo tipo de ratas se le aplica previamente a la RUV-B una crema de tocoferol al 5% se produce una disminución de la producción de arrugas cutáneas, aumento de la latencia tumoral y una reducción de los tumores cutáneos.⁽⁴⁸⁾

En seres humanos, la aplicación tópica oclusiva de vitamina E al 5% 24 horas antes del tratamiento con RUV inhibe la expresión por los macrófagos de la metaloelastasa inducida por la radiación ultravioleta. Esta enzima pertenece a la familia de las metaloproteinasas y participa en la degradación de la

elastina.⁽⁴⁹⁾ Hay también estudios controlados en doble ciego y con placebo administrando vitamina E oral (400 UI diarias de alfa tocoferol) por un período de seis meses, con objeto de evaluar si se modifica el daño de la piel inducido por la RUV. Los autores evaluaron la dosis mínima de eritema y los cambios histológicos un mes y seis meses sin observar diferencias con el grupo que utilizó placebo, llegando a la conclusión que la ingesta oral de estas dosis de vitamina E no induce fotoprotección alguna.⁽⁵⁰⁾ Algunos autores sugieren que para que la vitamina E oral tenga algún efecto fotoprotector, puede requerir la interacción con otros antioxidantes tales como la vitamina C.⁽⁵¹⁾ Lin y colaboradores, investigando con piel de cerdos Yorkshire, han demostrado una mayor prevención para la formación de eritema y células de quemadura cuando se aplica una combinación de alfa tocoferol al 1% con ácido L-ascórbico al 15% que cuando se aplican ambos preparados por separado.⁽⁵²⁾

La aplicación tópica de algunos derivados de tocoferol puede provocar dermatitis de contacto.⁽⁵³⁾ Las cremas con tocoferol acetato son las que más sensibilizan.⁽⁵⁴⁾ También se han observado casos provocados por el DL-alfa tocoferil nicotinato.⁽⁵⁵⁾ Respecto a la administración oral, se recomienda una dosis diaria de vitamina E de 22 unidades internacionales (22 UI), aunque algunos médicos recomiendan dosis hasta 400 UI diarias. Hay estudios que indican que dosis hasta 3.000 mg diarios son seguras.^(56, 57)

COENZIMA Q10 O UBIQUINONA

Se encuentra en los pescados y mariscos. Se recomienda una dosis oral diaria de 90 a 150 mg, aunque algunos médicos recomiendan 200 a 400 mg diarios. La letra "Q" de la coenzima Q10 indica que esta molécula forma parte de la familia de las quinonas y el 10 indica el número de unidades de isoprenoide en su cadena lateral. La ubiquinona es liposoluble y puede detectarse en todas las células, integrando la cadena de transferencia de electrones responsables de la producción de la energía corporal. Se estima que el 95% de los requerimientos de esta energía (ATP) es proporcionado por la coenzima Q10 (CoQ10).⁽⁵⁸⁾ Con la edad, los niveles de esta sustancia disminuyen tanto en humanos como en animales.⁽⁵⁹⁾

La CoQ10 suprime la producción de colagenasa por los fibroblastos dérmicos humanos después de ser irradiados con RUV-A⁽⁶⁰⁾ Más aún, en seres humanos la administración prolongada reduce la formación de las arrugas de los bordes laterales de los ojos.

Entre los inhibidores de la coenzima Q10 destacan las estatinas. Estas sustancias inhiben la reductasa 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A (HMG-CoA) y afectan la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, el cual es precursor del colesterol y la CoQ10. Estudios *in vitro*, revelan que los niveles bajos de CoQ10 en las mitocondrias se asocian con un aumento

de la muerte celular, daño oxidativo del ADN, y reducción de la síntesis de ATP. La administración oral de CoQ10 reduce la muerte celular y el estrés oxidativo del ADN aumentando la síntesis de ATP.⁽⁶¹⁾ Por este motivo, numerosos médicos recomiendan que los pacientes que consumen estatinas deberían recibir idealmente un suplemento oral de 200 a 400 mg diarios de CoQ10 en la mañana.

En pacientes con cáncer de mama, pulmón y páncreas se detectan niveles plasmáticos bajos de CoQ10.⁽⁶²⁾ En pacientes con melanoma, los niveles de esta coenzima son significativamente menores que en los controles sanos. En aquellos casos de melanoma con metástasis los niveles séricos de la CoQ10 son más bajos que en aquellos que no tienen metástasis. Estos resultados sugieren que los niveles plasmáticos de CoQ10 pueden ser de valor pronóstico para evaluar la progresión del melanoma maligno.⁽⁶³⁾ También se ha propuesto que cuando se utiliza interferón (IFN) como tratamiento coadyuvante del melanoma, se requieren cantidades elevadas de ATP para que se inicie la respuesta inmune y el tratamiento sea efectivo. Por esta razón, el fracaso de la terapia con IFN puede deberse a la incapacidad de cubrir la mayor demanda de ATP requerida por este tratamiento.

A raíz del conocimiento que la CoQ10 juega un papel fundamental en el ciclo respiratorio de las mitocondrias, un grupo de investigadores realizaron un estudio en pacientes de melanoma en etapas I y II a los cuales trataron con terapia coadyuvante con interferón alfa-2b recombinante después del tratamiento quirúrgico.^(64, 65) Los autores compararon un grupo al cual asociaron coenzima Q10 con otro tratado sólo con interferón (grupo control). El estudio reveló que los pacientes tratados con IFN asociado a la CoQ10 tenían un riesgo 10 veces menor de desarrollar metástasis que el grupo control que no recibió CoQ10.⁽⁶⁶⁾

En el comercio existen varios preparados cosméticos OTC que contienen CoQ10. En su formulación final, estos productos adquieren un color amarillento. No se ha demostrado dermatitis de contacto ni otros efectos adversos con estos preparados tópicos; sin embargo, se requieren estudios por períodos a largo plazo para evaluar los efectos de prevención del envejecimiento de la piel de estos preparados. Cuando se emplean suplementos orales de la CoQ10 se recomienda indicarlos en la mañana, ya que se pueden producir efectos adversos similares a los que produce la cafeína, caracterizados por nerviosismo o sensación de ansiedad. Otros efectos observados son diarrea, pérdida del apetito o náuseas moderadas.⁽⁶⁷⁾

IDEBENONA

La idebenona es un análogo de la coenzima Q10 sintética de menor peso molecular que ésta y que penetra la piel con mayor facilidad. En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha

demostrado que esta sustancia tiene una potencia como antioxidante mayor que la CoQ10, tocoferol, quinina, ácido ascórbico y ácido lipoico.⁽⁶⁸⁾ Existe un estudio clínico randomizado, doble ciego y con control sin vehículo que evalúa la eficacia de la aplicación tópica de la idebenona. A 41 mujeres se les aplicó en forma tópica un producto para el cuidado de la piel fotodañada con idebenona en dos concentraciones de 0,5% o 1,0% dos veces al día por un período de seis semanas.⁽⁶⁹⁾ Todos los parámetros evaluados demostraron mejoría a las seis semanas. Con el preparado con idebenona al 1% se observó una reducción de la sequedad y aspereza de la piel en un 26%, hubo un 29% de reducción de las arrugas finas, y la evaluación global de la piel fotodañada mostró una mejoría del 33%. Con la concentración de 0,5% la reducción de sequedad y aspereza fue de 23%, la reducción de arrugas finas de 27% y la mejoría global del fotodaño fue del 30%. Los efectos en las arrugas en este estudio son probablemente debidos a una mayor hidratación o irritación de la piel, ya que, con excepción de la vitamina C, los antioxidantes no han demostrado ser eficaces para tratar las arrugas.

Se ha descrito un caso de dermatitis de contacto provocado por una crema antienvjecimiento aplicada en un salón de belleza, con idebenona al 0,5%, lo cual fue confirmado con pruebas de contacto.⁽⁷⁰⁾ Dado que este ingrediente será utilizado en forma masiva, se espera un aumento de los casos de dermatitis de contacto alérgica.

LICOPENO

El licopeno es un pigmento natural que es sintetizado por plantas y microorganismos. Es el responsable por el color rojo de las frutas y vegetales y se encuentra en los tomates, pomelo, melones y damascos.⁽⁷¹⁾ Existe una asociación entre la ingestión de tomates y sus productos que contienen licopenos y la menor incidencia de enfermedades crónicas, tales como cáncer y enfermedades cardiovasculares.^(72, 73)

El licopeno es un carotenoide no saturado de cadena abierta que, gracias a sus numerosas cadenas saturadas dobles, posee una gran actividad como antioxidante con gran capacidad para producir oxígeno singlete si se compara el tocoferol o el beta caroteno.⁽⁷⁴⁾ El licopeno ha mostrado una gran capacidad para prevenir varios tumores malignos.⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾ En las ratas se ha demostrado que tiene un efecto quimiopreventivo de tumores cutáneos fotoinducidos.⁽⁷⁸⁾ Se requieren estudios *in vivo* para demostrar los efectos fotoprotectores del licopeno. Sin embargo, el licopeno se ha incorporado a productos para el cuidado de la piel, incluyendo aquellos para prevenir el envejecimiento cutáneo.

TURMERIC / CURCUMINA

La turmerica (*Curcuma longa Linn*) pertenece a la familia de las Zingiberáceas. Es un pigmento amarillo que se usa fre-

cuentemente como especia en la cocina hindú, en el curry y la preparación de la mostaza. También ha sido empleada por siglos en forma tradicional en la medicina china y la Ayurvédica.

La curcumina, o diferuloilmetano, puede ser extraída de la raíz de la planta tropical, siendo el pigmento amarillo el que corresponde a la turmerica, el componente biológicamente activo.

La turmerica tiene dos componentes: uno hidrosoluble y otro liposoluble o curcumin. El curcumin I (diferuloilmetano) es el pigmento más abundante de los curcuminoides, seguido por el curcumin II (6%) y el III (0,3%).⁽⁷⁹⁾ Además de su capacidad antioxidante, la curcumina también posee efectos antiinflamatorios, anticarcinogénicos, cicatrizantes y antimicrobianos.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ Como antioxidante la curcumina tiene la capacidad de inactivar a diversas especies reactivas de oxígeno, incluyendo los radicales de anión súper óxido, radicales hidroxilo y de dióxido de nitrógeno.⁽⁸³⁾

Como agente antiinflamatorio, se ha demostrado que es capaz de inhibir la activación de los factores de transcripción NF-kappaB(NF-kB) y la proteína activadora-1 (AP-1). Además disminuye la producción de las citoquinas proinflamatorias tales como la interleuquina IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) mediante la regulación de los genes para los mediadores de inflamación y los genes antioxidantes protectores.

Existen numerosos estudios que demuestran que la curcumina inhibe la carcinogénesis en varios modelos tumorales, incluyendo los modelos de neoplasias cutáneas.^(84,85) No existen estudios del uso tópico u oral de la curcumina en piel de humanos, con objeto de inhibir la carcinogénesis.⁽⁸⁶⁾ Al parecer la ingesta de 8 g diarios de curcumina es segura.⁽⁸⁷⁾

En varios estudios con la sustancia se han demostrado efectos benéficos en cicatrización, logrando mejorar la formación de colágeno, aumentando los fibroblastos y la densidad vascular, con lo cual se acelera la cicatrización normal o defectuosa.^(88,89) Pocos productos cosméticos contienen curcumina debido a su olor y color. Es difícil formular un producto cosmético fino con este componente.

TÉ VERDE

El té verde es un derivado de la planta *Camellia sinensis* que se ha hecho popular en el mundo occidental, a pesar de que en Asia se ha consumido desde hace muchos años. Los polifenoles del té verde, además de ser poderosos antioxidantes, tienen propiedades antiinflamatorias y anticarcinogénicas.^(90,91) En el té verde pueden encontrarse cuatro importantes catequinas polifenólicas: ECG o [(-)EpiCatequina-3-O-Gallato], GCG o [(-)GalloCatequina-3-O-Gallato], EGCG o [(-)EpiGalloCatequina-3-O-Gallato] y la EGC [(-)EpiGalloCatequina]. La catequina EGCG es la biológicamente

más potente, más abundante y también es la más estudiada. Existen numerosos estudios tanto *in vivo* como *in vitro* sobre los efectos del té verde en la piel; en efecto, es uno de los antioxidantes más estudiados.⁽⁹²⁾

Los efectos fotoprotectores del té verde han sido demostrados en varios estudios. En ratas lampiñas o ratas Semcar el té verde, administrado en forma oral o tópica, suprime la carcinogénesis inducida por químicos o por RUV.^(93,94) En piel humana, los efectos fotoprotectores de los polifenoles del té verde aplicados en forma tópica reducen en dosis dependiente al eritema inducido por la RUV, reducen el número de células de quemadura y el daño del ADN, además de proteger a las células de Langerhans.⁽⁹⁵⁾ A nivel molecular, el té verde tiene como moléculas blanco el Ras y la AP-1, las cuales participan en la vía de la mitógeno-activada proteína-kinasa (MAPK).⁽⁹⁶⁾ La molécula de EGCG tiene efectos antiapoptóticos en los queratinocitos irradiados con UVB, probablemente debido a que aumenta la expresión de Bcl-2 y disminuye la proteína Bax, que es proapoptótica.⁽⁹⁷⁾ La aplicación tópica de EGCG protege de la inmunosupresión inducida por la RUV, lo cual se debería a una reducción de IL-10 y a un aumento de la IL-12, las cuales son las mediadoras de la inmunosupresión inducida por la RUV. También bloquea la infiltración de linfocitos CD11b+ inducidos por la radiación UVB.⁽⁹⁸⁾ El incremento de la IL-12 inducido por la EGCG además promueve la síntesis de enzimas reparadoras del daño del ADN inducido por la RUV.⁽⁹⁹⁾ También se ha demostrado en las ratas que la EGCG disminuye la expresión de AP-1 y NF-kB, así como también suprime las metaloproteinasas, responsables de la degradación de colágeno por fotodaño.⁽¹⁰⁰⁾

Otra demostración de la capacidad antienvjecimiento de los polifenoles del té verde (GTP) se ha observado en estudios con ratas lampiñas. Cuando se les administra GTP por vía oral se observa que disminuye el daño de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) inducido por la UVB.⁽¹⁰¹⁾

Hay pocos estudios sobre los efectos de la aplicación tópica de los polifenoles del té verde en la piel de humanos. A pesar de esto, la aplicación de estos polifenoles, combinados con protectores solares tradicionales, por la mañana en la piel de las personas parece tener sentido. Dado que el té verde tiene además propiedades antiinflamatorias, es probable que sea de utilidad en la rosácea y para prevenir la dermatitis irritativa por retinoides tópicos. En el mercado existen en la actualidad varios productos cosméticos que contienen té verde. En la mayoría de ellos la concentración de polifenoles es muy baja para que sean eficaces. Para poder juzgar la eficacia de estos productos, es importante conocer la concentración de los polifenoles de té verde de estos preparados. Los productos eficaces deberían contener entre 50% a 90% de polifenoles, pero estos niveles altos dan una coloración café al producto, lo cual debe ser explicado a los pacientes.

SILIMARINA

La silimarina es un flavonoide que puede derivar de semillas de los cardos o planta *Silybum marianum*. La silibina (silibinina) es el componente principal y biológicamente más activo de la silimarina. Tiene efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anticarcinogénicos.⁽¹⁰²⁾

La silimarina tiene un efecto quimiopreventivo del cáncer de la piel.⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾ El tratamiento tópico con silimarina en piel de ratas previene de la inmunosupresión y el estrés oxidativo inducido por UVB, los cuales están relacionados con la fotocarcinogénesis.⁽¹⁰⁶⁾

Por estas razones parece razonable incorporar silimarina a los filtros solares. Otra evidencia a favor de esta propuesta, es un estudio que muestra que la aplicación de silibina antes o inmediatamente después de la irradiación con RUV protege fuertemente del daño por UV en la epidermis al reducir las células dímero-timidina positivas y al aumentar la proteína p53-p21/Cip1, la cual puede inhibir la proliferación celular y la apoptosis. Estos estudios sugieren que la silibina tiene mecanismos de acción diferentes a los filtros solares para evitar el daño de la piel.⁽¹⁰⁷⁾ En la actualidad la mayoría de los preparados con silibina están en forma oral; existen muy pocas formulaciones de uso tópico.

EXTRACTO DE CAFÉ ARÁBIGO Y COFFEEBERRY

La planta del café es originaria de Etiopía y es la fuente original de la bebida que se consume en todo el mundo. Tanto el extracto del fruto como la semilla tienen capacidad antioxidante. La del fruto es mayor cuando se cosecha prematuro. Su alto contenido de polifenoles, especialmente el ácido clorogénico, proantocianidinas, ácido quínico y ácido ferúlico, es el que le otorga el alto poder antioxidante.⁽¹⁰⁸⁾ El extracto derivado del fruto se llama comercialmente Coffeeferry®. Empleando el método de medición ORAC (Capacidad de Absorbencia del Radical Oxígeno) se ha demostrado que tiene un mayor poder antioxidante que el té verde, extracto de pomelo y las vitaminas C y E.⁽¹⁰⁹⁾ Actualmente sólo un producto cosmético contiene extracto de Coffeeferry®.

POLYPODIUM LEUCOTOMOS

El *Polypodium leucotomos* (PL) es un extracto derivado de los helechos. Y se utiliza como fotoprotector oral debido a que es un potente antioxidante. Su estructura química está formada por varios compuestos fenólicos, entre los cuales destacan los ácidos 3,4-dihydroxybenzoico, 4-hydroxybenzoico, vanílico, cafeico, 4-hydroxicinámico, 4-hydroxycinnamoyl-quínico, ferúlico, y cinco isómeros del ácido clorogénico.⁽¹¹⁰⁾

El PL tiene efectos fotoprotectores al ser administrado tanto en forma oral como tópica.⁽¹¹¹⁾ En humanos previene la quemadura solar y las reacciones fototóxicas inducidas por los psoralenos. Con estudios inmunohistoquímicos se ha demos-

trado que tanto la administración oral como tópica producen fotoimmunoprotección, evitando el daño de las células de Langerhans.⁽¹¹²⁾ La administración por vía oral disminuye la infiltración por mastocitos inducida por la RUV en los casos de quemadura solar. Además reduce la pérdida de células de Langerhans asociada a la exposición a la RUV.^(113, 114)

Un estudio de 26 pacientes con erupción polimorfa lumínica y dos portadores de urticaria solar a los cuales se les administraron por vía oral 480 mg diarios de P. leucotomos demuestra una reducción, que es estadísticamente significativa, de la reacción cutánea y de los síntomas subjetivos.⁽¹¹⁵⁾

Se ha demostrado que el PL tiene efectos fotoprotectores *in vitro*, por su capacidad de inhibir la generación de radicales libres. Previene la fotodescomposición tanto de las moléculas fotoprotectoras endógenas como del ADN y la muerte celular inducida por la RUV.⁽¹¹⁶⁾

Los diversos mecanismos moleculares de los efectos fotoprotectores del P. leucotomos han sido investigados con estudios *in vitro*. Los efectos fotoprotectores estarían relacionados con una inhibición del TNF-alfa, producción de NO, además existe una sobreexpresión de iNOS, el cual es inducido por la luz UV y una modulación de la activación transcripcional del AP-1 y el NF-kappaB, dos factores de transcripción post inflamatorios que son inducidos por la RUV.⁽¹¹⁷⁾

A raíz de estos conocimientos, se puede postular que el P. leucotomos puede ser útil en el tratamiento de la quemadura solar y la inhibición de las reacciones fototóxicas, así como también en la prevención del fotoenvejecimiento.⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾ Estos trabajos también avalan la posibilidad de incorporar el PL a las cremas fotoprotectoras.⁽¹²¹⁾ Al momento de escribir este artículo, los autores desconocen si existen en el comercio productos de uso tópico que contengan P. leucotomos. Sólo existe un suplemento oral que se indica para fotoprotección y que se recomienda asociarlo a filtros solares de amplio espectro.

RESVERATROL

El Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) es un derivado de la fitoalexina polifenólica, compuesto con un amplio rango de propiedades biológicas y farmacológicas. Se extrae de la cáscara y semillas de las uvas, frutillas y maní, entre otros alimentos.⁽¹²²⁾

Existen dos isoformas; el trans-resveratrol, que es más estable, y el cis-resveratrol. Además de su gran efecto antioxidante, el resveratrol tiene propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas.⁽¹²³⁻¹²⁵⁾ Se ha demostrado tanto *in vivo* como *in vitro* que este derivado tiene efectos quimiopreventivos y antiproliferativos en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de la piel.⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾ La aplicación tópica de Resveratrol a ratas lampiñas SKH-1, previo a radiación con UV-B, reduce en forma significativa la generación de peróxido de hidrógeno, así como también, la infiltración leucocitaria, además de inhibir el edema de la piel.⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾

Por otra parte, el Resveratrol puede inhibir la peroxidación lipídica inducida por la RUV-B, un marcador de estrés oxidativo. La inhibición del desarrollo de tumores inducidos por la UV-B y el retardo del inicio en la génesis de tumores han sido también demostrados con estudios de largo plazo. El Resveratrol podría ser incluido en la lista de productos para la prevención del cáncer y otras patologías inducidas por el sol.

EXTRACTO DE SEMILLAS DE GRANOS DE UVAS

La uva, o *Vitis vinifera*, es consumida en todo el mundo en forma de fruta o como fuente del vino. El extracto que puede obtenerse de sus semillas es rico en proantocianidinas. Estas sustancias tienen una gran variedad de propiedades biológicas, farmacológicas, quimiopreventivas y antioxidativas. Pertenecen a la familia de los flavonoides, son oligómeros y polímeros de las unidades del polihidroxi flavanol-3, tales como la (+)-catequina y la (-)-epicatequina.⁽¹³²⁾

Existen numerosos estudios que demuestran una gran actividad antioxidante y de reducción de radicales libres de las proantocianidinas.⁽¹³³⁻¹³⁵⁾ Se ha demostrado que los extractos de semillas de uva son más eficaces para eliminar radicales libres que las vitaminas C y E.⁽¹³⁶⁾

Experiencias *in vitro* muestran que los queratinocitos epidérmicos humanos (NHEK) tratados con estas semillas frenan el estrés oxidativo inducido por la RUV, lo cual se debe a una inhibición de la liberación de metabolitos originados por la UVB. Entre ellos figuran peróxido de hidrógeno (H_2O_2), peroxidación lipídica, oxidación proteica, daño del ADN. Por otra parte, capturan radicales libres y aniones superóxido. El tratamiento con las pepas de la uva también produce con posterioridad una depleción de los componentes de la defensa antioxidativa, inducida por la UVB, tales como glutatión, peroxidasas, catalasas y superóxido dismutasa.⁽¹³⁷⁾ Las vías moleculares responsables del efecto fotoprotector de las semillas parecen ser las que modulan las señales de activación de la proteínquinasa (MAPK) y del factor nuclear kappaB (NFkappaB).⁽¹³⁸⁾

En ratas, la ingestión de proantocianidinas de las semillas de uva inhibe la inducción de cáncer de la piel inducida por la RUV. El protocolo para evaluar la carcinogénesis inducida por UVB en las ratas demostró una menor incidencia, así como en el número y tamaño de los tumores.⁽¹³⁹⁾ La ingesta de semillas modularía la inmunosupresión por UVB al reducir la interleuquina IL-10, una citoquina supresora, así como también estimula la citoquina inmunoestimuladora IL-12, siendo probablemente este mecanismo el que explica el efecto del extracto de semillas de uva en la prevención de la carcinogénesis en las ratas.⁽¹⁴⁰⁾

No existen estudios similares en humanos. Sólo se sabe que la aplicación tópica de extractos de semilla potencia el factor de protección solar. Diversas formulaciones cosméticas

contienen este extracto, el cual también es un ingrediente popular en los productos "orgánicos". Se requieren nuevos estudios para evaluar los efectos en la piel humana de estos extractos en forma tópica.

GRANADA

La granada (*Punica granatum*, *Punicaceae*) es una fruta nativa de Persia y es consumida en forma natural y en jugos. Se pueden obtener extractos de sus diversos componentes, tales como la cáscara o la semilla y en especial el jugo, todos los cuales tienen un poderoso efecto antioxidante.^(141,142) Los extractos de la fruta contienen dos diferentes compuestos polifenólicos: las anocianinas (delfinidina, cianidina y pelargonidina), así como también las taninas hidrolizables (punicalina, pedunculagina, punicalagina y los ésteres ácidos galálgico y elálgico de la glucosa). Todos estos compuestos fenólicos tienen una gran capacidad antioxidante.⁽¹⁴³⁾

Un estudio comparativo con cuatro tests, para medir la potencia antioxidante de diversas bebidas ricas en polifenoles, demostró que el jugo de granada es el que tiene mayor potencia antioxidante. Este jugo tiene una capacidad como antioxidante un 20% mayor que cualquiera de los otros jugos evaluados, entre los cuales figuraron los de manzana, açai, guindas, arándano azul, arándano rojo y naranja. También se comparó con vinos rosado y tinto y los té verde y negro.⁽¹⁴⁴⁾ Otros estudios confirmaron estos resultados para el vino rosado y el té verde.^(145, 146)

Varios trabajos tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado las propiedades anticancerosas de las granadas.^(147, 148) El aceite de semilla de granada posee actividad quimiopreventiva del cáncer cutáneo.⁽¹⁴⁹⁾ En una rata CD-1 modelo de carcinogénesis, al aplicarle en forma tópica extracto de fruta de granada, se demostró que éste tiene propiedades que inhiben el desarrollo de tumores cutáneos.⁽¹⁵⁰⁾ La aplicación local de un extracto de cáscara de granada recupera la actividad de las enzimas catalasa, peroxidasa y superóxido dismutasa en la piel de ratas.⁽¹⁵¹⁾ Por otra parte, los extractos de frutos de granada son quimiopreventivos y mejoran el daño por UVA al modular las vías celulares.⁽¹⁵²⁾

En queratinocitos humanos normales los extractos protegen de los efectos adversos inducidos por la UV-B, al inhibir los efectos adversos, al frenar las vías NF-kappaB y MAPK, provocados por la acción de esta radiación.⁽¹⁵³⁾ Los mismos autores demuestran posteriormente que el tratamiento previo de las células HaCaT con polifenoles ricos en extracto de granada inhibe la disminución de la viabilidad mediada por la UVB, así como también, el contenido de glutatión intracelular, y aumenta la peroxidación lipídica. Más aún, el incremento de la regulación de las metaloproteinasas y la fosforilación de las MAPKinasas también es inhibido, lo cual sugiere que los extractos de granada protegen del estrés oxidativo provo-

cado por la radiación UVB, así como también, de los indicadores de fotoenvejecimiento. En consecuencia, sería de gran utilidad el agregar estos extractos a productos destinados al cuidado de la piel.⁽¹⁵⁴⁾

Los resultados de los estudios *in vitro* sugieren que los aceites derivados de las semillas de granadas pueden promover la regeneración epidérmica, y los derivados de la cáscara de estas frutas promueven la regeneración de la dermis.⁽¹⁵⁵⁾ Existen varios productos comerciales para el cuidado de la piel que contienen extractos de granada como un ingrediente activo.

CONCLUSIONES

Numerosos antioxidantes de uso tópico están siendo utilizados por el mercado para la prevención del daño y envejecimiento de la piel inducido por la RUV, especialmente para el tratamiento de las arrugas. La prevención de la formación de arrugas está basada en la teoría del envejecimiento originado por la liberación de los radicales libres. Pero la indicación de que la inhibición de estos radicales también serviría para tratar las arrugas ya establecidas parece una exageración. En realidad, sólo se ha podido demostrar que la vitamina C puede actuar sobre las arrugas ya establecidas, debido a su efecto sobre el aumento de la síntesis de colágeno, lo cual no tiene relación con sus efectos antioxidantes. Es, por lo tanto, importante informar a los pacientes que los antioxidantes sólo previenen la formación de arrugas y que sólo la vitamina C sirve para tratar las arrugas ya existentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Werninghaus K. The role of antioxidants in reducing photodamage, in Gilchrest B (ed.): Photodamage. London, Blackwell Science Inc., 1995; p 249.
2. Greenstock CL. Free Radicals, Aging, and Degenerative Diseases. New York, Alan R. Liss, Inc., 1986.
3. Shindo Y, Witt E, Han D, et al. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol* 1994; 102:122-124.
4. Fuchs J, Huflejt ME, Rothfuss LM, et al. Acute effects of near ultraviolet and visible light on the cutaneous antioxidant defense system. *Photochem Photobiol* 1989; 50:739.
5. Fuchs J, Huflejt ME, Rothfuss LM, et al. Impairment of enzymic and nonenzymic antioxidants in skin by UVB irradiation. *J Invest Dermatol* 1989; 93:769.
6. Dreher F, Maibach H. Protective effects of topical antioxidants in humans. *Curr Probl Dermatol* 2001; 29:157.
7. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11:298.
8. Pelle E, Maes D, Padulo GA, et al. An in vitro model to test relative antioxidant potential: ultraviolet-induced lipid peroxidation in liposomes. *Arch Biochem Biophys* 1990; 283:234.
9. Rikans LE, Hornbrook KR. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1362:116.
10. Black HS. Potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light-mediated cutaneous damage. *Photochem Photobiol* 1987; 46:213.
11. Dhar A, Young MR, Colburn NH. The role of AP-1, NF-kappaB and ROS/NOS in skin carcinogenesis: the JB6 model is predictive. *Mol Cell Biochem* 2002; 234-235:185-93.
12. Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, et al. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 1997; 337:1419.
13. Baumann L. *Cosmetic Dermatology: Principles & Practice*. New York: McGraw-Hill, 2002; pp 86-7.
14. Kim AL, Labasi JM, Zhu Y, Tang X, McClure K, Gabel CA, et al. Role of p38 MAPK in UVB-induced inflammatory responses in the skin of SKH-1 hairless mice. *J Invest Dermatol* 2005; 124:1318-25.
15. Packer L, Colman C. *The Antioxidant Miracle*. New York, John Wiley & Sons, Inc., 1999; p 9.
16. Hardman J, Limbird L (Eds.). *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 1568-1672.
17. Shindo Y, Wit 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; 23:470-475.
18. Thiele JJ, Traber MG, Tsange KG, et al. In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin. *Free Radic Biol Med* 1997; 23:85-91.
19. Gey KF. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer. *Biofactors* 1998; 7:113.
20. Mclauren S. Nutrition and wound healing. *Wound Care* 1992; 1:45.
21. Scarpa M, Stevanato R, Viglino P, et al. Superoxide ion as active intermediate in the autoxidation of ascorbate by molecular oxygen. Effect of superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1983; 258:6695.
22. Cabelli DE, Bielski BH. Kinetics and mechanism for the oxidation of ascorbic acid/ascorbate by HO2/O2 radicals: a pulse radiolysis and stopped flow photolysis study. *J Phys Chem* 1983; 87:1805.
23. Dunham WB, Zuckerkandl E, Reynolds R, et al. Effects of intake of L- ascorbic acid on the incidence of dermal neoplasms induced in mice by ultraviolet light. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:7532.
24. Darr D, Combs S, Dunston S, et al. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol* 1992; 127:247.
25. Darr D, Dunston S, Faust H, et al. Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. *Acta Derm Venereol* 1996; 766:264.
26. Gilchrest B. *Photodamage*. London, Blackwell Science, 1995.
27. Humbert PG, Haftek M, Creidi P, et al. Topical ascorbic acid in photoaged skin. Clinical topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Exp Dermatol* 2003; 12:237-244.
28. Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71:725.
29. Kivirikko KI, Myllyla R. Post-translational processing of procollagens. *Ann NY Acad Sci* 1985; 460:187-201.
30. Geesin JC, Darr D, Kaufman R, et al. Ascorbic acid specifically increases type I and type III procollagen messenger RNA levels in human skin fibroblast. *J Invest Dermatol* 1988; 90:420.
31. Scott-Burden T, Davies PJ, Gevers W. Elastin biosynthesis by smooth muscle cells cultured under scorbutic conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 91:739.
32. Bergethon PR, Mogayzel PJ, Franzblau C. Effect of the reducing environment on the accumulation of elastin and collagen in cultured smooth-muscle cells. *Biochem J* 1989; 258:279.
33. Maeda K, Fukuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276:765-769.
34. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, et al. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:29.

35. Colven RM, Pinnell SR. Topical vitamin C in aging. *Clin Dermatol* 1996; 14:227.
36. Nachbar F, Korting HC. The role of vitamin E in normal and damaged skin. *J Mol Med* 1995; 73:7.
37. Halliwell B. The antioxidant paradox. *Lancet* 2000; 355:1179.
38. Nachbar F, Korting HC. The role of vitamin E in normal and damaged skin. *J Mol Med* 1995; 73:7.
39. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, et al. Vitamin E and cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:283S.
40. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, et al. Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1986; 315:1250.
41. Pathak MA, Carbonare MD. Photoaging and the role of mammalian skin superoxide dismutase and antioxidants. *Photochem Photobiol* 1988; 47:7S.
42. Bissett DL, Majeti S, Fu JJ, et al. Protective effect of topically applied conjugated hexadienes against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990; 7:63.
43. Gensler HL, Magdaleno M. Topical vitamin E inhibition of immunosuppression and tumorigenesis induced by ultraviolet irradiation. *Nutr Cancer* 1991; 15:97.
44. Jurkiewicz BA, Bissett DL, Buettner GR. Effect of topically applied tocopherol on ultraviolet radiation-mediated free radical damage in skin. *J Invest Dermatol* 1995; 104:484.
45. Slaga TJ, Bracken WM. The effects of antioxidants on skin tumor initiation and aryl hydrocarbon hydroxylase. *Cancer Res* 1977; 37:1631.
46. Meydani SN, Barklund MP, Liu S, et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:557.
47. Trevithick JR, Xiong H, Lee S, et al. Topical tocopherol acetate reduces post-UVB, sunburn-associated erythema, edema, and skin sensitivity in hairless mice. *Arch Biochem Biophys* 1992; 296:575.
48. Bissett DL, Chatterjee R, Hannon DP. Photoprotective effect of superoxide-scavenging antioxidants against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990; 7:56.
49. Chung JH, Seo JY, Lee MK, Eun HC, Lee JH, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Ultraviolet modulation of human macrophage metalloelastase in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2002 (Aug); 119(2):507-12.
50. Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, et al. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol* 1994; 130:1257.
51. Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71:725.
52. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnell SR. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 2003 (Jun); 48(6):866-74.
53. Jenkins M, Alexander JW, MacMillan BG, et al. Failure of topical steroids and vitamin E to reduce postoperative scar formation following reconstructive surgery. *J Burn Care Rehabil* 1986; 7:309.
54. Matsumura T, Nakada T, Iijima M. Widespread contact dermatitis from tocopherol acetate. *Contact Dermatitis* 2004 (Oct); 51(4):211-2.
55. Oshima H, Tsuji K, Oh-I T, Koda M. Contact Dermatitis 2003 (Mar); 48(3): 167-8. Allergic contact dermatitis due to DL-alpha-tocopheryl nicotinate.
56. Bendich A, Machlin LJ. Safety of oral intake of vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:612.
57. Kappus H, Diplock AT. Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. *Free Radic Biol Med* 1992; 13:55.
58. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271:195-204.
59. Beyer R, Ernster L. The antioxidant role of Coenzyme Q10, in Lenaz G, Barnabei O, Rabbi A, et al. (Eds): *Highlights in Ubiquinone Research*. London, Taylor and Francis, 1990; pp 191-213.
60. Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W, et al. Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors* 9:371, 1999.
61. Tavintharan S, Ong CN, Jeyaseelan K, Sivakumar M, Lim SC, Sum CF. Reduced mitochondrial coenzyme Q10 levels in HepG2 cells treated with high-dose simvastatin: a possible role in statin-induced hepatotoxicity? *Toxicol Appl Pharmacol* 2007 (Sep 1); 223(2):173-9. Epub 2007 May 26.
62. Folkers K, Ostemborg A, Nylander M, Morita M, Mellstedt H. Activities of vitamin Q10 in animal models and serious deficiency in patients with cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234:296-299.
63. Rusciani L, Proietti I, Rusciani A, Paradisi A, Sbordoni G, Alfano C, Panunzi S, De Gaetano A, Lippa S. Low plasma coenzyme Q10 levels as an independent prognostic factor for melanoma progression. *J Am Acad Dermatol* 2006 (Feb); 54(2):234-41. Epub 2005 Dec 27.
64. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 2001; 20:591-598.
65. Beyer RE, Nordenbrand K, Ernster L. The role of coenzyme Q as a mitochondrial antioxidant: a short review. In: Folkers K, Yamamura Y, editors. *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. Vol. 5. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers B V (Biomedical Division); 1986, pp. 17-24.
66. Rusciani L, Proietti I, Paradisi A, Rusciani A, Guerriero G, Mammone A, De Gaetano A, Lippa S. Recombinant interferon alpha-2b and coenzyme Q10 as a postsurgical adjuvant therapy for melanoma: a 3-year trial with recombinant interferon-alpha and 5-year follow-up. *Melanoma Res* 2007 (Jun); 17(3):177-83.
67. Feigin A, Kiebertz K, Como P, et al. Assessment of coenzyme Q10 tolerability in Huntington's disease. *Mov Disord* 1996; 11:321.
68. McDaniel D, Neudecker B, Dinardo J, et al. Idebenone: a new antioxidant – Part I. Relative assessment of oxidative stress protection capacity compared to commonly known antioxidants. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4:10-17.
69. McDaniel D, Neudecker B, DiNardo J, et al. Clinical efficacy assessment in photodamaged skin of 0.5% and 1.0% idebenone. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4:167-173.
70. Sasseville D, Moreau L, Al-Sowaidi M. Allergic contact dermatitis to idebenone used as an antioxidant in an anti-wrinkle cream. *Contact Dermatitis* 2007 (Feb); 56(2):117-8.
71. Nguyen, ML, Schwartz SJ. Lycopene: chemical and biological properties. *Food Technology* 1999; 53:38-45.
72. Chan, JM, Gann PH, Giovannucci EL. **Role of diet in prostate cancer development and progression.** *J Clin Oncol* 2005; 23:8152-8160.
73. Willcox JK, Catignani GL, Lazarus S. Tomatoes and cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003; 43:1-18.
74. Arab L and Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1691S-1695S.
75. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87(23):1767-1776.
76. Kim DJ, Takasuka N, Nishino H, Tsuda H. Chemoprevention of lung cancer by lycopene. *Biofactors* 2000; 13:95-102.
77. Narisawa T, Fukaura Y, Hasebe M, Nomura S, Oshima S, Sakamoto H, et al. Prevention of N-methylnitrosourea induced colon carcinogenesis in F344 rats by lycopene and tomato juice rich in lycopene. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89:1003-8.
78. Fazekas Z, Gao D, Saladi RN, Lu Y, Lebwohl M, Wei H. Protective effects of lycopene against ultraviolet B-induced photodamage. *Nutr Cancer* 2003; 47:181-187.
79. Ruby J, Kuttan G, Babu KD, Rajasekharan KN, Kuttan R. Anti-tumor antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett* 1995; 94:79-83.
80. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci* 2006; 78:2081-2087.
81. Ammon HPT, Aahl MA. *Pharmacology of Curcuma longa*. *Planta Med* 1991; 57:1-7.

82. Sharma OP. Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochem Pharmacol* 1975; 25:1811-1812.20.
83. Kuttan R, Sudheeran PC, Josph CD. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori* 1987; 73:29-31.
84. Aзуine MA, Bhide SV. Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice. *Nutr Cancer* 1992; 17:77-83.
85. Limtrakul P, Lipigorngoson S, Namwong O, et al. Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 1997; 116:197-203.
86. Huang MT, Smart RC, Wong CO, et al. Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res.* 1988 (Nov 1); 48(21):5941-5946.
87. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. **Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or premalignant lesions.** *Anticancer Res* 2001; 21:2895-2900.
88. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, et al. **Enhancement of wound healing by curcumin in animals.** *Wound Repair Regen* 1998; 6:167-177.
89. Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP, et al. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Rep Reg* 1999; 7:362-374.
90. Katiyar SK, Ahmad N, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol* 2000; 136:989-994.
91. Katiyar SK, Elmets CA, Agarwal R, Mukhtar J. Protection against UVB radiation-induced local and systemic suppression of contact hypersensitivity and edema responses in C3H/HeN mice by green tea polyphenols. *Photochem Photobiol* 1995; 62:855-861.
92. Hsu S. Green tea and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005 (Jun); 52(6):1049-59.
93. Gensler H, Timmermann B, Valcic S, et al. Prevention of photocarcinogenesis by topical administration of pure epigallocatechin gallate isolated from green tea. *Nutr Cancer* 1996; 26:325-335.
94. Khan WA, Wang ZY, Athar M, Bickers DR, Mukhtar H. Inhibition of the skin tumorigenicity of (+/-)-7 beta, 8 alpha-dihydroxy-9 alpha,10 alpha-epoxy-7, 8, 9, 10-tetrahydrobenzo[a]pyrene by tannic acid, green tea polyphenols and quercetin in Sencar mice. *Cancer Lett* 1988; 42:7-12.
95. Elmets CA, Singh D, Tubesing K, et al. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:425-432.
96. Stratton SP, Dorr RT, Alberts DS. The state-of-the-art in chemoprevention of skin cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:1292-7.
97. Chung J, Han J, Hwang E, et al. Dual mechanisms of green tea extract (EGCG)-induced cell survival in human epidermal keratinocytes. *FASEB J* 2003; 17: 1913-1915.
98. Katiyar SK, Challa A, McCormick TS, Cooper KD, Mukhtar H. Prevention of UVB-induced immunosuppression in mice by the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate may be associated with alterations in IL-10 and IL-12 production. *Carcinogenesis* 1999; 20:2117-2124.
99. Meeran SM, Mantena SK, Elmets CA, Katiyar SK. (-)- **Epigallocatechin-3-gallate prevents photocarcinogenesis in mice through interleukin-12-dependent DNA repair.** *Cancer Res* 2006; 66:5512-5520.
100. Vayalil PK, Mittal A, Hara Y, et al. Green tea polyphenols prevent ultraviolet light-induced oxidative damage and matrix metalloproteinases expression in mouse skin. *J Invest Dermatol* 2004; 122:1480-1487.
101. Vayalil PK, Mittal A, Hara Y, Elmets CA, Katiyar SK. Green tea polyphenols prevent ultraviolet light-induced oxidative damage and matrix metalloproteinases expression in mouse skin. *J Invest Dermatol* 2004 (Jun); 122(6):1480-7.
102. Svobodová A, Psotová J, Walterová D. Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. A review. *Biomed Papers* 2003; 147(2):137-45.
103. Gupta S, Mukhtar H. Chemoprevention of skin cancer through natural agents. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14:373-85.
104. Afaq F, Adhami VM, Ahmad N, Mukhtar H. Botanical antioxidants for chemoprevention of photocarcinogenesis. *Front Biosci* 2002; 7:784-92.
105. Singh RP, Agarwal R. Flavonoid antioxidant silymarin and skin cancer. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4:655-63.
106. Katiyar SK. Treatment of silymarin, a plant flavonoid, prevents ultraviolet light-induced immune suppression and oxidative stress in mouse skin. *Int J Oncol* 2002 (Dec); 21(6):1213-22.
107. Dhanalakshmi S, Mallikarjuna GU, Singh RP, Agarwal R. Silibinin prevents ultraviolet radiation-caused skin damages in SKH-1 hairless mice via a decrease in thymine dimer positive cells and an up-regulation of p53-p21/Cip1 in epidermis. *Carcinogenesis.* 2004 (Aug); 25(8):1459-65.
108. Charurin P, Ames JM, del Castillo MD. Antioxidant activity of coffee model systems. *J Agric Food Chem* 2002 (Jun 19); 50(13):3751-6.
109. Farris P. Idebeneone, green tea, and Coffeeberry extract: new and innovative antioxidants. *Dermatol Ther* 2007 (Sep-Oct); 20(5):322-9.
110. Garcia F, Pivel JP, Guerrero A, Brieva A, Martinez-Alcazar MP, Caamano-Somoza M, Gonzalez S. Phenolic components and antioxidant activity of Fernblock, an aqueous extract of the aerial parts of the fern *Polypodium leucotomos*. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006 (Apr); 28(3):157-60.
111. Alcaraz MV, Pathak MA, Rius F, Kollias N, Gonzalez S. An extract of *Polypodium leucotomos* appears to minimize certain photoaging changes in a hairless albino mouse animal model. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15:120-126.
112. Gonzalez S, Pathak MA, Cuevas J, Villarrubia VG, Fitzpatrick TB. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13:50-60.
113. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, et al. Orally administered *Polypodium leucotomos* extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:41-49.
114. Middelkamp-Hup M A, Pathak M A, Parrado C, et al. Oral *Polypodium leucotomos* extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:910-918.
115. Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R, Brambilla R. Photoprotective activity of oral *Polypodium leucotomos* extract in 25 patients with idiopathic photodermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007 (Feb); 23(1):46-7.
116. Gonzalez S, Alonso-Lebrero JL, Del Rio R, Jaen P. *Polypodium leucotomos* extract: a nutraceutical with photoprotective properties. *Drugs Today (Barc)* 2007 (Jul); 43(7):475-85.
117. Jaczyk A, Garcia-Lopez MA, Fernandez-Peñas P, Alonso-Lebrero JL, Benedicto I, López-Cabrera M, Gonzalez S. A *Polypodium leucotomos* extract inhibits solar-simulated radiation-induced TNF-alpha and iNOS expression, transcriptional activation and apoptosis. *Exp Dermatol* 2007 (Oct); 16(10):823-9.
118. Alonso-Lebrero JL, Dominguez-Jimenez C, Tejedor R, Brieva A, Pivel JP. Photoprotective properties of a hydrophilic extract of the fern *Polypodium leucotomos* on human skin cells. *J Photochem Photobiol B* 2003; 70:31-37.
119. Philips N, Smith J, Keller T, Gonzalez S. Predominant effects of *Polypodium leucotomos* on membrane integrity, lipid peroxidation, and expression of elastin and matrix-metalloproteinase-1 in ultraviolet radiation exposed fibroblasts, and keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2003; 32:1-9.
120. Gonzalez S, Pathak MA. Inhibition of ultraviolet-induced formation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, erythema and skin photosensitization by *Polypodium leucotomos*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996; 12:45-56.
121. Capote R, Alonso-Lebrero JL, García F, Brieva A, Pivel JP, Gonzalez S. *Polypodium leucotomos* extract inhibits trans-urocanic acid photoisomerization and photodecomposition. *J Photochem Photobiol B* 2006; 82:173-179.
122. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275:218-220.

123. Afaq F, Adhami VM, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 186:28-37.
124. Adhami VM, Afaq F, Ahmad N. Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF-kappaB in normal human keratinocytes by resveratrol. *Neoplasia* 2003; 5:74-82.
125. Svobodova A, Psotova J, Walterova D. Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palack Olomouc Czech Repub* 2003; 147:137-145.
126. Ding XZ, Adrian TE. Resveratrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Pancreas* 2002; 25:e71-76.
127. Athar M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, et al. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224(3):274-83. Epub 2007 Jan 3.
128. Delmas D, Rebe C, Lacour S, Filomenko R, Athias A, Gambert P, et al. Resveratrol-induced apoptosis is associated with Fas redistribution in the rafts and the formation of a death-inducing signaling complex in colon cancer cells. *J Biol Chem* 2003; 278:41482-41490.
129. Aziz MH, Afaq F, Ahmad N. Prevention of ultraviolet-B radiation damage by resveratrol in mouse skin is mediated via modulation in survivin. *Photochem Photobiol* 2005; 81:25-31.
130. Aziz MH, Reagan-Shaw S, Wu J, Longley BJ, Ahmad N. Chemoprevention of skin cancer by grape constituent resveratrol: relevance to human disease? *Faseb J* 2005; 19:1193-1195.
131. Afaq F, Adhami VM, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 186:28-37.
132. Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Bagchi M, Tran MX, Stohs SJ. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 95:179-189.
133. Ma ei Facino A, Carini M, Aldini G, Bombardelli E, Morazzoni P, Morelli R. Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidins from *Vitis vinifera*. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1994; 44:592-601.
134. Ricardo da Silva JM, Darman N, Fernandez Y, Mitjavila S. Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *J Agric Food Chem* 1991; 39:1549-1552.
135. Koga T, MoroK, Nakamori K, Yamakoshi J, Hosoyama H, Kataoka S, Ariga T. Increase of antioxidative potential of rat plasma by oral administration of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. *J Agric Food Chem* 1999; 47:1892-1897.
136. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology* 2000; 148:187-197.
137. Mantena SK, Katiyar SK. Grape seed proanthocyanidins inhibit UV-radiation-induced oxidative stress and activation of MAPK and NF-kappaB signaling in human epidermal keratinocytes. *Free Radic Biol Med* 2006 (May 1); 40(9):1603-14. Epub 2006 Jan 26.
138. Sharma SD, Meeran SM, Katiyar SK. Dietary grape seed proanthocyanidins inhibit UVB-induced oxidative stress and activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB signaling in in vivo SKH-1 hairless mice. *Mol Cancer Ther* 2007 (Mar); 6(3):995-1005.
139. Mittal A, Elmetts CA, Katiyar SK. Dietary feeding of proanthocyanidins from grape seeds prevents photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice: relationship to decreased fat and lipid peroxidation. *Carcinogenesis* 2003; 24:1379-88.
140. Sharma SD, Katiyar SK. Dietary grape-seed proanthocyanidin inhibition of ultraviolet B-induced immune suppression is associated with induction of IL-12. *Carcinogenesis*. 2006 Jan;27(1):95-102. Epub 2005 Jun 29.
141. Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem*. 2000 (Oct); 48(10):4581-9.
142. Wang RF, Xie WD, Zhang Z, Xing DM, Ding Y, Wang W, Ma C, Du LJ. Bioactive compounds from the seeds of *Punica granatum* (pomegranate). *J Nat Prod* 2004 (Dec); 67(12):2096-8.
143. Afaq F, Saleem M, Krueger CG, Reed JD, Mukhtar H. Anthocyanin and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer* 2005; 113:423-433.
144. Seeram NP, Aviram M, Zhang Y, Henning SM, Feng L, Dreher M, Heber D. Comparison of Antioxidant Potency of Commonly Consumed Polyphenol – Rich Beverages in the United States. *J Agric Food Chem*. 2008 (Feb 27); 56(4):1415-1422. Epub 2008 Jan 26.
145. Schubert SY, Lansky EP, Neeman I. Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. *J Ethnopharmacol* 1999; 66:11-17.
146. Gil MI, Tomas-Barberan FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM & Kedar AA. *J Agric Food Chem* 10, 4581-4589. E. (1987) *N Engl J Med* 2000; 317, 909-916.
147. Afaq F, Mukhtar H. Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Exp Dermatol* 2006; 15:678-684.
148. Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG, Heber D. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem* 2005; 16:360-367.
149. Hora JJ, Maydew ER, Lansky EP, Dwivedi C. Chemopreventive effects of pomegranate seed oil on skin tumor development in CD1 mice. *J Med Food* 2003; 6: 157-161.
150. Afaq F, Saleem M, Krueger CG, Reed JD, Mukhtar H. Anthocyanin and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer* 2005 (Jan 20); 113(3):423-33.
151. Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK, Singh RP. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. *J Agric Food Chem* 2002; 50:4791-5.
152. Syed DN, Malik A, Hadi N, Sarfaraz S, Afaq F, Mukhtar H. Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes. *Photochem Photobiol* 2006; 82:398-405.
153. Afaq F, Malik A, Syed D, Maes D, Matsui MS, Mukhtar H. Pomegranate fruit extract modulates UV-B-mediated phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and activation of nuclear factor kappa B in normal human epidermal keratinocytes paragraph sign. *Photochem Photobiol* 2005 (Jan- Feb); 81(1):38-45.
154. Zaid MA, Afaq F, Syed DN, Dreher M, Mukhtar H. Inhibition of UVB-mediated oxidative stress and markers of photoaging in immortalized HaCaT keratinocytes by pomegranate polyphenol extract POMx. *Photochem Photobiol*. 2007 (Jul-Aug); 83(4):882-8.
155. Aslam MN, Lansky EP, Varani J. Pomegranate as a cosmeceutical source: pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *J Ethnopharmacol* 2006; 103:311-318.

Educación Médica Continua

Conceptos clave

- Nuestra piel está expuesta constatemente al estrés oxidativo endógeno y exógeno, debido a la producción de especies reactivas de oxígeno, las cuales juegan un papel importante tanto en el envejecimiento intrínseco como extrínseco.
- Con la edad, los mecanismos de defensa del organismo contra las especies reactivas de oxígeno disminuyen y, por el contrario, la producción de especies reactivas de oxígeno aumenta.
- El organismo posee antioxidantes endógenos y numerosos alimentos son ricos en antioxidantes; sin embargo, se sugiere que se pueden lograr niveles más altos de antioxidantes con la administración oral o tópica de estos productos.
- La mayoría de los antioxidantes han sido evaluados in vitro. Faltan estudios in vivo, randomizados con doble ciego y placebo, para confirmar los efectos benéficos en la piel humana
- Los antioxidantes más populares incorporados a los cosméticos tópicos o a preparados orales, son las vitaminas C, E, coenzima Q10, idebenona, licopeno, curcumina/turmerica, té verde, silimarina, café arabe, extracto de frutillas, *Polypodium leucotomos*, resveratrol, extracto de pepas de uva y granada.

PREGUNTAS EMC

1. ¿Qué estructuras vitales pueden afectarse por el estrés oxidativo debido a los radicales libres?

- ADN
- Elementos del citoesqueleto
- Proteínas celulares
- Membranas celulares
- Todas las anteriores

2. ¿Qué enzima humana NO es antioxidante?

- Glutation peroxidasa
- Calatasa
- Transcriptasa inversa
- Superóxido dismutasa

3. ¿Cuál afirmación es correcta?

Estudios in vitro demuestran que la vitamina C aumenta la elastina y disminuye la producción de colágeno.

- Sí
- No

4. ¿La ingestión de vitamina C aumenta los niveles de esta vitamina en la piel?

- Sí
- No

5. ¿Es esta aseveración correcta?

La aplicación tópica de tocoferol puede originar una dermatitis de contacto.

- Sí
- No

6. ¿A qué hora del día y por qué se recomienda administrar un suplemento alimentario de la coenzima Q10?

- Al anochecer se asocia con relajación muscular y puede causar somnolencia.
- En las mañanas se asocia a un efecto similar al de la cafeína y puede causar nerviosismo y ansiedad.

7. ¿Qué respuesta es incorrecta?

- La Idebenona es un análogo sintético de la coenzima Q10
- La Idebenona penetra en la piel en forma más eficiente que la CoQ10
- La Idebenona tiene mayor peso molecular que la CoQ10
- La Idebenona tiene una actividad antioxidante superior a la de la CoQ10

8. ¿En qué alimento no se encuentra licopeno?

- Frutilla
- Plátano
- Melón
- Tomate

9. ¿Qué otros efectos tiene el curcumin además de ser antioxidante?

- Antiinflamatorio
- Anticarcinogénico
- Cicatrizante
- Antimicrobiano
- Todas las anteriores

10. ¿Cuál es el polifenol más abundante y biológicamente más activo de té verde?

- ECG [(-)EpiCatequina-3-O-Galato]
- GCG [(-)GaloCatequina-3-O-Galato]
- EGC [(-)EpiGaloCatequina].
- EGCG [(-)EpiGaloCatequina-3-O-Galato]

11. ¿Cuál es la respuesta correcta?

- El extracto de *Polypodium leucotomos* se vende comercialmente como un fotoprotector oral.
- El extracto de *Polypodium leucotomos* se vende en el mercado como un producto antioxidante cosmético de uso tópico.
- El extracto de *Polypodium leucotomos* se vende como un medicamento anti inflamatorio oral.

Respuestas en página 87