

TEMA DE ACTUALIDAD

Impacto del estrés oxidativo sobre las lesiones cutáneas causadas por radiaciones ionizantes**Impact of the oxidative stress on cutaneous lesions caused by ionizing radiations**

***López A^I, Aréchiga CF^{II}, Bañuelos R^{II}, Barbosa OY^I, Sánchez SH^{III}, Lazarova Z^{IV}**

^IUnidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, México

^{II}Unidad Académica de Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Zacatecas, México

^{III}Unidad Académica de Biología Experimental, Universidad Autónoma de Zacatecas, México

^{IV}Departamento de Dermatología del Medical College of Wisconsin, Milwaukee. Wi

RESUMEN

Los efectos inducidos por exposición de manera accidental o terapéutica a dosis de radiaciones ionizantes inducen varios eventos celulares que afectan el proceso de cicatrización de la piel, y tiene gran impacto en la prognosis y supervivencia de individuos afectados. La información existente sobre los efectos nocivos por altas exposiciones a radiaciones proviene a partir de los accidentes ocurridos por las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki produciendo problemas de salud por leucemias y linfomas en los sobrevivientes. El síndrome de radiación aguda (SRA) generalmente inicia durante las dos horas inmediatas posteriores a la exposición, y la severidad de las lesiones depende de la dosis y del tiempo de exposición. El desarrollo de las lesiones por el daño como efectos tardíos a exposiciones por radiaciones es más complejo y determina no únicamente el daño al parénquima celular sino también se presentan daños en el tejido vascular y en otros tejidos de soporte. Al menos parcialmente estos eventos se presentan a consecuencia del estrés oxidativo generado por el excesivo incremento de especies reactivas del oxígeno (EROs). Se han estado estudiando componentes comerciales como blancos potenciales para la prevención de los daños causados por radiaciones en piel que tienen una amplia actividad contra múltiples citocinas involucradas en los procesos de la lesión cutánea y por otro lado se están estudiando fármacos que reaccionan con los radicales libres o indirectamente inhiben la expresión de las enzimas que generan la producción de EROs o bien aumentan la expresión de enzimas antioxidantes intracelulares.

Palabras claves: radiaciones ionizantes, estrés oxidativo, especies reactivas del oxígeno, piel.

ABSTRACT

The effects caused by accidental or therapeutic exposure to doses of ionizing radiations induce several cellular events that affect the process of skin healing, and have great impact in the prognosis and survival of affected individuals. The existing information on the harmful effects of exposures to high radiation doses comes from the survivors of the Hiroshima and Nagasaki nuclear bombs who developed health problems such as leukemia and lymphoma. The acute radiation syndrome (ARS) initiates generally after two hours of the body exposure to the radiation, and the severity of the lesions depends on the dose and time of exposure. The development of the lesions as late effects of radiation exposure

*Autor Correspondiente: **Dra. Argelia López**, Maestro en Ciencias, Universidad Autónoma de Zacatecas. Profesor Investigador, Universidad Autónoma de Zacatecas, México. Email: mariaa.lopez@hotmail.com. Fecha de recepción: noviembre de 2011, Fecha de aceptación: mayo 2012

is more complex and determines not only the damage to the cell parenchyma but also changes the characteristics within the vascular tissues and other supporting tissues. At least partially, these events appear as result of the oxidative stress generated by the excessive increase of reactive oxygen species (ROS). Commercial compounds are being studied as potential targets for the prevention of the damages caused by radiations in the skin that have wide activity against multiple cytokines involved in the process of the cutaneous lesion. On the other hand, some drugs are being studied that react with the free radicals, indirectly inhibit the expression of the enzymes that generate the production of ROS or increase the expression of intracellular antioxidant enzyme expression.

Keywords: ionizing radiation, oxidative stress, reactive oxygen species, skin.

Los efectos nocivos producidos por las radiaciones ionizantes en los organismos vivos son tema de gran interés. El término radiación significa básicamente la transferencia de energía de una fuente a otra. Las radiaciones ionizantes (RI) se han presentado en nuestro medio ambiente desde el comienzo del universo. La radioactividad o emisión de radiación ionizante no puede ser evitada ni controlada, está siempre presente en la naturaleza a través de la radiactividad natural, producto de la interacción de la radiación cósmica con la materia y de los materiales radiactivos naturales presentes en el cuerpo humano, en las aguas, suelos, rocas. Las fuentes de radiación se encuentran en el sol, en nuestros organismos y en los productos animales que ingerimos, ejemplo de ello en las plantas está presente el potasio-40 (K40), en la tierra y en el aire el uranio-238 (U238)(1).

Internacionalmente se ha establecido que la mayor fuente de exposición a radiaciones en el ser humano proviene de la radiactividad natural y de las prácticas médicas que involucran a la radiación ionizante (siendo las radiografías médicas la fuente más extendida y común). Una amplia variedad de radiaciones pueden interactuar con los sistemas biológicos, pero existen únicamente cuatro tipos de significancia biológica de radiaciones asociadas a la atmósfera y por detonaciones nucleares, las cuales son alfa α , beta β , gama γ y neutrón. Las partículas alfa no pueden afectar de forma externa, ya que solo penetran unas micras de la piel. Los emisores de partículas beta son más importantes por el poder de penetración en el tejido, unos cuantos milímetros. Los emisores gamma, y los neutrones son las fuentes que pueden afectar de forma externa, debido a su poder de penetración, por lo tanto pueden afectar a cualquier órgano (2).

La radiación tiene un amplio rango de energía que forma el espectro electromagnético, el cual tiene dos divisiones, radiaciones no-ionizantes y radiaciones ionizantes. La radiación que tiene suficiente energía para mover átomos en una molécula pero no suficiente para mover electrones ejemplo, la luz, visible y las microondas son conocidas como radiaciones no ionizantes; la radiación ionizante es aquella que tiene suficiente energía para remover electrones de átomos creando así iones, por lo cual es utilizada como oncoterapias y plantas generadoras de energía. Las lesiones causadas por radiaciones de forma accidentada ocurren debido a la alta intensidad de la fuente, la evolución clínica depende del tipo de radiación, de la dosis, duración y exposición a la que la persona fue expuesta. Los daños locales aparecen en lesiones cutáneas, sin embargo pueden estar involucrados algunos daños en distintos tejidos y órganos (3).

Definiciones de las unidades en que se mide la radiación

En el año de 1928 no existían unidades para describir cuantitativamente la actividad radioactiva, en ese año la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas propuso al roentgen (R) como unidad de radiación.

Para el año de 1938 se definió el roentgen como unidad de exposición en aire, como la cantidad de radiación electromagnética (rayos X o rayos gamma) necesaria para producir una determinada cantidad de ionización por unidad de aire. El roentgen es aplicable

únicamente para exposiciones en aire de radiación electromagnética de menos de 2 megaelectrovolts (MEV) y no es aplicable para partículas. Las exposiciones médicas en radiología se miden en miliroentgens (mR00.001 roentgen) Para fines médicos se debe proporcionar una referencia temporal, por lo que las unidades utilizadas son mR/unidad de tiempo.

En el año 1953, se propuso el rad (en inglés "radiation absorbed dose") que mide la energía absorbida o dosis equivalente a 100 ergios por gramo de sustancia irradiada. En tejidos blandos un rad es aproximadamente igual a un roentgen. Actualmente el sistema internacional de medidas utiliza como unidad de radiación absorbida (dosis absorbida) al Gray (Gy), que equivale a la energía absorbida por kilogramo de sustancia irradiada. Un Gy (1 J/ kg) equivale a 100 rads, y un rad equivale a 10 miligrays. El roentgen, el rad y el Gy son parámetros físicos.

Para los fines de analizar, los efectos biológicos de la radiación a altas dosis, la dosis se expresa en Gray o Rad y no en términos de dosis equivalente (Sv o Rem). La dosis equivalente mide el daño biológico producido por la radiación en un tejido, por lo tanto depende del tipo de radiación. Es igual a la dosis absorbida multiplicada por el factor de ponderación que es diferente según el tipo de radiación. Se mide en Sievert (Sv), (1 J/kg, para factor ponderación=1). (Antiguamente se medía en rem. Rem proviene de las siglas en inglés (roentgen equivalent man). Un Sv equivale a 100 rems y un rem equivale a 10 milisieverts (mSv).

Contaminación radioactiva

Las radiaciones producen miedo en la población, el organismo reacciona antes las exposiciones a radiaciones ionizantes en dosis terapéuticas elevadas como las radioterapias o en accidentes como por ejemplo, las explosiones nucleares, accidentes radiológicos (4). Dependiendo de la dosis de radiación que se haya recibido en una o varias exposiciones se producirá una mayor o menor incidencia de mortalidad. Para dosis de menos de 1,000 rads la muerte se genera de manera secundaria por causas hematopoyéticas (5), que se desarrollan los días subsiguientes. Para dosis entre 1,000 y 10,000 rads la muerte es secundaria a problemas gastrointestinales y a dosis superiores a los 10,000 rads la muerte se produce rápidamente por alteraciones del sistema nervioso central. Los efectos vs dosis absorbidas se ven resumidas en la tabla 1. Las radiaciones ionizantes son conocidas como carcinógenos y poseen un riesgo significativo en el sistema hematopoyético por el desarrollo de leucemias en parte por inducción de la inestabilidad genética (6).

En la piel expuesta a RI se ha demostrado que afecta la capacidad proliferativa de las células madre epidérmicas, las cuales juegan un papel importante en la regeneración de la epidermis (7). En años anteriores se han estudiado los mecanismos de respuesta a los daños cutáneos provocados por la radiación. Es bien conocido que la respuesta biológica a las radiaciones comienzan con la generación de las especies reactivas del oxígeno (EROs) que oxidan cualquier macromolécula a su alcance como ADN, lípidos y proteínas (8), produciendo daños y cambios estructurales en la célula que muchas veces son irreversibles (9, 10).

El desbalance entre la producción y la eliminación de EROs a nivel intracelular a favor de una mayor producción de EROs, se denomina estrés oxidativo, donde el incremento de radicales libres excede la capacidad de mecanismos antioxidantes. Entre lo más relevante biológicamente de los radicales libres es el producto de reducción de la molécula de oxígeno (necesaria para el funcionamiento celular), que es reducido al radical anión superóxido y este es dismutado al peróxido de hidrógeno (H_2O_2), la familia de las superóxido dismutasas (SODs, en la mitocondria es MnSOD y en el citoplasma por CuZn-SOD) y catalasa lo convierte al peróxido de hidrógeno en una molécula estable en agua y oxígeno molecular (11). La producción de radicales libres en la mitocondria es uno de los primeros eventos que se realizan ante un estímulo, liberando factores pro-apoptóticos y

la activación de caspasas (12). Debido a que la apoptosis contribuye a un proceso de enfermedad en muchos padecimientos como sepsias, traumas, cáncer y otras enfermedades asociadas a la inestabilidad genómica. Lo anterior se traduce que al existir un exceso de radicales libres liberados por radiaciones ionizantes, rápidamente disparan una serie de fenómenos genéticos y moleculares desencadenando daños clínicos e histológicos en órganos (13).

La piel que es la barrera primaria contra el medio ambiente externo, genera ante una exposición a la radiación, una respuesta dinámica que involucra varios eventos celulares como mediadores de inflamación y fibrosis producidas por macrófagos, células epiteliales y fibroblastos, y esto conlleva a una radiodermatitis (14, 15). Estos eventos permanecen sustancialmente por meses e incluso años. Las células epidérmicas son las primeras células que son expuestas a los agentes físicos y químicos como radiaciones ultravioletas (UV), radiaciones ionizantes y superóxidos. Se han relacionado estudios en poblaciones que fueron expuestas a radiaciones liberadas por la bomba atómica (Hiroshima), con la aparición de carcinoma de células basales (16). Los cambios biológicos en la piel comienza con delgadez de la misma textura, lisa, firme sin elasticidad y la resistencia a daños externos se ve reducida. Frecuentemente existe atrofia de las glándulas subcutáneas, sebáceas y los folículos pilosos, dejando una piel seca y con alopecia. Incrementando la pigmentación, la ulceración y la necrosis. Los cambios vasculares y del tejido conectivo juegan un papel importante en retardar la cicatrización de los daños cutáneos que son producidos por la exposición a radiaciones (17). Los daños vasculares que se presentan como resultado de la pobre oxigenación. La piel irradiada generalmente tiende a ser gruesa debido a la proliferación celular de colágeno (18).

Los mecanismos celulares y moleculares involucrados en este proceso son causados por la desregulación de varios aspectos de la cicatrización cutánea que incluye la proliferación de fibroblastos (19) y depósitos de matriz extracelular vía estrés crónico llevando a desencadenar concentraciones altas de EROs y especies reactivas del nitrógeno (20). Durante la fase inflamatoria de respuesta primaria, se realiza la activación transcripcional de la activación de una cascada de citocinas como (IL)-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, el factor transformante del crecimiento (TGF)- beta y las quimiocinas IL-8 y eotaxina (21). Las citocinas inducen la expresión de receptores y moléculas de adhesión en los queratinocitos y células endoteliales seguidas de un aumento en la permeabilidad vascular, activación de células inflamatoria principalmente neutrófilos, eosinófilos. El tejido dañado particularmente en la epidermis superior se da la formación de la lesión que puede ser restringida en la epidermis o extenderse a través del tejido muscular subcutáneo graso. La apoptosis y destrucción necrótica de la epidermis puede llevar a la formación de algunas ampollas (22).

Enfermedades causadas por radiaciones

Enfermedad por radiación

La exposición rápida a grandes dosis de radiaciones ionizantes en forma terapéutica o en forma accidental puede provocar un síndrome hiperagudo en el que la muerte se presente muy rápido de minutos a horas. La enfermedad por radiación se caracteriza por una sensación súbita de anorexia (pérdida de apetito) o náuseas a las que sigue, en un periodo de tiempo corto, vómitos y, en ocasiones, diarrea. La enfermedad progresa apareciendo síntomas por lesiones más graves debido a la afectación de otros tejidos, como la médula ósea, que provoca una disminución progresiva del número de células sanguíneas, lo que conduce a un aumento de la susceptibilidad del organismo a las infecciones. También pueden existir otros síntomas dependiendo de la dosis, de la frecuencia de exposición, y del área del organismo sometida a la radiación. Éstos pueden consistir, a corto plazo, en caída del cabello, quemaduras cutáneas llamada la enfermedad cutánea inducida por la radiación que describe los cambios involucrados en

la piel como eritema que es el signo clínico más importante indicativo de daño tisular. El eritema puede ser seguido de piel seca o piel húmeda, ampollas y/o ulceraciones.

La enfermedad por radiación también conocida como síndrome de radiación aguda (SRA) conocido por sus siglas en inglés como RAS, es una enfermedad grave que ocurre cuando el cuerpo entero o una parte de él, por lo general por un periodo corto de tiempo, recibe una dosis alta de radiación en forma terapéutica, intencional por proximidad a detonación nuclear, o en forma accidental. Los sobrevivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki en la década de 1940 durante la guerra mundial, presentaron esta enfermedad del síndrome de irradiación aguda en el año de 1986. Los primeros síntomas normalmente fueron náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas podrían comenzar en minutos o días después de la exposición, y pueden durar por minutos o bien por varios días, desaparecer y reaparecer en meses. Las manifestaciones clínicas en las personas con este síndrome también presentan algún daño en la piel como, quemaduras, lesiones cutáneas e infecciones, pérdida de cabello que va empeorando a través de los días y semanas. La respuesta sistemática del individuo expuesto a la radiación se debe a la expulsión de los productos tóxicos por los tejidos lesionados, y por alteración de la función del órgano debido más directamente a la radiación. En este último grupo podemos incluir el cese de formación de granulocitos (glóbulos blancos) por la médula ósea y ruptura de la barrera intestinal por lesión epitelial. Los factores secundarios de respuesta sistemática a la lesión del órgano son invasión bacteriana, deshidratación y desnutrición. Sus resultados son destrucción extensiva del tejido a través del cuerpo, si un individuo se recupera de los efectos agudos de la radiación, varios efectos a largo plazo como cáncer (23) se pueden manifestar en un tiempo posterior, también efectos embriológicos y del desarrollo, así como efectos en la fertilidad (24). La Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA, por su sigla en inglés) lleva el registro de pacientes que han estado expuestos a radiaciones e indica que cerca de 400 pacientes han padecido SRA, este número excluye los pacientes que murieron en Hiroshima y Nagasaki (25).

Los sobrevivientes que fueron expuestos a radiaciones en edades tempranas han alcanzado la edad de gente propensa a cáncer. La incidencia de varios tipos de leucemias se presentó durante el periodo de 5 a 10 años después de la explosión de la bomba atómica. El incremento de riesgo de cáncer ha continuado por décadas, y la incidencia de cierto tipo de cáncer como cáncer mamario se mantiene alto en los sobrevivientes, debido a la inestabilidad genómica como un efecto tardío por exposiciones a radiaciones. La radiación ionizante efectivamente induce rompimiento en las cadenas dobles de ADN de células normales y en las vías de respuesta del daño al ADN para mantener la estabilidad genómica como la activación de la p53 que juega un papel crítico en la respuesta celular al daño genómico como el arresto al ciclo celular, reparación de ADN (26) y apoptosis (27). Los efectos de una prueba de explosión termonuclear realizada en los Estados Unidos en las islas Marshall en 1954, afectaron a la población local, que recibió una dosis corporal total estimada de 1,75 Gy. En este accidente no se produjeron fallecimientos, pero aparecieron alteraciones de diferente intensidad, con enfermedad inicial, diarrea en cerca del 10% de la población y un descenso del número de células sanguíneas.

En el desastre nuclear de la planta de Chernóbil en Ucrania el 26 de abril de 1986, durante una prueba en la que se simulaba un corte de suministro eléctrico, un aumento súbito de potencia en el reactor 4 de esta central nuclear, produjo el sobrecalentamiento del núcleo del reactor nuclear lo que terminó provocando la explosión del hidrógeno acumulado en su interior, un total de 237 personas afectadas por el accidente presentaron una enfermedad aguda por radiación. En el grupo con mayor exposición (6 a 16 Gy) el primer síntoma fueron los vómitos, que aparecieron entre 15 y 30 minutos después de la exposición, seguidos de una diarrea intensa (28). Los bomberos que estaban dentro de este grupo se vieron afectados de forma aguda por la inhalación de materiales radiactivos y sustancias tóxicas, así como por otras lesiones convencionales. A

pesar de un tratamiento intensivo en centros especializados, 20 de los 22 componentes de este grupo fallecieron. Los pacientes que fueron expuestos a dosis menores de 1 Gy, los signos y síntomas eran menos graves. En las personas que habían recibido dosis entre 1 y 2 Gy, los vómitos aparecieron más tarde y, aunque algunas personas también presentaron contaminación cutánea, ninguna de ellas falleció (29).

Algunos pacientes que han sido expuestos a radiaciones mínimas de 0.35 Gy (35 rad) se quejan de dolores de cabeza y náuseas. Con dosis superiores a 1 Gy se produce una reducción significativa del número de células sanguíneas como consecuencia de la disminución de la médula ósea, lo que conduce a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, la presencia de hemorragias y anemia. Una dosis aguda de aproximadamente 4 Gy producirá la muerte de manera probable en el 50% de las personas en un periodo de 60 días si no reciben tratamiento médico. Las dosis superiores a 10 Gy pueden producir la muerte de manera más temprana, incluso con tratamiento médico. Dosis similares recibidas durante un periodo de tiempo más prolongado (días, semanas) pueden producir diferentes síntomas, pero la muerte es menos probable, ya que las células y los tejidos tienen tiempo para reparar las lesiones (30). A dosis altas de 35 Gy los vasos sanguíneos se ven afectados resultando un colapso circulatorio, incrementando la presión intracraneal, vasculitis cerebral y meningitis. A dosis excesivas de 50 Gy las víctimas mueren en menos de 48 horas.

La exposición a radiación puede aumentar el riesgo de cáncer. Entre los sobrevivientes japoneses a la explosión de las bombas atómicas, el riesgo de leucemia aumentó unos pocos años después de la radioactividad, mientras que los riesgos de otros tipos de cáncer aumentaron después de más de 10 años de la exposición.

En este año 2011, el riesgo de cáncer a la tiroides se puede presentar después de la exposición de yodo radiactivo durante la crisis nuclear en Fukushima en Japón (31). Este incidente será mayor en niños y adultos jóvenes; otros contaminantes radioactivos liberados en este accidente son estroncio 90 y el cesio (C-137). En cuanto a la contaminación superficial en el organismo por el accidente se originó quemaduras y ulceraciones cutáneas en el 20% de los afectados (32).

Síndrome por radiación crónica

La gente que ha sido expuesta a altas dosis de radiaciones pueden desarrollar el síndrome de radiación aguda sin embargo el resto de la población que fue expuesta a radiaciones puede desarrollar problemas crónicos con otros órganos como riñones, pulmones conocidos como el síndrome crónico. Las manifestaciones biológicas clínicas más relevantes son acortamiento de la vida, disminución de la fertilidad, pérdida del cabello, y probabilidad de padecer algún tipo de cáncer lo cual se puede desarrollar substancialmente de unos 15 a 20 años más tarde (33).

En cuanto a la piel se puede presentar atrofia epidérmica, queratosis, telangiectasia, hipo-hiperpigmentación, fibrosis subcutánea y dérmica y formación de colágeno. Se han observado que los efectos de la radiación pueden destruir el sistema linfático, linfostasis regional, esclerosis subcutáneas del tejido conectivo. Los estadios tardíos ocurren por varios años o décadas después de ser expuestos a radiaciones y se define como ulceraciones, telangiectasia, atrofia y angiomas (34).

Nuevas estrategias para prevenir, mitigar y tratar las lesiones producidas por radiaciones.

Los daños producidos en la piel por radiaciones es un punto clave para el diagnóstico y un parámetro para la prognosis de los pacientes que accidentalmente han sido expuestos a alguna radiación. La exposición puede ser diferenciado en daños localizados y en daños en todo el cuerpo o al menos en alguna parte del cuerpo que fue expuesta. Los signos y síntomas clínicos se desarrollan lentamente a través del tiempo por días o semanas. Los métodos conservativos están enfocados en el control del dolor, la reducción de

inflamación prevención de infección, y en algunos casos tratamientos para la vascularización ayudando a la circulación sanguínea, así mismo se emplean tratamientos para minimizar la fibrosis, acelerar la cicatrización y la limpieza de las heridas. Los tratamientos de células madre mesenquimales se han desarrollado como estrategia para el tratamiento de las reacciones cutáneas por radiación, está bien establecido que la reorganización del tejido conectivo, la cicatrización de la herida y la fibrosis son mayormente regulados por varios productos de células madre mesenquimales, se sugiere que el factor de crecimiento transformante-beta a través de sus vías de señalización mediada por Smads (35), puede facilitar el crecimiento de células madres aisladas de la piel y pueden estimular los procesos de reparación estimulando la síntesis de la matriz extracelular (17). Los mecanismos de estos hallazgos aun no son claros. Otras vías se han estado estudiando como blancos potenciales para la prevención de los daños por radiaciones como componentes comerciales que tiene una amplia actividad contra múltiples citocinas involucradas en los procesos de la lesión pero aun están en investigaciones clínicas. Ejemplos de estos factores incluyen la talidomida, que inhibe el efecto del bFGF, VEGF, TGF-beta y las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α y el inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A que previene la disfunción celular endotelial manteniendo una actividad anticoagulante en la superficie celular y disminuyendo el estrés oxidativo (36).

Se ha sugerido que el desarrollo de los daños tardíos inducidos en los tejidos expuestos a radiaciones es manejado en parte por un estrés oxidativo crónico, existen estudios previos que demuestran que el daño por radiación produce un número de mecanismos que incrementan la generación de EROs causados por daño al sistema oxidoreductasas, el metabolismo alterado del ácido araquidónico, la hipoxia tisular inducida por radiaciones en el pulmón (37). Sin embargo existe evidencia que el incremento de EROs puede persistir por varios días en células irradiadas en cultivo. En estudios humanos que han recibido irradiación en todo el cuerpo se presenta un incremento en la peroxidación de lípidos en la sangre, así como se ha observado evidencia de daño en ADN de modelos animales que han sido irradiados, en el hígado el daño oxidativo en el ADN persiste hasta 24 semanas después de ser expuestos a radiaciones. El uso de terapia con el objetivo de reducir el estrés oxidativo es efectivo en la reducción de las lesiones tisulares inducidas por las radiaciones (38).

El uso de antioxidantes ha sido también estudiado, en las últimas décadas se han desarrollado nuevas técnicas moleculares, cultivos celulares y modelos animales para estudiar los efectos y mecanismos de algunos antioxidantes disminuyendo el daño oxidativo a las macromoléculas inducido por la exposición de radiaciones. Estos fármacos reaccionan con los radicales libres o indirectamente inhiben la expresión de las enzimas que generan la producción de EROs o bien aumentan la expresión de enzimas antioxidantes intracelulares (39, 40).

Existen estudios en modelo murino que demuestran que al administrarles compuestos químicos como el BSO (Buthionine-sulfoximine), un inhibidor de la síntesis del antioxidante glutatión (GSH), compromete la viabilidad y el desarrollo de los embriones murinos en respuesta al shock térmico (41). Al administrar la enzima SOD, estos desarrollan resistencia a los daños producidos por radiaciones en el pulmón (42). Se ha demostrado que el uso de miméticos de la catalasa - SOD (Eukarion-189, Proteosome System, Inc, Woburn, MA) por 3 días consecutivos después de la irradiación reduce la formación de micronúcleos en fibrosis de pulmón, esto demuestra evidencia que el estrés oxidativo se presenta en el periodo inmediato postirradiación (43). La administración de la superóxido dismutasa cobre-zinc y MnSOD meses después de la irradiación se observó el efecto reversible de fibrosis inducida por radiaciones en modelo porcino, así como en humanos (44, 45). Interesantes estudios han demostrado que el uso de complejos Salen-Mn pueden mitigar los daños producidos por RI en tejidos normales (46, 47). Existen evidencias utilizando modelo animal rata combinado con exposición a radiaciones de dosis

única de 30 Gy y con heridas cutáneas provocadas con biopsias, al ser tratados con el químico sintético EUK-207 que es un mimético de la SOD, catalasa (antioxidante), presenta efectos benéficos al disminuir la presencia y severidad de las lesiones cutáneas inducidas por RI (48, 49).

Por otro lado el uso (MnSOD, CuZnSOD) en animales inmediatamente después de una irradiación (50), se ha observado que el daño al ADN celular disminuye. El daño producido en el ADN por las radiaciones ionizantes es crítico para la muerte celular radioinducida, en estudios *in vitro* se ha demostrado que la irradiación en los órganos produce distinto tipo de lesiones en el ADN entre las que destacan rotura simple de cadena, rotura doble de cadena, lesión en las bases nitrogenadas, entrecruzamiento del ADN y las proteínas así como daño múltiple localizado (51, 52).

Por lo tanto, el desarrollo e innovación de nuevos fármacos que puedan neutralizar los EROs como agentes terapéuticos potenciales y que puedan mitigar o tratar los daños ocasionados por radiaciones ionizantes en aquellos pacientes que han sido expuestos a accidentes radiológicos o de terrorismo podrían ser de gran utilidad (53-54), sin embargo estos agentes aun están en estadios experimentales para ser aprobados en la fase clínica. Si se comprenden bien los mecanismos fisiopatológicos que está sucediendo en los órganos que son irradiados se podría tener un avance más rápido sobre la generación de estos fármacos. La meta es la supresión de los daños producidos por radiaciones o las modulación de los mecanismos celulares que se activan ante el estímulo radiactivos y que aun no son bien conocidos (27).

CONCLUSIÓN

Las radiaciones ionizantes generan en corto tiempo radicales libres (EROs). La piel es el primer órgano expuesto a los efectos nocivos causados por las radiaciones ionizantes provenientes por accidentes en plantas nucleares o por repetidas exposiciones en actividades laborales y por lo tanto se deberán de buscar alternativas de prevención y protección para las víctimas que sean expuestas a estos accidentes radiológicos. El uso de antioxidantes, enfocados a la neutralización de los daños cutáneos producidos por los EROs serán de enorme trascendencia para estudiar y entender el papel crucial del estrés oxidativo en la patología de estas heridas cutáneas (tabla 1).

Tabla 1. Relación efectos-dosis absorbida. En caso de SRA (1).

Dosis Absorbida	Efectos
>100 Gy	Muerte del individuo en un breve lapso de tiempo, entre algunas horas y unos días, ya que se producen lesiones en el Sistema Nervioso Central.
10- 50 Gy	Muerte entre una y dos semanas después de la irradiación, debido a lesiones gastrointestinales
5 - 10 Gy	Inflamación, eritemas y descamación seca o húmeda de la piel
3 - 5 Gy	Muerte de la mitad de las personas irradiadas en un plazo de uno a dos meses, ya que se afecta la médula ósea, productora de células sanguíneas
< 3 Gy	Alteraciones en diversos órganos y tejidos, que van seguidas de reparación y cicatrización, lo que puede dar lugar a su recuperación total o parcial. Debe mencionarse que en el caso de los testículos, con una dosis de 2 Gy puede producirse una esterilidad definitiva, en tanto que a 0.1 Gy se produce esterilidad temporal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sepro LV, Villanueva L, Sanhueza S. Informe Efectos de las Radiaciones ionizantes en el ser humano. Comisión Chilena de Energía Nuclear. (monografía en Internet) *Departamento de Protección Radiológica y Ambiental*; 2010. (citado 19-11-2011). Disponible en: http://bibliotecaverde.wikieco.org/wp-content/plugins/downloads-manager/upload/inf_EFECTOS_RADIACIONES_IONIZANTES.pdf.
2. Meineke V. The role of damage to the cutaneous system in radiation-induced multi-organ failure. *Br J Radiol Suppl.* 2005; 27:85-99.
3. Jarrett DG, Sedlak RG, Dickerson WE, Reeves GI. Medical treatment of radiation injuries - current US status. *Radiat Mea.* 2007; 42:1063-74.
4. Anno GH, Young RW, Bloom RM, Mercier JR. Dose response relationships for acute ionizing-radiation lethality. *Health Phys* 2003; 84(5):565-75.
5. Pazhanisamy SK, Wang LH, Batinic-Haberle I, Zhou D. NADPH oxidase inhibition attenuates total body irradiation-induced haematopoietic genomic instability. *Mutagenesis* 2011; 26(3):431-5.
6. Dressman HK, Muranato GG, Chao NJ, Meadow S, Marshall D, Ginsburg GS, et al. Gene expression signatures that predict radiation exposure in mice and humans. *Plos Med* 2007; 4(4):e106.
7. Fuchs E. Scratching the surface of skin development. *Nature* 2007; 445(7130):834-42.
8. Acosta AE, Hernández JM. Consecuencias Fisiológicas de la oxidación de proteínas por carbonilación en diversos sistemas biológicos. *Rev Esp CQB* 2006; 001(9):43-4.
9. Cadet J, Douki T. Oxidatively Generated Damage to DNA by UVA Radiation in Cells and Human Skin. *J Inve Derm.* 2011; 131:1005-7.
10. Ferramola de Sancovich AM, Sancovich HA. Interacciones de las radiaciones electromagnéticas y especies reactivas del oxígeno sobre la piel. *Rev.argent. dermatol.* 2008; 87(2): 113-20.
11. Jones DP. Radical-free Biology of Oxidative Stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295:849- 68.
12. Bayir H, Kagan VE. Bench to bedside review: mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis-there is nothing more practical than a good theory. *Critical care* 2008; 12(1):206
13. Zhao W, Diz DI, Robbins ME. Oxidative damage pathways in relation to normal tissue injury. *Br J Radiol* 2007; 80(1):S23-31.
14. Hopewell JW. The skin: its structure and response to ionizing radiation. *Int. J. Radiat.Biol.* 1990; 57 (4):751-73.
15. Lee YS, Choi DK, Kim CD, IM M, Mollan ML, Jang JY, et al. Expression profiling of radiation-induced genes in radiodermatitis of hairless mice. *Br J Dermatol* 2006; 154(5):829-38.
16. Naruke Y, Nakashima M, Suzuki K, Kondo H, Hayashi T, Soda M, et al. Genomic instability in the epidermis induced by atomic bomb (a-bomb) radiation. *Cancer* 2009; 115:3782-90.
17. Müller K, Meineke V. Advances in the management of localized radiation injuries. *Health Phys.* 2010; 98(6):843-50.
18. Wan J, Boerma M, Fu Q, Hauser-Jensen M. Radiation responses in skin and connective tissue: effect on wound healing and surgical outcome. *Hernia* 2006; 10:502-6.
19. Delanian S, Lefaix JL. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17:99-107.
20. Kiang Jg, Lynnette HC, Mog SR, Elliott TB, Pellmar TC, Ledney GD. Wound trauma increases radiation-induced mortality by activation of iNOS pathway and elevation of cytokine concentrations and bacterial infections. *Rad Research* 2010; 173: 319-32.
21. Kawase Y, Ynagi Y, Takato T, Fujimoto M, Okochi H. Characterization of multipotent adult stem cells from the skin: transforming growth factor-beta (TGF-beta) facilitates cell growth. *Exp Cell Res.* 2004; 295:194-203.
22. Messerschmidt O. Whole-body irradiation plus skin wound: animal experiments on combined injuries. *Br J Radiol Suppl.* 1986; 19: 64-7.
23. Vanaja K, Young CYF, Tindall DJ. Oxidative Stress and DNA Methylation in Prostate Cancer. *Obst. and Gyn Intern* 2010; 10: 1-14.
24. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility - a clinician's perspective. *Biomed Online* 2005; 11(5):641-50.
25. Mettler FA, Bhargavan M, Faulkner K, Gilley DB, Gray JE, Ibbot GS, et al. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources--1950-2007. *Radiology* 2009; 253 (2):520-31.
26. Lehmann AR. The Xeroderma Pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases *Genes Dev.* 2001; 15:15-23.

27. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(4):C849-68.
28. Mettler FA Jr, Gus'kova AK, Gusev I. Health effects in those with acute radiation sickness from the Chernobyl accident. *Health Phys* 2007; 93(5):462-9.
29. Belyi DB, Kovalenko A, Bazyka D, Bebesko V. Non-cancer effects in acute radiation syndrome survivors in Ukraine. *Health Phys* 2010; 98(6):876-84.
30. Donnelly EH, Nemhauser JB, Smith JM, Kazzi ZN, Farfán EV, Chang AS, et al. Acute radiation syndrome: assessment and management. *Southern Med Journal* 2010; 103(6):541-4.
31. Dauer LT, Zanzonico P, Tuttle RM, Quinn DM, Strauss HW. The Japanese Tsunami and Resulting Nuclear Emergency at the Fukushima Daiichi Power Facility: Technical, Radiologic, and Response Perspectives. *J Nucl Med* 2011; 52(9):1-10.
32. Dennis N. Fukushima Begins 30-Year Odyssey in Radiation Health. *Science* 2011; 333(6043):684-5.
33. Scott BR. Low-dose-radiation stimulate natural chemical and biological protection against lung cancer. *Dose Response* 2008; 6(3):299-318.
34. Gottlöber P, Krähn G, Peter RU. Cutaneous radiation syndrome: clinical features, diagnosis and therapy. *Hautarzt* 2000; 51:567-74.
35. Owens P, Engelking E, Han G, Haeger SM, Wang XJ. Epidermal Smad4 deletion results in aberrant wound healing. *Am J Pathol* 2010; 176:122-33.
36. Anscher MS, Vujaskovic Z. Mechanism and potential targets for prevention and treatment of normal tissue injury after radiation therapy. *Semin Oncol* 2005; 32(suppl 3):S86-S91.
37. Robbins MEC, Zhao W. Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal tissue injury: A review. *Int J Radiat Biol.* 2004; 80:251-9.
38. Moulder JE, Cohen EP. Future strategies for mitigation and treatment of chronic radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17(2):141-8.
39. Day BL. Catalytic antioxidants: a radical approach to new therapeutics. *Drug Discov Today* 2004; 9(13):557-66.
40. Lü Jm, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanism of antioxidants: experimental approaches and model system. *J Cell Mol Me.* 2010; 14(4):840-60.
41. Aréchiga CF, Ealy AD, Hansen PJ. Evidence That Glutathione Is Involved in Thermotolerance of Preimplantation Murine Embryos. *Biol of Reprod.* 1995; 52:1296-301.
42. Rabbani ZN, Anscher MS, Folz RJ. Overexpression of extracellular superoxide dismutase reduce acute radiation induced lung toxicity. *BMC Cancer* 2005; 5:59.
43. Doctrow SR, Baudry M, Huffman K, Malfroy B, Melov S. Salen Mn complexes: Multifunctional catalytic Antioxidants Protective in Models for Neurodegenerative Diseases of Aging. En: *Medicinal Inorganic Chemistry*. USA: American Chemical Society; 2005. p. 319-47.
44. Lefaix JL, Delanian S, Leplat JJ. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using Cu/Zn-SOD and Mn-SOD: An experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 35:305-12.
45. Moulder JE, Cohen EC. Future strategies for mitigation and treatment of chronic radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17:141-8.
46. Rosenthal RA, Fish B, Hill RP, Huffman KD, Lazarova Z, Mahmood J, et al. Salen Mn Complex Mitigate Radiation Injury in Normal Tissues. *Anticancer Agents Med Chem.* 2011; 11(4):359-72.
47. Zhou M, Baudry M. EUK-207, a superoxide dismutase/catalase mimetic, is neuroprotective against oxygen/glucose deprivation-induced neuronal death in cultured hippocampal slices. *Brain Res.* 2009; 1247:28-37.
48. Jourdan MM, López A, Olasz EB, Duncan NE, Demara M, Kittinpongdej W, et al. Laminin 332 deposition is diminished in irradiated skin in an animal model of combined radiation and wound skin injury. *Radiat Res.* 2011;176:636-48.
49. Moulder JE & Cohen EP. Future strategies for mitigation and treatment of chronic radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17:141-8.
50. Frank S, Kämpfer H, Podda M, Kaufmann R, Pfeilschifter J. Identification of copper/zinc superoxide dismutase as a nitric oxide-regulated gene in human (HaCaT) keratinocytes: implications for keratinocyte proliferation. *Biochem J.* 2000; 15(346) Pt 3:719-28.
51. Meineke VM, Müller K, Roland R, Cordes N, Köhn FM, Mayerhofer A, et al. Development and evaluation of a skin organ model for the analysis of radiation effects. *Strahlenther Onko.* 2004; 180(2):102-8.
52. Murley JS, Kataoka Y, Hallahan DE, Roberts JC, Grdina DJ. Activation of NFkB and MnSOD gene expression by free radical scavenger in human microvascular endothelial cell. *Radiol Biol & Med.* 2001; 30(12):1426-39.

53. Zhao Y, Chaiswing L, Oberley TD, Batinic-Haberle I, St Clair W, Epstein CJ, et al. A Mechanism-based antioxidant approach for the reduction of skin carcinogenesis. *Cancer Res.* 2005; 15:65(4)54: 1401-15.
54. Rosenthal RA, Fish B, Hill RP, Huffman KD, Lazarova Z, Mahmood J, Medhora M, Molthen R, Moulder JE, Sonis ST, Tofilon PJ & Doctrow SR. 2011. Salen Mn complexes mitigate radiation injury in normal tissues. *Anticancer Agents Med Chem.* 2011;11:359-72.