



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Piel y envejecimiento: prevención y
tratamiento desde el punto de vista
cosmético.

Skin and aging: prevention and treatment from
the cosmetic point of view.

Autora:

Elena Lasasa Pera

Directores:

Jesús Ciriza Astraín

Laura Saenz del Burgo

Departamento de Anatomía e Histología Humanas
Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

Curso 2021-2022



ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave.....	3
2. Abstract and keywords.....	4
3. Abreviaturas.....	5
4. Objetivos.....	5
5. Introducción.....	6
6. Material y métodos.....	6
7. Histología de la piel.....	9
8. Cambios histológicos debidos al envejecimiento.....	14
9. Patologías relacionadas con el envejecimiento.....	23
10. Prevención y tratamiento cosmético del envejecimiento.....	26
11. Conclusiones.....	32
12. Bibliografía.....	33

1. RESUMEN.

El envejecimiento cutáneo es un fenómeno biológico inevitable de la vida humana causado por la disminución de la función celular durante la edad y la exposición acumulativa a influencias nocivas. Los factores intrínsecos y extrínsecos actúan sinérgicamente para inducir cambios en la piel. El principal factor ambiental que afecta a la piel es la radiación ultravioleta solar.

Las células de la dermis y la matriz extracelular sufren un daño progresivo que afecta a su organización y su capacidad de auto reparación. En particular, la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) juega un papel fundamental en este proceso de envejecimiento provocando una desregulación de las metaloproteinasas (MMP) de la matriz extracelular que darán lugar a cambios visibles en la piel.

Durante los últimos años, ha habido un progreso en el conocimiento de estos mecanismos de daño molecular para intentar evitar o paliar sus consecuencias. Este trabajo se centra en las diferentes teorías que explican el envejecimiento de la piel, así como las causas que pueden inducirlo y los tratamientos preventivos que pueden disminuir sus consecuencias.

Se ha realizado una revisión de la literatura existente mediante búsquedas en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Dialnet, Scielo y Cochrane, seleccionando preferentemente metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Los resultados obtenidos tras la búsqueda reflejan que existen varios tratamientos que previenen el foto envejecimiento como los retinoides, antioxidantes como la vitamina C y la coenzima Q10 o los péptidos derivados del colágeno; mientras que otros tratamientos como la toxina botulínica o el ácido hialurónico disminuyen las consecuencias visibles del proceso una vez comenzado. Aun así, la medida preventiva considerada como clave en el proceso del envejecimiento cutáneo es la foto protección física o química. Se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos para descubrir nuevas vías de prevenir el envejecimiento cutáneo.

Palabras clave: Foto envejecimiento, foto protección, especies reactivas de oxígeno (ROS), radiación ultravioleta (UV)

2. ABSTRACT.

Skin aging is an unavoidable biological phenomenon of human life caused by declined cell function with age and cumulative exposure to harmful influences. Intrinsic and extrinsic factors act synergistically to induce changes in the skin. The main environmental factor that affects the skin is solar ultraviolet radiation.

The cells of the dermis and the extracellular matrix suffer progressive damage that affects their organization and their ability to repair themselves. In particular, the accumulation of reactive oxygen species (ROS) plays a main role in this aging process, causing a deregulation of metalloproteinases (MMPs) in the extracellular matrix that will produce visible changes in the skin.

Nowadays, there has been progress in understanding these mechanisms of molecular damage to try to avoid or alleviate their consequences. This work focuses on the different theories that explain skin aging, as well as the causes that can induce it and the preventive treatments that can reduce its consequences.

A review of the recent literature has been carried out by searching the Pubmed, Science Direct, Dialnet, Scielo and Cochrane databases, preferably selecting meta-analyses and randomized clinical trials (RCTs).

The results obtained after the search show that there are several treatments that prevent photoaging such as retinoids, antioxidants like vitamin C and coenzyme Q10 or peptides derived from collagen; while other treatments such as botulinum toxin or hyaluronic acid reduce the visible consequences of the process once it has begun. Even so, the preventive measure considered key in the skin aging process is physical or chemical photo protection. More research and clinical trials are needed to discover new ways to prevent skin aging

Key words: Photoaging, Photoprotection, Reactive Oxygen Species (ROS), ultraviolet radiation (UV)

3. ABREVIATURAS

MEC: matriz extracelular intersticial

GAG: glycosaminoglycans

AP-1: activator protein-1

CMMP: células madre mesenquimales de la piel

DNA: deoxyribonucleic acid

EGF: epidermal growth factor

DEJ: dermal-epidermal junction

IL: interleukin

MMP: matrix metalloproteinase

ROS: reactive oxygen species

TNF-alfa: tumor necrosis factor-alfa

UV: ultraviolet

SPF: sun protection factor

FDA: food and drug administration

PRP: platelet rich plasma

VPH: virus papiloma humano

4. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada de los efectos del envejecimiento sobre la piel, así como de su prevención y tratamiento cosmético, analizando los datos recabados para intentar extraer conclusiones y recomendaciones que puedan ser aplicadas a la práctica clínica.

Los **objetivos específicos** consisten en determinar a partir de la estructura histológica de la piel los efectos del envejecimiento y las patologías asociadas al mismo. Sobre la clasificación obtenida de este estudio se evaluarán los actuales métodos de prevención, así como los tratamientos cosméticos actuales en colaboración con estudiantes en la Facultad de Farmacia de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) realizando su TFG a través de reuniones periódicas. Este trabajo está englobado dentro del proyecto de innovación educativa “Metodologías activas innovadoras aplicadas en Trabajos de Fin de Grado relacionados con salud y envejecimiento para la consecución de objetivos de desarrollo sostenible (IKASasun-ODS)”.

5. INTRODUCCIÓN

La piel, frontera natural con el medio externo, es el tejido más extenso y visible de nuestro cuerpo. Con una superficie aproximada de 2 metros cuadrados, comprende alrededor del 15% del peso corporal total, con una gran vascularización correspondiente al 20% del volumen total de la sangre. La diversidad de las células que forman la piel y su capacidad de actuar en conjunto permiten a los individuos protegerse de agentes externos. (1)

Las principales funciones de la piel consisten en proteger contra agentes físicos, químicos y biológicos del medio externo como una barrera, proveer información inmunológica durante el procesamiento antigénico, participar en la homeostasis regulando la temperatura corporal y la pérdida de agua, transmitir información sensitiva sobre el medio externo, desempeñar funciones endocrinas encargándose de la secreción de hormonas, citocinas y factores de crecimiento e intervenir en la excreción a través de la secreción exocrina de las glándulas que la componen.(2)

Sin embargo, la piel está expuesta a numerosos agentes externos, así como factores intrínsecos que hacen que estas funciones se vean afectadas con el envejecimiento. El presente trabajo pretende analizar la histología de la piel y como ésta se ve afectada a lo largo de la edad por esos agentes externos. Existen numerosos tratamientos cosméticos que intentan evitar estas disfunciones relacionadas con la edad los cuales serán evaluados.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se han realizado búsquedas bibliográficas acerca del envejecimiento cutáneo y su prevención y tratamiento. La literatura médica se ha obtenido de bases de datos como Pubmed, Science direct, Scielo, Dialnet y Cochrane, así como libros de referencia de histología como "Ross: Histología. Texto y Atlas". Dicha revisión se ha realizado desde diciembre de 2021 hasta marzo de 2022 y se ha dividido en las siguientes fases: determinación de criterios de selección, búsqueda bibliográfica, recopilación de documentos que cumplan con los criterios establecidos previamente, lectura y sinopsis.

Criterios de selección:

Tabla 1. Criterios de selección de artículos para la búsqueda bibliográfica. Fuente: elaboración propia.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos relacionados con la histología de la piel envejecida y su prevención y tratamiento	Artículos de ensayos clínicos no realizados en humanos
Publicados entre el año 2000 y la actualidad	Artículos sobre patologías de la piel no relacionadas con el envejecimiento
Escritos en español, inglés y francés	Solo disponible el abstract
Con texto completo disponible	

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de búsqueda bibliográfica. Fuente propia

Términos MeSH y DeCS:

-Los **términos MeSH** (Medical Subjects Headings) utilizados para la revisión y búsqueda de evidencia científica fueron: *aging, photoaging, skin, prevention, treatment, histology*.

-Los **términos DeCS** usados fueron: *envejecimiento de la piel, histología, tratamiento, neoplasias cutáneas*.

Respecto al tipo de estudio, se ha dado preferencia a los metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre el resto de literatura disponible.

Cadena de búsqueda:

Para determinar las cadenas de búsqueda se han usado los siguientes operadores booleanos: AND, NOT. Las cadenas de búsqueda resultantes fueron:

- Skin AND histology NOT photoaging
- Skin AND histology AND photoaging
- Aging AND skin AND prevention AND treatment

Base de datos	Cadena de búsqueda	Resultados	Escogidos
Pubmed	Aging AND skin AND prevention AND treatment	2162	33
Scielo	Aging AND skin AND treatment	33	3
Science Direct	Photoaging AND skin	842	2
Dialnet	Photoaging AND treatment	32	1
Cochrane	Skin AND aging	350	1

Tabla 2: Estrategia de búsqueda bibliográfica. Fuente: elaboración propia

Elaboración del trabajo dentro del proyecto IKDi3:

El desarrollo de este trabajo se ha realizado dentro de un proyecto de innovación docente denominado IKDi³ donde se ha interactuado con alumnado y profesorado de otros grados de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Además de reuniones con **alumnos** de otros grados de forma rutinaria, se han realizado las siguientes reuniones con todo el grupo:

1. Primer contacto presencial con las y los estudiantes mediante tutoría en grupo donde se lleva a cabo la presentación del proyecto IKDi3 y las pautas que se van a llevar a cabo para la tutorización del TFG. También se tratan las generalidades del TFG y se explica en que consiste el acuerdo tutelar y el cronograma. En esta tutoría también se trata la lectura académica en grupo (trabajando sobre un artículo original; conectores, fuentes, registro, tiempo verbal, etc.) y la escritura académica (centrándonos en las diferencias entre plagio y texto propio), con el objetivo de facilitar recursos para el desarrollo del TFG. Además, se presenta la formación para poder desarrollar un trabajo cooperativo y ABI (definición del problema a investigar, creación de objetivo y/o hipótesis, comparación de resultados, discusión y conclusiones).

2. Segundo contacto presencial mediante tutoría individual, donde se centra el tema y los objetivos del TFG. En esta misma tutoría se intenta apoyar en la búsqueda bibliográfica, centrándose en convertir el objetivo en palabras clave y realizar la organización inicial de la información.

3. Segunda reunión IKDi3 entre estudiantes. Una vez avanzado el TFG de modo individual, se realiza una puesta en común con otros estudiantes de forma que se genera una mejora significativa del trabajo autónomo realizado gracias a la visión global interdisciplinaria.

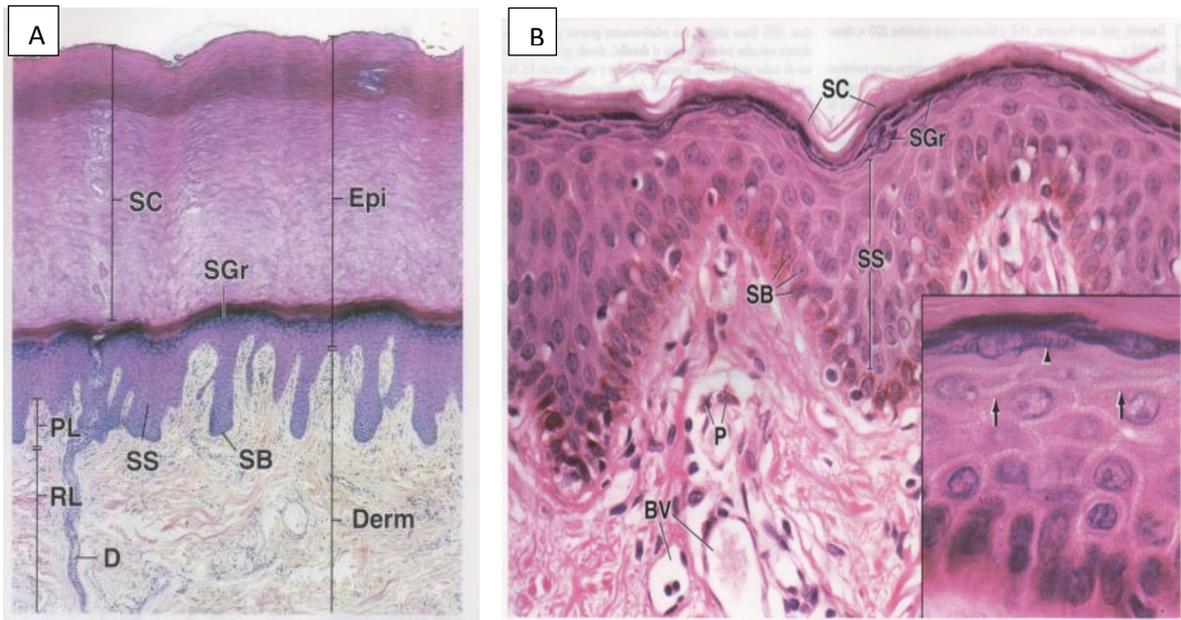
4. Una vez finalizado y entregado el documento escrito del TFG, se reciben una serie de recomendaciones sobre la práctica de la presentación. Se exponen los resultados y conclusiones al resto de estudiantes del proyecto para obtener retroalimentación y mejorar así la exposición.

7. HISTOLOGÍA DE LA PIEL

La piel está formada por dos capas principales. La más externa y superficial de ellas es la **epidermis**, de origen ectodérmico, formada por un epitelio plano estratificado queratinizado cuyo grosor varía de 75-150 μm en la piel fina hasta 400-600 μm en la piel gruesa, limitando con la dermis, la capa subyacente, mediante una membrana basal a la cual se encuentra firmemente adherida. La tasa de renovación de la epidermis es de 28 días (1) y es la capa más delgada de las tres que forman la piel. Está compuesta por queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. Además, en esta capa superficial de la piel hay terminaciones nerviosas. (3)

La epidermis se separa anatómicamente en capas a medida que la piel se desarrolla y madura desde la membrana basal hasta la capa externa, el estrato córneo. La epidermis está dividida en cinco estratos: **estrato córneo** (formado por queratinocitos y corneocitos), **estrato lúcido** (conteniendo queratinocitos), **estrato granuloso** (formado por queratinocitos, células granulosas), **estrato espinoso** (conteniendo queratinocitos, células espinosas y células de Langerhans) y por último el **estrato basal** (formado por queratinocitos, células basales, melanocitos y células de Merkel) (1) (Figura 1). La capa regenerativa epidérmica contiene el queratinocito basal donde se producen los procesos de la mitosis (regeneración de células). Los queratinocitos en desarrollo maduran y se convierten en el estrato espinoso, el estrato granuloso y finalmente el estrato córneo. El estrato córneo es responsable de la barrera cutánea que protege la piel, evitando la pérdida de agua, manteniendo una hidratación satisfactoria de la piel y evitando la sobrehidratación, además de muchas otras funciones protectoras.

Centrándonos en cada una de las capas o estratos de la epidermis en profundidad, de la más superficial hacia la más profunda, el **estrato córneo** está compuesto por células dispuestas en filas denominadas “células cornificadas” que solo poseen en su interior fibras de queratina, sin núcleo y sin orgánulos citoplasmáticos. Al no tener núcleo, se tiñen únicamente con eosina. Su grosor varía en función del sitio anatómico, siendo mayor en zonas de piel más gruesa como palmas de las manos y plantas de los pies. El siguiente es el **estrato granuloso**, la capa más superficial de la porción no queratinizada de la epidermis. Está formado por células romboidales con numerosos gránulos citoplasmáticos de queratohialina que participan también en el proceso de queratinización y se tiñen intensamente con la hematoxilina. Estos gránulos contienen proteínas con cistina e histidina abundantes, las cuales son las precursoras de la proteína filagrina. Dentro de este estrato, en las zonas de piel gruesa se observa un pequeño estrato denominado **estrato lúcido**. El estrato lúcido es muy refráctil y contiene células eosinófilas en las que el proceso de queratinización está bastante avanzado (2). Bajo el estrato granuloso se encuentra el **estrato espinoso o escamoso o de Malpighiano**, formado por células epiteliales poligonales que se van aplanando a medida que se acercan a la superficie. En general lo forman de cinco a siete hileras de células que se tiñen pálidamente con la hematoxilina. Las proyecciones citoplasmáticas o “espinas” que le dan nombre a este estrato, están unidas a proyecciones similares de células contiguas por medio de desmosomas. Con el microscopio óptico, estos desmosomas aparecen como un engrosamiento pequeño denominado nodo de Bizzozero (2). Por último, el **estrato basal o germinativo** está constituido por queratinocitos con gran capacidad de división los cuales forman una única capa de células de forma alargada o poligonal que se apoya sobre la membrana basal formando la unión dermo-epidérmica. Contiene las células madre que dan origen a los nuevos queratinocitos por división mitótica. Conforme se originan, los queratinocitos nuevos, se desplazan hacia el siguiente estrato iniciando su proceso de migración hacia la superficie. Este proceso termina cuando la célula se convierte en una célula queratinizada madura que al final se descama de la superficie de la piel. Los núcleos de los distintos estratos tienen una cantidad menor de citoplasma que las células del estrato que está justo por encima, y, en consecuencia, sus núcleos están más próximos confiriendo una basofilia muy pronunciada al estrato basal. Suelen estar intercalados con los melanocitos cuya cantidad varía de acuerdo con la piel de cada individuo en una relación aproximada de un melanocito a diez células basales (2)



Figuras 1 A y B. Cortes histológicos de la piel. Nota: Epi: epidermis, SC: estrato córneo, SGr: estrato granuloso, SS: estrato espinoso, SB: estrato basal, Derm: dermis. (2)

Los dos tipos de células fundamentales que encontramos en la epidermis son los queratinocitos o células no dendríticas y las células dendríticas, siendo los *queratinocitos* el tipo celular predominante en la epidermis. Los **queratinocitos** presentan diferentes morfologías en función del estrato en el que se encuentren. Estas células se originan en el estrato epidérmico basal. Al abandonar este estrato, los queratinocitos producen queratinas (citoqueratinas) las cuales forman las proteínas estructurales de la epidermis y participan en su impermeabilización (2). Los queratinocitos del estrato basal tienen forma cúbica o cilíndrica con prolongaciones citoplasmáticas basales finas. Se unen a la membrana basal por medio de hemidesmosomas y de contactos focales, mientras su unión con otros queratinocitos es por medio de desmosomas (3). Contienen filamentos de queratina y melanina. Sin embargo, los queratinocitos del estrato espinoso son poliédricos y contienen haces de filamentos de queratina con un espacio intracelular muy amplio que contiene ácido hialurónico. En contraste, los queratinocitos del estrato granuloso son más aplanados, con haces de filamentos de queratina y gránulos de queratohialina no envueltos en membrana. Además, contienen cuerpos laminares de 0,1 a 0,3 mm de diámetro con diversos tipos de lípidos (ceramidas). Por último, los queratinocitos del estrato córneo son células aplanadas con forma de escamas que carecen de núcleo y de orgánulos, sin apenas contenido de agua. Su componente principal es la queratina (80%), incluida en una matriz de la que forma parte la filagrina. (3)

El segundo tipo celular de la epidermis son las **células dendríticas**: melanocitos, células de Langerhans y otras células indeterminadas. Los **melanocitos**, también llamados células claras o células de Masson comprenden el 8% de las células epidérmicas y deben su nombre al pigmento que fabrican, la melanina. Son células que derivan de células de la cresta neural, con un citoplasma claro y núcleo pequeño y oscuro, con prolongaciones dendríticas que se sitúan en la capa más profunda de la epidermis, en la capa basal. Estas prolongaciones son con las que transfieren gránulos de melanina a los queratinocitos para que estos formen un velo protector alrededor del núcleo, evitando de ese modo que el material genético de la célula sea dañado por la luz ultravioleta, siendo esta la función principal de la melanina. La melanina se produce de la oxidación de tirosina a 3,4-dihidroxifenilalanina a través de la acción de la enzima tirosinasa y la ulterior conversión de la DOPA en melanina. Estas reacciones ocurren inicialmente en estructuras llamadas premelanosomas (2). Los melanocitos son las únicas células dendríticas que se pueden distinguir fácilmente con microscopía óptica y con tinciones de rutina, mientras el resto de las células dendríticas requieren de histoquímica y microscopía electrónica. Existe una tinción especial con nitrato de plata (Fontana-Masson) para su identificación. Las **células de Langerhans** se sitúan en las capas espinosas, granulosa y basales. Constituyen del 2 al 4% de la población epidérmica total. Tienen su origen en la médula ósea a partir de células progenitoras linfoides comunes (CLP), que migran a través del torrente sanguíneo hacia la epidermis (2). Su principal función es fagocitaria y además son presentadoras de antígenos a linfocitos. Se observan con técnicas de histoquímica a base de adenosintrifosfatasa o aminopeptidasa. Visualizándolas con microscopio electrónico, dentro del citoplasma destaca un organoide llamado gránulo de Langerhans o de Birbeck que representa la invaginación de la membrana celular (3). Las **células de Merkel** actúan como mecanorreceptores del tacto superficial y se sitúan en las capas más basales de la epidermis. Son células con características neuroendocrinas y epiteliales que establecen sinapsis con los axones sensoriales dérmicos y adyacentes. Su núcleo es lobulado y el citoplasma un poco más denso que el de los melanocitos y las células de Langerhans. Pueden tener algunos melanomas en su citoplasma, pero se caracterizan mejor por su contenido de gránulos de neuro secreción. La combinación de fibra nerviosa y célula epidérmica, llamada corpúsculo o disco de Merkel, forma un mecanoreceptor sensorial (1).

La segunda de las capas de la piel es la **dermis**, de origen mesodérmico, inmediatamente por debajo de la epidermis y separada por la unión dermo-epidérmica. Es mucho más gruesa que la epidermis y está formada por tejido conjuntivo atravesado por vasos, nervios y receptores sensoriales. En la dermis se encuentran numerosas fibras asociadas a una matriz intercelular o

sustancia fundamental y con escasos elementos celulares propios. Su grosor varía desde 0,3 mm en los párpados hasta 3 mm en la espalda. La dermis actúa como suministro sanguíneo y de nutrientes a la epidermis (1). La dermis se divide principalmente en dos capas: una capa papilar formada por tejido conectivo laxo con fibras de colágeno finas tipo I y III y con fibras elásticas finas. Es la porción más rica en elementos celulares y forma las crestas denominadas papilas dérmicas. Las papilas dérmicas causan crestas y surcos que tienen un patrón genético específico para cada individuo dando lugar a las huellas dactilares. Dentro de esta capa se encuentran los corpúsculos de Meissner y las terminaciones nerviosas libres que son las encargadas de detectar el dolor y la temperatura (3). Por otro lado, la capa reticular que es la capa más profunda y ancha de la dermis tiene escasas células y abundantes fibras. Esta capa está formada por tejido conectivo denso irregular con fibras de colágeno gruesas tipo I en haces entrelazados y fibras elásticas gruesas. Debido a su composición es una capa que da a la piel fuerza, extensibilidad y elasticidad. Los pequeños desgarros que puedan ocurrir en las fibras de la dermis durante un estiramiento extremado son inicialmente rojos y después blanquecinos comúnmente llamados estrías (3).

El tipo celular en mayor proporción en la dermis son los fibroblastos, encargados de la producción de la **matriz extracelular intersticial (MEC)**. Esta matriz es la encargada de orquestar la homeostasis de la piel, funciona como plataforma de señalización y también sirve como un andamio estructural que proporciona resistencia mecánica, así como elasticidad. En la dermis, la matriz extracelular es la que proporciona resistencia a la tracción, elasticidad y resiliencia a la piel. La MEC intersticial consta de colágeno, proteoglicanos, lamininas, microfibrillas de fibrilina, elastina y proteínas como trombospondinas o tenascinas (4). Sin embargo, la epidermis es un compartimento de tejido pobre en MEC, donde la escasa matriz es esencial para la formación y mantenimiento de un microambiente epidérmico funcional que contribuye a producir la barrera cutánea. Este microambiente extracelular varía en su composición desde las capas internas a las externas de la epidermis, de forma que, en las capas granulares y córneas superiores, el ambiente es lipofílico; contribuyendo el depósito de lípidos a la impermeabilidad de la piel; mientras que el espacio extracelular alrededor de las capas epidérmicas vivas junto con los queratinocitos basales y espinoso está compuesto por un microambiente hidrofílico formado por una notable presencia de glicosaminoglicanos (GAG) como el hialuronano. Recientemente, la matriz extracelular se ha utilizado como un enfoque prometedor para la ingeniería de tejidos. Estudios emergentes demuestran que los andamios de matriz extracelular pueden crear un microambiente regenerativo favorable, promover la remodelación específica de tejido y actuar como una plantilla inductiva para la reparación y reconstrucción funcional de piel, hueso, nervio,

corazón, pulmón, hígado, riñón, pequeño intestino y otros órganos. Aparte de su función de mantenimiento de la estructura, los fibroblastos tienen funciones reguladoras y pueden dirigir el comportamiento celular tanto en la epidermis como en la dermis mediante una vía de señalización paracrina. (5)

Existen otras células que son imprescindibles en el funcionamiento y renovación de la piel, en las que están centradas muchas de las terapias y fármacos tan usados en el panorama actual y que han tenido gran impacto en la medicina del siglo XXI. Estas células son las **células madre mesenquimales de la piel (CMMP)** presentes en la epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo. Funcionalmente representan células indiferenciadas que pueden dividirse dando lugar a células hijas que permanecen como células madre perpetuándose así durante un periodo ilimitado, o bien, iniciar el proceso de diferenciación dando lugar a un tipo específico celular (6). Varios estudios han demostrado que estas células madre son parte de la vaina del tejido conectivo que rodea al folículo piloso. La investigación con células madre es un concepto cada vez más habitual con la esperanza de lograr importantes avances médicos. El potencial terapéutico real de estas células es algo aún incierto, pero los resultados preliminares en terapia celular, ingeniería tisular y medicina regenerativa son muy esperanzadores como reservorio autólogo fácilmente accesible en futuros trasplantes y por su capacidad de diferenciarse a células pancreáticas, hepatocitos, astrocitos, neuronas o queratinocitos para formar parte de la piel (7).

8. CAMBIOS HISTOLÓGICOS DEBIDOS AL ENVEJECIMIENTO.

Uno de los grandes retos de este siglo XXI es la lucha contra el envejecimiento, definido como un proceso complejo que conduce a un desgaste biológico a nivel celular, del cual el envejecimiento de la piel es solo la parte más externa y visible (8). La senescencia y la apoptosis, asociadas a los procesos de envejecimiento de todas las células, están influenciadas por el daño acumulativo en el DNA provocado por agresiones tanto internas como externas. Estos cambios contribuyen a alteraciones anatómicas, funcionales y fisiológicas en la piel (1). La pérdida de tejido cutáneo durante el envejecimiento, especialmente a nivel dérmico e hipodérmico, favorece la aparición de signos visibles, como las arrugas. El envejecimiento también se asocia a defectos en la cicatrización, responsables de la aparición de heridas crónicas, úlceras, incluso escaras, y también de la aparición de patologías cutáneas más graves (8).

A consecuencia del envejecimiento, el grosor máximo de la **epidermis** disminuye debido a que la proliferación de queratinocitos basales se reduce y el tiempo habitual de renovación de la piel de 28 días aumenta aproximadamente del 30% al 50% a los 80 años (1). Durante el envejecimiento, se produce un aplanamiento de la unión dermoepidérmica que reduce la superficie de intercambio entre la epidermis y la dermis, reduciendo el flujo de nutrientes y, por lo tanto, participando en la reducción de la proliferación de queratinocitos. El aplanamiento de la unión dermoepidérmica también reduce la resistencia epidérmica a las fuerzas de cizallamiento haciendo que la epidermis sea más frágil. Sin embargo, el grosor del estrato córneo permanece inalterado con la edad avanzada y su hidratación se reduce moderadamente o no cambia en comparación con los jóvenes. (Figura 2). En consecuencia, la pérdida de agua transepidérmica (una medida de la integridad del estrato córneo) no se altera con el envejecimiento cronológico. Sin embargo, la producción de lípidos superficiales disminuye significativamente con la edad en algunas áreas de la piel aumentando la incidencia de xerosis, prurito e irritación de la piel en poblaciones de edad avanzada (14). Además, los queratinocitos senescentes se vuelven resistentes a la apoptosis y pueden sobrevivir el tiempo suficiente para acumular daño en el DNA y las proteínas. Por otro lado, las células de Langerhans disminuyen el número hasta en un 50%, disminuyendo el número de proyecciones dendríticas y por lo tanto disminuyendo su capacidad de captura de antígenos (1)

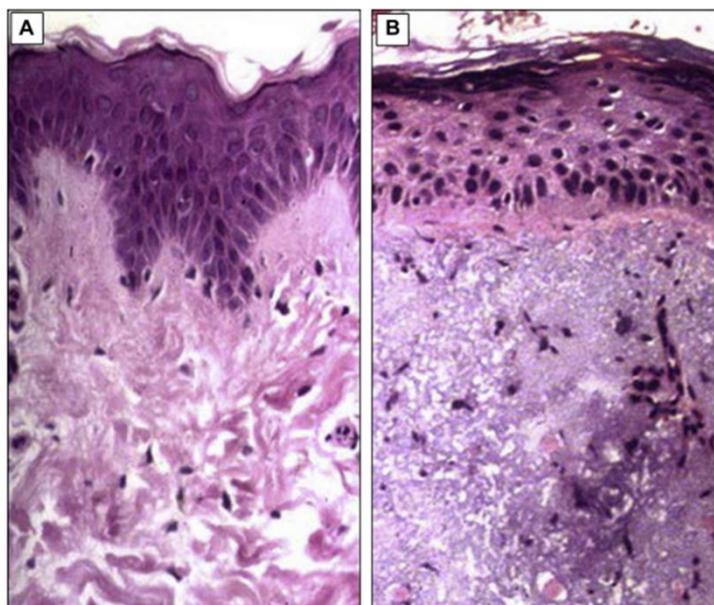


Figura 2: Comparación histológica de piel normal y envejecida. Se puede apreciar la disminución de proliferación de queratinocitos basales y el aplanamiento de la unión dermo-epidérmica. (21)

En la **dermis** los cambios más importantes durante el envejecimiento afectan a la matriz extracelular (MEC). La dermis adelgaza y disminuye el número de fibroblastos perdiendo su capacidad funcional. La producción de colágeno disminuye, por lo que la dermis pierde turgencia, debido también en parte a una reducción de glicosoaminoglicanos, especialmente ácido hialurónico y dermatán sulfato (1). Esta reducción de las fibras de colágeno y elastina es la causa de una pérdida general de producción de MEC, ligada a una reducción en el número de fibroblastos dérmicos que son los que en condiciones fisiológicas aseguran la renovación de la MEC. Así, el colágeno se vuelve más rígido, bajo el efecto de la reacción de glicación, proceso que también reduce las propiedades elásticas de la elastina. El análisis del colágeno tipo I glicosilado, por microscopía electrónica, muestra un engrosamiento y un diámetro irregular de las fibras de colágeno, lo que lleva a una desorganización de la red fibrilar (8). Las alteraciones de la organización y estructura del colágeno tipo I, la proteína estructural fundamental de la piel es un sello indudable de piel envejecida. Esta fragmentación de la matriz extracelular colágena dérmica conlleva la disminución de la resistencia de la piel, favoreciendo la aparición de arrugas y creando un microambiente que facilita la progresión tumoral (14). A través del análisis de imágenes de secciones de piel, se ha observado que el volumen de colágeno ocupa el 69% del espacio en la dermis papilar, disminuyendo al 46% en edades avanzadas. La densidad de colágeno también disminuye del 81% en pieles jóvenes al 58% en pieles envejecidas en la dermis reticular. Además, la red de la dermis en la piel joven es relativamente uniforme y organizada, mientras que la red de colágeno en pacientes con edades avanzadas contiene fibrillas agrupadas y fragmentadas que se acumulan con la edad. (Figura 3) (13)

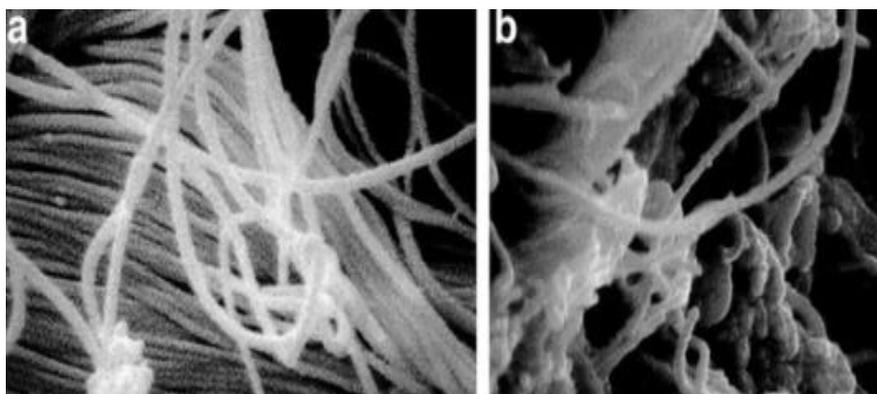


Figura 3. Imágenes de microscopía electrónica de fibras de colágeno en piel. A: colágeno en piel joven. B: colágeno en piel envejecida (13)

Foto envejecimiento.

A diferencia de otros órganos, la piel está en contacto directo con el medio ambiente lo que conlleva un daño agravado. El principal factor ambiental que provoca daño en la piel es la radiación ultravioleta (UV) del sol. Este proceso degenerativo causado por el sol, denominado foto envejecimiento, es un proceso acumulativo tal y como lo es el envejecimiento cronológico. Sin embargo, a diferencia del envejecimiento natural, el foto envejecimiento no depende solo del paso del tiempo sino del grado de exposición de la piel al daño, afectando más a aquellos individuos con pieles de color más claro y siendo más evidente en áreas frecuentemente expuestas al sol como cara, cuello, antebrazos o dorso de las manos. Durante la última década ha habido múltiples estudios que se han esforzado en intentar comprender los mecanismos de estos procesos y parecen haber revelado que el envejecimiento cronológico y el foto envejecimiento comparten mecanismos muy similares (9).

La radiación ultravioleta activa las citoquinas de la superficie celular, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), la interleuquina 1 (IL1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta activación de receptores requiere la estimulación directa de factores con actividad tirosina quinasa. El principal mecanismo por el cual la radiación UV inicia una respuesta molecular en la piel humana es por la generación de especies radicales de oxígeno (ROS), entre las que se incluyen el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el oxígeno libre. Numerosos estudios han demostrado que la radiación UV estimula la producción de peróxido de hidrógeno que induce varias vías de señalización. En la piel humana, los niveles de peróxido se elevan dentro de los primeros 15 minutos tras la exposición solar y continúan hasta 60 minutos después, diferenciándose del resto de radicales de oxígeno que solo tienen capacidad de actuación durante la duración de la exposición de la radiación. Además, los queratinocitos, tras la exposición a radiación UV aumentan su producción de NADPH oxidasa que genera también peróxido de hidrógeno (9). En ausencia de radiación UV, los receptores de tirosina quinasa y sus vías de señalización en las células de la piel se mantienen en un estado de baja activación gracias a la actividad de la proteína tirosina fosfatasa que defosforila estos receptores, permitiendo la síntesis normal de colágeno y una baja producción de metaloproteinasas de la matriz (MMP) (14). Sin embargo, la absorción de la energía de la radiación UV por parte de las células de la piel, en presencia de oxígeno molecular, genera radicales de oxígeno que reaccionan con la cisteína las proteínas tirosina fosfatasas inhibiéndolas. Esta inhibición conlleva un aumento en la fosforilación de las enzimas tirosina quinasa. Esto desencadena cascadas de señalización que incluyen la fosforilación de MAP quinasas y la transcripción del factor AP-1, el cual actúa en la homeostasis del colágeno estimulando la transcripción de enzimas que degradan el colágeno,

incluidas MMP-1, 3 y 9, y la reducción de la producción de procolágenos (precursores solubles de los colágenos) al inhibir la transcripción de genes que codifican los procolágenos I y III (14). Diversos estudios han demostrado que además en personas fumadoras, las MMP-1 se expresan un 70% más, generando un mayor desarrollo de alteraciones de la piel como dificultad de la curación de heridas, exacerbaciones de psoriasis y envejecimiento prematuro de la piel (12,16) (Figura 4).

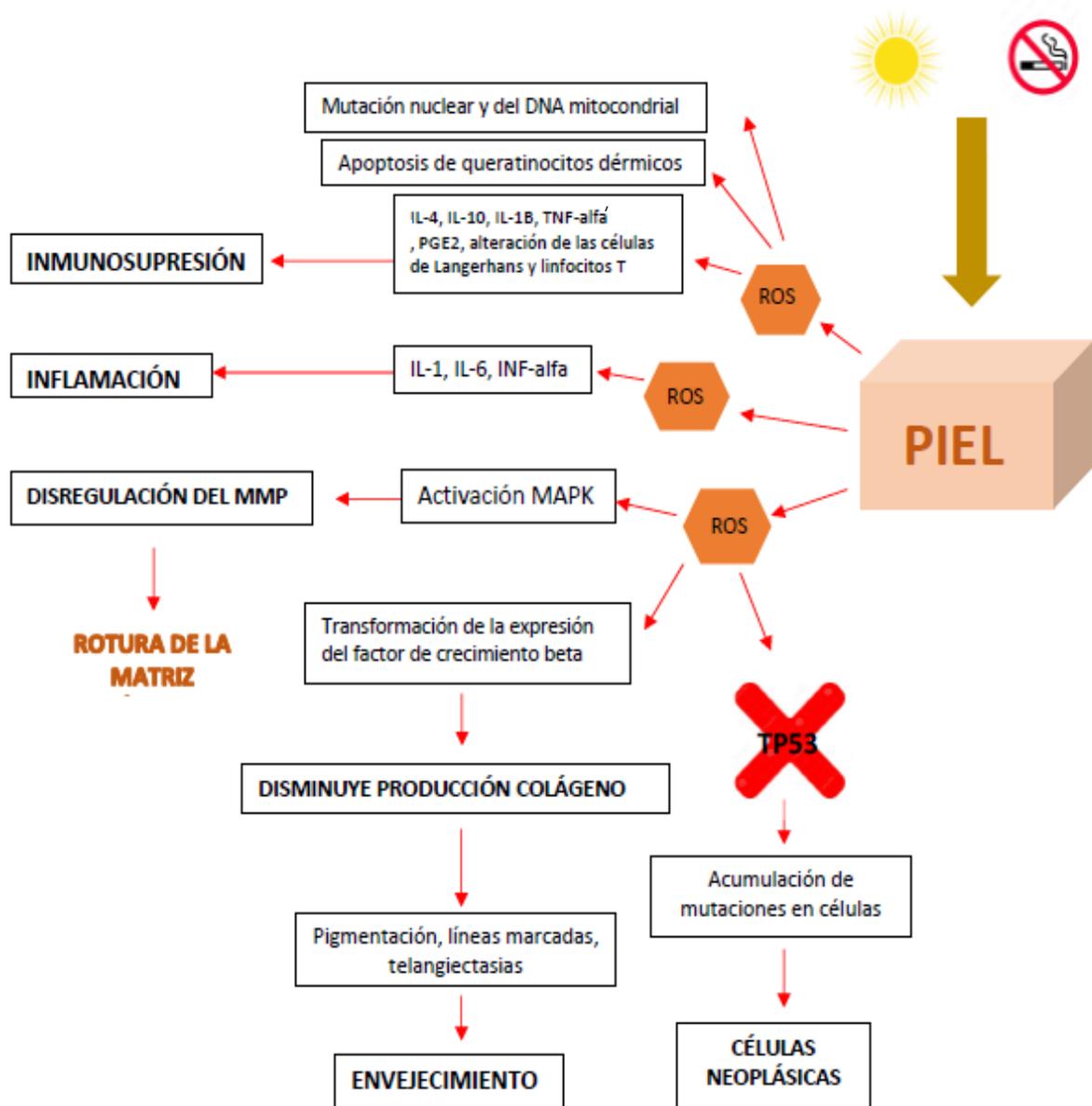


Figura 4: Procesos del daño por radiación ultravioleta y el tabaco. Se produce un daño en el DNA por la acumulación de mutaciones. Además, puede haber una acumulación de ROS, que activa citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento como IL-1, factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF), lo que a su vez provoca inflamación, expresión de interleuquinas e inmunosupresión. (16)

En la piel sana y sin daños, la distribución de las fibras elásticas es uniforme en toda la dermis, siendo la acumulación de fibras elásticas en la dermis papilar un signo distintivo de la piel foto envejecida. Se especula que los componentes de la red de fibras elásticas, como las microfibrillas ricas en fibrilina, pueden desempeñar un papel en la absorción de los efectos dañinos de la radiación ultravioleta (10). Además, en la piel intrínsecamente envejecida, el colágeno se vuelve más escaso y menos soluble, pero en la piel dañada por la radiación UV el colágeno se vuelve más espeso y soluble con elastina depositada en la dermis papilar contribuyendo a que la piel sea mecánicamente más frágil (10). Estas fibras de colágeno permanecen intactas en proximidad con los fibroblastos en la piel protegida del sol, así como en la piel joven, mientras que en la piel dañada por el sol o por el envejecimiento fisiológico, estas fibras son fragmentadas y reemplazadas por un material amorfo alrededor de los fibroblastos (9) (Figura 5).

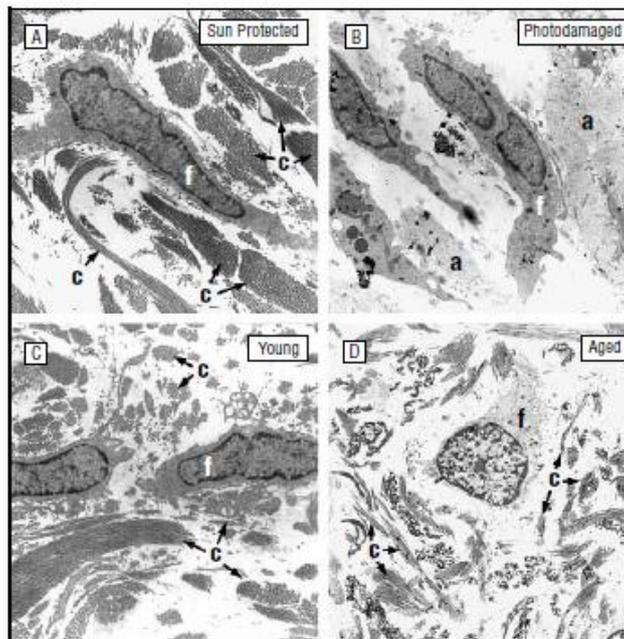


Figura 5. Microscopia electrónica de dermis de piel humana protegidas frente al sol (A), foto dañadas (B), jóvenes (C) y envejecidas (D). Nota: f: fibroblastos. Cc: colágeno. a: material amorfo. (9)

El efecto de la radiación UV está también directamente relacionado con el envejecimiento en el sistema pigmentario de la piel. La melanina es el pigmento natural que aporta color a la piel y al pelo. Es producida por los melanocitos presentes en la capa basal de la epidermis y en el bulbo de los folículos pilosos. Los pigmentos de melanina son fotoprotectores

y su producción se induce durante la exposición a la radiación UV. En la epidermis de adultos jóvenes, los melanocitos se distribuyen de manera relativamente uniforme con una densidad de aproximadamente 1500/mm². El envejecimiento se asocia con una reducción del 10% al 20% de los melanocitos productores de melanina por década. Como resultado, la pigmentación de la piel y el bronceado reactivo después de la exposición a la radiación UV se reducen con la edad adquiriendo una pigmentación irregular y moteada y pueden aparecer queratosis actínicas, seboreicas o efélides (14).

Cicatrización de la piel.

El proceso de cicatrización fisiológica tiene lugar en tres fases: una fase de inflamación con producción de citoquinas que activan la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos; la proliferación de fibroblastos con migración al sitio lesionado; y por último una fase de remodelación de la MEC. Durante la fase de proliferación, se forma un tejido de granulación, con producción de MEC, lo que provoca el inicio de la contracción (8). Sin embargo, la capacidad de regeneración y reparación de la piel envejecida ante una herida disminuye significativamente debido a los efectos biológicos y biomecánicos del envejecimiento. La piel envejecida provoca una respuesta inflamatoria retardada y prolongada, además de inhibir la diferenciación y migración de fibroblastos. Las irregularidades en la alineación y el depósito de colágeno, junto con el contenido alterado de glucosaminoglicanos, pueden dificultar aún más la migración de las células al sitio de la herida. El aumento de la senescencia celular y la elevada actividad de MMP pueden prolongar la inflamación, inhibir la proliferación y conducir a una respuesta fibrótica disminuida, lo que hace que las heridas envejecidas sean mecánicamente más débiles después del cierre. Estos factores provocan retrasos en las diferentes fases de curación, tasas más lentas de cierre y un mayor riesgo de cronicidad de la herida (13).

Recientemente, el análisis transcriptómico de célula única ha definido cuatro subpoblaciones principales de fibroblastos, con diferentes ubicaciones espaciales y caracterizaciones funcionales, incluida la capacidad de reparación de tejidos. Se hace una distinción entre fibroblastos secretores-reticulares, fibroblastos secretores-papilares, fibroblastos proinflamatorios y fibroblastos mesenquimales mostrando una especialización funcional de los fibroblastos dérmicos humanos. Esta especialización parece disminuir con la edad, al igual que la capacidad de estas células para interactuar con otras células de la piel, incluidos los queratinocitos basales, mostrando que la pérdida parcial de la identidad celular es un cambio importante relacionado con la edad. Estas observaciones pueden tener implicaciones

importantes para tratar el envejecimiento de la dermis, en particular, la alteración de la cicatrización, actuando sobre fenotipos fibroblásticos asociados con este mecanismo (8).

Inmunosenescencia celular.

El envejecimiento del cuerpo se caracteriza por una disminución de la respuesta del sistema inmunológico. Esta alteración progresiva, denominada inmunosenescencia, se asocia a un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias. La inmunosenescencia se caracteriza por una alteración de la respuesta inmune innata, particularmente de la capacidad de defensa, especialmente frente a bacterias, promoviendo un aumento de la incidencia de infecciones bacterianas o virales, pero también un aumento de ciertas patologías autoinmunes o cánceres, con una inmunidad adaptativa que también se ve afectada con la edad disminuyendo la eficacia de la respuesta inmunitaria (8). Es importante en condiciones de multimorbilidad y ante factores ambientales potencialmente deletéreos (eventos estresantes, infecciones, etc.), aumentando el riesgo de fragilidad en los ancianos. Así, ciertas infecciones crónicas o deficiencias nutricionales contribuyen a la disminución de la respuesta inmune en los ancianos.

Las células presentadoras de antígenos incluyen macrófagos, linfocitos B, células dendríticas y células de Langerhans, siendo estas últimas las principales células presentadoras de antígenos en la epidermis. En general, el número de células presentadoras de antígenos cutáneos es similar entre sujetos jóvenes y ancianos, pero la migración a los ganglios linfáticos, la fagocitosis y la capacidad de estimular las células T se reduce en los ancianos frente a sujetos más jóvenes (14). Se ha observado un aumento en el número de linfocitos T CD4+ reguladores, que expresan FOXP3+ y una sobreexpresión del marcador inhibitorio PD-1 (muerte celular programada-1) en la superficie de los linfocitos T CD4+ en la piel de los ancianos, en comparación con sujetos jóvenes, contribuyendo así a un microambiente inmunosupresor en la piel envejecida. (8)

Papel de la disfunción mitocondrial en el foto envejecimiento de la piel.

Dentro del proceso de envejecimiento de la piel, el daño acumulativo al DNA nuclear ha tenido prioridad en investigación, pero cada vez son más los autores que describen el papel que desempeñan las mitocondrias en este proceso. Las mitocondrias son orgánulos dinámicos que se encuentran dentro del citoplasma de las células eucariotas, responsables de la producción de energía celular a través de la fosforilación oxidativa. Se considera que las mitocondrias son la fuente predominante de ROS, formadas como subproducto natural del metabolismo del oxígeno. Esta formación excesiva de ROS puede causar un daño significativo a las estructuras

biológicas a través de una variedad de mecanismos que incluyen el daño al DNA y la peroxidación de lípidos. Las múltiples copias celulares de DNA mitocondrial (mtDNA) están ubicadas espacialmente muy cerca de la producción de ROS, haciendo particularmente vulnerable el mtDNA a los efectos del estrés oxidativo, exacerbado aún más por sus mecanismos de reparación limitados y su carencia de histonas protectoras que aumentan su frecuencia de mutación aproximadamente 50 veces frente al DNA nuclear. Como la integridad del mtDNA es esencial para la función mitocondrial, la acumulación de mutaciones puede resultar en subunidades mitocondriales disfuncionales que pueden contribuir a aumentar la producción de ROS.

Si a la producción de ROS se le añade la radiación UV, el daño del mtDNA puede conducir a una disfunción mitocondrial y una mayor producción de ROS en un ciclo cerrado con aumento del daño, lo que lleva a un aumento del foto envejecimiento (Figura 6). De hecho, en los fibroblastos dérmicos primarios, el daño mitocondrial inducido por UV muestra que el mtDNA es más vulnerable al daño por radiación UV comparado con el DNA nuclear, mostrando al mtDNA como un marcador fiable y sensible del daño cutáneo inducido por la radiación ultravioleta. (15)



Figura 6. Ciclo del envejecimiento por disfunción mitocondrial. Fuente propia.

9. PATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO Y SU AFECTACIÓN HISTOLÓGICA EN LA PIEL.

Los cambios del envejecimiento con afectación en la piel afectan a todos los niveles modificando su aspecto. Estos cambios se reflejan en una epidermis más fina, cierta sequedad cutánea, poros más visibles, pequeñas queratosis actínicas, enrojecimiento y pigmentación desigual. Las arrugas, las manchas oscuras, la pérdida de elasticidad, el crecimiento de vello no deseado o la aparición de estrías se pueden observar con el envejecimiento a un nivel más macroscópico. Estos cambios y su severidad son aún más visibles en áreas foto expuestas como la cara, el cuello o las manos. La cara es una de las partes del cuerpo que se ve especialmente afectada debido los efectos de la gravedad, la exposición a la radiación ultravioleta, contaminación lumínica, redistribución de la grasa superficial y profunda, y contracciones musculares repetidas, relacionadas con las expresiones faciales. Todos estos cambios se ven exponencialmente afectados con el envejecimiento. A pesar de que existen variaciones fenotípicas en la aparición de signos de envejecimiento debido al género, edad, estilo de vida y origen étnico, estos son el resultado de la variabilidad en las causas intrínsecas y extrínsecas que forman parte del proceso del envejecimiento (17).

Entre las diversas patologías que aparecen con la edad, están los **quistes de millium** (manchas de leche o gránulos de grasa) con su localización fundamental en el área del contorno de los ojos, que son protuberancias blancas causadas por la acumulación de lípidos, células muertas y queratina que quedan atrapados en la base de un folículo piloso o una glándula sudorípara. Se observan mayoritariamente en mujeres (17). Otra patología son los trastornos de la coloración de la piel causados por trastornos que afectan a la pigmentación de los melanocitos, con o sin reacciones postinflamatorias, o mediadas por la microcirculación. Los **lentigos solares** o manchas de la edad son máculas pigmentadas irregulares de color parduzco, debidas principalmente a la exposición solar crónica. Los trastornos de la pigmentación, especialmente la formación de manchas de pigmentación en las áreas foto expuestas, se deben a la reducción en la eliminación natural de las células llenas de melanina, lo que conlleva su acumulación y a la interrupción de la migración normal de la melanina hacia capas superiores desde la capa basal. La reducción del número de melanocitos en un 6%-8% cada década, explica por qué el color de la piel es más claro con la edad, provocando hipopigmentación y una disminución de la capacidad de foto protección (17). También durante el envejecimiento aparecen las **telangiectasias** que se deben a vasos sanguíneos permanentemente dilatados

debido a su fragilidad capilar. Se observan más comúnmente en las áreas más susceptibles a las fluctuaciones de temperatura como las áreas convexas de la cara (nariz, mejillas, frente) (17).

Las lesiones de **queratosis actínica** son lesiones cutáneas precancerosas que se presentan como pápulas eritematosas, hiperqueratósicas y escamosas sobre un fondo de daño solar crónico. Son consideradas como manifestaciones iniciales de procesos patológicos que eventualmente puede progresar a carcinoma de células escamosas. Estos queratinocitos que forman parte de las lesiones muestran un mayor número de mitosis, diferenciación y orientación desorganizada y pleomorfismo nuclear en el que los núcleos están agrandados, irregulares y/o hiper cromáticos. Las queratosis actínicas se clasifican según la extensión de la displasia queratinocítica epidérmica utilizando un sistema de clasificación que los divide en 3 grupos, neoplasia intraepidérmica queratinocítica (KIN), con atipia celular focal de queratinocitos basales y suprabasales limitada al tercio inferior de la epidermis; neoplasia KIN II, que se extiende a los dos tercios inferiores de la epidermis y finalmente, KIN III, equivalente a un carcinoma escamoso in situ, que se extienden por todo el espesor de la epidermis. La radiación ultravioleta está considerada como el factor de riesgo más importante. Otros factores de riesgo incluyen piel clara con fenotipos I y II, género masculino, calvicie en los hombres, edad avanzada, latitud geográfica (proximidad al ecuador) e inmunosupresión. Cuando estas queratosis actínicas afectan a la mucosa del labio inferior, que es muy sensible a la radiación solar y al tabaco, se denomina **queilitis actínica**. (18). A diferencia de estas, las **queratosis seborreicas** son los tumores cutáneos benignos más frecuentes del ser humano puesto que forman parte del proceso de envejecimiento cutáneo. Muestran una incidencia creciente con la edad, y que alcanzan un pico a los 60 años. Las zonas de predilección de afectación son el tronco y la frente. Su etiopatogenia no se conoce por completo, pero son consideradas como un signo de envejecimiento de la piel en general y de envejecimiento extrínseco, particularmente debido a la exposición crónica a los rayos ultravioleta (UV). Algunos estudios sostienen una supuesta relación con el virus del papiloma humano (VPH). No está considerada como una lesión precancerosa y no maligniza con el tiempo (19).

Las patologías malignas también aparecen con más frecuencia en los pacientes envejecidos, en gran parte debido a la exposición solar crónica. El cáncer de piel representa la neoplasia maligna más frecuente en todo el mundo y su incidencia no muestra signos de estancamiento. La patogenia del cáncer de piel es multifactorial; siendo los rayos de luz solar el principal agente etiológico para el desarrollo de melanoma maligno, además de otros como inmunosupresión, estrés oxidativo o mutaciones genéticas tanto en genes supresores de tumores como en oncogenes (20). Dentro de estas patologías malignas de la piel, exceptuando

el melanoma, el **carcinoma basocelular** representa el 80% de los casos. Es el tumor maligno más frecuente en la especie humana. Son neoplasias derivadas de las células basales que ocurren principalmente en cabeza y cuello. Suele aparecer de novo, sin lesiones precursoras y su aspecto es el de una pápula que puede aumentar lentamente en meses o años, con bordes nacarados, telangiectasias y con una úlcera central. La formación de costras o el sangrado recurrente son síntomas comunes, así como el prurito. Puede ser difícil de distinguirla clínicamente de crecimientos de origen benigno. Su crecimiento local puede ser muy destructivo, pero las metástasis son infrecuentes. (20). El **carcinoma espinocelular** corresponde al 20% restante de la patología maligna no melanocítica siendo el segundo tumor cutáneo maligno más frecuente. Es un tumor maligno de los queratinocitos con extensa destrucción del tejido y puede dar lugar a metástasis con diseminación linfática o hematológica. Su presentación clínica puede ser muy variable en pápulas, nódulos hiperqueratósicos o lesiones eritematosas con descamación. Su localización más frecuente es la piel del cuero cabelludo, dorso de las manos, orejas y labios. Los factores de riesgo para el carcinoma basocelular y espinocelular son la exposición solar, así como fenotipos claros I y II: piel que tiende más a quemarse que a broncearse, con pelo y ojos claros. Además, se relacionan con la edad y el envejecimiento debido a defectos de reparación de DNA y con la inmunosupresión (20). Por último, el **melanoma maligno** representa el 4% de los casos de cáncer cutáneo, pero está considerado como causante del 65% de todas las muertes relacionadas con el cáncer de piel. El melanoma deriva de melanocitos epidérmicos y puede ocurrir en cualquier tejido. Sus factores de riesgo son la supresión del sistema inmune, el envejecimiento, la inducción de división celular de los melanocitos y los radicales libres que dañan el DNA debido a la radiación UV, la presencia de múltiples nevus displásicos o los antecedentes familiares de melanoma con mutaciones genéticas (gen BRAF, CDKN2 o CDK4) que determinan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. (20). A diferencia de las queratosis actínicas y los cánceres de piel no melanocíticos que se asocian a una exposición solar crónica a lo largo de los años, el melanoma se relaciona con una exposición solar intensa intermitente y con antecedentes de quemaduras solares en la infancia. La exposición artificial a rayos UV también desempeña un papel en la etiopatogenia del melanoma. (29)

10. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL ENVEJECIMIENTO Y SUS CONSECUENCIAS.

El aumento de la esperanza de vida de la población durante las últimas décadas se debe al incremento en las medidas de protección y prevención de las enfermedades, así como las mejoras que han sufrido los sistemas de salud. Unido a este aumento de la longevidad, aumenta la prevalencia de muchas enfermedades que afectan principalmente a estadios avanzados de la vida, por lo que el objetivo principal de la investigación y tratamiento del envejecimiento no debería consistir únicamente en alargar los años de vida sino en aumentar la calidad de estos. Como hemos reflejado, la radiación ultravioleta producida por el sol está considerada como uno de los principales factores que afectan al proceso de envejecimiento de la piel, siendo la foto protección un factor primordial en su prevención (16). No obstante, existen otras aproximaciones que se están estudiando para frenar los efectos del envejecimiento (Tabla 3).

Foto protección

La foto protección es una estrategia preventiva primaria clave en el foto envejecimiento. Las medidas de protección fundamentales incluyen en la combinación de ropa adecuada para cubrirnos del sol, utilización de un protector solar y evitar la exposición durante el pico de UV que tiende a ser más fuerte entre las 10 am y 4 pm en verano y en zonas de mayor altitud. Los **protectores solares** son un importante componente de la prevención primaria del foto envejecimiento. Se pueden dividir en dos grupos principales: orgánicos (o agentes químicos) que absorben la luz ultravioleta, e inorgánicos (o bloqueadores físicos) cuya función es dispersar los rayos de luz (31). Se recomienda usar los filtros que protejan contra radiación UVA y UVB con un factor de protección solar (SPF) superior a 30. Es importante recordar que el principal factor para la eficacia del protector solar es la cantidad total de protector aplicada sobre la piel y se recomienda aplicarlo de 15 a 30 minutos antes de la exposición solar y volver a aplicarlo cada 2-3 horas (24). Un metaanálisis en el que fueron revisados 21 artículos sobre foto protección concluyó que las intervenciones basadas en los efectos perjudiciales de la exposición a los rayos UV y los efectos positivos que tiene sobre la protección solar debe tener un papel fundamental en la promoción de la salud (40). Además, no es solo importante el hecho de usar la protección solar sino su modo de aplicación ya que un ensayo clínico aleatorizado mostró que el uso regular de un filtro solar de amplio espectro es eficaz para prevenir el daño del ADN inducido por la radiación UV, pero que su uso irregular e inadecuado da como resultado la formación de daño epidérmico que puede conducir a una mutación y al posterior desarrollo de cáncer. (36)

Retinoides.

Los **retinoides tópicos** son la base del tratamiento de los pacientes con fotoenvejecimiento de la piel. Su función es aumentar la proliferación de queratinocitos en la epidermis y de fibroblastos en la dermis (30). Además, inhiben la expresión de MMP previniendo la degradación de la matriz extracelular. Clínicamente reducen la aparición de las líneas finas de expresión, y mejoran el tono y elasticidad de la piel. El primer efecto en hacerse visible tras el tratamiento con tretinoína es la apariencia más suave de la piel que ocurre en los primeros días, en contraste con el borrado de arrugas que aparece aproximadamente 3 o 4 meses después. La **tretinoína o ácido trans-retinoico** es la terapia contra envejecimiento más ampliamente investigada. La tretinoína como crema emoliente al 0,05% y el tazaroteno al 0,1% son los dos únicos retinoides aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA) para esta indicación. La evidencia científica muestra que la tretinoína aumenta los niveles de colágeno en la piel humana. Se ha observado que tratando durante 4 meses con tretinoína al 0,1% se produce la casi duplicación del número de fibrillas de colágeno en la unión dermoepidérmica en pacientes tratados con terapia tópica de tretinoína en comparación con piel no tratada. Para que la tretinoína pueda prevenir la inducción de AP-1 y MMP, se requiere un tratamiento de más de 16 horas previas antes de que la piel se exponga a la radiación UV (16). El **tazaroteno**, un retinoide de segunda generación reduce la atipia celular y restaura la polaridad de los queratinocitos. Su uso ha demostrado en varios ensayos la reducción de las arrugas finas, la hiperpigmentación moteada y la elastosis. Finalmente, el **adapaleno**, fármaco aún sin aprobar por la FDA para su uso en el fotoenvejecimiento, ha demostrado en varios estudios disminuir la apariencia de arrugas y mejorar la hidratación de la piel (24). Estos tratamientos deberían usarse un mínimo de 4 meses para apreciar sus beneficios. Sin embargo, se han observado algunos efectos secundarios como la descamación, enrojecimiento o dermatitis. Están contraindicados durante el embarazo o durante la lactancia materna por su potencial efecto teratógeno. (16,21,22).

Antioxidantes.

Numerosos estudios han planteado la hipótesis de que los antioxidantes eliminan los radicales libres producidos por la radiación UV y que, por lo tanto, protegen del daño celular. Entre estos antioxidantes destacan las vitaminas C, E y D, la coenzima Q, el ácido lipoico o los carotenoides. Las **vitaminas E y D** protegen del daño causado por ROS. La vitamina E específicamente, al igual que los retinoides, inhibe la expresión de MMP-1, evitando así la degradación del colágeno y además posee función antiinflamatoria. La vitamina D por su parte,

tiene la capacidad de estimular la inmunidad innata (16). La **vitamina C** tiene un papel regulador en la síntesis de colágeno de la piel y previene el eritema después de la exposición a rayos UV. Existen estudios que usando una dosis del 5% al 17% durante 12 semanas que reducen significativamente el envejecimiento y producen una mejora de la textura facial y de la apariencia de las arrugas (32,33). El inconveniente principal del uso de la vitamina C es su corta vida media que hace necesaria su administración con otros antioxidantes para facilitar su absorción (24). Además, se ha demostrado que la combinación de vitamina C y E reduce la aparición de las quemaduras solares y el daño inducido por la radiación solar de manera más significativa que el uso de estas por separado (26). Un ensayo clínico demostró que el uso de estos antioxidantes sumados a una correcta foto protección impulsa el efecto de ambas estrategias (38). El **ácido lipoico**, gracias a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, regula los factores de transcripción que participan en vías de inflamación mientras la **coenzima Q10 (CoQ10)**, también conocida como idebenona, es un componente esencial del metabolismo de las mitocondrias con funciones antioxidantes. Se ha demostrado en un estudio comparativo con vitamina E, C y ácido lipoico, que tiene mayor capacidad de foto protección y prevención de oxidación. Puede reducir las líneas finas y aumentar la hidratación de la piel (34), reduciendo las MMP inducidas por la radiación en los fibroblastos dérmicos humanos (25,26). Los **carotenoides** son pigmentos naturales que se encuentran en frutas y verduras, proporcionando una coloración roja, naranja y amarilla, y tienen un papel importante en la foto protección, ya que eliminan los radicales libres de oxígeno. La suplementación oral con carotenoides puede contribuir a la protección basal de la piel contra la radiación UV y brinda protección contra las quemaduras solares (25). Se ha demostrado en numerosos estudios la capacidad de los carotenos de mejorar el eritema inducido por la radiación UV en humanos. (26). Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado realizado sobre 903 adultos comparando la eficacia de los betacarotenos con la foto protección diaria, demostró que en este último grupo el envejecimiento de la piel fue un 24% menor que el grupo de protección solar intermitente o uso de betacarotenos (probabilidad relativa 0,76 con un IC al 95% de 0,59-0,98) (37).

Péptidos bioactivos.

Los péptidos derivados del **colágeno** han sido utilizados en formulaciones farmacéuticas por sus propiedades de antienvjecimiento y reafirmantes. Un estudio doble ciego realizado con 2,5g de péptidos de colágeno durante 8 semanas redujo de forma estadísticamente significativa el volumen de arrugas en los ojos en comparación con el grupo placebo (26).

Minerales.

Algunos elementos minerales como el **zinc, cobre o selenio** han demostrado prevención del envejecimiento de la piel (16). El zinc posee capacidad para absorber la radiación y actúa en la síntesis de proteínas de la matriz extracelular. Además, los fibroblastos dérmicos tratados con zinc son más resistentes a la radiación UV que los fibroblastos cultivados en un medio normal (25). Por su parte, el selenio protege frente al estrés oxidativo mientras el cobre actúa como antioxidante y estimula la síntesis de colágeno y melanina en la piel. (16)

Toxina botulínica A

La **toxina botulínica** es un neuromodulador inyectable usado para reducir las líneas finas y las arrugas. Esta toxina deriva de las neurotoxinas producidas por el *Clostridium botulinum*, agente responsable del botulismo. Su función se fundamenta en paralizar el músculo esquelético mejorando así las arrugas causadas por la contracción de los músculos faciales debido a que destruye irreversiblemente la proteína SNAP-25 del complejo SNARE, lo que impide la libre liberación de acetilcolina (28). Su duración de acción son 3-4 meses. Actualmente la toxina botulínica tipo A esta aprobada por la FDA para aplicaciones cosméticas. Algunas de sus contraindicaciones de administración son la infección en el lugar de inyección o enfermedades como la miastenia gravis que puede empeorar su clínica. Sus efectos secundarios son generalmente leves como pequeños hematomas o hinchazón u otros más graves como ptosis palpebral (21). Argireline[®], nombre comercial del acetyl hexapeptide-8, inhibe también el complejo SNARE, pero a diferencia de la toxina botulínica, no inhibe de manera irreversible al complejo SNAP-25, sino que solo lo desestabiliza ligeramente quedando así la contracción muscular atenuada, lo que reduce las arrugas. Argireline se administra vía tópica, evitando así los pinchazos. Se ha considerado su uso como tratamiento preventivo inter-inyección de toxina botulínica (28). Una revisión de ensayos clínicos aleatorizados demostró que, en comparación con el placebo, la toxina botulínica tuvo una mayor tasa de éxito en la reducción del envejecimiento cutáneo en 4 semanas con un RR de 21,10 y un IC al 95%: 11,31 a 39,34. Este efecto fue observado tanto por el médico como por los pacientes.

Ácido hialurónico.

Los rellenos de tejidos blandos con sustancias como el ácido hialurónico tienen utilidad para el rejuvenecimiento facial y para compensar la pérdida de volumen del tejido que se asocia a la edad. El ácido hialurónico (HA) es un polisacárido tipo glucosaminoglicano no sulfatado cuyo papel es esencial en el proceso de reepitelización, control de la proliferación y migración de los queratinocitos desde la capa basal epidérmica. Su propiedad principal es retener gran cantidad

de agua y adoptar una conformación extendida en disolución de ahí que su función principal sea la hidratación de la epidermis. Además, estimula la producción de colágeno multiplicando así su efecto rejuvenecedor. Su concentración en el cuerpo puede durar de 6 meses a 2 años y ofrece la ventaja de reversibilidad si el resultado obtenido no es el deseado. Los potenciales efectos secundarios leves son hematomas o enrojecimiento u otros más graves como complicaciones asociadas a la vascularización por necrosis (21, 23, 28). Un ensayo clínico cruzado evaluó la eficacia combinada de la toxina botulínica A y el ácido hialurónico para valorar los inconvenientes o ventajas de su administración conjunta. El 95% de los sujetos mostraron al menos alguna mejora con el tratamiento. La combinación de ambos produjo una sinergia de los efectos clínicos y la duración del efecto fue independiente del orden de administración. (39)

Láser

La terapia de rejuvenecimiento con láser es una tecnología desarrollada para atacar los signos del foto envejecimiento cutáneo. Los láseres ablativos mejoran la despigmentación y laxitud de la piel induciendo la remodelación del colágeno dérmico. Los primeros tratamientos que salieron al mercado se basaban en láser de CO₂, pero actualmente se usan láseres de luz pulsada intensa (IPL) o infrarrojos (21).

Plasma rico en plaquetas.

El plasma rico en plaquetas (PRP) ha sido ampliamente utilizado como tratamiento en la regeneración y remodelación tisular. Es una buena fuente de obtención de células con una buena disponibilidad y una biocompatibilidad cercana al 100%, con mínima posibilidad de rechazo. Sus funciones principales son restaurar y reparar los tejidos conservando la fisiología de la estructura tisular. Numerosas investigaciones en relación con el envejecimiento cutáneo han demostrado que la terapia con PRP produce un aumento significativo del número de fibroblastos junto con un aumento del espesor de la dermis, especialmente la papilar tras un tratamiento durante 6 meses (27).

Otros.

Existen otros productos de belleza innovadores que generalmente son probióticos como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* o *Vitreoscilla*, que promueven el crecimiento de microorganismos y refuerzan la regulación del equilibrio de la microbiota, liberando señales beneficiosas para la regeneración de la piel envejecida, apoyando a la función de barrera de la piel (17). Los glicoles como **glicerol, propilenglicol y butilenglicol** actúan como plastificantes de la queratina y promueven la flexibilidad e hidratación de la piel (17). Las **isoflavonas** de la soja

han demostrado inhibir la actividad tirosina quinasa del receptor EGF inducida por la radiación UV, por lo que bloquean la activación de las enzimas de degradación de la matriz. Además, el té y sus ingredientes, los polifenoles, inhiben las metaloproteinasas. Un ensayo de 40 mujeres demostró que el té verde tomado dos veces por día junto con una crema tópica del mismo al 10% produce un aumento de elasticidad en la piel (35).

Foto protección	Medida fundamental para la promoción de la salud. Previene el daño epidérmico de la radiación UV.
Retinoides	Aumentan la proliferación de queratinocitos en la epidermis y de fibroblastos en la dermis. Inhiben la expresión de MMP previniendo la degradación de la matriz extracelular.
Antioxidantes	Eliminan los radicales libres provocados por la radiación UV. <ul style="list-style-type: none"> • Vitamina E: inhibe la expresión de MMP. • Vitamina D: estimula la inmunidad innata. • Vitamina C: papel regulador en la síntesis de colágeno. • Ácido lipoico: antioxidantes y antiinflamatorio. • Coenzima Q10: actúa en metabolismo de las mitocondrias. • Carotenoides: eliminan radicales libres de oxígeno.
Péptidos bioactivos	Propiedades antienvjecimiento y reafirmantes.
Minerales	<ul style="list-style-type: none"> • Zinc: absorbe la radiación y actúa en la síntesis de proteínas de la matriz extracelular. • Selenio: protege frente al estrés oxidativo. • Cobre: estimula la síntesis de colágeno y melanina en la piel.
Toxina botulínica	Paraliza el músculo esquelético.
Ácido hialurónico	Hidrata la epidermis y promueve la formación de colágeno.
Láser	Mejora la despigmentación y laxitud de la piel.
Plasma rico en plaquetas	Aumento significativo del número de fibroblastos junto con un aumento del espesor de la dermis.
Otros: probióticos, glicerol, isoflavonas	<ul style="list-style-type: none"> • Probióticos: regeneración de piel envejecida. • Glicoles: plastificantes de la queratina. • Isoflavonas: bloquean enzimas de degradación de la matriz.

Tabla 3. Tratamientos con efectividad demostrada para la prevención del fotoenvejecimiento.

Fuente propia

11. CONCLUSIONES

El hecho de que el envejecimiento de la piel sea un proceso asociado intrínsecamente al paso del tiempo condiciona que haya habido un gran avance en la investigación y el desarrollo de nuevos ensayos clínicos que buscan comprender mejor los mecanismos de daño molecular que afectan a la piel, así como los tratamientos preventivos para intentar paliar sus consecuencias. Según la revisión realizada, todos los estudios coinciden en que la **foto protección** es la medida más efectiva antienvjecimiento, tanto con protectores físicos como químicos. Además de estas medidas, la mayoría de los autores concuerdan en la eficacia demostrada de otros tratamientos como los **retinoides**, aumentando la proliferación de queratinocitos y fibroblastos, los **antioxidantes** (vitamina C, coenzima Q10 o carotenos), o los **péptidos derivados del colágeno**, que han demostrado su efectividad en la mejora de la piel visible reafirmandola y mejorando su hidratación, así como la **terapia láser** que mejora la despigmentación y laxitud de la piel. También los estudios revisados demuestran la acción del **plasma rico en plaquetas** que aumenta el número de fibroblastos, los **glicoles**, que son plastificantes de la queratina o los **probióticos** que promueven el crecimiento de microorganismos que regeneran la piel envejecida. A parte de estos tratamientos con administración vía tópica, existen otros tratamientos vía inyectable como la **toxina botulínica** o **el ácido hialurónico**, ambos con eficacia demostrada en ensayos clínicos, que reducen la contracción muscular y aumentan la hidratación de la piel, respectivamente.

La aportación de esta revisión es principalmente la unificación de distintos artículos que, con distintos métodos, estudian las vías de envejecimiento cutáneo y los diferentes fármacos con posibilidad de acción.

El potencial de mercado de la cosmética para prevenir el envejecimiento cutáneo es enorme. El futuro próximo de estos tratamientos puede estar en el estudio de los genes implicados en su patogenia, o de las vías de señalización molecular, que nos indicarán el preparado más adecuado a cada tipo de piel. Nuevas investigaciones y ensayos clínicos son necesarios para poder prevenir una consecuencia inherente al paso del tiempo, como es el foto envejecimiento.

12. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage.* 2006;52(9):24- 35. PMID: 16980727.
- (2) Ross. *Histología: Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular.* Ed. Panamericana, 6ª ed., 2013;15: 488-525
- (3) Volume V. *Histología de la piel.* *Rev la Fac Med.* 2003;46(4):130–3.
- (4) Kleiser S, Nyström A. Interplay between cell-surface receptors and extracellular matrix in skin. *Biomolecules.* 2020;10(81). Kleiser S, Nyström A. Interplay between cell-surface receptors and extracellular matrix in skin. *Biomolecules.* 2020;10(8):1–39.
- (5) Dengjel J, Bruckner-Tuderman L, Nyström A. Skin proteomics–analysis of the extracellular matrix in health and disease. *Expert Rev Proteomics.* 2020;17(5)377–391
- (6) Torrades S. La investigación con células madre. *Offarm: farmacia y sociedad* 2003;22: 90-94.
- (7) Pedro Lobos B, Gonzalo Eguiguren L. Piel en el siglo XXI. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2011;22(6):713–21.
- (7) Amel JE, Rafika S, Selma BA, Monia K. Le vieillissement cutane. *Tunisie Medicale.* 2001;79(1):1–9.
- (9) Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002;138(11):1462–70.
- (8) Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol.* 2016;25(2):92–8.
- (11) Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):3–13.
- (12) Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet* 2001; 357:935-936.
- (13) Blair MJ, Jones JD, Woessner AE, Quinn KP. Skin Structure-Function Relationships and the Wound Healing Response to Intrinsic Aging. *Adv Wound Care.* 2020;9(3):127–43.
- (14) Rittié L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(1):1–14.

- (15) Naidoo K, Hanna R, Birch-Machin MA. What is the role of mitochondrial dysfunction in skin photoaging? *Exp Dermatol*. 2018;27(2):124–8.
- (16) Murina AT, Kerisit KG, Boh EE. Mechanisms of skin aging. *Cosmet Dermatology*. 2012;25(9):399–402.
- (17) Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science. Vol. 91, Subcellular Biochemistry. 2019. 249–280 p. 249-280.
- (18) Hashim PW, Chen T, Rigel D, Bhatia N, Kircik LH. Actinic Keratosis: Current Therapies and Insights Into New Treatments. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(5):161-166.
- (19) Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. *Faculty Rev*. 2019; 28;8: 152-162.
- (20) Gordon R. Skin cancer: An overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2013;29(3):160–9.
- (21) Han A, Chien AL, Kang S. Photoaging. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):291–9.
- (22) Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging: Pathogenesis, prevention, and treatment. *Clin Geriatr Med*. 2001;17(4):643–59.
- (23) Verschoore M, Nielson M. The Rationale of Anti-Aging Cosmetic Ingredients. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(6):94–7.
- (24) Poon F, Kang S, Chien AL. Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(2):65–74.
- (25) Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin Photoaging and the Role of Antioxidants in Its Prevention. *ISRN Dermatol*. 2013;1–11.
- (26) Pérez-Sánchez A, Barrajon-Catalán E, Herranz-López M, Micol V. Nutraceuticals for skin care: A comprehensive review of human clinical studies. *Nutrients*. 2018;10(4):1–22.
- (27) Pérez Sánchez Y, Quintero Larróvere M. Serial treatment with platelet rich plasma in facial rejuvenation. Hystopathological and clinical changes. *Cir Plast Ibero-Latinoamericana*. 2020;46(4):421–39.
- (28) Ruiz Martínez MA, Morales Hernández ME. Aproximación al tratamiento del envejecimiento cutáneo. *Ars Pharm*. 2015;56(4):183–91.

- (29) Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014;28(6):1005-11.
- (30) Chung JH, Kang S, Varani J, Lin J, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased extracellular-signal-regulated kinase and increased stress-activated MAP kinase activities in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):177-82.
- (31) Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: An overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64: 748–758.
- (32) Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double blind, half face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol. Surg*. 2002; 28:231–236.
- (33) Humbert PG, Haflek M, Creidi P et al. Topical ascorbic acid on photoaged skin: clinical topographical and evaluation: double-blind study vs placebo. *Exp Dermatol* 2003; 12: 237–244.
- (34) DiNardo JC, Lewis JA, Nevdecker BA, Maibach HI. Antioxidants compared in a new protocol to measure protective capacity against oxidative stress. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4(1):10-7.
- (35) Chiu AE, Chan JL, Kern DG, Kohler S, Rehmus WE, Kimball AB. Double-blinded, placebo-controlled trial of green tea extracts in the clinical and histologic appearance of photoaging skin. *Dermatol Surg*. 2005; 31:855–9.
- (36) Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):100–9
- (37) Hughes MCB, Williams GM, Baker P, Green C. Original Research Sunscreen and Prevention of Skin Aging. *Ann Intern Med*. 2013;(25):781–90.
- (38) Wu Y, Matsui MS, Chen JZS, Jin X, Shu CM, Jin GY, et al. Antioxidants add protection to a broad-spectrum sunscreen. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(2):178–87.
- (39) Cohen JL, Swift A, Solish N, Fagien S, Glaser DA. OnabotulinumtoxinA and Hyaluronic Acid in Facial Wrinkles and Folds: A Prospective, Open-Label Comparison. *Aesthet Surg J*. 2019;39(2):187-200
- (40) Williams AL, Grogan S, Clark-Carter D, Buckley E. Appearance-based interventions to reduce ultraviolet exposure and/or increase sun protection intentions and behaviours: A systematic review and meta-analyses. *Br J Health Psychol*. 2013;18(1):182–217.