



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Marcadores de la piel relacionados con el envejecimiento

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2020

Autor: Magdy Soliman Abdalla

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Enrique Barraón Catalán

Contenido

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 3 |
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| Epidermis..... | 5 |
| Dermis | 7 |
| Hipodermis | 12 |
| Radiación UV y su efecto en la piel | 12 |
| El envejecimiento de la piel..... | 15 |
| OBJETIVOS..... | 17 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 18 |
| Criterios de inclusión y exclusión | 18 |
| RESULTADOS | 20 |
| El pH cutáneo | 20 |
| La disminución de la cantidad y calidad del colágeno | 22 |
| La pérdida de ácido hialurónico | 27 |
| El Aumento de las MMP y la desorganización de las fibras elásticas | 28 |
| DISCUSIÓN..... | 29 |
| CONCLUSIONES..... | 31 |
| BIBLIOGRAFÍA | 32 |

RESUMEN

Esta revisión bibliográfica trata de los cambios fisiológicos y estéticos que sufre la piel en el proceso de envejecimiento y la búsqueda de las causas que generan dicho deterioro cutáneo, entre las cuales se pueden destacar la radiación ultravioleta, el estrés, el desorden dietético, etc. Sin embargo, cada vez se van realizando más estudios de diferentes tipos de tratamientos naturales que han demostrado tener gran utilidad a la hora de revertir dichos cambios que padece la piel. Entre los distintos tratamientos podemos destacar el uso de suplementos dietéticos hechos a base de colágeno marino o el uso de suplementos procedentes de extractos de plantas naturales.

ABSTRACT

This bibliographic review deals with the physiological and aesthetic changes that the skin undergoes in the aging process and the search for the causes that generate said skin deterioration, among which ultraviolet radiation, stress, dietary disorder, etc. However, more and more studies of different types of natural treatments are being carried out that have proven to be very useful when it comes to reversing these changes that the skin suffers. Among the different treatments we can highlight the use of dietary supplements made from marine collagen or the use of supplements from natural plant extracts.

PALABRAS CLAVE: piel, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento, radiación ultravioleta

KEY WORDS: skin, skin aging, photoaging, ultraviolet radiation

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande del cuerpo, representa una sexta parte del peso corporal total y ocupa un área de 2m² (1). Su función principal es ejercer de barrera química y física para proteger el cuerpo contra daños externos, agentes ambientales como patógenos, exposición a la radiación ultravioleta (UV), amenazas químicas, cambios de temperatura o deshidratación. La piel está compuesta por tres capas principales (Figura 1): la epidermis, la dermis e hipodermis o tejido subcutáneo (1), algunas de ellas compuestas a su vez de otras subcapas.

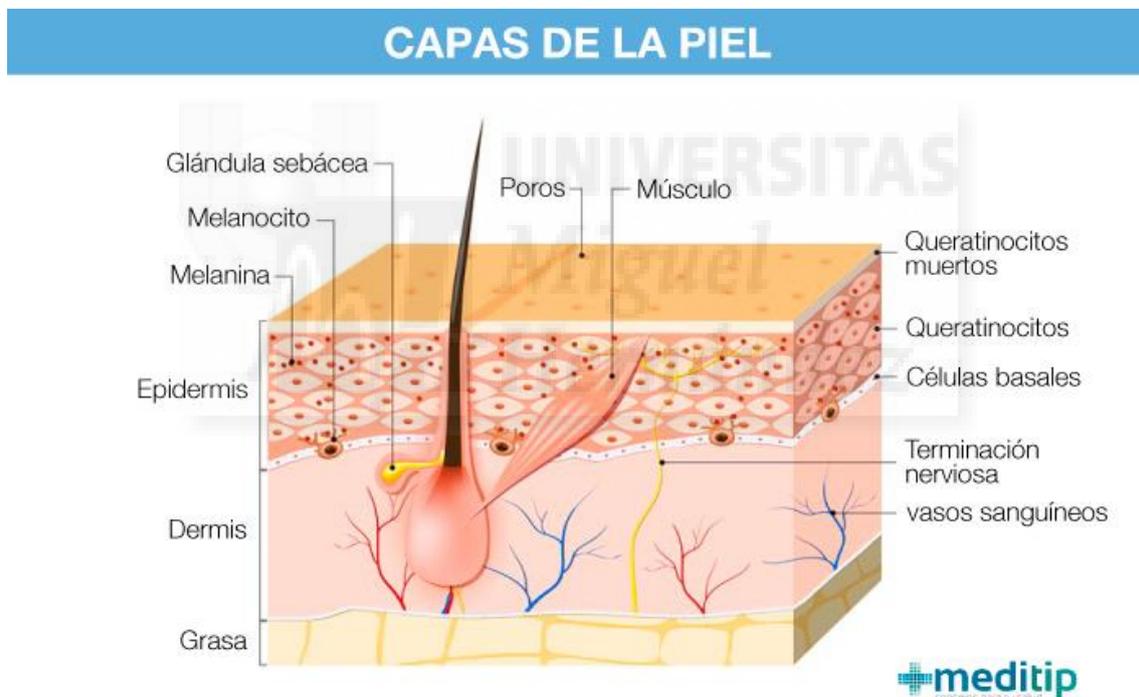


Figura 1: Capas de la piel (2)

Epidermis

La epidermis es la capa protectora más externa y sirve como punto de contacto del cuerpo con el medio ambiente (3). Está compuesta por cinco substratos diferentes: 1) estrato basal; 2) estrato espinoso; 3) estrato granuloso; 4) estrato lúcido, 5) estrato córneo (Figura 2). El estrato córneo es la capa más externa de la epidermis, que consiste en células muertas o corneocitos y tiene un espesor entre 10 μm y 30 μm . El estrato más interno es el basal, que es donde se produce la adhesión de la epidermis a la dermis. Este estrato está compuesto por queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans. En el estrato espinoso, los queratinocitos pierden su actividad proliferativa y comienzan a participar en el ensamblaje de la envoltura cornificada, sufriendo un proceso de muerte por apoptosis en el estrato granuloso (3). El estrato lúcido representa la zona de transición entre el estrato granuloso y el estrato córneo, en él los queratinocitos están agrupados y carecen de núcleo. Además, el citoplasma del estrato lúcido tiene un alto contenido de eleidina, que es una sustancia gelatinosa que posteriormente se transformará en queratina (4).

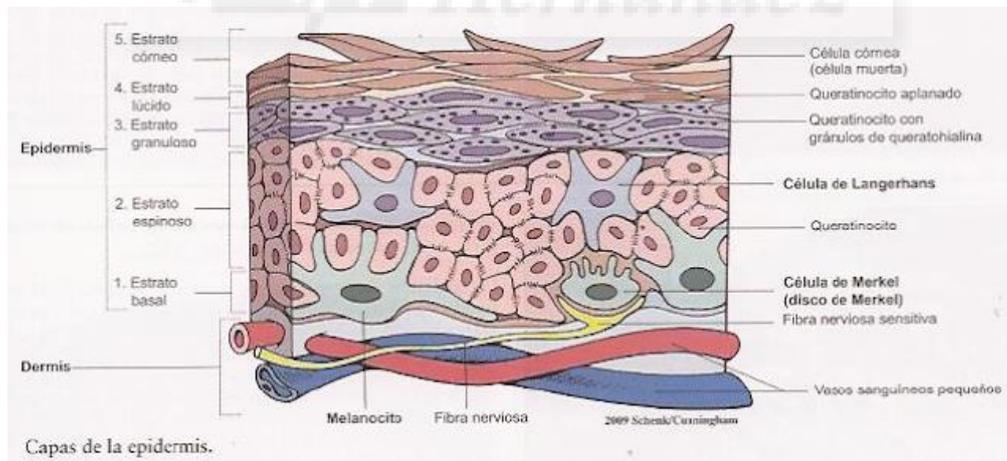


Figura 2: Detalle de los diferentes estratos de la epidermis y de las principales estructuras y tipos celulares de epidermis y dermis (5)

Las células de la epidermis son imprescindibles para la realización de sus funciones y son de tres tipos principales. En primer lugar, los queratinocitos son el tipo celular más abundante en la epidermis y producen queratina, una proteína que hace que la piel sea impermeable. En segundo lugar, encontramos los melanocitos, que producen melanina, que, aparte de ser responsable de la pigmentación de la piel, la protege de lesiones por radiación UV. La melanina es sintetizada, almacenada y transportada en unos orgánulos unidos a la membrana denominados melanosomas. La melanina, una vez sintetizada, se transfiere de los melanocitos a los queratinocitos circundantes. El contacto entre los procesos dendríticos de los melanocitos y los queratinocitos es necesario para la transferencia de melanina a los queratinocitos, determinando de esta forma el color de la piel. Por último, las células de Langerhans son células dendríticas inmunes que protegen contra sustancias externas y microorganismos (3).

Un aspecto que es muy importante destacar es el pH ácido del estrato córneo ya que es un factor clave para el correcto funcionamiento de la barrera cutánea, sirve tanto como barrera epidérmica, como para evitar la descamación o la contaminación microbiana (6).

El pH de la piel tiene unos valores levemente ácidos, entre 4-6, mientras que el interior del cuerpo tiene un pH casi neutro 6-7, esto genera un gradiente de pH entre la superficie cutánea y las capas subyacentes (7).

Existen muchos mecanismos que ayudan en el proceso de acidificación de la piel entre los que podemos destacar en primer lugar, la generación de ácidos grasos libres que formarán parte de la composición lipídica de la matriz extracelular, en segundo lugar se encuentra el proceso de degradación de filagrina (8), que es una proteína que se encuentra en el interior celular y se sintetiza durante el proceso de cornificación de la piel, y actúa agregando y compactando los filamentos intermedios de queratina (9). Por último, la secreción de cuerpos laminares, necesarios para la formación de la matriz lipídica intersticial (6).

Con el aumento de la edad, **el pH de la piel** aumenta volviéndose menos ácido. Este aumento de pH afecta a la función de barrera epidérmica, además, provoca la disminución del procesamiento de lípidos y la organización desordenada de las bicapas lipídicas. Como consecuencia de ello ocurre una rotura de la barrera epidérmica y una reducción de la actividad antimicrobiana que puede desencadenar numerosas infecciones cutáneas (6). Esto hace que el pH de la piel sea uno de los marcadores del envejecimiento cutáneo más importantes y por eso es uno de los elegidos en el presente trabajo para un estudio más detallado.

Dermis

La dermis se encuentra entre la epidermis y la hipodermis y actúa aportando soporte, fuerza y elasticidad a la piel. Además, en ella encontramos los sistemas vascular, linfático y nervioso (contiene las terminales nerviosas relacionadas con el sentido del tacto). Con la edad se produce una pérdida de integridad de los vasos linfáticos que permite que las células de melanoma salgan con facilidad del sistema linfático, favoreciendo de esta forma la metástasis del melanoma (10). La dermis también contiene poros sudoríparos y folículos pilosos. Esta capa está compuesta principalmente por proteínas complejas que forman lo que se conoce como matriz extracelular (MEC), especialmente fibras de colágeno, fibras elásticas y ácido hialurónico (11). Las proteínas de la MEC se pueden clasificar según su función en estructurales (como colágeno y elastina) o en no estructurales (como las glicoproteínas y las integrinas). También cabe destacar la presencia de factores de crecimiento y un grupo de metaloproteinasas de matriz (MMP) que son las encargadas de la degradación/renovación de las fibras de colágeno.

Las MMP se clasifican en cinco subgrupos principales: 1) Colagenasas, 2) gelatinasas, 3) estromelisininas, 4) matrilisininas y 5) MMP de tipo membrana. Su función es la degradación de las proteínas de la MEC, principalmente del colágeno. Fisiológicamente, las MMP están reguladas por los inhibidores

tisulares específicos de las MMP, los TIMP. Con el envejecimiento de la piel se produce **un aumento en el nivel de expresión y la actividad de las MMP**, sin embargo, este aumento no se ve acompañado por el aumento de los inhibidores TIMP, por lo que se produce un desequilibrio que estimula la fragmentación progresiva de las fibras de colágeno acelerando el envejecimiento cutáneo (12).

Por otro lado, la exposición continuada a la radiación ultravioleta también aumenta la expresión de las metaloproteinasas de matriz (MMP) en la piel humana. Estas son las responsables de la degradación de las proteínas de la MEC como el colágeno, la fibronectina, los proteoglicanos y la elastina como se ha mencionado anteriormente. Además, las metaloproteinasas tienen un papel fundamental en la carcinogénesis que afecta a varios procesos relacionados con la progresión tumoral como el crecimiento, la angiogénesis y la metástasis.

En cuanto a los componentes celulares de la dermis, ésta contiene abundantes células inmunes y fibroblastos (el tipo de célula más abundante en esta capa), que cooperan en la síntesis de muchos de los componentes de la MEC(13). Los vasos que proporcionan nutrientes a la piel y ayudan a regular la temperatura corporal también están presentes en la dermis (3).

Cabe destacar también que la dermis está formada por dos capas morfológicamente diferentes: por un lado, **la dermis adventicia o papilar**, compuesta por delgadas fibras de colágeno y, por otro lado, se encuentra la **dermis reticular** compuesta por fibras de colágeno más gruesas. El contenido de **ácido hialurónico (AH)** de la dermis papilar es mayor que el de la dermis reticular (11).

El colágeno dérmico representa la proteína MEC más abundante y constituye el 90% del peso de la piel, su función es aportar resistencia mecánica a la piel. La estructura del colágeno está compuesta por tres cadenas que se enrollan una al alrededor de la otra formando una triple hélice, estas agrupaciones se combinan para formar fibrillas de colágeno que son las que aportan fuerza a la piel (Figura

3) (13). Estas cadenas, denominadas alfa, contienen altos niveles de glicina, hidroxiprolina, prolina y alanina(14).

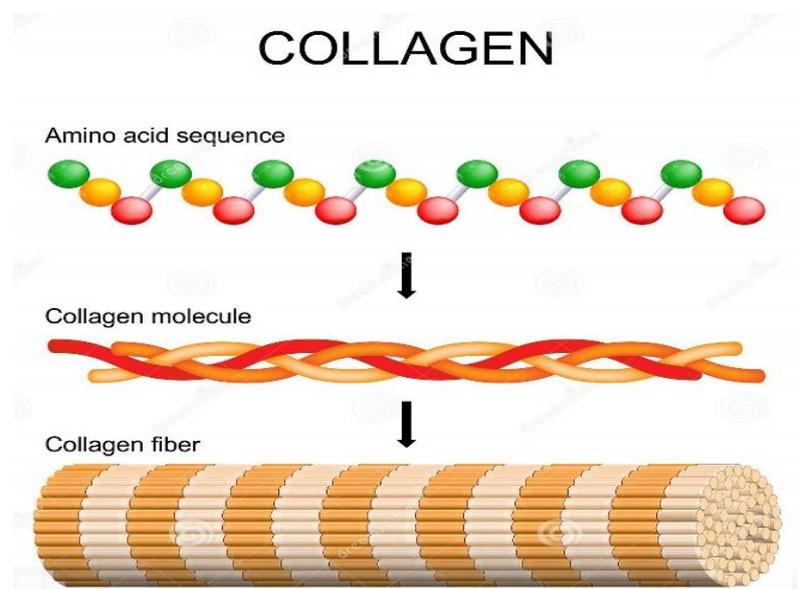


Figura 3: Estructura molecular del colágeno (15)

La **síntesis de colágeno** a través de los fibroblastos disminuye con la edad, por lo tanto, se puede considerar otro marcador de envejecimiento de gran interés. Lo que ocurre es que como consecuencia de la acción de determinados factores como la radiación solar, el tabaquismo, el abuso de alcohol o la deficiencia de nutrientes se acelera dicho proceso, haciendo que la piel se vuelva más fina y seca (13).

Como consecuencia de todo lo anterior, se produce un aumento en la degradación de colágeno y una disminución en la síntesis de este. Esto hace que las fibrillas de colágeno se fragmenten y estén más dispersas por el estrato (Figura 4). Conduciendo finalmente a cambios clínicos como la aparición de arrugas y la pérdida de elasticidad (13).

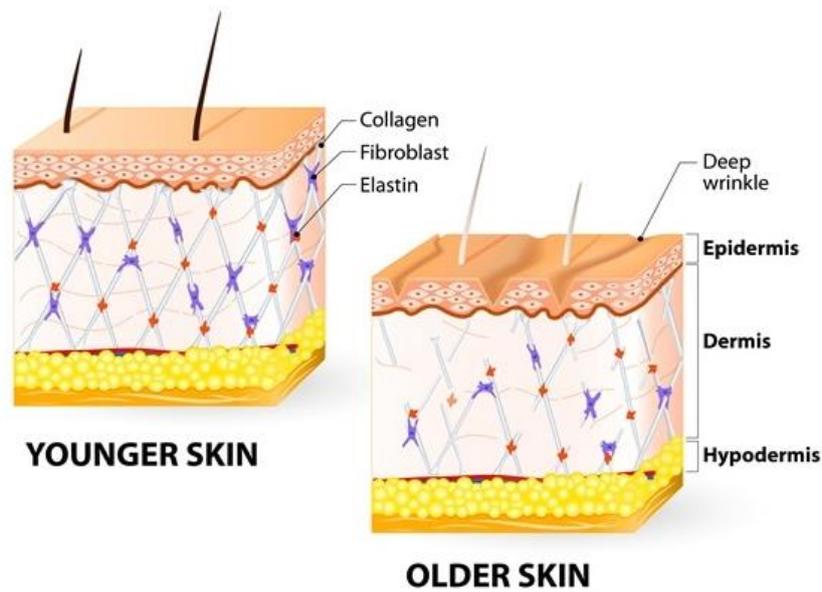


Figura 4: Comparación de las fibras de colágeno de una piel joven (izquierda) y de una piel envejecida (derecha) (16)

Otra de las moléculas de gran relevancia dentro de la MEC es el ácido hialurónico. Éste es producido principalmente por los fibroblastos y se encuentra en mayor cantidad en la dermis papilar (11). Se une a otras moléculas de la MEC, como el colágeno, aportando rigidez al tejido dérmico. Además, tiene un papel esencial en la hidratación cutánea y en la absorción de impactos. Cuando la piel está intrínsecamente envejecida, se reduce la cantidad de proteínas de unión a AH en comparación con la piel joven, mientras que el nivel de AH en sí no sufre una gran variación. Sin embargo, en pieles fotoenvejecidas el contenido de AH dérmico disminuye significativamente (12).

En el proceso de fotoenvejecimiento, que se puede definir como el envejecimiento resultante de la exposición repetida a los rayos UV solares, la piel puede experimentar pérdida de colágeno y fibras elásticas, que, junto con una reducción en la síntesis de ácido hialurónico (HA), conlleva a la pérdida de elasticidad, la formación de arrugas y sequedad en la piel (11).

La sobreexposición a la radiación UV provoca la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), cuyo exceso, si no es eliminado, conduce al proceso que se le denomina **estado de estrés oxidativo**. Como consecuencia de la aparición no controlada de los ROS, se produce un daño de las moléculas biológicas como las proteínas o el ADN, afectando a su vez a la salud cutánea. En respuesta a este proceso la piel activa enzimas desintoxicantes como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), tioredoxina reductasa (TrxRs) y el uso de otras moléculas antioxidantes como glutatión (GSH), α -tocoferol (vitamina E) y ácido ascórbico (vitamina C). Todos estos mecanismos antioxidantes del tejido cutáneo neutralizan dichos radicales antes de que puedan dañar el tejido (3). Los antioxidantes más destacables son los carotenoides, las vitaminas y algunas enzimas mencionadas anteriormente. Sin embargo, la mayoría de estas sustancias no son producidas por el propio cuerpo, sino que deben ser ingeridas en la dieta encontrándose principalmente en frutas y verduras. Esto hace que la capacidad antioxidante de cada persona dependa de su dieta y pone de manifiesto el importante papel de la misma en la salud tanto cutánea como general (14).

Dada la gran relevancia del colágeno y del resto de los componentes de la MEC, su deterioro se ha elegido como el segundo de los factores relacionados con el envejecimiento para el desarrollo del presente trabajo. Pero como este proceso es sumamente complejo, se ha decidido dividir en tres componentes que serán los que finalmente serán desarrollados en secciones posteriores: la disminución del colágeno, la pérdida de AH y el aumento de las MMP y la consiguiente desorganización de las fibras elásticas de la MEC.

Hipodermis

La hipodermis o tejido subcutáneo es la capa más profunda de la piel (1), actúa como aislante del cuerpo frente al calor y al frío, ya que está formada fundamentalmente por tejido adiposo (3).

Tiene un grosor variable que depende de la edad, la parte del cuerpo y la condición física. Además, proporciona un acolchado protector que puede llegar a constituir hasta un 30% del peso corporal y sirve como área de almacenamiento de energía (1). A pesar de su importancia, su composición y función no varía de manera significativa con el envejecimiento, dependiendo más del resto de factores mencionados en este mismo párrafo.

Radiación UV y su efecto en la piel

La exposición de la piel a la radiación UV es uno de los factores determinantes en la aparición de enfermedades de la piel como inflamación, fotoenvejecimiento, degeneración de la matriz extracelular y cáncer de piel. Esta radiación provoca mutaciones del gen p53, lo que favorece el crecimiento tumoral, produce inmunosupresión y aumenta el estrés oxidativo (1).

La radiación UV se divide en diferentes categorías (Figura 5):

- Radiación UVA

Es la radiación UV de onda más larga (320 a 400 nm), supone el 95% de la radiación solar que llega a la superficie terrestre. Ésta penetra en la epidermis llegando a la dermis y es la principal responsable del fotoenvejecimiento. Además, la radiación UVA puede excitar directamente el ADN produciendo dímeros de pirimidina y generando especies reactivas de oxígeno (1).

- Radiación UVB

Tiene una longitud de onda media (280-320 nm), representa el 5% de la radiación UV que alcanza la superficie terrestre y es absorbida casi por completo en la epidermis. La radiación UVB es absorbida directamente por el ADN, provocando

reordenamientos moleculares y formando fotoproductos específicos como el ciclobutano. Es la responsable de los daños originados por las quemaduras solares, induce a un estrés oxidativo y resulta ser la radiación más citotóxica y mutagénica (1).

- Radiación UVC

Tiene la longitud de onda más corta (200-280 nm) y es la más dañina dada su alta mutagenicidad, sin embargo su acción es casi irrelevante para la piel ya que es absorbida en la capa de ozono y no suele llegar a la superficie terrestre (1).

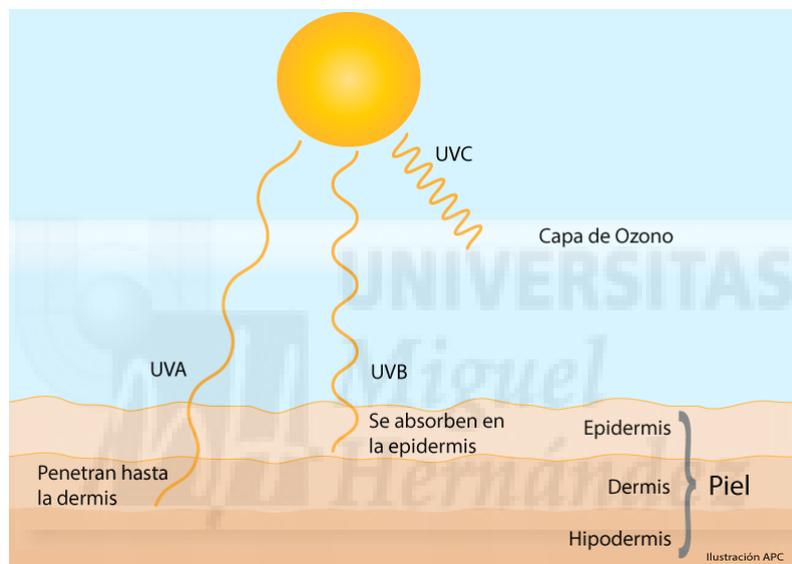


Figura 5: Tipos de radiación UV y sus niveles de penetración en la piel (17)

Existe una gran variedad de moléculas que se encuentran en las diferentes capas de la piel capaces de interactuar con la radiación solar UV, a estas sustancias se les denomina **cromóforos**. Dependiendo de la fuente de radiación, el tiempo de exposición a ella y su longitud de onda, pueden darse efectos positivos y negativos en la piel (Figura 6). Entre los efectos negativos cabe destacar que la radiación UVA es la responsable de los daños a largo plazo, como inmunosupresión y/o alergia, sensibilidad aumentada a los rayos UV por fármacos (corticoides), fotoenvejecimiento, daño del ADN, estrés oxidativo y carcinogénesis. Entre los efectos positivos cabe destacar que la radiación UV

puede ser utilizada como tratamiento en ciertos desórdenes cutáneos como la psoriasis y que aporta la energía necesaria para la síntesis de vitamina D. La mayoría de las personas son capaces de sintetizar vitamina D a través de su exposición al sol durante cortos períodos de tiempo. Sin embargo, las poblaciones africanas o afroamericanas al tener un nivel de melanina más elevado tienen más dificultad a la hora de sintetizar vitamina D, lo mismo ocurre con las poblaciones que viven en áreas poco expuestas a la radiación. Como solución a ello, se les recomienda la ingesta de vitamina D en la dieta (3). La deficiencia de vitamina D puede dar origen a retrasos en el crecimiento de los niños y acelerar o empeorar la osteoporosis y la osteopenia en adultos (3).

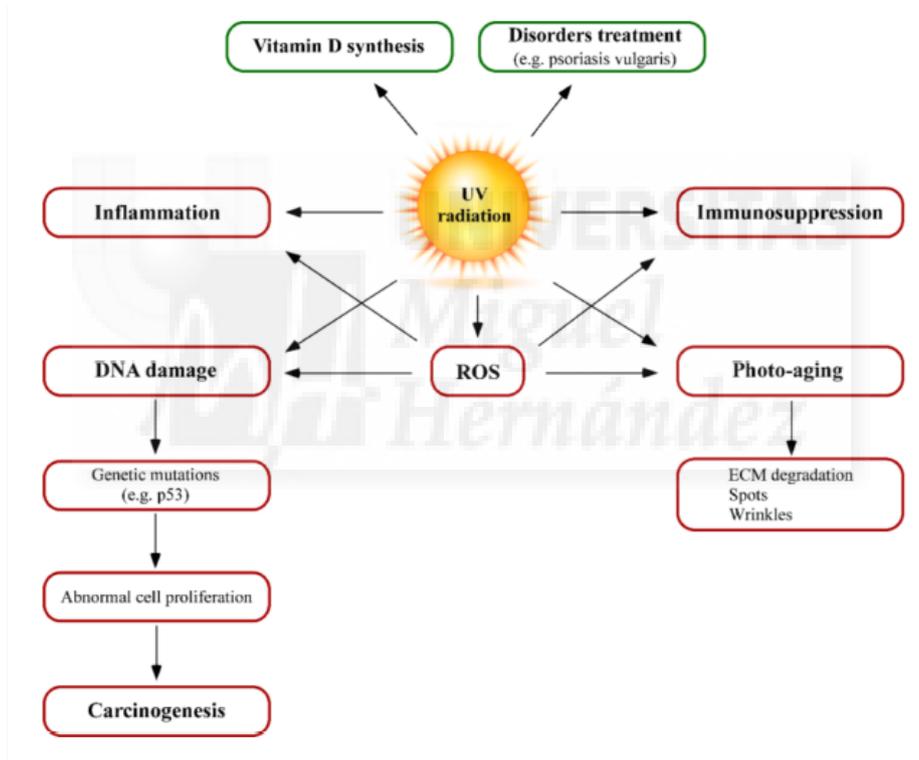


Figura 6: esquema de los efectos de la radiación UV sobre la piel: positivos (verde) y negativos (rojo)(1)

El proceso de inflamación de la piel como consecuencia de la radiación UV se caracteriza superficialmente por quemaduras solares o eritema. Esta situación puede identificarse visualmente por enrojecimiento o eritema de la piel, que se debe al aumento del flujo sanguíneo causado por la dilatación de los vasos

sanguíneos superficiales en la dermis (3). Dependiendo de la cantidad de radiación absorbida puede darse la aparición de edemas, descamación y dolor tras la exposición a la radiación, siendo la UVB más eritemogénica que la radiación UVA. Los rayos UVB desencadenan una cascada de citocinas, neuroactivas y mediadores vasoactivos en la piel, que dan lugar a respuestas inflamatorias. Si la cantidad de radiación supera un cierto umbral, los queratinocitos afectados mueren por apoptosis. Estas células se denominan “células de quemaduras solares” y son fáciles de identificar observando su núcleo picnótico, se les llama de esta forma porque el núcleo se contrae debido a la condensación de la cromatina (3).

La inmunosupresión debida a la radiación UV no afecta solo a la zona corporal que los absorbe, sino que también influye en todo el sistema inmunológico, ya que la piel incluye todos los tipos celulares que también están presentes en los órganos linfoides secundarios como el bazo, los ganglios linfáticos y las amígdalas. Las principales células afectadas por la radiación UV son las células de Langerhans y los linfocitos T. Las células de Langerhans son células dendríticas necesarias para la presentación de antígenos al sistema inmunológico ya que gracias a ellas se produce la activación de los linfocitos T. Además, se ha demostrado que los rayos UVB alteran el número de células de Langerhans, su morfología y su función inmunológica(3).

El envejecimiento de la piel

El envejecimiento de la piel es un proceso biológico complejo resultante de dos mecanismos correlacionados: el intrínseco y el extrínseco (Figura 4).

Por un lado, el envejecimiento intrínseco, es un fenómeno inevitable que depende de varios factores como el metabolismo celular, la genética y el paso del tiempo. Las manifestaciones clínicas del envejecimiento intrínseco incluyen el adelgazamiento de la piel, laxitud, arrugas y atrofia, que desencadenan la pérdida de elasticidad y una mayor fragilidad cutánea (18). Junto con estas

manifestaciones aparecen modificaciones histológicas en la piel: la epidermis se afina, en la dermis se produce una gran disminución de su espesor y se reduce tanto el número como la capacidad de biosíntesis de fibroblastos y por consiguiente disminuye el nivel de colágeno (18).

Por otro lado, tenemos el envejecimiento extrínseco que es causado por la exposición constante de la piel a sustancias dañinas como productos químicos y toxinas así como a la radiación UV y/o una dieta inadecuada (3). La mayoría de los efectos negativos documentados sobre la piel, son producidos por la radiación UV, y todos ellos son englobados bajo el término de **fotoenvejecimiento**. En la piel fotoenvejecida la producción de colágeno disminuye un 40% en comparación con la piel no expuesta, estos cambios en los precursores de colágeno desencadenan una alteración en la organización de las fibras de colágeno, esto contribuye a la pérdida de textura de la piel, de firmeza y a la aparición de rugosidades (18).

En la piel envejecida extrínsecamente, las fibras elásticas se encuentran muy desordenadas y están esparcidas por toda la dermis (elastosis), mientras que en la piel envejecida intrínsecamente, la red de fibras elásticas se fragmenta gradualmente con la edad (11). Esta degradación extrínseca de las fibras de colágeno tiene como consecuencia una gran reducción de la tensión mecánica de la piel (19).

La exposición crónica a la radiación también puede causar queratosis actínica (engrosamiento del estrato córneo), acantosis (elevación del número de células en el estrato espinoso de la epidermis) o ectasia vascular (dilatación de los vasos sanguíneos) (19).

Por lo tanto, los principales marcadores que se ven afectados en el proceso de envejecimiento, ya sea intrínseco o extrínseco, son los siguientes:

- 1. El pH cutáneo**
- 2. La disminución de la cantidad y calidad del colágeno**
- 3. La pérdida de ácido hialurónico**
- 4. El aumento de las MMP y la desorganización de las fibras elásticas**

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es revisar el estado del arte sobre los principales marcadores de envejecimiento y su abordaje terapéutico.

Este objetivo se desarrollará a través de los siguientes objetivos secundarios:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre los factores más influyentes en el envejecimiento cutáneo.
- Selección de los principales marcadores de envejecimiento.
- Revisión de los trabajos publicados que recojan ensayos clínicos abordando dichos marcadores.
- Extracción de conclusiones sobre la relevancia de los marcadores de envejecimiento elegidos y la evidencia de los estudios que los abordan.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente trabajo se ha realizado una búsqueda en las principales bases de datos biomédicas: Medline (Pubmed), The Cochane Library y Scopus. Además, se ha llevado a cabo una búsqueda manual a través referencias bibliográficas y electrónica (Google entre otros) sobre aspectos relacionados con el tema de la revisión.

A continuación, se va a explicar la metodología empleada para obtener los artículos usados para realizar esta revisión bibliográfica, como la mayoría de los artículos utilizados proceden de la base de datos Pubmed, el proceso corresponde a la búsqueda en dicha base:

En primer lugar, se introdujo el descriptor MeSH (“skin aging”), a continuación, se seleccionaron los ámbitos sobre los que se quiere obtener información del tema (“anatomy and histology”, “drug effects”, “etiology”, “genetics”), una vez seleccionados se introdujeron en el constructor de búsqueda de Pubmed obteniéndose 4440 resultados. Seguidamente se seleccionaron los filtros que serán los criterios de inclusión empleados para acotar el número de artículos que serán utilizados, obteniéndose 35 resultados. Posteriormente, para realizar una búsqueda más exhaustiva, se utilizaron las opciones avanzadas de la base de datos eligiendo por un lado la opción “Title/abstract” con el fin de obtener los artículos en los que el nombre del tema de la revisión aparezca en su título o su resumen y por otro lado la opción “MeSH major topic” con el fin de seleccionar los artículos que traten sobre el tema principal de la revisión (envejecimiento de la piel) y no simplemente de conceptos relacionados.

Criterios de inclusión y exclusión

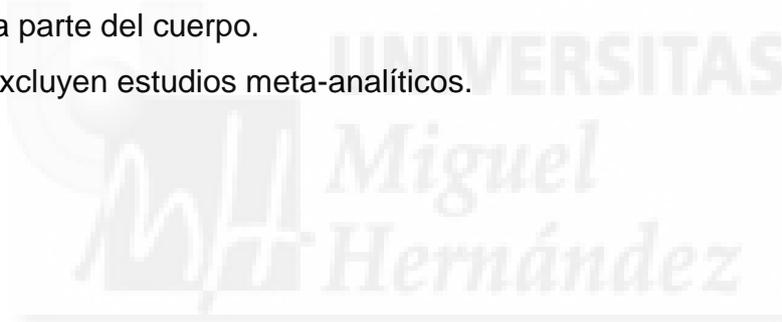
Se han incluido los artículos que cumplen los siguientes requisitos:

- Artículos **completos** de acceso **gratuito**.
- Artículos que corresponden a **ensayos clínicos y revisiones bibliográficas**.

- Artículos publicados con una antigüedad máxima de **5 años**.
- Artículos de ensayos clínicos realizados únicamente en **humanos**, tanto en hombres como en mujeres.
- La edad de las personas sobre los que se realiza el estudio debe ser **igual o superior a 45 años**.
- El idioma de los artículos debe ser en **inglés**.

Criterios de exclusión:

- Se excluyen los artículos que estudian la población de un único país o región.
- Se excluyen aquellos artículos cuyo estudio se ha realizado sobre una única parte del cuerpo.
- Se excluyen estudios meta-analíticos.



RESULTADOS

Una vez obtenidos los artículos para realizar la revisión (35 resultados) se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, eliminándose 10 artículos por no aportar resultados fiables y completos sobre el tema de la revisión y 11 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión previamente establecidos. Finalmente, esta revisión bibliográfica se basa en el análisis de los 14 artículos restantes (Figura 7), donde se explica el proceso de envejecimiento de la piel, los marcadores que se ven afectados por este proceso y el resultado de los tratamientos empleados para revertirlos.

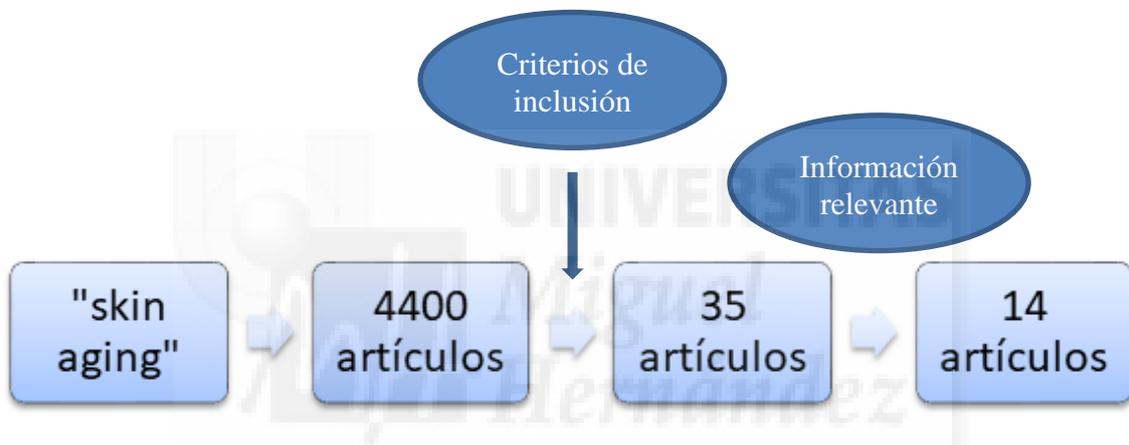


Figura 7: Diagrama de flujo de los resultados de búsqueda del presente trabajo.

A continuación, se analizan los trabajos seleccionados que incluyen ensayos clínicos donde se han estudiado posibles tratamientos para revertir los cambios producidos en los marcadores seleccionados en anteriores secciones

El pH cutáneo

Tal y como se ha visto en la introducción, el pH cutáneo va incrementándose con el tiempo. Este incremento es extremadamente importante ya que tiene consecuencias sobre el correcto funcionamiento de la barrera cutánea. Esto se debe a que la elevación del pH provoca la disminución del procesamiento de

lípidos, la alteración de la bicapa lipídica y el deterioro de la cohesión del estrato córneo

Aunque este punto es muy relevante, solo se ha encontrado un trabajo que aborde de manera específica la relación del pH con el envejecimiento. Ya que la gran mayoría de los artículos tratan el tema de la acidificación de la piel en relación con una determinada enfermedad.

Se trata de un estudio aleatorizado y doble ciego donde los sujetos, que tenían una media de edad de 64 años, fueron tratados con una emulsión w/o de pH 4 usando un sistema tampón basado en ácido glicólico. Tras 4 semanas de tratamiento se pudo observar una mejoría significativa en la hidratación de la piel. Además, se ha producido un gran aumento en la cantidad y la organización de los lípidos del estrato córneo (Figura 8), debido al alto contenido de ceramidas (6), esto se ha visto reflejado en una regeneración más rápida de la barrera cutánea.

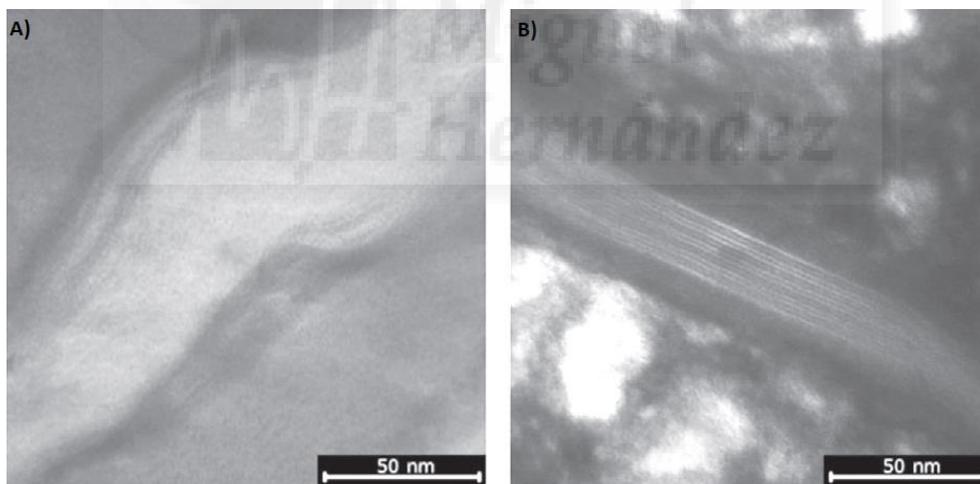


Figura 8: Imágenes de microscopía electrónica de las láminas lipídicas en el espacio intercelular: A) antes del tratamiento con la emulsión de pH 4, B) después del tratamiento (6)

La disminución de la cantidad y calidad del colágeno

Como se ha mencionado anteriormente la cantidad y calidad del colágeno se ve alterado con el envejecimiento. Se produce un aumento en la degradación de colágeno y una disminución en la síntesis de éste. Como consecuencia de ello, las fibrillas de colágeno están fragmentadas y están más dispersas por el estrato. Esto conduce a cambios clínicos como la aparición de arrugas y la pérdida de elasticidad.

Se han realizado una serie de estudios para probar la eficacia del uso de diferentes suplementos dietéticos a base de péptidos de colágeno y extractos marinos por vía oral y de antioxidantes por vía tópica. A continuación, se van a describir los resultados de los ensayos más destacados:

Tras la realización de un estudio doble ciego controlado con placebo, donde participaron 114 sujetos, a la mitad de le administró placebo y a la otra mitad se les administró 2,5 g péptido de colágeno bioactivo al día vía oral, observándose tras 8 semanas de tratamiento diario, la reducción de las arrugas y un notable aumento en la cantidad de procolágeno, elastina y fibrilina que componen la matriz extracelular cutánea (1).

En otro estudio, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, 70 sujetos fueron tratados durante 3 meses con un péptido de colágeno de bajo peso molecular. Al final del tratamiento, se obtuvo una mejoría en la hidratación y en la elasticidad (Figuras 9, 10). Además, el resultado visual en cuanto a la formación de arrugas mejoró significativamente (11).

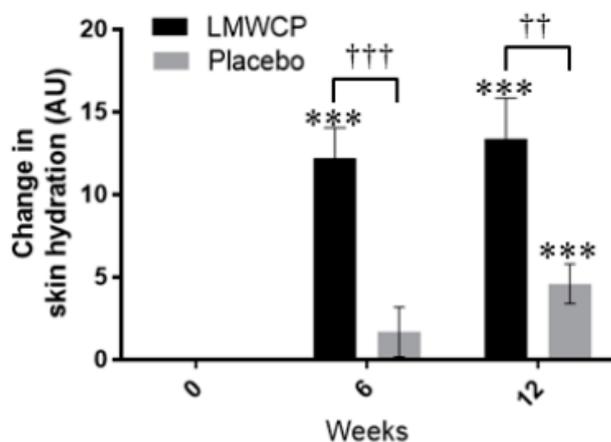


Figura 9: Cambios en la hidratación de la piel tras el tratamiento con péptidos de colágeno de bajo peso molecular (Low Molecular Weight Collagen Peptide) (11)

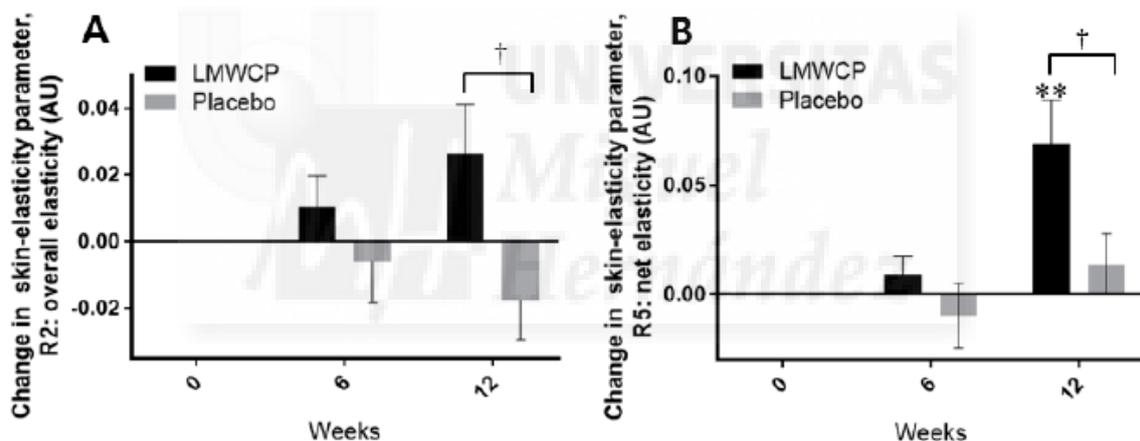


Figura 10: Cambios en la elasticidad de la piel tras el tratamiento con péptidos de colágeno de bajo peso molecular. A) cambios en la elasticidad general, B) cambios en la elasticidad neta(11)

Se realizó otro estudio, aleatorizado, ciego simple y controlado con placebo, donde participaron 72 sujetos, estos recibieron un complemento alimenticio por vía oral que contiene 1 g de un hidrolizado de colágeno obtenido de la piel de un pez de aguas profundas, el bagre sutchi (*Pangasius hypophthalmus*). Tras 12 semanas de tratamiento, se obtuvieron los siguientes resultados: un aumento en la hidratación de la piel y un aumento de la elasticidad (Figura 11). Como

consecuencia de ello la rugosidad de la piel se redujo considerablemente. Además, se produjo una mejora en la densidad de la piel gracias al aumento del grosor de la epidermis(13).

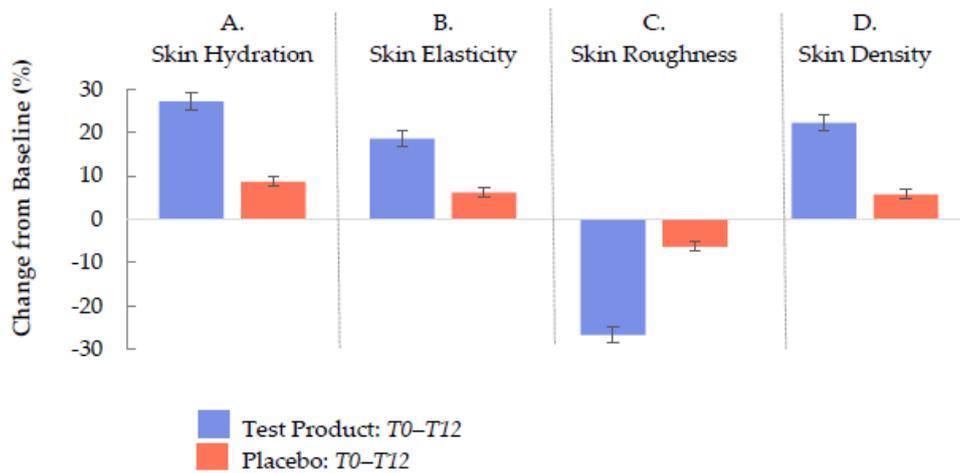


Figura 11: Porcentaje de cambio en los parámetros clínicos de la piel tras 12 semanas de tratamiento con un suplemento de colágeno (13)

En otro estudio, 41 adultos fueron tratados por vía oral durante 4 meses (2 meses de pretratamiento + 2 meses de tratamiento) con un suplemento dietético que contenía, en mayor cantidad, 580 mg de péptidos de colágeno marino derivados de la piel de pescado de aguas profundas. Además, en cantidades menores contenía: 10 mg extracto de piel de uva, 10 mg Coenzima Q10, 10 mg de luteolina que es un importante flavonoide que actúa como antioxidante, y selenio. Tras el período de duración del tratamiento, se observó en primer lugar un notable incremento del grosor de la dermis, aumentando homogéneamente la densidad de la piel (Figura 12). Por otro lado, en relación con los parámetros de elasticidad e hidratación de la piel, se obtuvo una gran mejora, con un aumento de la elasticidad, pero no de manera significativa, pero si con un incremento significativo en la producción de sebo, sin afectar a la humedad. El parámetro de edad biológica de la piel disminuye levemente pero no con significancia estadística (Figura 13) (20).

| Parameter | Pretreatment period | Dermis | |
|--------------------------|---------------------|------------------|-----------------|
| | | Before treatment | After treatment |
| Thickness, μm | 3884 \pm 30 | 3900 \pm 31 | 4133 \pm 28* |
| Acoustic density | 5.2 \pm 0.2 | 5.1 \pm 0.2 | 6.3 \pm 0.1* |

* $p < 0.05$ versus "before treatment."

Figura 12: Cambios en el grosor y la densidad de la dermis tras dos meses de tratamiento con péptidos de colágeno marino (20)

| Parameter | Pretreatment period | Before treatment | After treatment |
|---------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| Elasticity | 34.06 \pm 1.54 | 33.66 \pm 1.21 | 40.26 \pm 0.87*** |
| Moisture | 48.83 \pm 3.02 | 49.03 \pm 3.52 | 46.54 \pm 3.02 |
| Sebum | 29.89 \pm 4.16 | 29.37 \pm 4.76 | 56.86 \pm 4.04*** |
| Skin biological age | 50.11 \pm 1.91 | 49.51 \pm 1.68 | 48.09 \pm 1.74 |

*** $p < 0.0001$ versus "before treatment."

Figura 13: Cambios en los parámetros fisiológicos de la piel (elasticidad, humedad y producción de sebo) tras 2 meses de tratamiento con péptidos de colágeno marino

También se ha demostrado en tres estudios donde han participado 139 sujetos en total, la capacidad de los suplementos de carotenoides para prevenir el daño cutáneo producido por la radiación ultravioleta. Como resultado se observó que la suplementación con dosis moderadas de carotenoides antes y durante la exposición solar protege frente a las quemaduras solares ya que reduce el eritema y aumenta el número de células de Langerhans(1) .

En un estudio donde los sujetos fueron tratados con **ácido ascórbico** al 5% por vía tópica durante 6 meses, se produjo una mejora en rugosidad, la elasticidad y la laxitud de la piel. Esto se debe a que el ácido ascórbico (vitamina C) actúa como cofactor en la biosíntesis de procolágeno y elastina, además de promover la síntesis de colágeno en los fibroblastos de la piel (12). También hay que poner en valor su posible efecto antioxidante, que disminuiría parte de los efectos negativos que conlleva el estrés oxidativo y la aparición de ROS.

En otro estudio aleatorizado y doble ciego controlado con placebo, 75 sujetos fueron tratados con un complemento por vía oral en comprimidos, crema por vía tópica o de manera combinada. El complemento estaba compuesto por diferentes antioxidantes que incluían acetato de vitamina E, acetato de vitamina C y 0,2 % de carotenoides β -caroteno y licopeno en las mismas concentraciones. La duración del tratamiento fue de 8 semanas. Tras finalizar el tratamiento se observó un aumento significativamente estadístico en el espesor epidérmico con la aplicación de antioxidantes en forma de tabletas y/o cremas (Figura 14). También se produjo un aumento de la humedad del estrato córneo en los sujetos que recibieron la crema con antioxidante (Figura 14). En cuanto a los parámetros de elasticidad y la presencia de arrugas, se produjo un leve aumento de la elasticidad para ambas vías de administración (Figura 15). Sin embargo, el volumen de las arrugas se redujo significativamente solo en los sujetos que han tomado comprimidos por vía oral (figura 15) (14).

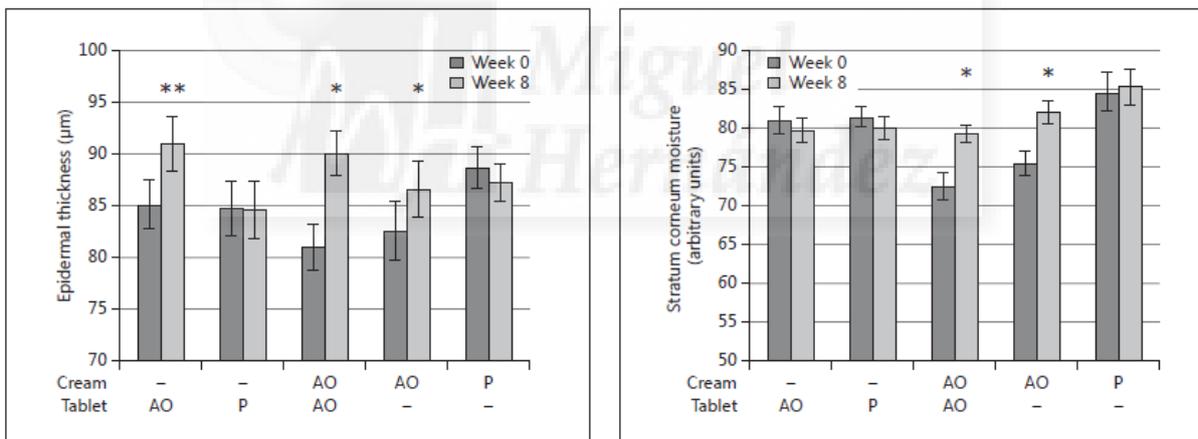


Figura 14: Cambios en el grosor epidérmico y en la humedad del estrato córneo tras 8 semanas de tratamiento. AO: Antioxidante, P: Placebo (14)

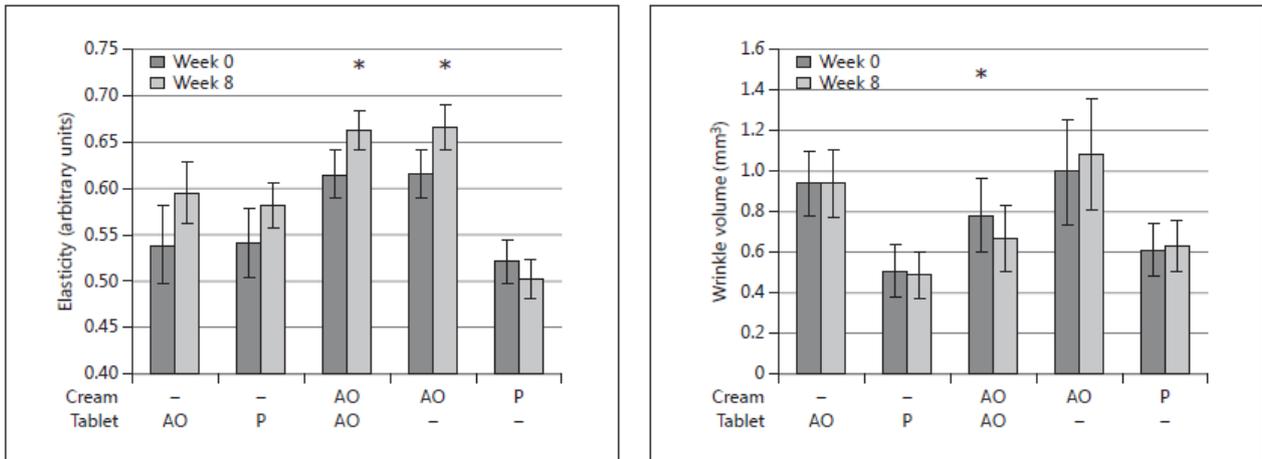


Figura 15: Cambios en la elasticidad y el volumen de las arrugas tras 8 semanas de tratamiento. AO: Antioxidante, P: Placebo (14)

La pérdida de ácido hialurónico

Como se ha visto en la introducción, el ácido hialurónico dérmico es producido principalmente por los fibroblastos. Éste se une a otras moléculas de la MEC, como el colágeno, aportando rigidez al tejido dérmico. Además, tiene un papel esencial en la hidratación cutánea y en la absorción de impactos.

Diferentes estudios abordan la cantidad de AH en el contexto de ensayos clínicos. En un estudio donde los sujetos fueron tratados con ácido glicólico al 25% por vía tópica durante 6 meses, se ha observado un aumento significativo en la producción de ácido hialurónico, lo que ha favorecido el engrosamiento de la piel (12).

En otro estudio, los sujetos fueron tratados con ácido retinoide al 0,025% por vía tópica durante 3 meses, observándose una mejor deposición del ácido hialurónico (12).

El Aumento de las MMP y la desorganización de las fibras elásticas

Como se ha comentado anteriormente, la expresión y actividad de las MMPs es un aspecto clave dentro del envejecimiento cutáneo, ya que influye de manera trascendental en la composición de la MEC y subsiguientemente en multitud de aspectos relacionados con el aspecto y salud de la piel .

En un estudio, donde los sujetos fueron tratados en primer lugar con ácido retinoide al 0,05% por vía tópica durante 6 meses, se observó una gran mejora en las arrugas finas y gruesas, la rugosidad y la laxitud de la piel. Con una concentración del 0,025% durante 3 meses, se obtuvo una mejora de las arrugas finas y ásperas, la firmeza de la piel y de la rugosidad. Esto es debido a que el ácido retinoide actúa disminuyendo el nivel de expresión y la actividad de las MMP y permite la reorganización de las fibras elásticas (12).

En otro estudio, donde los pacientes fueron tratados con ácido glicólico al 25% por vía tópica durante 6 meses, se produjo un aumento significativo en el grosor de la piel. Esto se debe a que el ácido glicólico mejora la calidad histológica de las fibras elásticas(12).

DISCUSIÓN

El proceso de envejecimiento de la piel es un tema de actualidad de gran interés y tal como se ha visto en secciones anteriores existen ciertos marcadores de mayor relevancia para el envejecimiento de la piel, que son los cuatro que han sido empleados para la búsqueda de trabajos en el apartado de resultados. Sin embargo, no todos los marcadores de envejecimiento tienen la misma cantidad de estudios realizados para experimentar con distintos tratamientos. Por ello, existe una gran variedad de resultados en los ensayos que dificulta mucho encontrar las evidencias necesarias para dar validez a los mismos. Además, no todos los estudios consiguen realizar un abordaje completo del tema.

Con respecto al marcador del aumento del pH cutáneo y su relación con el envejecimiento, sería interesante valorar la realización de más ensayos clínicos para poder estudiar de manera más concreta los posibles beneficios de la acidificación de la piel. Otra alternativa sería incluir su medición en futuros estudios al igual que se incluyen otros parámetros. Cualquiera de estas dos estrategias es necesaria ya que, durante la búsqueda de artículos para realizar esta revisión, la cantidad de artículos que realmente se centraban en la relación directa del pH cutáneo con el envejecimiento de la piel era muy reducida.

Por el contrario, en relación con el marcador de la disminución de la cantidad y calidad del colágeno, sí que existe una gran variedad de estudios que abordan dicho tema. Sin embargo, no todos ellos lo realizan de una manera completa

Algunos artículos como Bolke, et al (13) o Kim, et al (11) realizan un estudio adecuado del uso de suplementos de colágeno para revertir la falta de este a causa del envejecimiento. Además, sus estudios tienen buena evidencia debido a que tienen un tamaño muestral adecuado, la mayoría de los participantes de los ensayos han tenido una buena adherencia al tratamiento, se han respetado las dosis y la frecuencia establecidas en los métodos de los ensayos, etc. Sin embargo, otros artículos como Castiel-higounenc, et al. (21) no cumplen dichos requisitos por lo que dificulta mucho su comparación y reduce la evidencia científica de estos. Esto se debe a que por un lado no han tenido un tamaño

muestral suficiente para poder tener más variedad de resultados o que muchos de los sujetos que han participado han abandonado el tratamiento o no cumplían los criterios de inclusión.

En cuanto a los ensayos realizados empleando productos como el ácido glicólico o el ácido retinoide (12) para probar su eficacia en el control del nivel de ácido hialurónico en la piel, se necesita realizar un estudio más amplio probando otros suplementos y/u otras concentraciones para el tratamiento. Lo mismo ocurre con los estudios sobre el tratamiento al aumento de las MMP o la degradación de las fibras elásticas(12), ya que son marcadores muy importantes y requieren más énfasis en su estudio.

Existen otros productos como por ejemplo la Astaxantina(22) que han demostrado eficacia a la hora de revertir los cambios producidos en las características de la piel como la mejora de la hidratación y la reducción de la rugosidad pero, es necesario probarlo en más variedad de pacientes y con un tamaño muestral superior. Por ello no se han podido añadir resultados de dicho estudio, ya que el número de participantes del ensayo era muy reducido, lo que reduce su evidencia científica.

En definitiva, aunque la evidencia de los tratamientos que revierten los cuatro factores seleccionados es creciente, todavía es necesario mejorar el diseño de futuros ensayos con el fin de encontrar aquel que permita abordar de manera conjunta todos los aspectos a tener en cuenta y cumpla con los criterios de calidad exigibles a un ensayo realizado con humanos.

CONCLUSIONES

con respecto a los objetivos establecidos para esta revisión se han seleccionado los cuatro principales marcadores de envejecimiento: el pH cutáneo, la disminución de la cantidad y calidad del colágeno, la pérdida de ácido hialurónico, el aumento de las MMP y la desorganización de las fibras elásticas. Además, se han empleado artículos de gran interés por su elevada evidencia científica.

Sin embargo, la gran mayoría de los ensayos van destinados al estudio de la síntesis y degradación del colágeno, dejando de lado otros factores primordiales en el proceso de envejecimiento. Por lo que es necesaria la realización de más variedad de ensayos centrándose más individualmente en cada marcador o abordar varios marcadores de manera conjunta realizando un ensayo clínico con un correcto diseño experimental.



BIBLIOGRAFÍA

1. A. Pérez-Sanchez, et al. Nutraceuticals for skin care: A comprehensive review of human clinical studies. 2018;10(4):403.
2. Análisis de las tres capas de la piel: estructura y funciones [Internet]. Meditip. 2019 [citado 26 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.meditip.lat/el-cuerpo-humano/tres-capas-de-la-piel/>
3. J.P.F. D'Mello. UV exposure and skin protective effects of plant polyphenols. En: A Handbook of Environmental Toxicology. CABI; 2020. p. 457-74.
4. ATLAS DE DERMATOLOGIA [Internet]. [citado 24 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.iqb.es/dermatologia/atlas/anatomia/anatomia08.htm>
5. La piel, hablando sobre la EPIDERMIS [Internet]. La piel, hablando sobre la EPIDERMIS. [citado 21 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://healthybeautyrv.blogspot.com/2018/11/la-piel-hablando-sobre-la-epidermis.html>
6. Kilic A, Masur C, Reich H, Knie U, Dähnhardt D, Dähnhardt-Pfeiffer S, et al. Skin acidification with a water-in-oil emulsion (pH 4) restores disrupted epidermal barrier and improves structure of lipid lamellae in the elderly. J Dermatol. junio de 2019;46(6):457-65.
7. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care [Internet]. [citado 21 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-1531>
8. Filagrina. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2019 [citado 11 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Filagrina&oldid=120729773>
9. Armengot-Carbo M, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. Actas Dermo-Sifiliográficas. 1 de marzo de 2015;106(2):86-95.
10. Cambios en la piel relacionados con la edad y el sistema linfático facilitan la metástasis del melanoma [Internet]. El médico interactivo. 2018 [citado 22 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://elmedicointeractivo.com/cambios-en-la-piel-relacionados-con-la-edad-y-el-sistema-linfatico-facilitan-la-metastasis-del-melanoma/>
11. Kim D-U, Chung H-C, Choi J, Sakai Y, Lee B-Y. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Nutrients [Internet]. 26 de junio de 2018 [citado 9 de agosto de 2020];10(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073484/>

12. Shin J-W, Kwon S-H, Choi J-Y, Na J-I, Huh C-H, Choi H-R, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci* [Internet]. 29 de abril de 2019 [citado 21 de agosto de 2020];20(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540032/>
13. Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients* [Internet]. 17 de octubre de 2019 [citado 9 de agosto de 2020];11(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835901/>
14. Lademann J, Vergou T, Darvin ME, Patzelt A, Meinke MC, Voit C, et al. Influence of Topical, Systemic and Combined Application of Antioxidants on the Barrier Properties of the Human Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016;29(1):41-6.
15. Colágeno Estructura Molecular Ilustración del Vector - Ilustración de colágeno, molecular: 128770034 [Internet]. Dreamstime. [citado 21 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://es.dreamstime.com/colágeno-estructura-molecular-image128770034>
16. says AI. ¿Cuál es el dermis? [Internet]. News-Medical.net. 2016 [citado 26 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/What-is-the-Dermis-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-is-the-Dermis-(Spanish).aspx)
17. Dermasthetic. La radiación ultravioleta y sus efectos sobre la piel » Dermasthetic [Internet]. Dermasthetic. 2014 [citado 22 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://dermasthetic.com/la-radiacion-ultravioleta-y-sus-efectos-sobre-la-piel/>
18. Alves R, Castro Esteves T, Trelles MA. Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento cutáneo. *Cir Plástica Ibero-Latinoam*. marzo de 2013;39(1):89-102.
19. Genovese L, Corbo A, Sibilla S. An Insight into the Changes in Skin Texture and Properties following Dietary Intervention with a Nutricosmeceutical Containing a Blend of Collagen Bioactive Peptides and Antioxidants. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(3):146-58.
20. De Luca C, Mikhal'chik EV, Suprun MV, Papacharalambous M, Truhanov AI, Korkina LG. Skin Antiageing and Systemic Redox Effects of Supplementation with Marine Collagen Peptides and Plant-Derived Antioxidants: A Single-Blind Case-Control Clinical Study. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016 [citado 9 de agosto de 2020];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745978/>
21. Gueniche A, Castiel-Higounenc I. Efficacy of Glucosamine Sulphate in Skin Ageing: Results from an ex vivo Anti-Ageing Model and a Clinical Trial. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(1):36-41.

22. Ito N, Seki S, Ueda F. The Protective Role of Astaxanthin for UV-Induced Skin Deterioration in Healthy People—A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 25 de junio de 2018 [citado 20 de agosto de 2020];10(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073124/>

