

Foto envejecimiento: Posibilidades Terapéuticas

S. MEDINA MONTALVO
A. HARTO CASTAÑO
A. TORRELO FERNÁNDEZ
M. SANTAMARÍA CARRILLO
A. LEDO POZUETA

El envejecimiento puede ser definido como un proceso biológico, genéticamente determinado, que consiste en la disminución progresiva e irreversible de la capacidad homeostática. Al hablar de envejecimiento cutáneo hemos de establecer la diferencia entre el cronológico y el fotoenvejecimiento.

Sobre el hecho biológico del envejecimiento puede sumarse una serie de factores extrínsecos, como las radiaciones solares, que iducen la aparición de alteraciones clínicas, histológicas y moleculares características, que conocemos como fotoenvejecimiento, también denominado dermatoheliosis o heliodermatosis.

La piel, al igual que el resto del organismo, sufre un proceso de envejecimiento cronológico que afecta de forma similar a las zonas expuestas y no expuestas a la luz solar y que juega un importante papel en lo que respecta a la percepción de la edad del individuo y es susceptible de prevención e intervención terapéutica.

Mientras que una piel envejecida debido a la acción del "reloj biológico" presenta arrugas finas, disminución de la elasticidad y un grado variable de atrofia, la piel fotoenvejecida tiene un aspecto apegaminado, con una superficie nodular y amarillenta, las arrugas son más profundas y la disminución de la elasticidad más intensa ^{1,2}. La traducción histológica de estas alteraciones es claramente diferente (tabla 1) ^{1,2}.

A pesar de estas diferencias tan significativas, existe un punto de conexión entre ambos procesos que se sitúa a nivel de las fibras elásticas: por un mecanismo u otro son anómalas y disfuncionales, lo que hace pensar que ahí radica el hecho central de los procesos de envejecimiento cutáneo.

Las fibras elásticas están constituidas por dos componentes fundamentales: un componente microfibrilar sobre el que se organiza la tropoelastina constituida por glicoproteínas ricas en puentes disulfuro, que a su vez está probablemente formada por fibrillas que interactuarían entre sí, sin que se conozca bien el mecanismo exacto, y un componente soluble (elastina), que se constituye a partir de la tropoelastina (polipéptido lineal de 700 aminoácidos), que es sintetizado por los fibroblastos cutáneos.

El proceso de formación de las fibras elásticas se inicia con la transcripción de un DNA que contiene la información genética, dando lugar a un RNA mensajero, que tras un proceso de "splicing" que explicaría la aparición de formas isoméricas, permitiría la síntesis de la cadena polipeptídica de tropoelastina, siendo transportado al medio extracelular, donde se produciría su incorporación a las fibras elásticas. En la estabilización de éstas interviene la desmosina e isodesmosina, que a través de una reacción iniciada enzimáticamente por la lisil oxidasa permitirían la formación de enlaces covalentes entre tres tropoelastinas con lisinas modificadas, con cuatro lisinas intactas.

La desmosina e isodesmosina no se encuentran en otras proteínas mamíferas, por lo que su concentración sirve como índice de entrecruzamiento de las fibras elásticas en el tejido, pudiéndose detectar mediante técnicas de ELISA y Radioinmunoensayo en hidrolizados de piel.

Las fibras elásticas se degradan a través de un proceso enzimático en el que las proteasas juegan un papel crucial; éstas se encuentran en macrófagos y polimorfonucleares neutrófilos fundamentalmente. Pueden ser inhibidas por la alfa 1 antitripsina (alfa 1 proteasa inhibidor) y la alfa 2 macroglobulina. El equilibrio entre la formación y degradación es lo que permite mantener las características normales de la piel^{3,4}.

Otro componente fundamental del dermis, que tiene un papel importante en el fotoenvejecimiento cutáneo, es el colágeno, pudiéndose evaluar a través de la hidroxiprolina marcada.

En la piel fotoexpuesta se encuentra un aumento de la concentración de desmosina radiactiva hasta cuatro veces el normal, mientras que la expresión del gen del colágeno está disminuida, como se demuestra a través de la síntesis de hidroxiprolina radiactiva. Así mismo se observan alteraciones en la relación del colágeno I y III.

Sin embargo, existen una serie de hallazgos que no se explicarían bien si consideráramos el fotoenvejecimiento como un proceso progresivo. Se ha visto en estudios experimentales con cultivos de fibroblastos midiendo el RNA mensajero, que la producción de fibras elásticas es similar en un feto que en un individuo de 45 años, declinando bruscamente hacia los 60 años. Así mismo, los mayores cambios en el metabolismo del colágeno se producen durante la vida fetal y postfetal precoz^{3,4}.

Los glicosaminoglicanos y proteoglicanos intervienen en los mecanismos de hidratación dérmica y su capacidad para transportar agua. Los estudios a este respecto son pocos pero parece existir un aumento de ácido urónico en la piel fotoexpuesta, mientras que en las zonas no expuestas disminuiría. El modelo animal más empleado en los estudios de fotoenvejecimiento es el ratón calvo albino, a pesar de las diferencias existentes en lo que se

refiere a los mecanismos de reparación del DNA. De los estudios realizados con este modelo animal se concluye que la radiación más directamente responsable del fotoenvejecimiento es la UVB, sin embargo la UVA también tiene un papel importante, sobre todo si tenemos en cuenta que está presente muchas más horas al día en la radiación solar, en todas las estaciones y todas las latitudes. Otro hecho importante observado consiste en una reparación espontánea que se inicia a nivel del colágeno subepidérmico con posterior eliminación del tejido elástico. Empleando ácido retinoico tópico, la zona de reparación es más amplia, siendo este efecto dosis y tiempo dependientes ^{5,6}.

Una vez revisados someramente los acontecimientos biológicos y moleculares que tienen lugar en el proceso de fotoenvejecimiento, podemos plantearnos algunas posibilidades terapéuticas:

- Evitar la exposición solar.
- Actuar sobre la expresión génica de la elastina, empleando retinoides, que actuarían a nivel de la modulación de la proliferación celular y su diferenciación, así como sobre los mecanismos implicados en la expresión génica.
- Aumentar la síntesis de colágeno. A este respecto sabemos que el **ácido ascórbico** actúa tanto a nivel transcripcional como postranscripcional.
- Estimular la síntesis de glicosaminoglicanos y proteoglicanos. El ácido retinoico tópico parece producir un acúmulo de material mucinoso a nivel dérmico, cuya composición se desconoce.

ÁCIDO RETINOICO TÓPICO

El ácido retinoico tópico ha sido empleado durante años en el tratamiento del acné. Esto ha permitido observar que su uso prolongado produce efectos beneficiosos sobre los fenómenos del fotoenvejecimiento, consiguiéndose una mayor tersura de la piel y disminución del número de arrugas. Desde entonces se han realizado numerosos estudios intentando objetivar estos hallazgos, ácido retinoico tópico con diferentes técnicas y buscando las concentraciones y vehículos más apropiados para su uso.

Grove y cols. emplearon una técnica que permite la evaluación de la microcirculación cutánea, de forma no invasiva (velocimetría mediante Doppler), con lo que comprobaron un aumento de la microcirculación en fase inicial ⁷. Posteriormente estos autores utilizaron técnicas de profilometría óptica que consiste en obtener una réplica de la superficie cutánea en un

material de silicona que luego se analiza mediante un proceso computerizado digital de imagen, lo que permite una buena comparación de la microtopografía de la piel ⁸.

Los estudios histológicos realizados por Kligman et al. ⁹ y confirmados por otros autores ¹⁰, evidencian mejoría de una serie de fenómenos denominados en conjunto como discrasia epidérmica difusa, y que incluyen atipias celulares, fenómenos apoptóticos y focos de displasia. La polaridad celular se restaura y la epidermis se hace acantósica observándose diversas capas de células que contienen gránulos grandes; las queratosis actínicas microscópicas desaparecen; los gránulos de melanina se dispersan desapareciendo los acúmulos en las capas basales y la hiperqueratosis se corrige. La tinción con PAS permite observar una ZMB más uniforme y una tinción más intensa de los espacios intercelulares. A la microscopía electrónica se confirma el aumento de actividad de los queratinocitos observándose un aumento del número de ribosomas y mitocondrias y de la relación núcleo-citoplasma, así como transformación de la heterocromatina en eucromatina, dispersión de los tonofilamentos que antes del

tratamiento se sitúan alrededor del núcleo, haciéndose más finos. Los melanosomas son más pequeños y se encuentran rodeados por membrana (en la piel fotoenvejecida son grandes y forman acúmulos en la capa basal). Los queratinocitos basales con aspecto de stem cell desaparecen.

En el dermis los cambios con microscopía óptica son menos evidentes. La zona Grenz se conserva, sin que parezca que haya modificación de las masas de material elastósico. Los fibroblastos de esta zona se hacen más aparentes. Los estudios ultraestructurales evidencian un aumento de la actividad de los fibroblastos y del número de pequeños vasos, especialmente vénulas. Parece existir un aumento en el número de fibrillas de anclaje de la unión dermo-epidérmica y del colágeno subyacente, aunque hay diferencias entre los distintos autores en cuanto al tiempo necesario para observar estos cambios ¹¹.

Todos los autores parecen coincidir en que el empleo de ácido retinoico del 0.025% al 0.1 % en crema hidratante, ejerce un efecto beneficioso sobre la piel fotoenvejecida. La variación en la concentración utilizada dependerá del tipo de piel y de la historia de "sensibilidad" de la paciente. Nosotros creemos que una buena pauta sería el inicio con concentraciones de 0.025%, aumentándola posteriormente hasta llegar a la ideal para cada paciente, ya que se produce un fenómeno de tolerancia, y una concentración que inicialmente podría haber provocado dermatitis irritativa

puede, de este modo ser bien tolerada. En general las pieles "maduras", muestran menos

reacciones irritativas. El empleo de geles es menos recomendable ya que, al evaporarse parte del vehículo el efecto es el mismo que si se hubiera empleado una concentración 2-3 veces mayor. Además la sequedad cutánea producida por el ácido retinoico, se ve incrementada si empleamos este excipiente.

Se recomienda una aplicación diaria, preferiblemente por la noche, porque de este modo evitamos en gran parte su efecto fotosensibilizante, al tiempo que no interferimos con los cosméticos habitualmente empleados por la paciente, que por otra parte podrían diluir la concentración del ácido retinoico disminuyendo el efecto terapéutico.

Una buena práctica consiste en la aplicación de la crema 15-30 minutos después del lavado de la zona, en pequeña cantidad, distribuyéndola en forma homogénea y teniendo cuidado con la mucosa conjuntival, ya que su contacto con el ácido retinoico produce intenso picor, sin que se hayan observado fenómenos irritativos graves. La aplicación en párpados y cuello debe hacerse con especial precaución, ya que estas zonas tienen un mayor riesgo de irritación, por lo que puede recomendarse su aplicación más espaciada, por ejemplo 2-3 veces por semana. Por la mañana debe ser retirada y es conveniente la utilización de una crema hidratante, debido a que la sequedad y la sensación de tensión en la cara, puede resultar incómoda.

La duración del tratamiento varía entre 4 y 6 meses con aplicación diaria, pudiéndose después utilizar 2-3 veces por semana o bien realizar cursos terapéuticos cada cierto tiempo.

Los efectos secundarios son pocos y habitualmente leves. Al inicio del tratamiento es frecuente observar algunos fenómenos irritativos consistentes en descamación y discreto eritema, más intenso en zonas periorales, párpados y cuello, que puede resultar relativamente molesto para la paciente. La aparición de pápulas eritematosas, ligeramente pruriginosas, a veces en zonas donde no ha sido aplicado el preparado directamente, también se observa con relativa frecuencia.

Sin embargo, suelen mejorar espontáneamente en pocos días, y si después se reinicia el tratamiento, la tolerancia va siendo progresivamente mayor hasta desaparecer estos efectos adversos. En casos excepcionales la dermatitis irritativa es tan intensa que requiere aplicación de esteroides tópicos. Pocas son las pacientes que han de desistir de su aplicación por los fenómenos irritativos.

Una de las preguntas más importantes a la hora de aplicar el ácido retinoico tópico se refiere a la posibilidad de su absorción. Estudios realizados en voluntarios, aplicándose concentraciones similares en el 40% de la superficie corporal durante 1 mes, no han permitido

detectar niveles en sangre. Sin embargo, algunos autores no recomiendan su uso para el tratamiento del fotoenvejecimiento durante el embarazo.

Por lo tanto, el ácido retinoico tópico parece un fármaco útil, bien tolerado y con pocos riesgos, en la prevención y tratamiento del fotoenvejecimiento. Las investigaciones sobre nuevos retinoides permitirán en el futuro tener en nuestras manos armas terapéuticas sin duda más eficaces y con menos efectos adversos.

ÁCIDO ASCÓRBICO

El ácido ascórbico es un cofactor esencial en los procesos de hidroxilación de la prolina y lisina, para dar lugar a hidroxiprolina e hidroxilisina, necesarios para conseguir la adecuada estructura y función del colágeno. Algunas circunstancias como el tabaco, aumentan sus requerimientos diarios.

El empleo de una solución de ácido ascórbico al 5% en vehículo hidroalcohólico parece estimular la síntesis de colágeno dérmico, y por tanto mejorar las alteraciones desencadenadas por el daño actínico. Probablemente este efecto beneficioso tiene que ver con la reducción de los radicales libres generados por las radiaciones ultravioletas.

La combinación de ambas terapéuticas, con aplicación nocturna de ácido retinoico en crema y diurna de ácido ascórbico, permitiría potenciar la acción de ambos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Kligman, A. M., Lavker, R. M.: Cutaneous aging: the differences between intrinsic aging and photoaging. *Journal of cutaneous aging and cosmetic, dermatology*. 1988; 1: 5-12.
- 2 Gilchrist, B. A.: Skin aging and photoaging: an overview. *Journal of American Academy of Dermatology*. 1989; 21: 610-613.
- 3 Uitto, J., Fazio, M. J., Olsen, D. R.: Cutaneous aging: molecular alterations in elastic fibers. *Journal of cutaneous aging and cosmetic dermatology*. 1988; 1: 13-26.
- 4 Uitto, J., Fazio, M. J., Olsen, D. R.: Molecular mechanisms of cutaneous aging. *Journal of American Academy of Dermatology*. 1989; 21: 614-622.
- 5 Kligman, L. H.: The hairless mouse as a model for photocarcinogenesis. *Journal of cutaneous aging and cosmetic dermatology*. 1988;1: 61-69.
- 6 Kligman, L. H.: The ultraviolet-irradiated hairless mouse: a model for photoaging. *Journal of American Academy of Dermatology*. 1989; 21: 623-630.
- 7 Grove, G. L., Grove, M. J., Zerweck, C. R., Leyden, J. J.: Determination of topical tretinoin

- effects on cutaneous microcirculation in photoaged skin by laser doppler velocimetry. Journal of cutaneous aging and cosmetic dermatology. 1988; 1: 27-32.
- 8 Grove, G. L., Grove, M. J., Leyden, J. J.: Optical profilometry: an objective method for quantification of facial wrinkles. Journal of American Academy of Dermatology. 1989; 21: 631-637.
- 9 Kligman, A. M., Grove, G. L., Hirose, R., Leyden, J. J.: Topical tretinoin for photoaged skin. Journal of American Academy of Dermatology. 1986; 15: 836-859.
- 10 Goldfarb, M. T., Ellis, C. N., Weiss, J. S., Voorhees, J. J.: Topical tretinoin therapy: its use in photoaged skin. Journal of American Academy of Dermatology. 1989; 21: 645-650.

TABLA 1

	Envejecimiento Intrínseco	Fotoenvejecimiento
Epidermis	Atrófica	Acantosis, atipias celulares
Elásticas	Disminuidas número y diámetro fragmentación	Aumentado, masas de material elástico amorfo
Colágeno	Ligero aumento y desorganización	Engrosamiento importante
GSG-PG	Disminuidos	Aumentados
Fibroblastos mastocitos	Disminuidos	Aumentados
Infiltrado inflamatorio	No	Sí (mixto)
Zona Grenz	No	Conservada
Vascularización	Disminuida	Muy disminuida, telangiectasias