

● Te interesa

Envejecimiento y piel en la oficina de farmacia

El envejecimiento es un proceso fisiológico e inevitable en la vida de todos los seres humanos que comienza en la concepción. Con el paso del tiempo, nuestro cuerpo va sufriendo cambios que se hacen más evidentes en la piel.

M.^a Teresa Pardo Merino

Vocal de Dermofarmacia.
COF Melilla
@tes.parmar

Gran parte de la población busca un modo de envejecer más lentamente, o de hacerlo de la forma más saludable posible, y para ello recurren a profesionales sanitarios, como el farmacéutico. Este profesional tiene un papel fundamental a la hora de guiar a la población y de ayudarla a prevenir y revertir los efectos del envejecimiento mediante rutinas cosméticas adaptadas y suplementos orales.

Existen dos tipos de envejecimiento cutáneo (Figura 1 y Tabla 1). Por un lado, el intrínseco o cronológico, con cambios fisiológicos debidos a la acumulación de radicales libres por el paso del tiempo, y en el que influyen factores como la genética y el metabolismo. Cabe destacar que se produce un envejecimiento celular por acortamiento y disminución de los telómeros.

El envejecimiento extrínseco, por el contrario, está causado por factores ambientales y de estilo de vida, que pueden afectar a la salud y a la apariencia de la piel y de otros órganos del cuerpo. Estos factores incluyen la exposición al sol mayoritariamente (fotoenvejecimiento), la contaminación ambiental, el tabaco y el consumo de alcohol.

En 2005, el científico Christopher P. Wild, director de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, definió el término **exposoma** como el conjunto de factores de exposición a los que está sometida una persona desde el momento de su concepción hasta que muere.

Ambos factores, intrínsecos y extrínsecos, van a actuar de forma sinérgica, provocando el envejecimiento cutáneo. Es importante conocer bien los dife-

«Es importante conocer bien los diferentes mecanismos que producen el envejecimiento para poder contrarrestar sus efectos de la mejor manera posible»

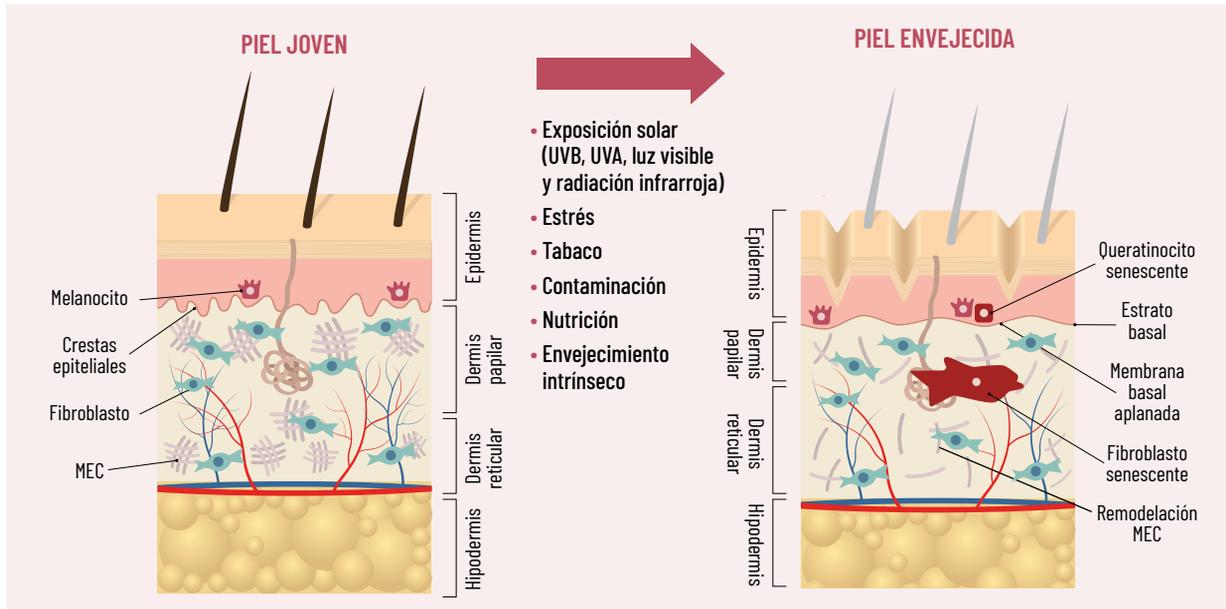


Figura 1. Cambios cutáneos secundarios al envejecimiento

Tabla 1. Factores que causan envejecimiento

Factores intrínsecos	Factores extrínsecos
<ul style="list-style-type: none"> • Procesos metabólicos • Procesos hormonales • Glicación • Inflamación • Microbioma • Genética 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiación solar • Contaminación ambiental • Tóxicos y alérgenos • Altas temperaturas • Alimentación • Estrés y falta de sueño

rentes mecanismos que producen el envejecimiento para poder contrarrestar sus efectos de la mejor manera posible.

Mecanismos que producen el envejecimiento

Radiación solar

Una exposición prolongada y no segura a las radiaciones solares (radiación ultravioleta, luz visible y radiación infrarroja) provoca un aumento progresivo del estrés

oxidativo por el aumento de radicales libres (o especies reactivas de oxígeno [ROS]), con un aumento de la inducción de metaloproteinasas (MMP), como consecuencia del factor nuclear kappa B (NF-κB) y de la proteína activadora 1 (AP-1). Esto se traduce en una hipertrofia y degradación de las proteínas de la matriz extracelular, como el colágeno y la elastina, pero también del ácido hialurónico, dando como consecuencia la formación de arrugas y sequedad en la piel.

Además, también hay que tener en cuenta que los queratinocitos expuestos a la **radiación UVB** van a producir y secretar citocinas (concretamente, IL-1 alfa, IL-6) y TNF-alfa, las cuales van a estimular los queratinocitos epidérmicos y los fibroblastos de la dermis, de forma autocrina y paracrina, respectivamente, aumentando los niveles de metaloproteinasas MMP1 y 2.

Por otro lado, la **radiación UV** también va a dañar al ADN, lo que va a afectar a su reparación y a aumentar la expresión de ARNm de COX-2 e iNOS y la producción de ácido araquidónico. Todo esto aumenta la expresión de prostaglandinas (PGE2) y mediadores proinflamatorios de NO; la activación de la melanogénesis en los melanocitos, provocando manchas, y la reducción de los vasos sanguíneos, y todo ello en conjunto se traduce en una piel envejecida.

Envejecimiento y piel en la oficina de farmacia

La **radiación UV** también provoca inmunosupresión y tolerancia inmunológica por acción del TNF-alfa, la prostaglandina E2 y la IL-10, manifestándose a través de una disminución de las células de Langerhans y la isomerización de trans-UCA.

La **radiación infrarroja A** genera ROS mitocondrial y aumento de la MMP-1 y 9, disminuyendo la síntesis de colágeno, promoviendo la angiogénesis y aumentando el número de mastocitos. Además, disminuye la queratinización y las células de Langerhans.

De la misma forma, la **luz visible**, en concreto la luz azul, provoca estrés oxidativo y activa los melanocitos, aumentando la pigmentación de la piel y provocando trastornos pigmentarios fotoinducidos, como melasma o HPI por activación de los receptores de la opsina 3 y de las MMP, que aceleran la destrucción de colágeno, como ya hemos visto, aunque en menor medida que la radiación UV.

Contaminación ambiental

La piel actúa como barrera protegiéndonos de los contaminantes del aire, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), NO₂, compuestos volátiles orgánicos (COV), partículas contaminantes (PM) y O₃. La exposición prolongada a ellos provoca una alteración en la piel, que se asocia al envejecimiento y a otras afecciones inflamatorias.

Destacamos a continuación los siguientes mecanismos de actuación:

- Generación de radicales libres.
- Inducción de cascada inflamatoria.
- Deterioro de la barrera cutánea.
- Activación del receptor aril hidrocarburos (AhR).
- Alteración de la microbiota cutánea.

Concretamente, el AhR es un factor de transcripción activado por ligando citosólico que se expresa en los queratinocitos, fibroblastos y melanocitos de la piel, así como en las células T reguladoras, que contribuye en los procesos fisiológicos de la piel y regula la proliferación celular, la inflamación y la melanogénesis.

Tabaco

Numerosos estudios han demostrado que el humo del tabaco causa envejecimiento de la piel, por su acción en los fibroblastos y los queratinocitos, por el estrechamiento de los vasos sanguíneos y por la pérdida de vitamina C.

Además, el humo del tabaco activa los melanocitos, aumentando la expresión del factor de transcripción

asociado a la melanogénesis y la señalización AhR. También altera la biosíntesis de colágeno en los fibroblastos, reduce la producción de sus precursores (procolágeno I y II) y aumenta la expresión de MMP-1 y 3.

Alimentación

Una nutrición variada y adecuada, rica en antioxidantes, se relaciona con un envejecimiento más saludable. Por el contrario, el consumo de alcohol, carnes, lácteos, mantequilla y azúcar acelera el envejecimiento y la formación de arrugas.

El consumo excesivo de azúcar produce envejecimiento mediante un proceso que se da en la dermis, conocido como glicación. Por ello, para retrasar el envejecimiento prematuro es necesaria una dieta rica en antioxidantes, verduras, frutas, pescado, grasas saludables como el aceite de oliva virgen extra (AOVE) y legumbres. Cuando no podemos llevar una alimentación correcta, podemos recurrir a la suplementación oral, siempre siguiendo las recomendaciones de un profesional sanitario formado como es el farmacéutico.

Suplementos como péptidos de colágeno, ácido hialurónico, omega 3, probióticos, *Polypodium leucotomos*, coenzima Q10, NAC, niacinamida, betacarotenos, selenio, zinc, resveratrol o las vitaminas C y E pueden complementar nuestra alimentación para el tratamiento del envejecimiento cutáneo.

Estrés y falta de sueño

El estrés y la falta de sueño disminuyen la permeabilidad de la epidermis y alteran la barrera cutánea. El estrés crónico disminuye el sistema inmunitario, aumenta la producción de ROS y el daño del ADN.

El cortisol genera radicales libres y disminuye la síntesis de colágeno, lo que promueve el envejecimiento prematuro; incluso disminuye la síntesis de melatonina que regula el sueño, empeorando la regeneración nocturna de la piel. Además, al reconducir el flujo sanguíneo se provoca una disminución del riego de la piel.

Como consecuencia, la piel se vuelve más vulnerable, sensible, reactiva y enrojecida, y sufre picor, y esta situación puede llegar a afectar incluso a las enfermedades autoinmunes, con activación de las vías de la inflamación cutánea.

Glicación

La glicación es uno de los factores clave en el envejecimiento de la piel. Constituye una reacción no enzimática entre el azúcar que circula en la sangre y otras molé-

«El estrés y la falta de sueño disminuyen la permeabilidad de la epidermis y alteran la barrera cutánea»

culas como proteínas, lípidos y/o ácidos nucleicos (también conocida como reacción de Maillard). Tras estas reacciones se forman los llamados productos finales de glicación avanzada (AGE), tanto dentro como fuera de las células, y se van acumulando, dando lugar a un endurecimiento del tejido y a una reducción de la elasticidad. La glicación está involucrada tanto en el envejecimiento intrínseco como en el extrínseco.

El colágeno extracelular se puede glucosilar, lo que provoca una pérdida de sus funciones y da lugar a una disminución de la flexibilidad y de la rigidez de las fibras cutáneas de colágeno y a un colágeno más frágil, además de deteriorarse la capacidad del colágeno para interactuar con las células y otras proteínas de la matriz extracelular, como la elastina y la fibronectina, que también sufren glicación, contribuyendo así a una disfunción dérmica mayor.

En las células de la piel, los AGE disminuyen la proliferación celular, induciendo la apoptosis y activando el factor de transcripción NF- κ B (*nuclear factor κ B*), que conduce a la inducción de la producción de MMP y a la formación de citocinas proinflamatorias, lo que a su vez lleva a la degradación del colágeno. La expresión de los RAGE es inducida por AGE, pero a su vez también por citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Por último, la glicación también está relacionada con la producción de ROS, ya que en presencia de estas se acelera, pudiendo llevar al deterioro celular de la piel y de su tejido conectivo, y a la aparición de los signos de envejecimiento.

Inflamación

La inflamación crónica de bajo grado es una característica importante en el proceso de envejecimiento. Se conoce con el término *inflammaging*, y desempeña un papel en el inicio y la progresión de enfermedades relacionadas con la edad, como la diabetes tipo 2, el Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, etc. Con la edad aumenta la respuesta inflamatoria con activación del

sistema inmunológico innato y adaptativo, ocasionando un estado proinflamatorio en el que predomina la respuesta TH2, con una producción crónica de citocinas proinflamatorias (como IL-1 e IL-6), así como TNF-alfa. Todo ello condiciona un estado de inflamación crónica que favorece el daño molecular, celular, orgánico y sistémico.

Procesos hormonales

Por último, hay que destacar el papel de las hormonas sexuales en el envejecimiento intrínseco de la piel. Con la edad disminuye gradualmente la producción de hormonas: los estrógenos, la testosterona, la DHEA y la DHEAS. Los estrógenos actúan sobre los fibroblastos ante un aumento de AP-1, que, con su poder antioxidante, disminuye los niveles de ROS, por lo que protegen a la piel del envejecimiento mediado por el estrés oxidativo. Con la menopausia los niveles de estrógenos disminuyen, apareciendo manifestaciones como sequedad, arrugas, degradación de colágeno, mala cicatrización, etc. Hormonas como la melatonina, la insulina, el cortisol, la tiroxina o la hormona del crecimiento también disminuyen, alterando como consecuencia las funciones de la piel.

En resumen, los principales signos del envejecimiento cutáneo son: la aparición de arrugas; la pérdida de grosor de la dermis, debida a una atrofia del tejido conectivo por la propia degradación proteica del tejido y que da lugar a una disminución de la elasticidad y a un aumento de la fragilidad cutánea y a capilares visibles; la alteración en la pigmentación de la piel, dando como resultado un tono no homogéneo, lentigos solares, cáncer cutáneo; alteraciones en la cicatrización y pérdida de la sensibilidad, debida a la disminución de las hormonas sexuales y al número de terminaciones nerviosas.

A la hora de pautar el tratamiento más adecuado en cada caso, una forma de facilitar el trabajo del farmacéutico especialista en dermofarmacia es clasificar

Tabla 2. Escala de Glogau: grado de envejecimiento en función de los efectos de la edad y del fotoenvejecimiento

Grado	Edad (años)	Envejecimiento	Características
I	20-30	Leve	Sin arrugas. Inicio del fotoenvejecimiento. Cambios pigmentarios mínimos
II	30-45	Moderado	Arrugas de expresión (dinámicas). Fotoenvejecimiento leve-moderado. Manchas y lentigos solares. Queratosis leve
III	45-60	Avanzado	Arrugas en reposo (estáticas). Fotoenvejecimiento avanzado. Manchas y lentigos evidentes. Queratosis visible. Vasodilatación capilar
IV	Más de 60	Grave	Arrugas marcadas. Fotoenvejecimiento grave. Coloración cetrina. Queratosis actínica

Tabla 3. Ingredientes activos para tratar los signos del envejecimiento

Acción	Ingredientes
Antioxidante	Vitamina C, vitamina E, niacinamida, ácido ferúlico, melatonina, resveratrol, DMAE, etc.
Humectantes	Ácido hialurónico, colágeno, proteoglicanos, ceramidas, etc.
Protección solar	Filtros físicos, químicos, organominerales y biológicos. Vitamina D
Despigmentantes	Hidroquinona, ácido tranexámico, ácido azelaico, ácido kójico, extracto de regaliz, resorcinol, etc.
Retinoides	Ácido retinoico, retinol, retinaldehído, bakuchiol
Hidroxiácidos	Ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, gluconolactona, etc.
Péptidos (P)	P. de señal, P. transportadores, P. inhibidores
Factores de crecimiento (FC)	FC epidérmico, FC de fibroblastos, FC endotelial vascular, FC derivados de plaquetas y transformador-beta

los casos en grupos según la edad biológica, la aparente y no la cronológica. Existen varias clasificaciones, siendo la más extendida de ellas la escala de Glasgow (Tabla 2).

Una vez establecida la clasificación, elegiremos un tratamiento adaptado a la situación de cada paciente y a las necesidades de su piel, combinando una rutina adecuada y adaptada a las necesidades y objetivos de su piel con un tratamiento a base de ingredientes activos que traten los diferentes signos del envejecimiento teniendo en cuenta su acción (Tabla 3).

De esta manera, estableceremos una rutina cosmética a base de antioxidantes, hidratación y protección solar por el día; y por la noche elegiremos una combinación (en días alternos, por ejemplo) con diferentes acciones según las necesidades.

Acompañaremos la rutina cosmética con recomendaciones de alimentación saludable, rica en antioxidantes, y con recomendaciones sobre ejercicio físico e higiene del sueño, como se ha descrito anteriormente.

Una vez establecidas la rutina cosmética y las diferentes recomendaciones de estilo de vida, podemos complementar los cuidados para revertir el envejecimiento con suplementación oral, donde disponemos de muchas opciones, que adaptaremos a las condiciones de cada paciente. Podemos recomendar complementos alimenticios que van a actuar de forma directa sobre nuestra piel, como antioxidantes, que contrarresten el estrés oxidativo, o complementos con acción estructural, que aporten diferentes beneficios a la piel, o que contrarresten otros efectos negativos que actúan de forma indirecta sobre el envejecimiento de la piel, como los adaptógenos, por ejemplo. Destacamos la vitamina E, los betacarotenos, *P. leucotomos*, resveratrol, coenzima Q10, la niacinamida, *Rhodiola*, los péptidos de colágeno, el omega-3, el NAC, los probióticos, etc.

En definitiva, para tratar el envejecimiento de la piel y poder revertir sus efectos, y conseguir así un «envejecimiento saludable», el farmacéutico tiene un papel fundamental en el acompañamiento del paciente, mediante un abordaje integral de 360° adaptado a cada paciente y a su situación particular. ●

Bibliografía

Alcalá-Pérez D, Cobos-Lladó DE, Jurado-Santa Cruz F. "Inflammaging": envejecimiento inflamatorio. Rev Cent Dermatol Pascua. 2018; 27(3). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.02.020>

Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(49): 17312-5. doi: 10.1073/pnas.0407162101. Epub 2004 Dec 1. PMID: 15574496; PMCID: PMC534658.

Herrerías G. La guía definitiva para el cuidado de la piel: piel, cosméticos y Dermofarmacia. Protección solar (2020). Disponible en: <https://www.laguiafinaldefinitivaparaelcuidadodelapiel.com/producto/la-guia-definitiva-para-el-cuidado-de-la-piel/>

<https://aedv.es/el-exposoma-los-factores-que-influyen-en-el-envejecimiento-de-la-piel/>

http://www.institutociencia.es/sites/default/files/revista_27-_ano_2022.pdf

Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard B, Passeron T. The skin aging exposome. J Dermatol Sci. 2017; 85(3): 152-161.

Lupien SJ, Fiocco A, Wan N, Francoise Maheu F, Lord C, Schramek T, et al. Stress hormones and human memory function across the lifespan. Psychoneuroendocrinology. 2005; 30(3): 225-242. ISSN 0306-4530. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.08.003>

Morgado-Carrasco D, Gil-Lianes J, Jourdain E, Piquero-Casals J. [Translated article] Oral supplementation and systemic drugs for skin aging: a narrative review. Actas Dermosifiliogr. 2023; 114(2): T114-T124. ISSN 0001-7310. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.09.021>

Nakamura M, Ueda Y, Hayashi M, Kato H, Furuhashi T, Morita A. Tobacco smoke-induced skin pigmentation is mediated by the aryl hydrocarbon receptor. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/exd.12170>

Parrado C, Mercado-Sáenz S, Pérez-Davo A, Gilaberte Y, González S, Juarranz A. Environmental stressors on skin aging. Mechanistic insights. Front Pharmacol. 2019; 10: 759. doi: 10.3389/fphar.2019.00759. PMID: 31354480; PMCID: PMC6629960.