



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Molecular approach to skin aging: new perspectives

Enfoque molecular del envejecimiento cutáneo: nuevas perspectivas

Anthony Fiallos¹  , Zenia Batista Castro¹  

¹Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

Citar como: Fiallos A, Castro ZBB. Enfoque molecular del envejecimiento cutáneo: nuevas perspectivas. Salud, Ciencia y Tecnología 2024;4:763. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024763>.

Enviado: 08-11-2023

Revisado: 09-01-2023

Aceptado: 26-02-2024

Publicado: 27-02-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

Introduction: skin aging is a physiological process that causes concern in people by modifying the morphological characteristics of the skin; Beyond aesthetics, the skin is an organ with various functions, such as protection, hormone secretion, temperature regulation; Aging can be of two types: intrinsic, produced by the senescence of cells, extrinsic: produced by the interaction of all the components of the skin and external factors, the best known being ultraviolet (UV) rays from the sun.

Objectives: a bibliographic review of the histophysiology of the skin and its aging was carried out, to describe updated scientific evidence on the etiopathogenesis and treatment of skin aging.

Methods: this bibliographic review was carried out through a literature search through databases such as: Pubmed, NIH/PMC, Springer, Google Scholar; that have been published in the period 2019 to 2023.

Conclusions: skin aging is a process that we will all suffer from, however, exposure to external factors such as UV rays accelerate it by increasing the secretory pattern which in turn increases the presence of metalloproteinases. There are no key studies that demonstrate the effectiveness of any treatment that completely stops this process.

Keywords: Skin Aging; Cellular Senescence; Extrinsic Aging; Intrinsic Aging.

RESUMEN

Introducción: el envejecimiento cutáneo es un proceso fisiológico que causa preocupación en las personas, al modificar las características morfológicas de la piel; más allá de lo estético la piel es un órgano con diversas funciones, como protección, secreción de hormonas, regulación de la temperatura; el envejecimiento puede ser de dos tipos: intrínseco, producido por la senescencia de las células, el extrínseco: producido por la interacción de todos los componentes de la piel y factores externos, el más conocido es los rayos ultravioletas (UV) provenientes del sol.

Objetivos: se realizó una revisión bibliográfica de la histofisiología de la piel y su envejecimiento, describir evidencia científica actualizada sobre etiopatogenia y tratamiento del envejecimiento cutáneo.

Métodos: esta revisión bibliográfica se realizó a través de una búsqueda de la literatura a través de bases de datos como: Pubmed, NIH/PMC, Springer, Scholar Google; que hayan sido publicados en el periodo 2019 a 2023.

Conclusiones: el envejecimiento cutáneo es un proceso por el cual vamos a padecer todos, sin embargo, la exposición a factores externos como los rayos UV lo aceleran aumentando el patrón secretor que a su vez aumenta la presencia de metalloproteinases. No existen estudios claves que demuestren la efectividad de algún tratamiento que detenga por completo este proceso.

Palabras clave: Envejecimiento Cutáneo; Senescencia Celular; Envejecimiento Extrínseco; Envejecimiento Intrínseco.

INTRODUCCIÓN

La piel es un órgano compuesto por diversas capas cuyas características fisiológicas y morfológicas se mantienen gracias a la división celular constante y a los componentes producidos por diferentes células; en especial las fibras de colágeno, elastina, estos pertenecen a los componentes de la matriz extracelular (MEC);⁽¹⁾ el envejecimiento cutáneo, es un proceso propio del organismo que sucede con el pasar del tiempo, también conocido como envejecimiento intrínseco, determinado por la epigenética de cada ser humano, pero existen factores extrínsecos que lo aceleran, como los rayos UV provenientes de la luz solar, el hábito de fumar o estar expuesto al humo y la contaminación ambiental.⁽²⁾ No existe una definición universal del envejecimiento cutáneo, sin embargo, se lo asocia a un grupo de características visibles a nivel macroscópico como: arrugas, manchas, flacidez, entre otras. La etiopatogenia aun no es conocida en su totalidad, se ha descrito ampliamente las características de una piel envejecida, pero a nivel molecular existen un sin número de teorías sobre el porqué de este suceso; por ejemplo: la senescencia celular, daño del ADN, acortamiento de los telómeros. El envejecimiento cutáneo ha sido sin duda un tema de gran relevancia desde hace mucho tiempo no solo en lo referente a la salud si no en el ámbito social, debido al interés de las personas por mantener características como textura y turgencia de una piel joven; existen múltiples tratamientos, muchos de estos promocionados a gran escala, pero es incierto cuántos de estos en realidad son eficaces he aquí la importancia de difundir la evidencia científica actual sobre el envejecimiento cutáneo. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la fisiología de la piel y su envejecimiento, además, describir los últimos hallazgos sobre la etiopatogenia como también aquellas terapias que han demostrado ser efectivas o hallazgos que podrían convertirse en un futuro en objetivos terapéuticos del envejecimiento cutáneo, con un enfoque molecular.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de evidencia científica en el idioma inglés publicada en bases de datos como: Pubmed, NIH/PMC, Springer, Scholar Google desde el 01 de enero de 2019 hasta el 11 de noviembre del 2023 con las palabras clave: envejecimiento cutáneo, senescencia celular, envejecimiento extrínseco y envejecimiento intrínseco; este trabajo es una revisión bibliográfica de tipo descriptiva. La literatura seleccionada es redactada en el idioma inglés y español.

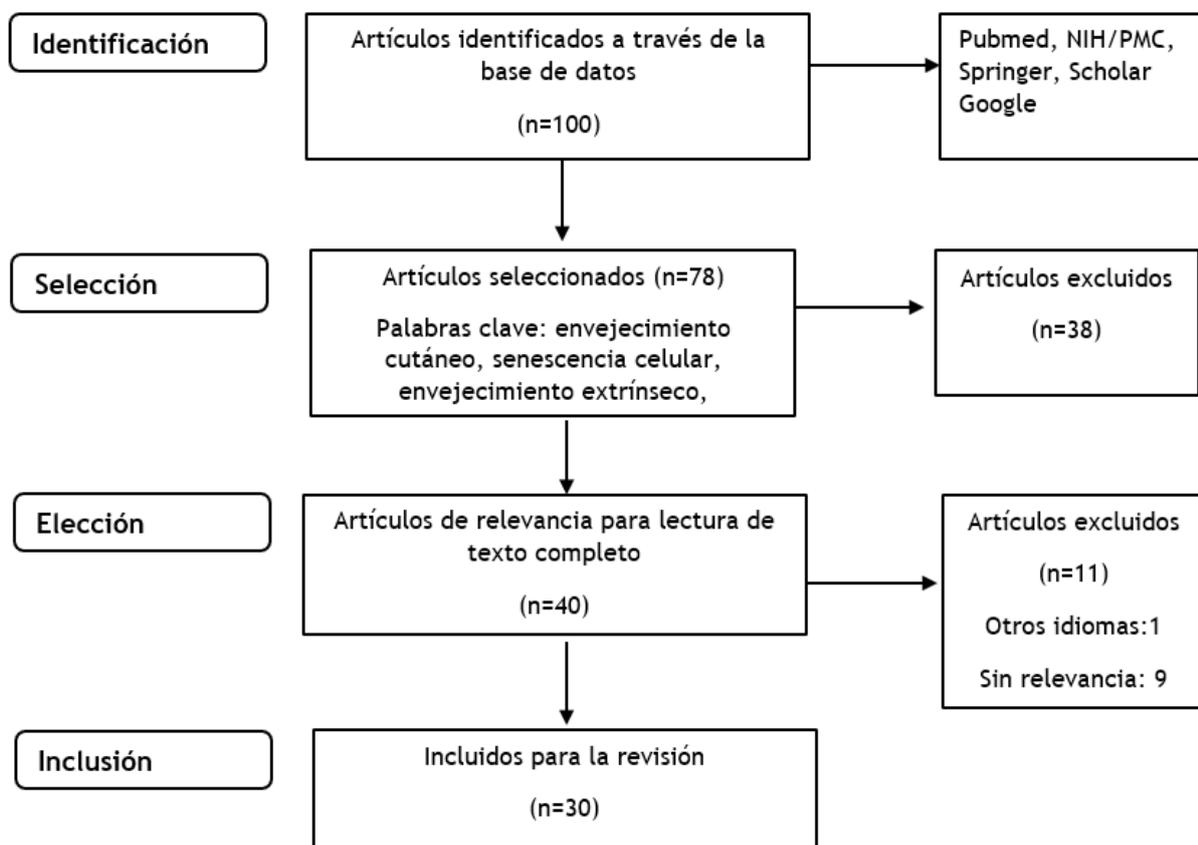


Figura 1. Flujograma de la búsqueda bibliográfica

DISCUSIÓN

Histofisiología de la piel

La piel es un órgano que recubre externamente todo el cuerpo humano, proviene del ectodermo y mesodermo, en conjunto con sus anexos que son: uñas, pelo, glándulas sudoríparas y sebáceas conforman el sistema tegumentario. La piel está compuesta por 3 capas: epidermis, dermis e hipodermis.⁽¹⁾

La epidermis es un epitelio estratificado plano queratinizado, con constante recambio celular. Posee gran cantidad de queratinocitos que provienen del estrato basal; también existe el estrato espinoso, cuyo nombre hace alusión a la presencia de evaginaciones citoplasmáticas que dan aspecto de espinas, estas células tienen el mismo nombre; el estrato granuloso, denominado así por la gran cantidad de gránulos de queratohialina muy basófilos, precursores de la queratina. Existen células importantes en esta capa de la piel, los melanocitos están ubicados en la zona basal, responsables de producir la melanina, pigmento de la piel, protegen al cuerpo de la radiación ultravioleta; células de Merkel: se encuentran en el estrato basal, funcionan como mecanorreceptores. La dermis está compuesta por tejido conjuntivo laxo, su parte más superficial posee gran cantidad de fibras de colágeno (tipo I y III) que están dispuestas como red, dentro de ella presenta las papilas y crestas dérmicas; también contiene fibras elásticas. Hipodermis o tejido subcutáneo: contiene un gran depósito de tejido graso, cuya función es mantener el calor y sirve como depósito de energía.⁽¹⁾

La piel posee diversas funciones, dentro de las cuales se encuentra la inmunidad de barreras, evita el paso directo de patógenos al organismo, a través del mantenimiento del pH, secreción de ceramidas, ácidos grasos, péptidos antimicrobianos; regula la temperatura y la pérdida de agua corporal a través de la transpiración. Posee receptores sensitivos; secreta hormonas como la vitamina D3; participa en la excreción por medio de las glándulas sudoríparas y sebáceas. Es parte de la presentación de antígenos, debido a las células de Langerhans. La función queratínica, es la producción y recambios del estrato córneo, el cual brinda protección mecánica, pero a su vez por sus propiedades, brinda impermeabilidad a la piel, resistencia a los ácidos y alcalinos débiles.⁽¹⁾

Envejecimiento cutáneo

El envejecimiento cutáneo es un proceso cronológico, el cual no posee una definición única, más bien es un conjunto de características que se presentan en la piel, como por ejemplo la presencia de arrugas, pérdida de la hidratación y la elasticidad. Este envejecimiento se produce en todas las capas de la piel: la epidermis pierde volumen, menor renovación celular, menor proliferación de queratinocitos; en la dermis disminuye la cantidad de vasos sanguíneos, matriz extracelular y pérdida de las fibras de colágeno; las capas musculares y adiposas se atrofian. Los fibroblastos pierden su capacidad de generar MEC ralentizando el proceso de cicatrización de heridas; los fibroblastos sufren senescencia y también con el envejecimiento disminuyen su capacidad sensitiva; debido a una desorganización en los filamentos de actina del citoesqueleto, el colágeno sufre glicación, siendo más rígido.⁽³⁾

Envejecimiento intrínseco: es un proceso fisiológico, está determinado por la genética de las personas, caracterizado por arrugas finas, deshidratación y palidez; esto ocurre por la alteración de la estructura y distribución de las fibras de colágeno, elastina, proteoglicanos, producto de la senescencia de las células presentes en los tejidos cutáneos; su evolución es diferente en cada persona, existen etnias que tienen mayor impacto que otras por ejemplo, en mujeres asiáticas primero se observa la hiperpigmentación, mientras que en mujeres caucásicas lo primero es la aparición de arrugas.⁽⁴⁾

Envejecimiento extrínseco, se debe a la relación de la piel con el exposoma con el cual interactúa, destacando en este grupo de factores a los rayos ultravioletas (UV); cualquier situación que cause daño y permita que se desencadene la aparición de especies reactivas de oxígeno (ROS) o interleucinas, se consideraría dentro de este grupo. Este se caracteriza por la presencia de arrugas gruesas, hiperpigmentación; la actividad de fibroblastos incluso puede estar aumentada, pérdida de las fibras de colágeno.⁽⁵⁾

Fumar aumenta el estrés oxidativo, las cantidades de radicales libres que impiden la acción de la telomerasa, contribuyendo al acortamiento de los telómeros, el estrés induce al aumento de hormona como también de citoquinas proinflamatoria, activando estas células del sistema inmune lo cual provoca daño en todos los tejidos.⁽⁵⁾

El envejecimiento cutáneo está influenciado por múltiples factores externos como: contaminación del aire: las arrugas y lentigos tienen asociación con la exposición a diversos contaminantes, directamente proporcional al índice de contaminación del aire; en especial la relación a la exposición de combustibles o residuos del mismo por ejemplo el hollín. Nutrición: no existió estudios con significancia que concluyan en una relación entre este y características de envejecimiento cutáneo, sin embargo, en una evaluación subjetiva, los pacientes que consumen mayor cantidad de verduras y ácidos grasos tienen puntuaciones más bajas en micro topografía de la superficie de la piel (SSM). El consumo mayor de 40 gramos de alcohol cada día tuvo asociación con signos de envejecimiento. Rayos ultravioleta: existió una asociación con el número de horas de exposición y la presencia de arrugas.⁽²⁾ Fumar: no existió un consenso entre la evidencia, pero en algunos de ellos hubo evidencia de una

relación entre fumar con la presencia de mayor cantidad de arrugas, mayor edad percibida, flacidez y lentigos. Los estudios no usaron la misma manera de valorar el envejecimiento cutáneo, sin embargo, los signos de envejecimiento que se tomaron en cuenta son: pigmentación, flacidez, arrugas y telangiectasias. Las muestras no fueron equitativas entre hombres y mujeres.⁽²⁾

Etiopatogenia

Hay un aumento de las metaloproteinasas (MMP) producidos en los queratinocitos que se dividen en grupos según el tejido que afectan, las colagenasas como MMP 1 se encarga de fragmentar el colágeno tipo I y III, en la piel envejecida los inhibidores (TIMP) de estas proteasas no están equilibradas en relación de la cantidad existente a las antes mencionadas, las especies reactivas de oxígeno que aumentan por factores extrínsecos están relacionados con el aumento de MMP. Se produce una inhibición de la vía de señalización factor de crecimiento transformante B (TFG B) / Smad, la misma que es reguladora de la biosíntesis y desintegración del colágeno producido por fibroblastos, hay una relación directamente proporcional entre la cantidad de TIMP y TFG B, mientras que con los MMP es una relación inversa.⁽⁴⁾

La fibulina 5 en asociación con tropo elastina forman fibras elásticas nuevas, este patrón se pierde en el envejecimiento intrínseco. Por otro lado, en el envejecimiento extrínseco a diferencia de lo que se esperaría, existe un aumento de la producción de fibras elásticas, sin embargo, están tienen una morfología poco apropiada y están mal distribuidas, perdiendo la resiliencia y adaptabilidad de la piel joven.⁽⁴⁾

Con respecto al ácido hialurónico (HA), existe una disminución de las proteínas de unión para este, ocasionando un desperfecto en la reticulación, perdiendo la capacidad de reducir impactos y rellenar espacios, menor turgencia de la piel; cuando se produce extrínsecamente existe un aumento del HA. Los otros glucosaminoglicanos de la piel como: condroitina, queratán y heparán están reducidos.⁽⁴⁾

Los queratinocitos sufren daños en el ADN, no logran ser reparados y causan que se detenga el ciclo celular. En la senescencia celular existe una reducción del número de células de Langerhans.⁽⁴⁾

En la piel envejecida existen células senescentes (fibroblastos y queratinocitos) que poseen la proteína INK4 en especial P16 INK4a, conocidas por inhibir las quinasas dependientes de ciclina, lo cual ocasiona una detención de la división celular. En el fotoenvejecimiento los rayos UVB, dañan el ADN, activan p53 el mismo que genera un aumento de proopiomelanocortina seguido de la hormona estimulante de melanocitos, por lo tanto, generan mayor pigmentación de la piel.

Existe una detención del ciclo celular de fibroblastos, debido al acortamiento de los telómeros y deterioro de la función mitocondrial, esto genera la acumulación de fibroblastos senescentes, estas poseen el patrón secretor de interleucinas (IL) proinflamatorias como IL 1, 6, 8, 18 y también MMP, destruyendo las fibras de colágeno; no obstante, no se produce la liberación del factor similar a la insulina 1 (IGF 1), debido a una disminución de la señalización de esta vía, provocando una menor producción del colágeno.^(6,7)

La pérdida de la pigmentación del cabello, popularmente definido como canas, son producto de una inflamación del folículo piloso, debido a la acumulación de ROS, estimuladas por múltiples factores que dañan a los melanocitos, e incluso podrían provocar su apoptosis.

Existe una menor expresión de IL beta, la cual genera una disminución significativa en la migración de las células de Langerhans, alterando la respuesta inmunitaria de la piel; estas mismas células cuando se convierten en senescentes, disminuyen la producción de péptidos antimicrobianos.^(6,7)

La radiación UVB aumenta la producción de p53, esto aumenta la cantidad de tirosinasa, provocando una mayor melanogénesis. En la dermis, la radiación UV genera ROS, estos activan MAPK Y AP1, los mismo que facilitan la aparición de MMP. Los queratinocitos y fibroblastos expuestos a estos rayos UV, producen factor de necrosis tumoral alfa, el mismo que en células endoteliales produce la secreción de IL 6-8.⁽⁸⁾

Los rayos UVA generan ROS causando peroxidación de lípidos presentes en la barrera cutánea; también causa desnaturalización de proteínas como el colágeno y elastina.⁽⁹⁾

En la piel foto envejecida, se observó que existe una disminución de gran cantidad de pares de bases (4977 de pares), del ADN mitocondrial de los fibroblastos dérmicos aumentando el daño a las fibras de colágeno y disminuyendo su producción. Hay mayor actividad de la proteína activadora 1 (AP 1), su efecto produce disminución del factor de crecimiento transformante beta (TGF B), el mismo que es esencial para la síntesis de colágeno.⁽⁶⁾

Tratamiento

Un estudio piloto realizado en China, evaluó la aplicación de emolientes tópicos y su relación con los niveles séricos de citoquinas inflamatorias como: IL-1B, IL-6 y TNF α , tomando en cuenta a pacientes jóvenes y adultos mayores que no tengan ningún antecedente de una enfermedad inflamatoria existente, esta población se dividió entre grupo control y grupo placebo; como resultado se obtuvo una reducción de los niveles de estas citoquinas en la población que tuvo tratamiento.⁽¹⁰⁾

Los flavonoides son sustancias que están presentes en el entorno natural, inactivan factor nuclear de

las células B activadas (NF-κB) lo cual altera la secreción de las células senescentes. La apigenina es una flavona, la aplicación cutánea de este, además del mecanismo antes mencionado también inhibe la proteína 10, reduce los niveles de MMP 1, aumenta la producción de colágeno. El baicalin, interrumpe la generación de ROS e inactiva la transcripción de AP 1. Existen otros tipos de flavonoides, sin embargo, solo han sido efectivos *in vitro* y en ratones; con el tiempo podrían convertirse en una herramienta terapéutica, debido a su gran capacidad de eliminar específicamente a células senescentes, como también inhibir la secreción de citoquinas pro inflamatorias, a su vez, son moléculas fáciles de encontrar en plantas y alimentos.⁽¹¹⁾

Se halló una revisión sistemática y metaanálisis de 19 estudios, los cuales evaluaban los efectos del consumo de colágeno hidrolizado como tratamiento para el envejecimiento cutáneo, como conclusión hubo mejora en la elasticidad, hidratación, disminución de línea de expresión en la población que consumió este tipo de colágeno en comparación de aquella población que uso placebo. Se puede asociar al consumo de esto la coenzima Q10 para una mejor síntesis de colágeno.⁽¹²⁾

El consumo de colágeno hidrolizado muestra beneficios en la piel que ya se han descrito, sin embargo, lo interesante de este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo es que la biodisponibilidad y absorción del colágeno hidrolizado depende de la fuente del cual provenga, en este caso es de cartílago de pescado, el mismo que posee mayor biodisponibilidad y absorción, necesitando una menor dosis para ser efectivo, favoreció al apego del tratamiento por parte del paciente.⁽¹³⁾ En un metaanálisis se analizó 26 ensayos clínicos aleatorizados sobre el beneficio del colágeno hidrolizado de diferentes fuentes; en el manejo del envejecimiento cutáneo, los parámetros observados en la piel fue elasticidad e hidratación, aquellos que provenían del pescado fueron los que mejor resultado tuvieron, los resultados más relevantes fueron después de las 8 semanas de tratamiento.⁽¹⁴⁾

El hialuronano administrado por vía oral durante 12 semanas en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, realizado en una población asiática, obtuvo como resultado una mejor hidratación de la piel facial, mientras que en otros sitios no hubo diferencia significativa, existió una ligera disminución de las arrugas; con respecto a la elasticidad no hubo diferencia; el hialuronano es un polisacárido, perteneciente a los glucosaminoglicanos, de hecho, el más abundante de la piel, está presente en la epidermis de la piel, producido por los queratinocitos, tienen una alta capacidad para mantener el agua en esta capa, favorecen a la hidratación de la piel; para una buena absorción debe existir un microbiota intestinal capaz de producir hialuronidasas.⁽¹⁵⁾

En un estudio aleatorizado, se evaluó la efectividad de la combinación de hierbas de origen tailandés (Centella asiática/CA; Phyllanthus emblica /EM) en el tratamiento para el envejecimiento cutáneo, como parámetros para ello se observó: elasticidad, hidratación y arrugas de la piel, el estudio apenas contó con 60 participantes durante 60 días de aplicación, todas del género femenino, primero se realizó pruebas para determinar la combinación más óptima; se observó porcentajes óptimos en el grupo de prueba en todos los parámetros de valoración antes mencionados. Se atribuye este efecto a las propiedades antioxidantes de EM de disminuir los ROS, por lo tanto, impedir la formación de metaloproteinasas, en consecuencia, menor daño al colágeno y elastina; también tiene propiedades antirosinasa, involucrada en la aparición de manchas (lentigos solares) debido a su acción en la melanogénesis, por otro lado, CA promueve el inicio de la producción de colágeno especialmente el tipo I pues activa la vía SMAD/factor de crecimiento beta.⁽¹⁶⁾

En la extracción de componentes polifenólicos, de la semilla del mango y su efecto como posible alternativa al tratamiento, eliminan ROS, reduce la actividad de la tirosinasa; anti-metaloproteinasas; inhibe el óxido nítrico, IL 6 e IL 8. Sin embargo, estos resultados solo son *in vitro* y no se puede aun saber la efectividad como tratamiento en la piel humana.⁽¹⁷⁾

En un estudio longitudinal realizado durante 15 años en Australia en adultos menores de 55 años, cuyo objetivo fue observar la relación entre la dieta con alimentos antioxidantes (por ejemplo: verduras, frutas, vino, pescado azul, te negro) y el fotoenvejecimiento cutáneo, mostrando que pacientes menores de 45 años no tuvieron una mejoría, sin embargo, en mayores de 45 años, se observó una reducción del 10% del fotoenvejecimiento, en comparación de los que no tenían una dieta con productos antioxidantes, hay que recalcar que los efectos hallados no provienen del consumo unitario de algún alimento, si no de seguir una dieta con un conjunto de alimentos con propiedades antioxidantes. Su efecto se explica al evitar la síntesis de ROS, disminuir la producción de MMP, evita la glicación de proteínas (AGE).⁽¹⁸⁾

En Holanda se realizó un estudio transversal de una cohorte del mismo país, la población femenina (58% de la población) tuvo una buena adherencia según el índice holandés de dieta saludable, se observó un efecto protector hacia la aparición de arrugas faciales. Cabe aclarar que estos resultados fueron evaluados con una dieta completa, no solo un alimento, por ejemplo, el consumo de carne roja de manera solitaria no se podría concluir que es un factor de riesgo para la aparición de arrugas faciales. La razón de este factor de protección es que disminuyen el estrés oxidativo, inflamación, glicación de proteínas y una ligera acción antioxidante.⁽¹⁹⁾

En un estudio con piel del dorso de ratones adultos con edad avanzada, se concluyó que existe una gran cantidad de células inmunitarias en especial linfocitos TCD 4 secretores de interleucina 17 (IL 17) en este tipo

de piel envejecida, esto aporta a estado inflamatorio crónico al cual se le ha atribuido en parte la fisiopatología del envejecimiento cutáneo; sería interesante el replicar este estudio en humanos y saber si fármacos como anticuerpos contra IL 17 que ya se usan en enfermedades dermatológicas existentes por ejemplo la psoriasis, puedan tener un enfoque anti envejecimiento.⁽²⁰⁾

Un carotenoide proveniente de una microalga llamado astanxantina (ASX) por su estructura tiene la capacidad de ser transportado y absorbido con facilidad en el intestino delgado, en un metaanálisis de 11 ensayos clínicos de los cuales 8 fueron estudios aleatorizados; el resultado fue que, tras la administración oral y tópica de ASX, existió una mejora de la humedad, elasticidad de la piel, pero no hubo una mejoría en la profundidad de las arrugas. El mecanismo por el cual podría hacer este efecto es la disminución de ROS, provocando menor secreción de citocinas proinflamatorias, que activen las MMP; por otro lado, evita la peroxidación de los lípidos presentes en la epidermis, manteniendo la cantidad de sebo regular de la piel.⁽²¹⁾

El *Lactobacillus acidophilus* es un probiótico, ocupado tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo, redujo la cantidad de ROS por exposición a rayos UVB; inhibe la vía de AP 1, resultando en una reducción de elastasa o MMP 1, tanto en queratinocitos como en fibroblastos. Existió un aumento del procolágeno tipo 1 en fibroblastos, expuestos o no a rayos UVB, aumentando la producción de colágeno.⁽²²⁾

El abobotulinumtoxinA es una neurotoxina que bloquea la liberación de acetilcolina en la placa motora, posee efectividad para tratar líneas de expresión de moderadas a graves en la cara media inferior y cuello, con una media de duración del efecto de 3 a 5 meses. Esta terapia se aleja de abordar la fisiopatología molecular del envejecimiento cutáneo, pero sirve para apaliar los efectos macroscópicos del mismo.⁽²³⁾

Acetil zingerone (AZ) un derivado del jengibre actúa como antioxidante evitando la formación de ROS, a diferencia de otros su acción es física y no química, desactiva el oxígeno singlete por enfriamiento físico, por lo tanto, no se consume; AZ quelata iones de hierro, al eliminar la producción de hidroxilo. En un ensayo clínico que se realizó en Estados Unidos por 8 semanas, los participantes se aplicaron dos veces al día la crema con el componente al 1% de concentración o el placebo, existió una mejoría en la severidad de las arrugas, pigmentación y enrojecimiento de la piel producto del fotoenvejecimiento.^(24,25)

Líquidos con pulpa de café o serums faciales con café, contienen polifenoles como el ácido gálico, el cual es un antioxidante, disminuye la expresión de elastasa, colagenasa, estimula la producción de colágeno en los fibroblastos e inhibe la tirosinasa. Tras administración de estos elementos por 8 semanas en 40 sujetos de Taiwan, divididos en grupos, uno que usaron el producto y otro un placebo, se observó, una piel más humectada, firme y elástica con una reducción de manchas.⁽²⁶⁾

Las terapias que se han intentado generar en la actualidad son los senolíticos, estos eliminan específicamente a las células senescentes y los senomórficos o senoestáticos que atenúan las consecuencias de las moléculas secretadas por el patrón de secreción SASP de células senescentes.

Los senolíticos atacan moléculas que no permiten la apoptosis como p53, p21, BCL 2, proteína O4 forkhead box (FOXO4) y actividad de la β -galactosidasa (SA- β -Gal). Los senoestáticos se asocian para inhibir moléculas como mTOR, NF- κ B, entre otros.^(27,28)

La mezcla de un anticuerpo monoclonal con un flavonoide (Dasatinib + quercetina), fue capaz de disminuir la cantidad de células senescentes en cultivos celulares de piel humana, con menor cantidad de ellas también se disminuyó la secreción de IL 1, 2, 6, 9 y MMP 2, 9 y 12; disminución de la expresión de p21, p16 INK4a, que inhibe las quinasas dependientes de ciclina (CDK) las cuales alientan a que siga el proceso fisiológico del ciclo celular.⁽²⁹⁾

Los 17 participantes que concluyeron el estudio exploratorio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, estos aplicaron la Rapamicina en una cantidad de 0,5 centímetros cúbicos en el dorso de las manos, cada día o dos días durante 8 meses, como resultado se obtuvo menor cantidad de expresión de p16 INK4a, clínicamente se observó una piel con mayor volumen, despigmentación de manchas por exposición al sol, menor cantidad de arrugas.⁽³⁰⁾ Aun no existen estudios clínicos en humanos que demuestren su efectividad y seguridad para su uso; a futuro se espera sean la opción más valiosa de la ciencia para combatir el envejecimiento cutáneo.

CONCLUSIONES

El envejecimiento cutáneo debe ser aceptado como un cambio fisiológico, el principal factor externo que influye en su evolución es la exposición a los rayos UV; todo esto genera un patrón secretor de citoquinas proinflamatorias, activando metaloproteinasas que destruyen el colágeno.

Existe mucha heterogeneidad en población, formas de evaluar la efectividad y sitios de investigación, dentro de la evidencia científica sobre su tratamiento, aun no existen fármacos que detengan por completo su evolución, el colágeno hidrolizado es el que posee mayor evidencia sobre su efectividad; existe una búsqueda amplia de sustancias que detienen la producción de metaloproteinasas como también se intenta hallar senolíticos o senoestáticos que actúan directamente sobre células senescentes.

REFERENCIAS

1. WOJCIECH P. ROSS: HISTOLOGIA TEXTO Y ATLAS CORRELACIÓN CON BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR. In: LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS., editor. Octava edi. Wolters Kluwer; 2020. p. 1036.
2. Wong QYA, Chew FT. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Reports* 2021 111 [Internet]. 2021 Nov 11 [cited 2023 Nov 11];11(1):1-13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-01573-z>
3. Boismal F, Serror K, Dobos G, Zuelgaray E, Bensussan A, Michel L. Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies. *Medecine/Sciences* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jun 19];36(12):1163-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33296633/>
4. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Nov 11];20(9). Available from: </pmc/articles/PMC6540032/>
5. Khmaladze I, Leonardi M, Fabre S, Messaraa C, Mavon A. The Skin Interactome: A Holistic “Genome-Microbiome-Exposome” Approach to Understand and Modulate Skin Health and Aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 11];13:1021. Available from: </pmc/articles/PMC7769076/>
6. Krutmann J, Schikowski T, Morita A, Berneburg M. Environmentally-Induced (Extrinsic) Skin Aging: Exposomal Factors and Underlying Mechanisms. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Nov 11];141(4):1096-103. Available from: <http://www.jidonline.org/article/S0022202X20324088/fulltext>
7. Lee YI, Choi S, Roh WS, Lee JH, Kim TG. Cellular Senescence and Inflammaging in the Skin Microenvironment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2023 Nov 11];22(8). Available from: </pmc/articles/PMC8068194/>
8. Fitsiou E, Pulido T, Campisi J, Alimirah F, Demaria M. Cellular Senescence and the Senescence-Associated Secretory Phenotype as Drivers of Skin Photoaging. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Nov 11];141(4):1119-26. Available from: <http://www.jidonline.org/article/S0022202X20322843/fulltext>
9. Parisi M, Verrillo M, Luciano MA, Caiazzo G, Quaranta M, Scognamiglio F, et al. Use of Natural Agents and Agrifood Wastes for the Treatment of Skin Photoaging. *Plants* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Nov 11];12(4). Available from: </pmc/articles/PMC9966275/>
10. Ye L, Mauro TM, Dang E, Wang G, Hu LZ, Yu C, et al. Topical Applications of an Emollient Reduce Circulating Pro-Inflammatory Cytokine Levels in Chronically Aged Humans: A Pilot Clinical Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Nov 11];33(11):2197. Available from: </pmc/articles/PMC6728229/>
11. Domaszewska-Szostek A, Puzianowska-Kuźnicka M, Kuryłowicz A. Flavonoids in Skin Senescence Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Nov 11];22(13):6814. Available from: </pmc/articles/PMC8267725/>
12. de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Nov 11];60(12):1449-61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijd.15518>
13. Maia Campos PMBG, Franco RSB, Kakuda L, Cadioli GF, Costa GMD, Bouvret E. Oral Supplementation with Hydrolyzed Fish Cartilage Improves the Morphological and Structural Characteristics of the Skin: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *Mol* 2021, Vol 26, Page 4880 [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2023 Nov 11];26(16):4880. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/16/4880/htm>
14. Pu SY, Huang YL, Pu CM, Kang YN, Hoang KD, Chen KH, et al. Effects of Oral Collagen for Skin Anti-Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Nov 11];15(9). Available from: </pmc/articles/PMC10180699/>
15. Hsu TF, Su ZR, Hsieh YH, Wang MF, Oe M, Matsuoka R, et al. Oral Hyaluronan Relieves Wrinkles and Improves Dry Skin: A 12-Week Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited

2023 Nov 11];13(7). Available from: /pmc/articles/PMC8308347/

16. Poomanee W, Yaowiwat N, Pattarachaidaecharuch T, Leelapornpisid P. Optimized multiherbal combination and in vivo anti-skin aging potential: a randomized double blind placebo controlled study. *Sci Reports* 2023 131 [Internet]. 2023 Apr 6 [cited 2023 Nov 11];13(1):1-11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-32738-7>

17. Poomanee W, Khunkitti W, Chaiyana W, Intasai N, Lin WC, Lue SC, et al. Multifunctional biological properties and phytochemical constituents of *Mangifera indica* L. seed kernel extract for preventing skin aging. *Toxicol Res* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Nov 11];37(4):459. Available from: /pmc/articles/PMC8476666/

18. Hughes MCB, Williams GM, Pigeon H, Fourtanier A, Green AC. Dietary Antioxidant Capacity and Skin Photoaging: A 15-Year Longitudinal Study. *J Invest Dermatol*. 2021 Apr 1;141(4):1111-1118.e2.

19. Mekić S, Jacobs LC, Hamer MA, Ikram MA, Schoufour JD, Gunn DA, et al. A healthy diet in women is associated with less facial wrinkles in a large Dutch population-based cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May 1;80(5):1358-1363.e2.

20. Solá P, Mereu E, Bonjoch J, Casado-Peláez M, Prats N, Aguilera M, et al. Targeting lymphoid-derived IL-17 signaling to delay skin aging. *Nat Aging* 2023 36 [Internet]. 2023 Jun 8 [cited 2023 Nov 11];3(6):688-704. Available from: <https://www.nature.com/articles/s43587-023-00431-z>

21. Zhou X, Cao Q, Orfila C, Zhao J, Zhang L. Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Astaxanthin on Human Skin Ageing. *Nutrients* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Nov 11];13(9). Available from: /pmc/articles/PMC8472736/

22. Lim HY, Jeong D, Park SH, Shin KK, Hong YH, Kim E, et al. Antiwrinkle and Antimelanogenesis Effects of Tyndallized *Lactobacillus acidophilus* KCCM12625P. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Nov 11];21(5). Available from: /pmc/articles/PMC7084287/

23. Galadari H, Galadari I, Smit R, Prygova I, Redaelli A. Use of AbobotulinumtoxinA for Cosmetic Treatments in the Neck, and Middle and Lower Areas of the Face: A Systematic Review. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Nov 11];13(2). Available from: /pmc/articles/PMC7926328/

24. Dhaliwal S, Rybak I, Pourang A, Burney W, Haas K, Sandhu S, et al. Randomized double-blind vehicle controlled study of the effects of topical acetyl zingerone on photoaging. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Nov 11];20(1):166-73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.13464>

25. Meyer TA, Swindell WR, Chaudhuri RK. Acetyl Zingerone: A Photostable Multifunctional Skincare Ingredient That Combats Features of Intrinsic and Extrinsic Skin Aging. *Antioxidants* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Nov 11];12(6):1168. Available from: /pmc/articles/PMC10295400/

26. Tseng YP, Liu C, Chan LP, Liang CH. Coffee pulp supplement affects antioxidant status and favors anti-aging of skin in healthy subjects. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Nov 11];21(5):2189-99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.14341>

27. Thompson EL, Pitcher LE, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Targeting Cellular Senescence with Senotherapeutics: Development of New Approaches for Skin Care. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2022 Oct 10 [cited 2023 Nov 11];150(2 4S):12S. Available from: /pmc/articles/PMC9529240/

28. Zhang L, Pitcher LE, Yousefzadeh MJ, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Zhu Y. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *J Clin Invest* [Internet]. 2022 Aug 8 [cited 2023 Nov 11];132(15). Available from: /pmc/articles/PMC9337830/

29. Hickson LTJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019 Sep 1;47:446-56.

30. Chung CL, Lawrence I, Hoffman M, Elgindi D, Nadhan K, Potnis M, et al. Topical rapamycin reduces markers of senescence and aging in human skin: an exploratory, prospective, randomized trial. GeroScience [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Nov 11];41(6):861. Available from: /pmc/articles/PMC6925069/

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro

Curación de datos: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro.

Análisis formal: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro.

Adquisición de fondos: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro.

Investigación: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro

Metodología: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro

Administración del proyecto: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro.

Recursos: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro.

Software: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro.

Supervisión: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro

Validación: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro.

Visualización: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro.

Redacción - borrador original: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro

Redacción - revisión y edición: Anthony José Fiallos Ortega, Zenia Batista Castro.