

Envejecimiento cutáneo

M. Carreras

Responsable de Investigación y Desarrollo. Novartis Consumer Health, S.A.



Albania es el único país, de los considerados europeos por las Naciones Unidas, que tiene un índice de fertilidad (número de niños nacidos por mujer) por encima de la tasa de reposición de 2,1 (número de hijos por mujer necesario para mantener una población estable). Todos los demás tienen índices de fertilidad por debajo de esta tasa. Europa se está convirtiendo en una enorme residencia geriátrica¹. Dos terceras partes de las personas mayores de 65 años tienen alteraciones de la piel médicamente significativas y tratables. Además, todas estas personas tienen en la piel cambios estéticos molestos, la mayoría de los cuales son atribuibles a una exposición solar excesiva.

El envejecimiento es la pérdida progresiva de la capacidad homeostática. A diferencia de sus enfermedades asociadas, a todo el mundo, aunque a una velocidad variable y con un alcance distinto².

ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO

Plantea una problemática distinta por diversas razones:

- El envejecimiento de la piel, además de seguir la pauta general del envejecimiento de todo el organismo, está en especial influenciado de manera negativa por factores externos, básicamente la radiación solar, que lo aceleran y modifican, no sólo de forma cuantitativa, sino también, y más importante, cualitativa. Además, los factores internos relacionados con el envejecimiento afectan de un modo muy especial a las propiedades de la piel; así, el descenso de las cantidades de estrógenos que se produce durante la menopausia conduce a un deterioro cuantificable de las características de la piel³. Por esta razón, se ha intentado reiteradamente utilizar pequeñas cantidades de estrógenos en los tratamientos anti-envejecimiento; sin embargo, los efectos secundarios derivados de su uso han hecho que su utilización estética se haya prohibido, salvo en Japón, donde existe una categoría de productos, intermedia entre los cosméticos y los medicamentos, que permite emplear pequeñas cantidades de hormonas con fines exclusivamente estéticos.

- El envejecimiento de la piel y los anejos cutáneos «se ve» y tiene, como consecuencia, una importancia social que no tiene, desde luego, el envejecimiento de cualquier órgano interno. Por tanto, la preocupación por el envejecimiento cutáneo es diametralmente distinta a la que genera el envejecimiento general del organismo, al menos mientras no aparecen sus enfermedades asociadas.

En relación con la acción de los radicales libres sobre la piel y a la capacidad defensiva de ésta frente a aquéllos, se ha estudiado la concentración de los antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos en epidermis y dermis humanas, y se ha observado que el potencial antioxidante epidérmico es muy superior al dérmico, lo que no es sorprendente si se tiene en cuenta que, aunque en números redondos, la epidermis representa sólo el 10% de la piel, ésta debe actuar como primera barrera defensiva frente al ataque de los radicales libres. Para esto, es imprescindible un sistema defensivo amplio y complementario⁴. En 1994, López-Torres y cols.⁵ demostraron que, al envejecer, en la piel se produce una

disminución de la actividad específica de glutatión peroxidasa (unidades/mg de proteína) y un aumento del contenido dérmico de glutatión oxidado (GSSG) y de la relación GSSG/GSH (glutatión reducido), lo que demuestra una disminución de la actividad enzimática antirradicalar en relación con la cantidad de proteína acumulada en el tejido y de la capacidad reductora del glutatión; es decir, al envejecer, disminuye nuestra capacidad defensiva frente a los radicales libres y, por tanto, los efectos de las circunstancias que estimulan su génesis, como la radiación UV, son más dramáticos. Por todo esto, debemos distinguir entre el envejecimiento cutáneo intrínseco, es decir, el derivado del ineludible paso del tiempo, del envejecimiento extrínseco, derivado de la acción deletérea de los agresores externos, especialmente la radiación ultravioleta, acción que, a estas alturas, debiera haber «pasado de moda». Ciertos factores personales contribuyen también al envejecimiento externo, por ejemplo, la alopecia androide o la canicie prematura. Por tanto, al hablar de envejecimiento cutáneo, debemos distinguir entre el intrínseco y el fotoenvejecimiento.

ENVEJECIMIENTO INTRÍNSECO FRENTE A FOTOENVEJECIMIENTO

Envejecimiento intrínseco

Los cambios morfológicos que se observan en la piel envejecida protegida de la acción solar consisten primariamente en laxitud, finas arrugas y una variedad de neoplasias benignas. Sin embargo, histológica y fisiológicamente se han puesto de manifiesto otros cambios, de modo que se correlacionan los déficit fisiológicos con cambios anatómicos y con las posibles consecuencias clínicas. Así, por ejemplo, un déficit del recambio epidérmico se relaciona de forma anatómica con una menor cantidad de los queratinocitos basales, es decir, proliferativos, lo que puede ocasionar una deficiente cicatrización de las heridas.

Desde un punto de vista histológico, conviene destacar el aplanamiento de las papilas dérmicas y la reducción del número de fibras dérmicas, en especial de colágeno. Esto produce una disminución de la cohesión dermoepidérmica, que explica la mayor incidencia en pieles envejecidas de abrasiones superficiales por agresiones leves, como pueden ser la retirada de un vendaje o la aparición de ampollas en localizaciones edematosas. Asimismo, puede contribuir a la mayor incidencia de ciertas dermatosis bullosas en la vejez⁶. Este aplanamiento de las papilas dérmicas está relacionado con la disminución de la cantidad de colágeno tipo III en relación con el tipo I en la dermis, fundamentalmente en la dermis papilar. En cuanto a las manifestaciones celulares del envejecimiento intrínseco, se ha demostrado que la edad de un individuo se refleja en la multiplicación de las células de su piel en los cultivos celulares, ya sean fibroblastos, queratinocitos o melanocitos. Además, recientemente se ha observado que, según la edad del donante, los queratinocitos disminuyen la producción autoecrina de factores de crecimiento y su sensibilidad a éstos. Por otra parte, los cultivos a partir de células de donantes de edad avanzada producen menos factor

epidérmico de estimulación de los timocitos que los cultivos de células de recién nacido, lo que puede tener implicaciones inmunológicas y proliferativas en la piel envejecida. Además, se ha descrito que en pieles protegidas de individuos adultos se produce una disminución de un 20 a un 40% de células de Langerhans, responsables del reconocimiento antigénico⁶. Un cambio que desde el punto de vista práctico tiene una gran importancia es la disminución del contenido acuoso de los tejidos con la edad. La piel es muy sensible a esta disminución, por dos razones:

- La primera es porque las alteraciones histológicas que se producen al envejecer la piel hacen que disminuya la eficacia de su función barrera, por lo que la pérdida de agua transcutánea aumenta y, en consecuencia, disminuye su estado de hidratación.
- La segunda, porque la dermis es un tejido conjuntivo, y éste es el que más y de forma más rápida se ve afectado por las modificaciones del contenido acuoso general del organismo.

En consecuencia, el control del contenido acuoso cutáneo debe ser un objetivo en la prevención del envejecimiento de la piel.

Una modificación descrita hace años pero con la que se trabaja mucho últimamente es la disminución de las células de Langerhans durante el envejecimiento^{7, 8}.

Estas células, descritas por Paul Langerhans en 1868⁹ y de las que hasta 1979 Katz y cols. no demostraron que derivaban de células de la médula ósea¹⁰, son la primera barrera de defensa inmunológica del organismo. Así, Shelley y Juhlin demostraron que las células de Langerhans forman con sus dendritas una red que atrapa los alérgenos de contacto externos¹¹.

Además, estas células desempeñan un papel importante en los mecanismos de defensa frente a los neoantígenos en los tumores de piel¹². Por esto, la disminución de las células de Langerhans durante el proceso del envejecimiento es una alteración de la capacidad defensiva frente a la aparición de tumores.

Fotoenvejecimiento

Es el término usado para describir los sucesos clínicos e histológicos producidos por una exposición crónica al sol.

En un cultivo es fácil apreciar que la reacción citotóxica de los rayos UV es proporcional a la dosis. Cultivos de fibroblastos de embrión de pollo se irradian durante tiempos distintos (0-10 seg) mediante una lámpara UV de 30 vatios; 24 horas más tarde, las células vivas se contaron en una cámara de Neubauer. Se puede observar que el porcentaje de células vivas disminuye de manera proporcional al tiempo de exposición.

Su importancia dermatológica está relacionada con la gran incidencia de alteraciones cutáneas asociadas a este proceso y por la estrecha relación, presumiblemente etiológica, que tienen con el cáncer de piel.

Desde el punto de vista clínico, el fotoenvejecimiento es responsable de la mayor parte de los cambios no deseados del aspecto de la piel asociados al envejecimiento, entre ellos, aspereza, arrugas, color amarillento, telangiectasias, pigmentación irregular y una variedad de neoplasias benignas, premalignas y malignas. Además, observaciones clínicas sugieren que agrava las pérdidas funcionales asociadas a la edad

y viceversa, el descenso de las concentraciones hormonales de estrógenos que tiene lugar durante la menopausia o, como consecuencia de una ovariectomía, potencia los efectos del fotoenvejecimiento¹³; de modo que, al llegar a la menopausia, se hace más imprescindible una protección solar diaria mediante el uso de cremas hidratantes con elevado índice de protección (FP de al menos 25) y una protección solar muy elevada o extrema cuando se vaya a estar expuesto de manera intensa al sol.

Su característica histológica es la elastosis dérmica, que se caracteriza por la desaparición de las fibras elásticas de la dermis superficial y una acumulación de fibras orceinófilas anormales características. Este material elastósico amorfo, desprovisto de elasticidad, está formado por elastina y un material microfibrilar abundante. El colágeno disminuye y, en cambio, aumenta la presencia de proteoglicanos. Sin embargo, este aumento no es lineal para todos éstos, sino que se ha comprobado que se produce una disminución de los glucosaminoglucanos, ácido hialurónico y dermatán sulfato, de manera que se concluye que las variaciones en las concentraciones de ácido hialurónico en la dermis pueden influir en la aparición de algunas de las más importantes alteraciones clínicas que ocurren en el envejecimiento cutáneo, como la disminución de la turgencia y de la elasticidad de la piel, la aparición de arrugas y la alteración de la microcirculación dérmica¹⁴. Se produce, además, una alteración cualitativa del colágeno.

Si decíamos que al envejecer se produce de manera fisiológica una disminución de la proporción de colágeno tipo III, ya que éste es más sensible a la acción de los radicales libres por su mayor contenido en prolina e hidroxiprolina, se verá mucho más afectado por la acción de la radiación UV, por ser ésta una gran generadora de radicales libres.

La epidermis de una piel fotoenvejecida se caracteriza por una fuerte variabilidad:

- En cuanto al grosor, con una alternancia de áreas con grave atrofia y áreas hiperplásicas.
- En cuanto a la pigmentación, se alternan lentigos con áreas despigmentadas.
- En cuanto a la organización de la maduración de los queratinocitos, que dan el carácter al estrato córneo.
- Los melanocitos están distribuidos de manera irregular en la membrana basal y su número disminuye.
- Las células de Langerhans epidérmicas tienen alterada su morfología y se encuentran en número reducido, en comparación con la piel protegida de la misma persona⁶. Estas alteraciones se han observado tanto con radiación UVB como con UVA, UVC o con tratamientos de PUVA. Estos efectos se empiezan a observar a las 24 horas después de la irradiación, y el número de células de Langerhans disminuye de un modo continuado hasta 5-7 días más tarde, en que empiezan a recuperarse, y logran la normalidad 2 o 3 semanas después¹⁵. La disminución del número de células se produce con dosis de radiación solar inferior a la mínima necesaria para producir eritema; por tanto, antes de que la piel empiece a quemarse, se produce una inmunosupresión fotoinducida, de modo que el eritema solar se puede considerar una señal de alerta



de los procesos invisibles que ocurren como consecuencia de la radiación UV.

Respecto a las manifestaciones celulares, si se comparan cultivos de células de zonas expuestas con células de zonas protegidas del mismo individuo, tanto los queratinocitos como los fibroblastos dérmicos de las zonas irradiadas tienen vidas más cortas *in vitro* que los de las protegidas. La diferencia aumenta de forma lineal con la edad del donante y la gravedad de los cambios clínicos observados debidos al fotoenvejecimiento. La respuesta celular al ácido retinoico está afectada por la edad del donante y la exposición solar previa. Los fibroblastos que provienen de individuos adultos son mucho más sensibles al ácido retinoico que los que provienen de recién nacidos.

Se ha demostrado¹⁶ que la radiación UVB produce un descenso de la actividad ATPasa, y que está implicada una disminución de la síntesis enzimática, dado que disminuyen las concentraciones de ARNm correspondientes a esta enzima. Este descenso de la actividad ATPasa supone una menor capacidad de producción energética por las células, lo que está relacionado de forma íntima con la menor capacidad biosintética del tejido. Dicho descenso es claramente más representativo en las células de Langerhans, por lo que se relaciona con la disminución de la capacidad de defensa inmunológica de la piel¹⁷, lo que se combina con una reducción del número de células de Langerhans por efecto de la radiación UVB¹⁸.

En resumen, el envejecimiento cutáneo se detecta a simple vista con la aparición de arrugas, flaccidez, sequedad y transparencia de la piel, queratosis actínicas o seborreicas, angiomas, etc., y también, mediante estudios histológicos. Como causa fundamental, se puede pensar en el envejecimiento de las células del tejido, ciñéndonos a la dermis principalmente de los fibroblastos, que tienen más dificultad para duplicarse y menor capacidad de síntesis de los componentes macromoleculares (colágeno, elastina, glucosaminoglucanos y proteoglucanos), que constituyen la matriz extracelular. Asimismo, el medio externo se degrada debido a la edad general del organismo, de modo que las macromoléculas que lo constituyen evolucionan perdiendo las cualidades que les son características y, además, no tienen el recambio adecuado debido a la menor capacidad de síntesis que presentan los fibroblastos. Un cuarto factor que se debe tener en cuenta es que la circulación periférica, deficiente al envejecer, ocasiona una disminución del aporte de principios nutrientes y un incremento de la acumulación de metabolitos tóxicos, lo que afecta de manera negativa al funcionamiento normal de los fibroblastos¹⁹.

En consecuencia, la lucha frente al envejecimiento cutáneo, desde un punto de vista estético, se puede plantear de dos formas: la estética antienvjecimiento preventiva: retrasar las manifestaciones del envejecimiento de la piel; y la estética antienvjecimiento reparadora: mejorar el estado de una piel envejecida. En ambos casos es imprescindible la prevención de los efectos de la radiación solar, no sólo cuando se vaya a estar expuesto a fuertes insolaciones (mediante filtros solares que protejan tanto del eritema como de la inmunosupresión fotoinducida), sino también de forma cotidiana (con cremas hidratantes con al menos un factor de protección 25) para evitar la exposición

crónica de la radiación solar, especialmente en personas mayores (que ya están «agotando» su capacidad defensiva frente al sol), embarazadas (para evitar el cloasma gravídico) o en el caso de personas que toman medicamentos fototóxicos o fotoalérgicos (por ejemplo, anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva).

BIBLIOGRAFÍA

1. Argandoña A y cols. Europa, ¿en vías de extinción? Comentarios de Coyuntura Económica 2004; 17(6): 1-4.
2. Gilchrest BA. Biochemical and molecular changes in photodamaged skin. En: Gilchrest BA, ed. Photodamage. Cambridge: Blackwell Science, 1995; 168-184.
3. Brincat M-P. Hormone replacement therapy and the skin. Maturitas 2000; 35(2): 107-117.
4. Shindo Y, Witt E, Han D y cols. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. J Invest Dermatol 1994; 102: 122-124.
5. López-Torres M, Shindo Y, Packer L. Effect of age on antioxidants and molecular markers of oxidative damage in murine epidermis and dermis. J Invest Dermatol 1994; 102: 476-480.
6. Gilchrest BA. Aging skin: an overview of physiologic changes. J Appl Cosmetol 1986; 4: 119-128.
7. Montagna W, Carlisle K. Structural changes in ageing skin. Br J Dermatol 1990; 122 supl. 35: 61-70.
8. Gilhar A, Pillar T, David M y cols. Melanocytes and Langerhans cells in aged versus young skin before and after transplantation on to nude mice. J Invest Dermatol 1991; 96: 210-214.
9. Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. Virch Arch Path Anat 1868; 44: 325-337.
10. Katz SI, Tamaki K, Sachs DH. Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. Nature 1979; 282: 324-326.
11. Shelley WB, Juhlin L. Langerhans cells form a reticuloepithelial trap for external contact antigens. Nature 1976; 261: 46-47.
12. Tschachler E, Rappersberger K. Role of Langerhans cells in disease. En: Epidermal Langerhans cells (de G. Schuler), cap. 11; 295-316. CRC Press, Inc. Boca Ratón, 1991.
13. Tsukahara K, Moriwaki S, Ohuchi A, Y. Ovariectomy accelerates photoaging of rat skin. Photochem Photobiol 2001; 73(5): 525-531.
14. Ghersetich I y cols. Int J Dermatol 1994; 32(2): 119-122.
15. Bergfeldt L. Langerhans cells, immunomodulation and skin lesions. A quantitative morphological and clinical study. Acta Derm Venereol 1993 supl. 180: 7-37.
16. Zhang J, Hu X, Henkow L, Jordan BR, Strid A. The effects of ultraviolet B radiation on CF0F1-ATPase. Biochim Biophys Acta 1994; 1185: 295-302.
17. Koulu L, Jansén CT, Viander M. Effect of UVA and UVB irradiation on the human epidermal Langerhans cell membrane markers defined by ATPase activity and monoclonal antibodies (OKT 6 and anti-Ia). Photodermatology 1985; 2: 339-346.
18. Murphy GM, Norris PG, Young AR y cols.. Low-dose ultraviolet-B irradiation depletes human epidermal Langerhans cells. British J Dermatol 1993; 129: 674-677.
19. Gilchrest BA. En: Skin and aging processes. Ed. por CRC Press, Inc. Boca Ratón, Florida, 1986, págs. 17-35.