



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**FACTORES QUE PROMUEVEN EL ENVEJECIMIENTO DE  
LA PIEL, Y ESTUDIO DE LAS TÉCNICAS, MÉTODOS Y  
PROCEDIMIENTOS QUE REJUVENECEN EL TEJIDO  
CUTÁNEO**

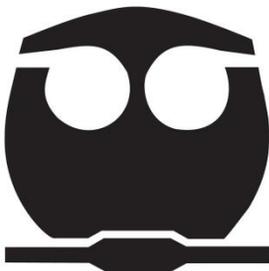
**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**PRESENTA :**

**SORAYA ELIZABETH BERNABÉ GARCÍA**



**TUTOR DE TESIS:**

**DR. GERARDO LEYVA GOMEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTA:** Profesora: MA GUADALUPE LEMUS BARAJAS

**VOCAL:** Profesora: VERÓNICA ZAMORA SALZAR

**SECRETARIO:** Profesor: GERARDO LEYVA GÓMEZ

**1er. SUPLENTE:** Profesora: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO

**2° SUPLENTE:** Profesora: LUZ ANTONIA BORJA CALDERÓN

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**FACULTAD DE QUÍMICA, EDIFICIO F, LABORATORIO 307**

**ASESOR DEL TEMA:**

**DR. GERARDO LEYVA GÓMEZ**

**SUPERVISORA TÉCNICA:**

**DRA. MARÍA LUISA DEL PRADO AUDELO**

**SUSTENTANTE:**

**SORAYA ELIZABETH BERNABÉ GARCÍA**

## ÍNDICE

Índice de figuras .....	5
Índice de tablas.....	6
Siglas y abreviaturas.....	7
Símbolos.....	8
1. Abstract.....	9
2. Resumen.....	10
3. Introducción .....	11
4. Alcance .....	12
5. Objetivo general .....	12
6. Objetivos específicos .....	12
7. Hipótesis .....	13
8. Metodología .....	13
9. Fisiología y estructura de la piel .....	14
9.1. Epidermis .....	14
9.2. Dermis.....	15
9.3. Hipodermis o tejido subcutáneo .....	20
9.4. Piel étnica .....	22
10. Envejecimiento de la piel .....	25
10.1. Aspecto de la piel .....	26
10.2. Efecto del aplanamiento en la unión dérmica-epidérmica .....	29
10.3. Reducción en la síntesis de colágena.....	29
10.4. Pérdida de elastina.....	31
10.5. Decremento en la síntesis de Ácido Hialurónico .....	33
10.6. Efecto de las hormonas y glándulas durante el envejecimiento .....	33
10.7. Cambios en el tejido subcutáneo .....	34
11. Teorías del envejecimiento y factores que promueven la senescencia cutánea. 35	
11.1. Influencia de la humedad y temperatura que afectan el desequilibrio en la piel.....	36
11.2. Impacto celular generado por la formación de radicales libres.....	37
11.3. Daño cutáneo ocasionado por la radiación solar .....	38
11.4. Daño en piel por agentes contaminantes.....	47
11.5. Consecuencias dermatológicas del consumo de cigarro.....	48
12. Métodos, técnicas y procedimientos antienvjecimiento cutáneo.....	50

12.1.	Agentes sistémicos.....	50
12.1.1.	Terapia de reemplazamiento de hormonas .....	50
12.2.	Corrección de estilo de vida y hábitos.....	52
12.2.2.	Nutrición, restricción de la dieta y suplementación alimentaria .....	55
12.2.3.	Actividad física .....	58
12.3.	Contaminación y medio ambiente .....	59
12.4.	Corrección de arrugas estáticas y dinámicas.....	60
12.5.	Procedimientos estéticos no invasivos.....	60
12.5.1.	Cuidado diario de la piel.....	61
12.5.2.	Cuidado cosmético.....	61
12.5.3.	Antioxidantes y protección solar .....	67
12.5.4.	Agentes tópicos médicos .....	69
12.5.5.	Reguladores celulares.....	72
12.6.	Procedimientos estéticos invasivos .....	73
12.6.1.	Exfoliaciones químicas.....	74
12.6.2.	Dispositivos de luz visible.....	77
12.6.3.	Foto-rejuvenecimiento con láseres.....	78
12.6.4.	Radiofrecuencia (RF) .....	83
12.6.5.	Bioestimulación y rellenos dérmicos.....	84
12.6.6.	Restauración (redistribución) de la pérdida de grasa y volumen, aumento de la piel y contorneado.....	88
13.	Discusión.....	89
14.	Conclusiones .....	90
15.	Bibliografía.....	90

## Índice de figuras

<i>Fig. 1.</i> Capas de la epidermis.....	15
<i>Fig. 2.</i> Esquema de la estructura de la piel .....	17
<i>Fig. 3.</i> Redes de matriz extracelular dérmica .....	19
<i>Fig. 4.</i> Esquema de las tres capas del tejido subcutáneo.....	21
<i>Fig. 5.</i> Población entre 25 y 64 años por color de piel.....	25
<i>Fig. 6.</i> Arquitectura de la matriz dérmica en el nivel de dermis papilar por microscopía cofocal de reflectancia y su representación esquemática. Barra de escala de 50 $\mu$ m. ....	28
<i>Fig. 7.</i> Producción de procolágena tipo I en pieles jóvenes y viejas.....	30
<i>Fig. 8.</i> Remodelación de las fibras elásticas en pieles envejecidas intrínseca y extrínsecamente.....	32
<i>Fig. 9.</i> Incidencia de radiación UV en la Ciudad de México.....	40
<i>Fig. 10.</i> Radiación solar promedio diaria en el territorio nacional .....	41
<i>Fig. 11.</i> Ruta de la biosíntesis de la Eumelanina y Feomelanina. ....	42
<i>Fig. 12.</i> Modelo hipotético de la fisiopatología del daño dérmico y fotoenvejecimiento inducido por irradiación ultravioleta .....	44
<i>Fig. 13.</i> Metodología de diagnóstico con lámpara de Wood y fundamento .....	46
<i>Fig. 14.</i> Penetración en piel por contaminantes del aire a través del folículo piloso .....	47
<i>Fig. 15.</i> Efectos del tabaquismo en la piel del rostro .....	49
<i>Fig. 16.</i> Principales funciones de la taurina, creatina, carnosina, anserina y 4-hidroxiprolina en la dieta para mejorar la salud de múltiples sistemas en el humano. ....	56
<i>Fig. 17.</i> Clasificación de mascarillas faciales .....	65
<i>Fig. 18.</i> Exfoliación química para profundidad media con ácido tricloroacético al 35%. ....	77
<i>Fig. 19.</i> Láseres típicamente utilizados en el rejuvenecimiento de la piel incluyen láseres ablativos, no ablativos y fraccionados.....	79
<i>Fig. 20.</i> Tratamiento usando láser con dióxido de carbono (CO <sub>2</sub> ) pulsado. ....	81
<i>Fig. 21.</i> Comparación del espectro de modalidades ablativas y no ablativas.....	82

## Índice de tablas

Tabla. 1. <i>Tipos de colágena en vertebrados</i> .....	18
Tabla. 2. <i>Diferencias étnicas en las propiedades de la piel</i> .....	22
Tabla. 3. <i>Clasificación de Fitzpatrick</i> .....	23
Tabla. 4. <i>Componentes del Factor de Hidratación Natural</i> .....	36
Tabla. 5. <i>Tipo de radiaciones que causan daño cutáneo</i> .....	39
Tabla. 6. <i>Clasificación de envejecimiento de Glogau</i> .....	45
Tabla. 7. <i>Ejemplos de hidratantes</i> .....	63
Tabla. 8. <i>Composición de 3 productos cosméticos disponibles en el mercado dirigido a personas con piel sensible</i> .....	64
Tabla. 9. <i>Comparación de las 3 máscaras de sábana</i> .....	66
Tabla. 10. <i>Programa de rejuvenecimiento de acuerdo al daño cutáneo obtenido por el índice de fotoenvejecimiento</i> .....	74
Tabla. 11. <i>Clasificación de exfoliaciones químicas</i> .....	75
Tabla. 12. <i>Tipos de láser usados en el rejuvenecimiento cutáneo</i> .....	80
Tabla. 13. <i>Clasificación de los 4 tipos de rellenos poliméricos</i> .....	86
Tabla. 14. <i>Rellenos dérmicos aprobados por la FDA</i> .....	87

### Siglas y abreviaturas

ACh	Acetilcolina
AMP	Adenosín monofosfato cíclico
ATP	Adenosín trifosfato
CANIPEC	Cámara Nacional de la Industria de Productos Cosméticos y Asociación Nacional de la Industria de Productos del Cuidado Personal y del hogar A.C.
CD44	Grupo de diferenciación 44
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CoQ10	Coenzima Q10
CTGF	Factor de crecimiento del tejido conjuntivo
DEJ	Unión dérmica-epidérmica
ECM	Componentes de la matriz extracelular
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
GI	Gastrointestinal
HA	Ácido hialurónico
INEGI	Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática
IL	Interleucina
IPL	Luz pulsada intensa
MMP	Metaloproteinasa
miRNA	Micro- ácido ribonucleico
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NMF	Factor de hidratación natural
pH	Potencial de hidrógeno
RF	Radiofrecuencia
RFM	Radiofrecuencia con microagujas
ROS	Especie reactiva de oxígeno
TGF- $\alpha$	Factor de crecimiento tumoral alfa
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento tumoral beta
TEWL	Pérdida de agua transepidérmica (por sus siglas en inglés)
UV	Ultravioleta

## Símbolos

cm <sup>2</sup>	Centímetro cuadrado
° C	Grado Celsius
Da	Dalton
h	Hora
J	Joule
μm	Micrómetro
m <sup>2</sup>	Metro cuadrado
mg	Miligramo
mL	Mililitro
nm	Nanómetro
s	Segundos

## 1. Abstract

The present work shows the compilation of the most up-to-date information and focuses on making know the substantial results regarding skin rejuvenation. It is structured in 4 sections.

In the first section, the structure of the skin is described as being the largest organ of the human body divided into three layers. Each layer, in turn, has different cellular components that provide functions to keep skin working correctly.

In the second section, the cutaneous appearance and the physiological effect of the skin are presented, from the effect of flattening on the dermal-epidermal junction. The reduction in the synthesis of collagen and elastin fibers as well as the effect caused by the decrease in the different factors that provide hydration and youthful appearance to the skin.

The third section focused on describing the factors that promote the skin senescence, the skin aging is the window of a multifactorial, universal, and chronological process, so different theories try to explain it.

Finally, in the fourth section the proposals of the methodologies that have improved the skin areas are presented. From facial care with non-invasive procedures such as cosmetic products that include antioxidants, vitamins, peptides and polyhydroxy acids to invasive procedures such as chemical peels, ablative and non- ablative lasers, systemic agents, injectable fillers, hormone replacement therapy and even lifestyle changes.

**Keywords:** Aging, lifestyles, skin, invasive and non-invasive procedures, skin rejuvenation.

## 2. Resumen

El presente trabajo muestra una recopilación y análisis de los factores que inciden en el envejecimiento de la piel, así como las estrategias más relevantes en su rejuvenecimiento. Está estructurado en 4 secciones.

En la primera sección, se describe la estructura de la piel siendo el órgano más extenso del cuerpo humano dividido en tres capas, cada capa a su vez presenta diferentes componentes celulares que le proporcionan funciones vitales para mantener a la piel funcionando adecuadamente.

En la segunda sección, se presenta el aspecto cutáneo y el efecto fisiológico de la piel durante el envejecimiento, desde el efecto del aplanamiento en la unión dérmica-epidérmica, la reducción en la síntesis de fibras de colágena y elastina así como también, el efecto ocasionado por el decremento de los diferentes factores que le proporcionan hidratación y el aspecto juvenil a la piel.

Siguiendo, la tercera sección se enfoca en describir los factores que promueven la senescencia cutánea, el envejecimiento de la piel es la ventana de un proceso multifactorial, universal y cronológico por lo que existen diferentes teorías que tratan de explicarlo.

Finalmente, en la cuarta sección se presentan las propuestas de las metodologías que han mejorado las zonas cutáneas desde el cuidado facial con procedimientos no invasivos como productos cosméticos que incluyen antioxidantes, vitaminas, péptidos y polihidroxiácidos hasta los procedimientos invasivos como exfoliaciones químicas, láseres ablativos y no ablativos, agentes sistémicos, rellenos inyectables, terapia de reemplazamiento de hormonas e incluso cambios en el estilo de vida.

**Palabras clave:** Envejecimiento, estilos de vida, piel, procedimientos invasivos y no invasivos, rejuvenecimiento cutáneo.

### 3. Introducción

En los seres humanos el envejecimiento ocurre como un proceso multifactorial, en el que se presentan cambios a nivel fisiológico, morfológico y psicosocial que nos afectan de diferente manera. El envejecimiento dependerá del grado y rapidez en que se presenten estos cambios y la manera en la vayan alterando nuestro equilibrio homeostático.

Los límites de la vejez siguen desplazándose a medida que las personas cuidan mejor su salud y apariencia, a través de ciertas intervenciones químicas y/o del estilo de vida que incluye restricción calórica, manipulación genética, uso de antioxidantes, tratamientos hormonales, terapias de reemplazo de células madre, entre otros.

Actualmente, los investigadores se encuentran innovando y tratando de luchar por descubrir los mecanismos subyacentes al proceso del envejecimiento de la piel con la finalidad de mantener la apariencia juvenil. Los productos antienvjecimiento, se encuentran entre el segmento de más rápido crecimiento del mercado del cuidado de la piel.

El presente trabajo se centra principalmente en las técnicas, métodos y procedimientos disponibles para tratar el daño causado en la piel por factores extrínsecos e intrínsecos que causan envejecimiento. También, reúne la información que ha dado resultados favorables para mantener la apariencia juvenil de la piel con diferentes propuestas antienvjecimiento.

#### **4. Alcance**

El presente estudio explorará los factores que ocasionan la piel senil y analizará los resultados de las diferentes metodologías enfocadas al rejuvenecimiento cutáneo, tomando en cuenta la piel étnica de las personas y con un rango de edad de 25 a 60 años.

#### **5. Objetivo general**

El objetivo de esta revisión es informar al lector sobre los métodos, técnicas y procedimientos que contribuyen a la renovación cutánea; también, se enfoca en los cuidados dermatológicos y cambios en el estilo de vida que influyen en la mejora del aspecto de la piel.

#### **6. Objetivos específicos**

1. Búsqueda de información en libros sobre la estructura y fisiología de la piel y los factores que promueven su envejecimiento.
2. Recopilación de información relevante y actualizada de revistas especializadas sobre los métodos, técnicas y procedimientos que contribuyen al rejuvenecimiento cutáneo.
3. Despertar interés en el lector por el tema abordado, dando pie a otros proyectos de titulación enfocados en el envejecimiento de la piel.
4. Ser una herramienta de apoyo para futuras investigaciones y mediciones analíticas que aumenten la mejora en el cuidado de la piel.

## 7. Hipótesis

El envejecimiento cutáneo es el resultado de una serie de factores que forman parte de nuestra vida. Si durante décadas las personas han cuidado la piel con el afán de lucir jóvenes con productos naturales, entonces, con el avance de la tecnología el rejuvenecimiento de la piel tendrá mejores resultados.

## 8. Metodología

Con la finalidad de recopilar la información más relevante y actualizada para el posterior análisis y confrontación de resultados, se inicia con la búsqueda bibliográfica bilingüe con palabras clave, las cuales dependerán de la sección en la que se desea profundizar.

La restricción de la búsqueda se selecciona con artículos publicados en revistas especializadas en al menos 5 años, es decir, desde 2015, sin embargo, podrán incluirse algunas excepciones.

Esta búsqueda se realiza en las bases de datos internacionales como Scopus, PubMed, ScienceDirect con la finalidad de presentar los resultados más recientes a los que han llegado los investigadores. Asimismo, se buscan capítulos de libros electrónicos, en las bases de datos ClinicalKey y SpringerLink cuyo objetivo es describir un panorama general o introductorio sobre la sección que se va a tratar. También, se realiza la búsqueda en publicaciones nacionales y en páginas electrónicas como CANIPEC, COFEPRIS, INEGI y FDA con la finalidad de posicionar a México en el tema abordado.

## 9. Fisiología y estructura de la piel

La piel es el órgano más extenso de nuestro cuerpo, tiene varias funciones vitales que incluyen protección contra agentes físicos y químicos, ser aislante biológico, prevenir la pérdida de agua de nuestro cuerpo y actuar como termorregulador.

### 9.1. Epidermis

De acuerdo con Rongioletti, F., y Christana, K. (2016), la piel es considerada un órgano porque consta de dos tejidos, el epitelial y el conectivo. El tamaño en extensión medio para hombres es de 1.9 m<sup>2</sup> y en mujeres 1.6 m<sup>2</sup>, el peso promedio de la piel es 2.7 kg en adultos.

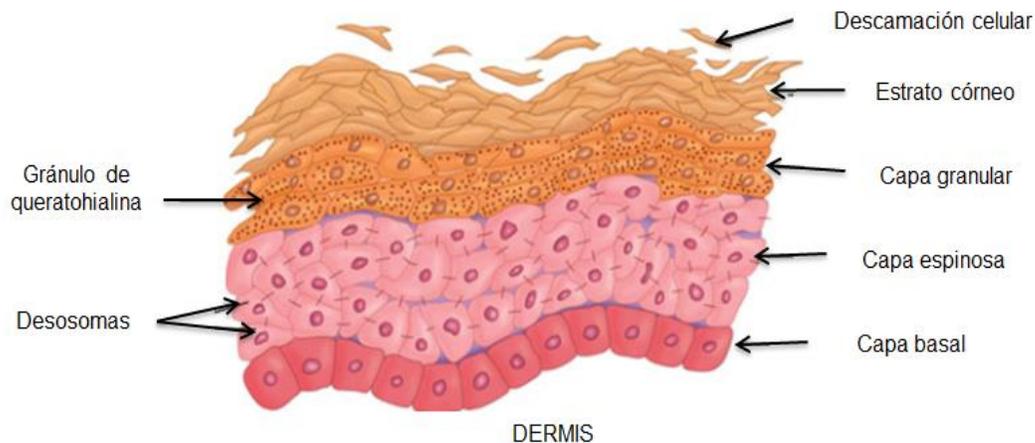
La epidermis es la capa más superficial de la piel y el ciclo de renovación de células epidérmicas en un adulto joven es de 30 días.

En la figura 1, se muestran las capas de la epidermis iniciando en la base con el estrato germinativo o capa basal, aquí ocurre el proceso de melanización.

Para Lambert, M. W., *et al.* (2019) la cantidad de melanina presente en los queratinocitos es un factor significativo en la determinación de la pigmentación de la piel, y es uno de los principales determinantes de las diferencias en el fototipo entre los individuos. Enseguida, se encuentra la capa espinosa compuesta por desosomas que son estructuras compuestas de proteínas importantes en la adhesión y transporte celular. La siguiente capa es la granular, constituida por gránulos de queratohialina que contienen profilagrina, precursor de filagrina, una proteína que confiere estructura y resistencia.

Finalmente, se encuentra el estrato córneo que está conformado por un condensado de células que han perdido el núcleo y los gránulos, así la descamación ocurre normalmente de manera invisible con el desprendimiento de células individuales o en grupo (Baumann, L., 2009).

Referente a los tipos celulares de la epidermis, se encuentran los queratinocitos que forman la masa de células epiteliales; las células de Langerhans o células dendríticas que presentan antígenos y son células aún inmaduras que derivan de una línea celular de la médula ósea y se ubican principalmente en la capa espinosa; así como las células de Merkel que son células receptoras inervadas que sintetizan factores activos localmente y se encuentran esparcidas en las células del estrato basal.



*Fig. 1.* Capas de la epidermis

Modificado de Baumann, L. 2009, p. 3

## 9.2. Dermis

Subyacente a la epidermis se encuentra el componente conectivo de la piel, la dermis, que se extiende hasta el tejido subcutáneo, y se divide en dos capas, la papilar y la reticular.

La dermis está separada de la epidermis por la membrana basal que se extiende desde la epidermis hasta las unidades pilosebáceas y conductos del sudor ubicados en la dermis (Kin, S., y Jewett, B. S., 2019).

Yancey, K. B. (2019) nos dice que las membranas basales sirven como sustrato para la adhesión de células, plantilla para la reparación tisular, matriz para la migración celular, sustrato para influir en la diferenciación, morfogenia y apoptosis de capas celulares epiteliales, barrera de permeabilidad para células y macromoléculas.

Kin, S., y Jewett, B. S. (2019), en su publicación describen que, el flujo sanguíneo cutáneo se dirige hacia la epidermis metabólicamente, a través de las papilas dérmicas, papilas capilares y estructuras axiales.

La dermis está compuesta por dos plexos, el plexo profundo se encuentra en la unión de la dermis y la grasa, el plexo superficial da lugar a un rico sistema de asa capilar en las papilas dérmicas superficiales; este sistema proporciona nutrientes a la epidermis a través de difusión (ver figura 2).

Por otro lado, McGrath, J. A. (2020) indican que, el flujo sanguíneo cutáneo (bajo control hipotalámico) es de extrema importancia en la termorregulación. Si la temperatura ambiental excede la del cuerpo, entonces aumenta el flujo sanguíneo en la dermis papilar, un aumento concomitante en la secreción de glándulas sudoríparas ecrinas, cuya evaporación enfría las partes externas del cuerpo, disminuyendo la temperatura de la sangre circundante.

En la dermis, encontramos células dendríticas tradicionales de origen mielocítico (cDC) y células dendríticas plasmocitoides (pDC), mastocitos y diversos grupos de macrófagos tisulares que le confieren protección contra agentes físicos y microbianos a la piel.

En la figura 2, se muestra la sección transversal esquemática de la piel; se observa el estrato superficial o papilar que se compone por fibras de colágena tipo III y fibras elásticas en una deposición laxa. El estrato profundo o reticular está compuesto de tejido conjuntivo colagenoso con fibras de colágena tipo I, los

intersticios están llenos de proteoglicanos también conocidos como proteoglucanos, glándulas sudoríparas y sus conductos, folículos pilosos, glándulas sebáceas, corpúsculo de Pacini (responde a presión y vibraciones) y corpúsculos de Ruffini (responden a fuerzas de tensión) (Morelli, J. G., 2011).

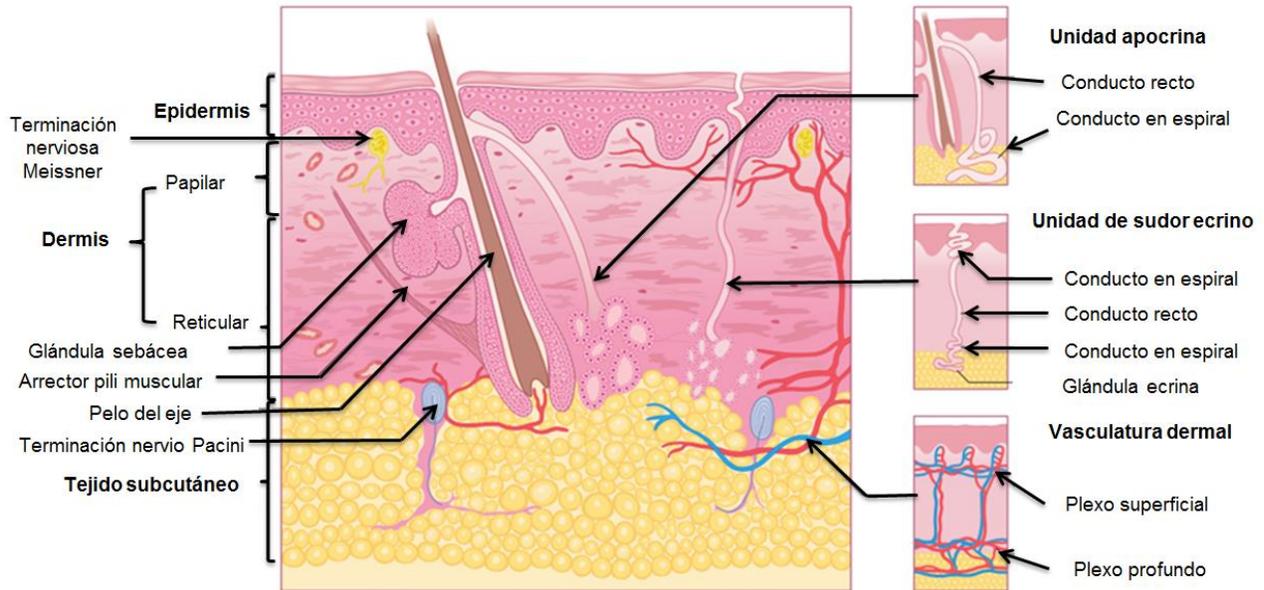


Fig. 2. Esquema de la estructura de la piel

Modificado de Morelli, J. G., 2011, p. 2.

De acuerdo con Shoulders, M. D., y Raines, R. T. (2009), existen 28 tipos de colágena en vertebrados (ver tabla 1). “La colágena es el principal componente estructural del conectivo en los humanos y éstos varían en la secuencia y composición de aminoácidos” (Patterson, J. W., 2016).

Leong, M., Murphy, K. D., y Philips, L. G. (2018) nos dicen que, la molécula de colágena es abundante en prolina y glicina, es una estructura helicoidal de cadena triple larga y rígida formada por tres cadenas polipeptídicas  $\alpha$  de colágena enrolladas entre sí en una superhélice similar a una cuerda. Las cadenas polipeptídicas de colágena se sintetizan en ribosomas unidos a la membrana.

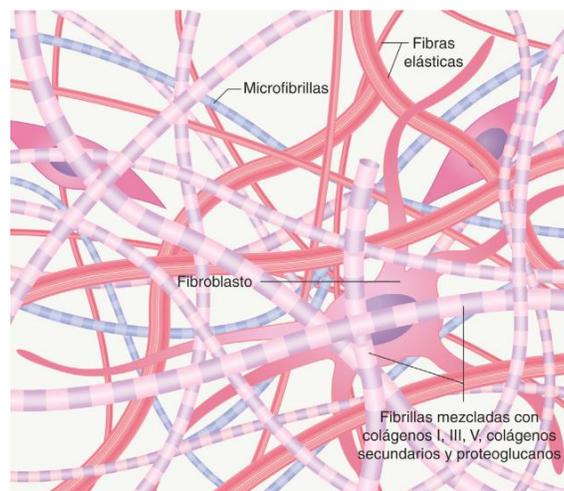
Tabla. 1. Tipos de colágena en vertebrados

Tipo de colágena	Clase	Locación
I	Fibrilar	Hueso, tendón, ligamento, <b>dermis</b>
II	Fibrilar	Vítreo, cartílago
III	Fibrilar	<b>Piel</b> , GI, vasos sanguíneos
IV	Red	Membranas basales
V	Fibrilar	Hueso, <b>dermis</b> , cornea, placenta
VI	Red	Hueso, cartílago, cornea, <b>dermis</b>
VII	Anclaje de fibrillas	<b>Dermis</b> , vejiga
VIII	Red	<b>Dermis</b> , cerebro, corazón, riñón
IX	FACIT	Cartílago, cornea, vítreo
X	Red	Cartílago
XI	Fibrilar	Cartílago
XII	FACIT	<b>Dermis</b> , tendón
XIII	MACIT	<b>Dermis</b> , ojos, corazón, células endoteliales
XIV	FACIT	Hueso, cartílago, <b>dermis</b>
XV	MULTIPLEXIN	Capilares, riñón, corazón, testículo
XVI	FACIT	<b>Dermis</b> , riñón
XVII	MACIT	Hemidesosomas en epitelio
XVIII	MULTIPLEXIN	Membranas basales, hígado
XIX	FACIT	Membranas basales
XX	FACIT	Cornea
XXI	FACIT	Estómago, riñón
XXII	FACIT	Uniones de tejido
XXIII	MACIT	Corazón, retina
XXIV	Fibrilar	Hueso, cornea
XXV	MACIT	Cerebro, corazón, testículo
XXVI	FACIT	Ovario, testículo
XXVII	Fibrilar	Cartílago
XXVIII	-	<b>Dermis</b> , nervio ciático

*Nota.* Por sus siglas en inglés: FACIT, colágena asociada a fibrillas con triples hélices interrumpidas; MACIT, colágena asociada a membrana con triples hélices interrumpidas; MULTIPLEXIN, múltiples dominios de triple hélice e interrupciones. Modificado de Shoulders, M. D., y Raines, R. T., 2009, p. 933.

De acuerdo con Nyström, A. (2018) la matriz extracelular (ECM) contiene varios proteoglicanos y glucoproteínas. Entre las glucoproteínas de la piel se encuentra la fibronectina y la vitronectina cuya función es de adherencia y migración celular, las trombospondinas (cuatro tipos) comunican célula a célula y célula a matriz, las matrilinas (cuatro tipos) fungen de montaje de la matriz y adherencia celular, las tenascinas (cuatro tipos) regulan la función celular y la proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP) tiene la función de montaje de matriz, unión al calcio y plegamiento de proteínas.

En la figura 3, se muestra que las matrices extracelulares constan de redes muy organizadas de colágena, elastina, glucoproteínas y proteoglicanos del tipo sulfato de condroitina y sulfato de dermatano. Pero sobre todo, el líquido intersticial incluye agua que contiene aminoácidos, azúcares, coenzimas, sustancias mensajeras como hormonas, neurotransmisores, citocinas y otras sustancias como sales minerales y productos de desecho (Naranjo, T. Á., Noguera-Salvá, R., y Guerrero, F. F., 2009).



**Fig. 3.** Redes de matriz extracelular dérmica

Modificado de Nyström, A., 2018, p.1676.

En las investigaciones de Eusebio, E., y Jaén, P. (2003), se fundamenta que los estrógenos aumentan la síntesis de la matriz extracelular e inhiben la secreción sebácea. Más adelante se describe la relación de las hormonas con el envejecimiento.

Siguiendo con los componentes de la dermis, encontramos las fibras elásticas compuestas por un núcleo de elastina (una proteína hidrófoba con alrededor de 750 aminoácidos de longitud) recubiertas por una vaina de microfibrillas que están integradas por diferentes glucoproteínas; y la tropoelastina que da lugar a una red de fibras y láminas de elastina. Las fibras elásticas adoptan una conformación en espiral que le permite a la red estirarse y recogerse como una tira de goma (Leong, M., Murphy, K. D., y Philips, L. G., 2018).

Otro componente que aparece en la dermis y que está más concentrado en áreas donde las células están menos densamente empaquetadas es referido al HA, un glicosaminoglicano que puede retener hasta 1000 veces su volumen y por tanto, le permite mantener la hidratación y la turgencia de la piel, es determinante para la viscoelasticidad y la firmeza de la piel (Ypiranga, S., y Fonseca, R., 2019).

El HA es un polisacárido resultado de la unión de repetidos disacáridos de ácido D-glucorónico y N- acetil-D-glucosamina que le confieren alto peso molecular, se produce en la membrana plasmática por enzimas del ácido hialurónico sintasa (HAS1, HAS2 y HAS3) (Macías M., *et al.*, 2015).

### **9.3. Hipodermis o tejido subcutáneo**

El mayor componente de esta capa son los adipocitos, tejido fibroso y vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos y los nervios sirven como depósito de almacenamiento de lípidos, un aislante para conservar el calor corporal (termorregulación) y un cojín protector contra daños físicos.

Asimismo, le da forma al cuerpo rellenando los espacios entre los tejidos y manteniendo los órganos en su lugar. En el esquema de la figura 4, la capa apical se encuentra entre la dermis reticular rodeando las glándulas sudoríparas y el folículo piloso. Dentro de esta capa encontramos vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. La capa de manto se compone de adipocitos en forma de columna, y la forma de la capa más profunda depende del género, la genética, el área anatómica y la dieta.

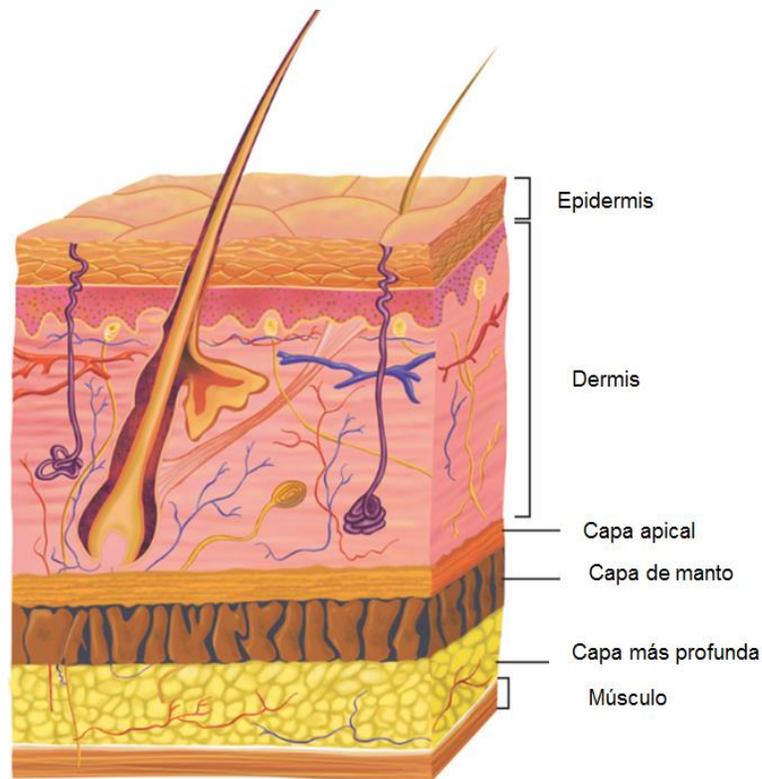


Fig. 4. Esquema de las tres capas del tejido subcutáneo.

Modificado de Baumann, L. 2009, p.15.

Como se ha descrito anteriormente, las tres capas de la piel le confieren al ser humano varias funciones vitales; sin embargo, existen diferencias étnicas en las propiedades de la piel.

En la siguiente sección, se mencionarán brevemente. También, se dará a conocer la autclasificación de la tonalidad de piel que percibimos los mexicanos; es

importante comprenderlas como paso previo a cualquier formulación o intervención dirigida a la restauración del tejido cutáneo.

#### 9.4. Piel étnica

De acuerdo con Venkatesh *et al.* (2019), la piel étnica se define tradicionalmente como “piel de color”, se refiere a la amplia gama de tipos de piel y tez que caracteriza a las personas. Una comprensión profunda de las variaciones étnicas en la estructura y función de la piel es esencial para la seguridad y eficacia que busca la dermatología cosmética (ver tabla 2).

**Tabla. 2.** Diferencias étnicas en las propiedades de la piel

Parámetro	Comparación
Grosor	Africano, Americano = Caucásico
Cantidad de capas celulares	Africano, Americano > Caucásico > Asiático
Contenido lipídico	Africano, Americano > Caucásico
Contenido de caramidas	Asiático > Hispánico > Caucásico > Africano, Americano
Contenido de agua	Asiático > Hispánico > Africano, Americano > Caucásico
Tamaño y distribución de melanosomas	Africano, Americano: Largos, uniformes, unidades individuales con membrana. Asiático: Pequeños, uniformes, agrupados en grupos de hasta 10. Caucásico: Forma y tamaño variable, agrupados en grupos de hasta 10.
Producción de sebo	Africano, Americano > Asiático > Caucásico = Hispánico

Modificado de Venkatesh *et al.*, 2019, p. 354.

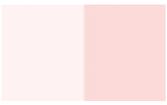
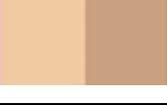
Las diferencias en las propiedades de la piel nos ayudan a explicar el por qué los productos o tratamientos funcionan bien para algunas personas, mientras que en otras no.

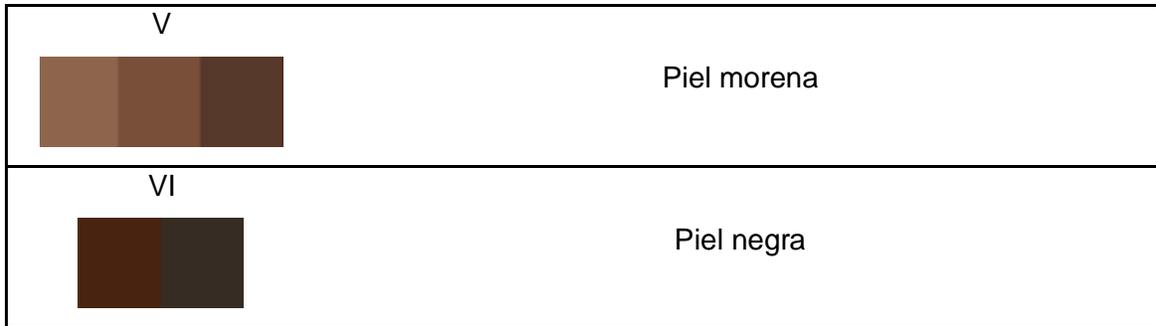
Los melanocitos sintetizan el pigmento de melanina en unos orgánulos llamados melanosomas, la melanina absorbe los efectos perjudiciales de la radiación ultravioleta y protege los queratinocitos cutáneos (Xu, H., Timares, L., y Elmetts, C. A., 2020).

La piel de color generalmente contiene melanosomas más grandes y bien dispersos con un mayor contenido de melanina en contraste con las personas de piel más clara, por lo tanto, le confiere fotoprotección aumentada y tendrá una ventaja contra el fotoenvejecimiento.

En la tabla 3, se muestra la clasificación elaborada por el Dr. Thomas Fitzpatrick relacionando la piel con la exposición solar. Es fundamental conocer esta clasificación, ya que todos los seres humanos estamos expuestos a la radiación solar, sin embargo, la posición del sol, la latitud, la altitud, la nubosidad, la capa de ozono y la reflexión del suelo van a influir en la incidencia de radiación solar sobre la población.

**Tabla. 3.** *Clasificación de Fitzpatrick*

<b>Fototipo cutáneo</b>	<b>Se quema tras la exposición al sol</b>	<b>Se broncea tras la exposición al sol</b>
I 	Siempre	Raramente
II 	Habitualmente	Algunas veces
III 	Algunas veces	Habitualmente
IV 	Raramente	Siempre



Modificado de Gupta, V., y Sharma, V. K., 2019, p. 432.

Imágenes obtenidas de la escala PERLA. *Fuente:* INEGI

Recientemente, el INEGI presentó 2 módulos para entender el papel que juega el color de la piel en la vida de los mexicanos a través del Módulo de Movilidad Social 2016 (MMSI) y la Encuesta Nacional sobre Discriminación 2017 (ENADIS).

El proyecto consistió en autclasificar la tonalidad de la piel con base en 11 tonalidades de acuerdo a la escala del Proyecto sobre Etnicidad en América Latina (PERLA, por sus siglas en inglés), los datos se muestran en la figura 5, en donde se observa que el 67 % de la población mexicana entre 25 y 64 años de edad se autclasifican con color de piel en tonos intermedios, esta información contiene datos de 32,481 hogares. Es decir, en México sobresalen los fototipos de Fitzpatrick: III, IV y V.

Los datos numéricos presentados en estos proyectos, nos sirven como base para entender las complicaciones en la piel y el efecto de los tratamientos que más adelante se describirán.

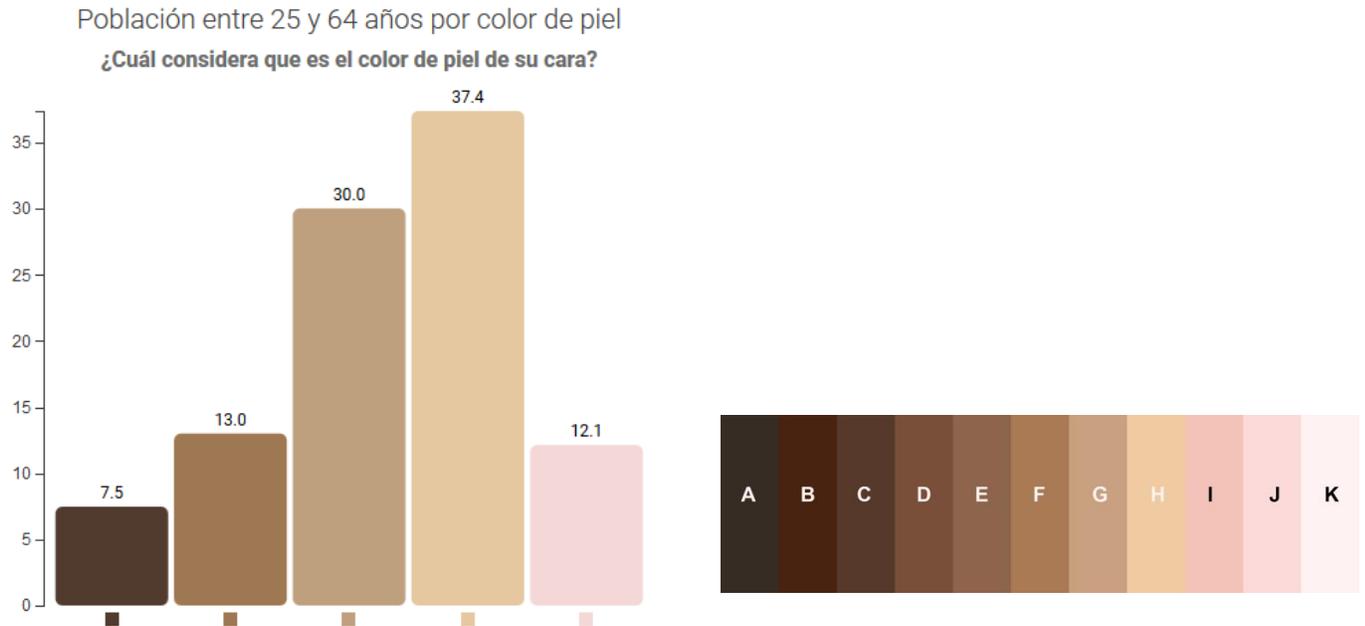


Fig. 5. Población entre 25 y 64 años por color de piel.

*Nota.* A la derecha se encuentra la gráfica del color de piel que autoclasificaron los mexicanos y a la izquierda la escala PERLA con base en 11 tonalidades de piel.

*Fuente:* INEGI

## 10. Envejecimiento de la piel

La piel es una ventana de los cambios cronológicos y la evidencia visible del envejecimiento de la piel. Blasco, C. B., Gambini, J., y Viña, J. (2015) nos dicen que “etiológicamente el envejecimiento proviene del latín, *aetas*, que significa <<edad o vida, la condición o el proceso de llegar a viejo >>”.

El envejecimiento puede definirse como el colapso de los sistemas autoorganizados y la capacidad reducida para adaptarse al medio ambiente.

Puede ser visto como la acumulación de cambios a nivel molecular en las células y tejidos, resultado de un desorden en el mecanismo de regulación siendo un proceso de deterioro como parte de la vida.

Las teorías del envejecimiento son múltiples y el mecanismo es multifactorial. Por tanto, esta sección se enfoca en presentar la información relacionada a los cambios morfológicos y fisiológicos que suceden en nuestra piel a lo largo del envejecimiento.

### **10.1. Aspecto de la piel**

En edad avanzada la renovación de la epidermis se retarda, este proceso que dura aproximadamente 20 días en un adulto joven, dura más de 30 días después de los 50 años. El ciclo celular se vuelve lento y se combina con una descamación menos efectiva en personas de edad avanzada.

La proliferación y diferenciación de los queratinocitos disminuye con el envejecimiento epidérmico, es decir, el número de capas que contienen células viables decrece. Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., y Maibach, H. I. (2008), demostraron que decrece menos de 0.5 mm en los párpados a más de 6 mm en las plantas de los pies.

Un estudio publicado en 2013, demuestra que la piel joven se caracteriza por queratinocitos poligonales regulares y fibras de colágena delgadas reticuladas pero con el envejecimiento, se observan queratinocitos de forma más irregular y áreas con pigmentación distribuida de manera desigual, agrupaciones de fibras de colágena y elastina rizadas (Longo, C., Casari, A., Beretti, F., Cesinaro, A. M., y Pellacani, G.).

Conforme avanza la edad, la apariencia de la piel va perdiendo su color y se torna amarilla, porque el número de melanocitos disminuye de un 10 % al 20 % por cada década de vida. Sin embargo, las manchas pigmentadas denominadas “manchas

de la edad, manchas hepáticas o lentigos solares” son comunes después de los 40 años de edad y aparecen en el dorso de la mano, antebrazo, hombros, cara y frente debido que son las áreas más expuestas al sol.

Para Lambert, M. W., *et al.* (2019), la alteración en el proceso de melanización se debe a un cambio hormonal; conforme envejecemos la disminución de corticoesteroides resulta en una sobreproducción compensatoria de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por parte de la pituitaria. La ACTH tiene el mismo núcleo de heptapéptido activo de la hormona estimulante de melanocitos (MSH) y, por tanto puede unirse al receptor de melanocortina-1 en los melanocitos estimulando la melanogénesis, de esta manera habrá mayor transferencia de melanosomas a los queratinocitos.

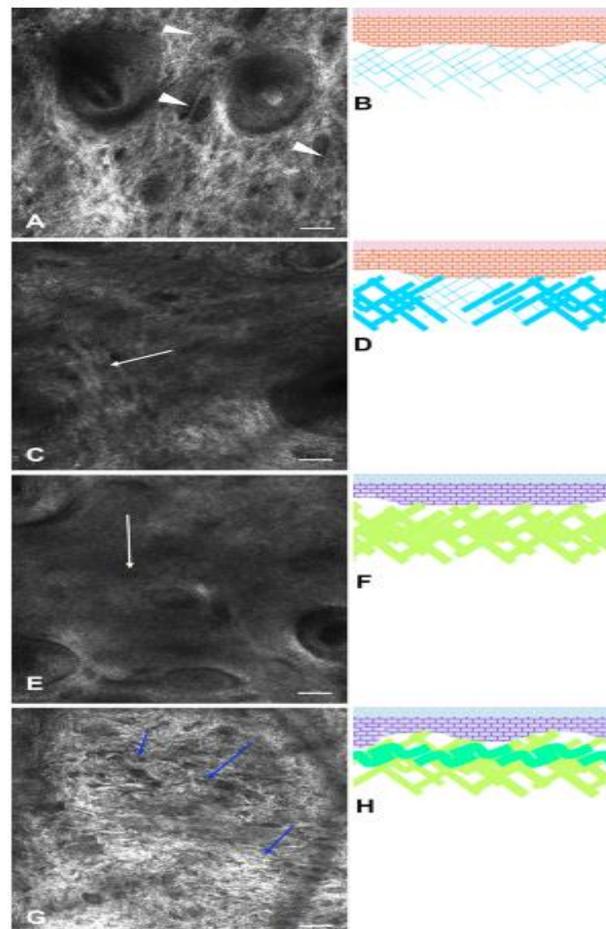
En 2004, Bastiaens, M. *et al.*, confirmaron que los lentigos solares son más frecuentes con el aumento de edad y se asocian con exposición crónica acumulativa por el sol y signos cutáneos de fotodaño.

La piel es una abundante fuente de citocinas y quimiocinas, que influyen en el tipo de respuesta inmunitaria cutánea generada; los queratinocitos producen mediadores inmunitarios en distintas fases de dicha reacción, entre ellos: las citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-33 y TNF-  $\alpha$  (Xu, H., Timares, L., y Elmets, C. A., 2020).

La IL-1 activa a las células de Langerhans y los procesos de migración y maduración de células dendríticas dérmicas, pero a medida que la piel envejece, el número de células de Langerhans disminuyen hasta un 50 % en la edad madura, siendo una causa posible de cáncer de piel por pérdida de inmunidad celular (Farmac, M., 2003).

Longo, C. *et al.* (2013), realizaron una evaluación microscópica *in vivo* de los cambios epidérmicos y dérmicos mediante microscopía confocal. En la figura 6, se

elucida su representación esquemática en donde A representa la colágena delgada reticulada caracterizada por fibras reflectantes formando la estructura de una red (ver las puntas de las flechas); B representa el esquema del patrón reticulado; C se refiere a la colágena espesa compuesta por fibras gruesas dispuestas para formar una red (flecha); D es el esquema de la colágena gruesa; E es el grupo de colágena constituida por material amorfo donde las fibras individuales ya no son visibles (flecha); F es el esquema del grupo de colágena; G son las fibras rizadas que aparecieron altamente onduladas correspondientes a las fibras elásticas (flechas azules) y H es el esquema de las fibras elásticas.



*Fig. 6.* Arquitectura de la matriz dérmica en el nivel de dermis papilar por microscopía cofocal de reflectancia y su representación esquemática. Barra de escala de 50  $\mu\text{m}$ .

Modificado de Longo, C., Casari, A., Beretti, F., Cesinaro, A. M., & Pellacani, G., 2013, pp. 73-82.

## **10.2. Efecto del aplanamiento en la unión dérmica-epidérmica**

Hay una disminución entre la unión dérmica-epidérmica (DEJ) por lo que disminuye la superficie de contacto. Por lo tanto, dificulta la transferencia de nutrientes a las capas externas de la piel y así disminuye la resistencia mecánica y facilita la aparición de ampollas (Farmac, M., 2003).

Durante el envejecimiento, “la DEJ se aplanan” lo que resulta también en una disminución de oxígeno entre las 2 capas, por lo que la piel se hace más frágil y susceptible al daño. Se ha demostrado que disminuye la filagrina epidérmica, una proteína requerida para la unión de filamentos de queratina en microfibrillas lo que ocasiona sequedad y descamación de la piel (Burgess, C. M., 2005).

## **10.3. Reducción en la síntesis de colágena**

Sabemos que la piel senil adquiere un aspecto marcado por arrugas y líneas de expresión. A lo largo del envejecimiento de la piel, los fibroblastos reducen la síntesis de colágena dérmica, a través de la disminución del señalamiento del TGF- $\beta$  y del CTGF, también, se generan cambios estructurales y cuantitativos en las fibras de colágena por lo que la piel reduce su elasticidad (Patterson, 2016).

Se ha descrito en la figura 6, que la colágena disminuye un 1 % cada año y sus fibras se hacen más anchas y quebradizas, la colágena se vuelve más gelatinosa y menos coloidal; su capacidad de hidratación intrafibrilar disminuye y aparece agua en los espacios extrafibrilares, lo que facilita la aparición de edemas (Farmac, M., 2003).

El aumento de colágena fragmentada asociada a la edad en la dermis no solo causa una pérdida de fuerza y una reducción de la tensión mecánica en la piel humana envejecida, sino que, también induce un aumento en especies reactivas de oxígeno (ROS).

Debemos recordar que, la colágena tipo I es la responsable del mantenimiento de la densidad y el tono cutáneo, por otro lado, la colágena tipo III tiene un papel en la elasticidad cutánea.

La síntesis reducida de colágena tipo I y III es característica de piel envejecida. En la figura 7, se presenta la evidencia de la reducción en un 68 % en la síntesis de colágena debido al envejecimiento en fibroblastos obtenidos de una menor producción *in vitro* de procolágena tipo I por fibroblastos dérmicos aislados de la piel de individuos jóvenes (18–29 años) versus personas mayores (80 años) (Varani et al. 2006).

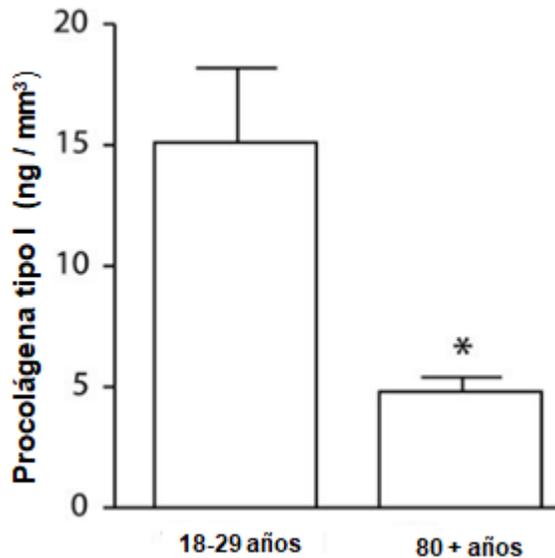


Fig. 7. Producción de procolágena tipo I en pieles jóvenes y viejas.

*Nota.* Los valores mostrados son promedio de 6 personas jóvenes y 6 personas viejas. La estadística significativa de las diferencias entre la piel joven y la vieja se determinó mediante la prueba t de Student. Significancia de  $P < 0.05$ . Modificado de Varani *et al.*, 2006, p. 1863.

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son una gran familia de enzimas proteolíticas dependientes de zinc involucradas en la degradación de la ECM. Hasta la fecha han identificado 23 MMP en humanos (Li, K., Tay, F. R., y Yiu, C. K. Y., 2020).

De acuerdo con Nosrati *et al.* (2019), las MMP se clasifican en 6 subgrupos de acuerdo a la especificidad del sustrato: metaloproteinasas de tipo membrana (MMP-14, -15, -16, -17, -24 y -25), colagenasas (MMP-1, -8 y -13), estromelisinias (MMP-3, 10, 11 y -20), gelatinasas (MMP-2 y -9), matrilisina (MMP-7 y -26) y otras MMP (MMP-12, -18, -19, -20, -21, -22, -23, -27 y -28).

Se han realizado estudios en humanos en donde la expresión de MMP-1 y la fragmentación de fibrillas de colágena aumentan significativamente en los fibroblastos dérmicos humanos de edad avanzada.

#### **10.4. Pérdida de elastina**

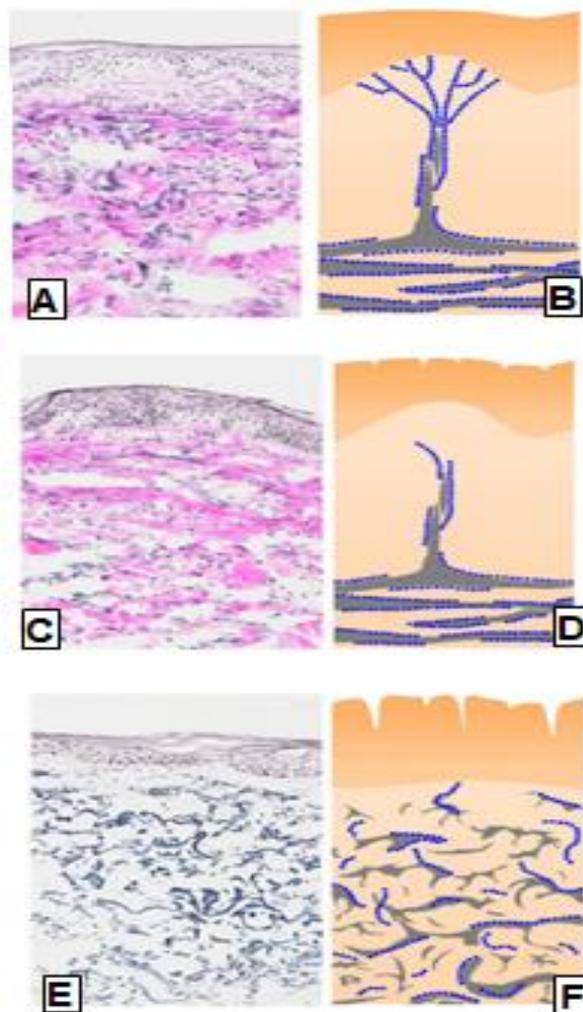
El envejecimiento de la piel presenta una importante pérdida de elastina, que confiere a la piel su tonicidad. De acuerdo con Farmac, M. (2003), el índice de producción de elastina se mantiene constante en el individuo hasta la década de los cuarenta - cincuenta y disminuye de una forma drástica a partir de la sexta década, esta condición produce la apariencia correosa y deteriorada de la piel.

Recientemente, Panwar, P. *et al.* (2020), realizaron un estudio en donde se evaluó la degradación mediada por catepsinas K, S y V de muestras de elastina de piel humana derivada de pacientes entre 10 y 86 años de edad, encontraron un deterioro dependiente de la edad. Cabe mencionar que la catepsina K es una enzima que degrada colágena tipo I y III.

Asimismo, a medida que envejecemos el pH cutáneo incrementa. Una condición de pH ligeramente ácido puede correlacionarse con la progresión lenta de la pérdida de elastina de la piel durante el envejecimiento.

Naylor, E. C. *et al.* (2011), realizaron una tinción con elastina de Miller para visualizar la remodelación de fibras elásticas durante el envejecimiento cutáneo. En la figura 8, se da a conocer su representación esquemática en donde A, C y E

representan los cortes histológicos, mientras que B, D y F representan los esquemas respectivos. En el primer caso, la piel corresponde a un adulto joven de 23 años y se observa el patrón del esquema reticulado de las fibras elásticas (A y B); en el segundo caso, la piel corresponde a un adulto de 75 años cuya piel ha sido fotoprotegida y representa el sistema de fibras elásticas con atrofia en la dermis a medida que las microfibrillas ricas en fibrilina que forman fibras de oxitalan en el DEJ se degradan selectivamente (C y D); en el tercer caso, se observa la piel de un adulto de 75 años sin fotoprotección con etapas tardías del fotoenvejecimiento caracterizadas por la acumulación de proteínas de fibra elástica desorganizadas en toda la dermis (E y F).



*Fig. 8.* Remodelación de las fibras elásticas en pieles envejecidas intrínseca y extrínsecamente.

Modificado de Naylor, E. C., Watson, R. E. B., y Sherratt, M. J., 2011, p. 252.

### **10.5. Decremento en la síntesis de Ácido Hialurónico**

Debido al déficit de HA y de su receptor el CD44, la dermis se adelgaza y da a la piel su aspecto característico de papel de seda, ya que estos favorecen la viscoelasticidad cutánea.

Entonces, la piel se vuelve laxa y arrugada porque las redes dérmicas se alteran estructuralmente de tal forma que no pueden unir cantidades adecuadas de HA y en consecuencia no pueden unir el agua.

Asimismo, se ha descrito que en la piel más joven el HA se encuentra en la periferia y en el interfaz de fibras de colágena y elastina y se ha demostrado que en piel de personas adultas están ausentes estas conexiones.

En la piel senil, el HA todavía está presente en la dermis pero en la epidermis desaparece. La síntesis de HA epidérmica está influenciada por la dermis subyacente y por tratamientos tópicos que más adelante se describirán.

### **10.6. Efecto de las hormonas y glándulas durante el envejecimiento**

La mayoría de los receptores para los estrógenos se localizan en la cara, mientras que en la piel de mamas y muslos, los estrógenos se encuentran en un número menor. Estos receptores se encuentran en mayor número en las mujeres que en los varones, por tanto, cuando las mujeres presentan menopausia producen una aceleración en el proceso de envejecimiento cutáneo evidenciado por la disminución de la hidratación natural y de la secreción sebácea.

También, los niveles de lípidos superficiales decaen con la edad debido a la disminución de la función de la glándula sebácea; se ha descrito que estas glándulas se hacen más grandes en lugar de más pequeñas como resultado de la

disminución del recambio celular; sin embargo, aumenta la sequedad cutánea (Farmac, M., 2003).

Por otro lado, las glándulas sudoríparas se reducen en un 15 %, excepto en el cuero cabelludo, lo que contribuye al aumento de la resequedad cutánea y alteraciones de la termorregulación (Farmac, M., 2003).

### **10.7. Cambios en el tejido subcutáneo**

Con el envejecimiento surge una serie de concavidades y convexidades, estos cambios se atribuyen a un descenso de grasa, a la atrofia selectiva e hipertrofia y, a la atenuación de los ligamentos retenedores.

Los efectos de la vejez sobre la capa más interna de la piel, están marcados por una disminución en el número y volumen de los adipocitos y una deficiente vascularización que da como resultado la flacidez característica de la piel senil (Farmac, M., 2003).

Un estudio en particular demostró una reducción del 35 % en el área de la sección transversal venosa en la piel envejecida en comparación con la piel joven, esta reducción en la red vascular es particularmente evidente en la dermis papilar con pérdida de las asas de capilares verticales, tal reducción de la vascularización da como resultado un flujo sanguíneo e intercambio de nutrientes disminuido, una termorregulación alterada, una temperatura superficial de la piel más baja y palidez de la piel (Baumann, L., 2009).

Los cambios en los compartimentos subcutáneos se hacen más evidentes con el envejecimiento avanzado debido a una combinación de su descenso desde estructuras fijas, así como cambios en la distribución del volumen dentro de los compartimentos.

Es importante mencionar que, el envejecimiento a menudo es paralelo a la disminución de las amplitudes en los ritmos circadianos. Los ritmos que fluctúan en una escala de tiempo de 24 h se conocen como ritmos circadianos y son los de temperatura corporal, secreción de hormonas, metabolismo y ciclo de sueño-vigilia.

La piel tiene reloj circadiano y Zanello, S. B. *et al.* (2000) demostraron en sus estudios la expresión de proteínas de reloj en células de queratinocitos, fibroblastos dérmicos y melanoma, estas proteínas pueden tener un papel en la biología circadiana cutánea y/o sistémica y las células de la piel pueden proporcionar un modelo activo para el estudio de los ritmos circadianos.

Otros dos eventos principales asociados con el envejecimiento intrínseco de la piel son la disminución de la capacidad replicativa de las células y el aumento de la degradación de la matriz extracelular.

### **11. Teorías del envejecimiento y factores que promueven la senescencia cutánea**

La mayoría de las teorías sobre el envejecimiento de la piel comparten la idea de que no existe un único “programa genético del envejecimiento”, en esta sección se compilan los principales factores que ocasionan daño en la piel, vistos como una secuencia que varía entre cada individuo, dependiendo de la raza, zona geográfica y región anatómica de nuestro cuerpo.

De acuerdo a Da Costa *et al.* (2016), la acumulación de daños es espontánea, es un proceso impulsado por la entropía y su cinética puede ser modulada genéticamente y ambientalmente. El envejecimiento se basa en diferentes teorías por lo que plantean la siguiente ecuación:

$$[Fenotipo] = [Genotipo] + [Dieta, estilo de vida y medio ambiente]$$

### 11.1. Influencia de la humedad y temperatura que afectan el desequilibrio en la piel

Los factores fundamentales que afectan o mantienen el balance de humedad en la piel se detallan a continuación.

La temperatura de la piel es de  $32 \pm 1$  °C, se ha encontrado que la temperatura y la humedad son condiciones ambientales que afectan la piel, pues un aumento en la temperatura de 7 a 8 °C ocasiona pérdida de agua por evaporación. Por otro lado, si la temperatura decrece entonces se endurece la piel y disminuye la pérdida de agua por evaporación incluso con abundante humedad en el aire (Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., y Maibach, H. I., 2008).

Brevemente, se describe al factor de hidratación natural (NMF) como una colección de sustancias higroscópicas que actúan sinérgicamente para formar un importante factor de retención de agua en la piel (ver tabla 4).

**Tabla. 4.** Componentes del Factor de Hidratación Natural

Componente	Porcentaje
Aminoácidos	40
Ácido pirrolidona carboxílico	12
Lactato	12
Urea	7
Minerales (sodio, calcio, potasio, magnesio)	18
Otros (azúcares, ácidos orgánicos, citratos, péptidos)	-

Si bien, el lactato tiene un efecto hidratante en el estrato córneo se ha demostrado que el lactato de potasio desempeña un papel importante en el mantenimiento de las propiedades físicas de la piel y aumenta el contenido de agua al aumentar la interacción entre las moléculas de agua y el grupo OH de la serina en la queratina.

## 11.2. Impacto celular generado por la formación de radicales libres

Aproximadamente del 2-3 % del oxígeno absorbido se reduce químicamente mediante la adición de electrones individuales. La reducción incompleta de oxígeno puede generar una variedad importante de ROS (Da Costa *et al.*, 2016).

El envejecimiento genera radicales libres a través de cualquier metabolismo oxidativo interno o externo. Un radical libre es una molécula con un electrón desapareado en su orbital más externo que puede ser neutro, con carga positiva o negativa, como son el oxígeno ( $O_2$ ), superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y, el radical hidroxilo ( $HO\cdot$ ), éstos atraen fuertemente electrones desde el ADN, membranas celulares y proteínas, lo que conduce al daño de esos componentes (Burgess, C. M., 2005).

Las tres principales fuentes de ROS en las células vivas son la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) y la 5-lipoxigenasa (Da Costa *et al.*, 2016).

La generación continua de ROS por las mitocondrias produce estrés oxidativo mitocondrial relacionado con la edad; el papel de las mitocondrias viejas en el envejecimiento celular se ha demostrado con micro inyecciones en mitocondrias aisladas a partir de fibroblastos de ratas viejas, en las cuales se observa que las células inducidas se degeneran.

Se ha calculado que los radicales libres de oxígeno modifican cada día 10,000 bases de DNA por célula, sin embargo, las enzimas reparadoras del DNA son capaces de reparar la mayoría de estas lesiones pero no todas por lo que, lesiones como la 8-oxodG se acumulan con la edad y se sabe que el DNA mitocondrial presenta mayor cantidad de oxidación (Bejarano, J. A., 2002).

### 11.3. Daño cutáneo ocasionado por la radiación solar

La Organización Mundial de la Salud en su Guía práctica “Índice UV” nos explica que todos estamos expuestos a la radiación ultravioleta (UV) procedente del sol.

La región UV abarca el intervalo de 100 a 400 nm y se divide en tres bandas cuyo daño en la piel se muestra en la tabla 5.

La luz UV induce cambios fotoquímicos que pueden provocar efectos agudos como eritema o quemaduras solares y/o efectos crónicos como envejecimiento prematuro de la piel y neoplasias. El fotoenvejecimiento es la superposición de este daño solar en el proceso normal de envejecimiento, definido específicamente por el daño producido en los tejidos por la exposición única o repetida a la luz UV (Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., y Maibach, H. I., 2008).

Las características clínicas del envejecimiento de la piel incluyen arrugas finas y gruesas, aspereza, sequedad, telangiectasia, lesiones cancerosas o precancerosas y alteraciones pigmentarias y se puede atribuir de un 80 % al 90 % del envejecimiento en la piel por exposición solar.

En la tabla 5, se define brevemente que el daño cutáneo se genera en la dermis, este efecto dañino del UVA posiblemente se debe a reacciones fotodinámicas mediadas por oxígeno de tipo II, en las que la radiación UVA aumenta la producción de ROS en presencia de cromóforos fotosensibilizantes como el NADPH, las porfirinas o la riboflavina. De esta manera, y como se señaló anteriormente las ROS generadas por los rayos UVA dañan el ADN, los lípidos y las proteínas (Shen, J., y Tower, J., 2019).

**Tabla. 5.** *Tipo de radiaciones que causan daño cutáneo*

<b>Tipo de radiación</b>	<b>Longitud de onda (nm)</b>	<b>Daño cutáneo</b>
UVA	315-400	Penetra en la dermis y es responsable de la mayor parte del daño crónico de la piel asociado con el fotoenvejecimiento
UVB	280–315	Penetra solo en la epidermis y es responsable para el eritema asociado con una quemadura solar
UVC	100–280	Poco impacto en la piel

Desde el punto de vista demográfico, es importante conocer los grupos de población más vulnerables a la radiación UV, ya que de esto dependerá el daño en el fototipo cutáneo.

En la figura 9, se muestra la escala de índice UV en un horario de 6 a 20 h en la Ciudad de México. Se elucida que, el horario de mayor intensidad abarca de las 11 a las 16 h por lo que es importante disminuir la exposición al sol y usar protección solar.

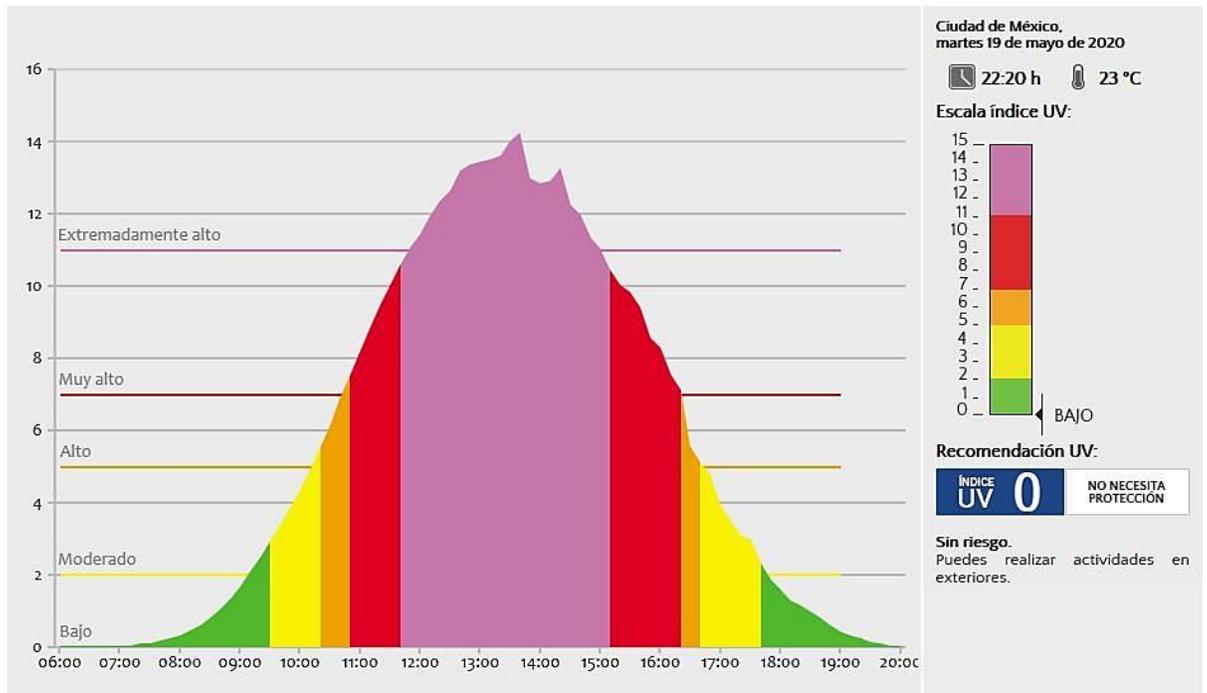


Fig. 9. Incidencia de radiación UV en la Ciudad de México

Imagen obtenida de <http://www.aire.cdmx.gob.mx/default.php?opc=%27YqBinml>

México es un país con alta incidencia de energía solar, en la figura 10 se muestran las regiones del país más soleadas. Para expresar la cantidad de energía recibida se usa la unidad Kilowatt hora por metro cuadrado por día ( $\text{kWh/m}^2\text{-día}$ ) que llega a un área de un metro cuadrado por día.

De acuerdo con el Sistema de Información Geográfica para las Energías Renovables en México (SIGER), la mitad del territorio nacional presenta una insolación promedio de  $5.3 \text{ kWh/m}^2\text{-día}$ .

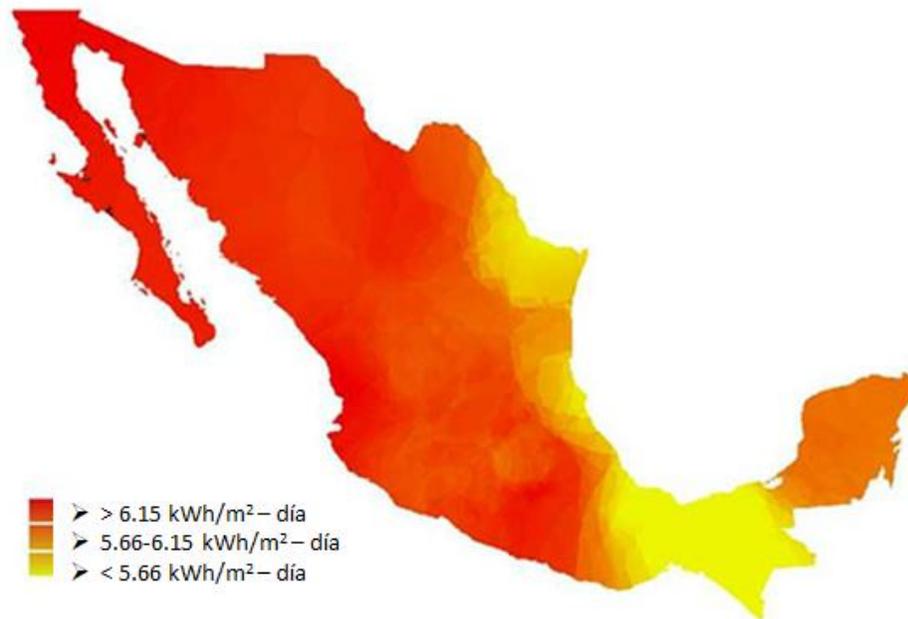


Fig. 10. Radiación solar promedio diaria en el territorio nacional

Imagen obtenida de *Revista COFEPRIS Protección y Salud* No. 9, p. 17.

Es importante mencionar la relación entre la radiación UV con la eumelanina y la feomelanina que influyen en el color de la piel.

Shen, J., y Tower, J. (2019) describieron que la eumelanina asegura una mejor protección que la feomelanina por su mayor capacidad de absorción de la radiación UV. En la figura 11, se da a conocer el mecanismo de síntesis de estos compuestos.

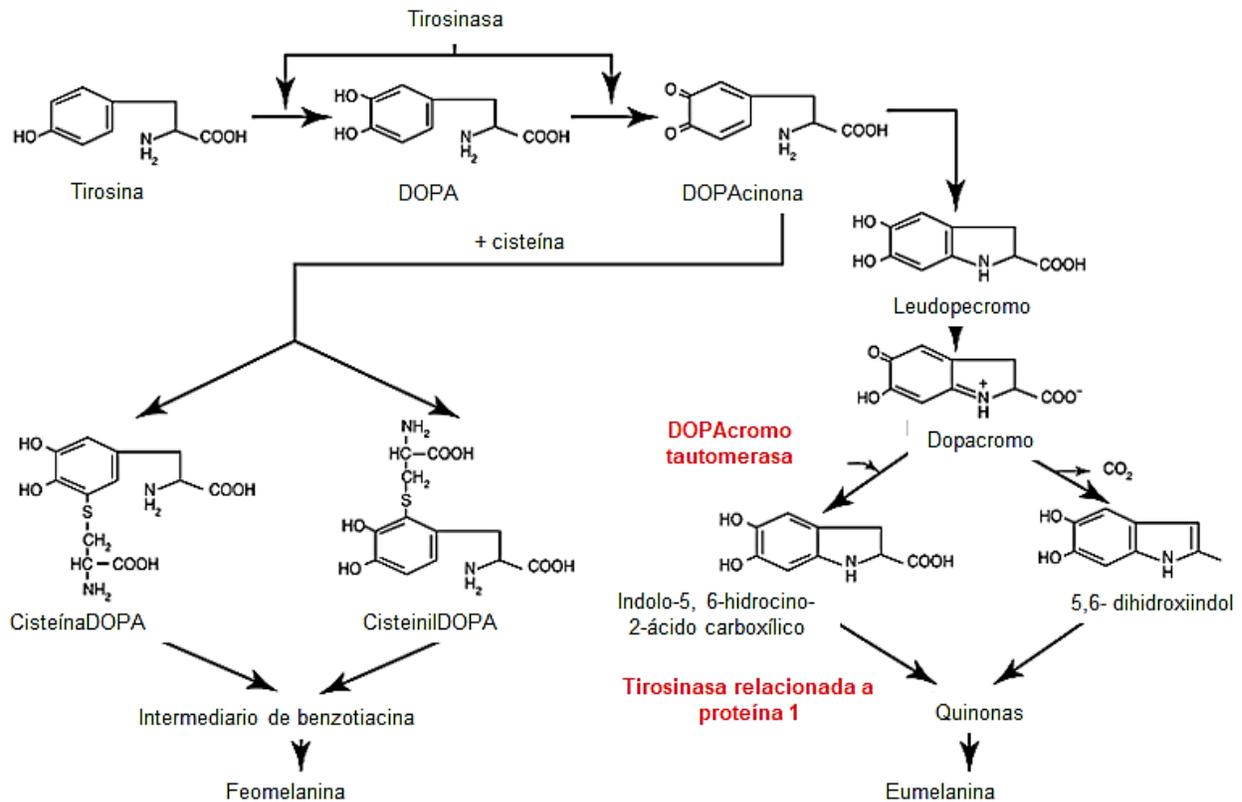


Fig. 11. Ruta de la biosíntesis de la Eumelanina y Feomelanina.

Las variaciones en el color de la piel se deben a las diferencias en la cuantía y distribución de la melanina dentro de los melanocitos y queratinocitos de la epidermis, más que en el número de melanocitos. Se sabe que, los melanocitos decrecen del 10-20 % por década durante la adultez y esto ocurre por la exposición al sol.

Por otro lado, sabemos que la exposición al sol genera una respuesta hiperplásica inicial en las fibras elásticas, esto resulta en un aumento del tejido elástico y la magnitud de esta respuesta depende del grado de exposición al sol.

Así, la segunda fase de la respuesta, que se observa en las fibras elásticas envejecidas, es degenerativa, por tanto, se reduce la elasticidad de la piel. Se ha demostrado en humanos que la exposición a los rayos UVB activan los genes MMP que producen la producción de colagenasa.

En la figura 12, se describe el modelo hipotético de la fisiopatología del daño dérmico y el fotoenvejecimiento inducido por irradiación ultravioleta. En donde claramente se observa que los corneocitos en áreas expuestas al sol se vuelven pleomórficos con anomalías crecientes: retención de restos nucleares, pérdida de líneas de solapamiento y rugosidad de los bordes fronterizos.

Se inicia con la exposición a niveles de luz ultravioleta (UV) que no causan quemaduras solares e inducen la expresión de MMP en los queratinocitos (KC) en las capas externas de la piel, así como los fibroblastos (FB) en el tejido conectivo; estas MMP degradan la colágena en la matriz extracelular de la dermis.

El alcance de la destrucción de la matriz está limitado por la inducción simultánea del inhibidor tisular de las MMP de matriz tipo 1 (TIMP-1), las cuales inhiben parcialmente la actividad de las MMP de matriz.

La descomposición de la colágena es seguida por síntesis y reparación, sin embargo, es imperfecta y causa daño matricial, esto ocurre con cada exposición posterior al sol, lo que lleva a la acumulación de matriz alterada (cicatriz solar) y, eventualmente fotoenvejecimiento observable (arrugas).

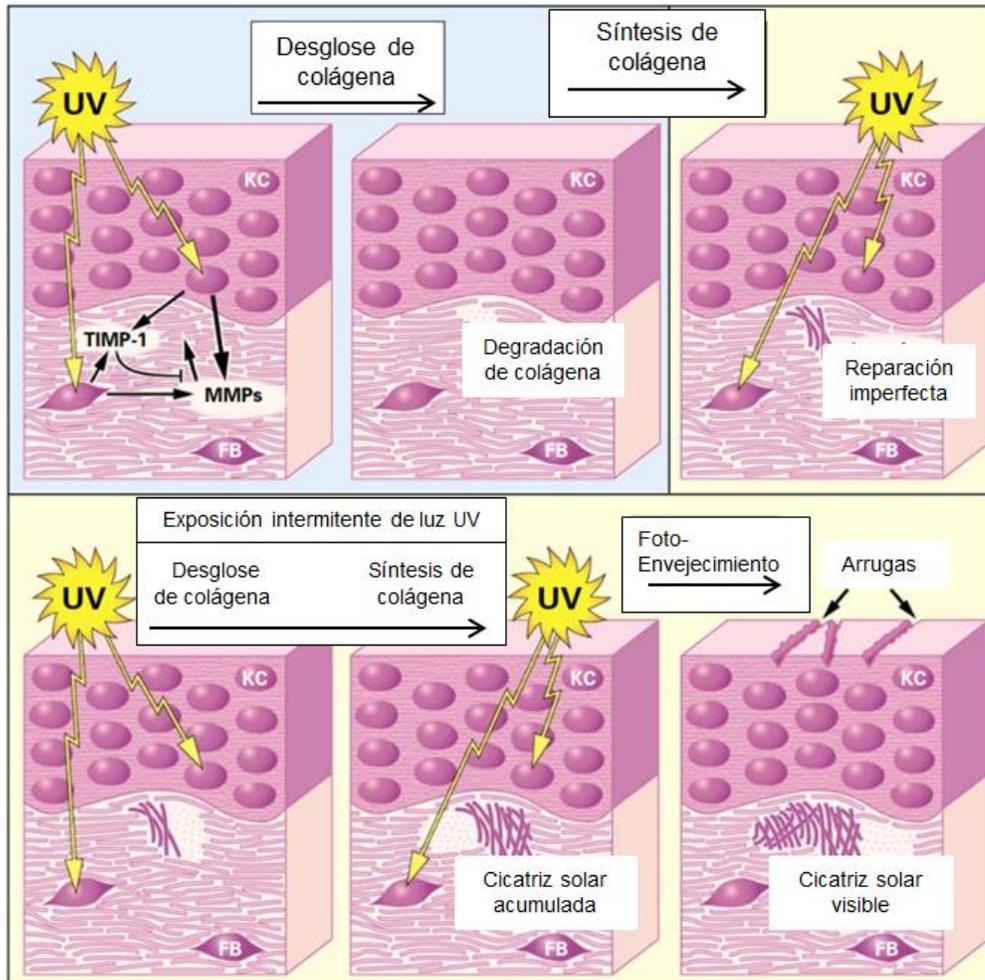


Fig. 12. Modelo hipotético de la fisiopatología del daño dérmico y fotoenvejecimiento inducido por irradiación ultravioleta

Modificado de Fisher, G. J., Wang, Z. Q., Datta, S. C., Varani, J., Kang, S., & Voorhees, J. J., 1997, p. 1419-1428.

Por otro lado, Glogau desarrolló una escala que se utiliza para clasificar la gravedad del fotodaño cutáneo teniendo en cuenta el grado de efectos degenerativos epidérmicos y dérmicos. En la tabla 6 se describe a detalle la clasificación de Glogau que va de I a IV.

Tabla. 6. Clasificación de envejecimiento de Glogau

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
<b>Tipo de arruga</b>	Sin arrugas	Arrugas en movimiento	Arrugas en reposo	Sólo arrugas
<b>Edad (años)</b>	20-30	30-40	50 en adelante	60 en adelante
<b>Foto envejecimiento</b>	Temprano	Temprano a moderado	Avanzado	Severo
<b>Pigmentación</b>	Leves cambios en la pigmentación	Lentigos seniles tempranos	Discromías, telangiectasias	Piel gris amarillenta
<b>Queratosis</b>	Sin queratosis	Queratosis palpables pero no visibles	Queratosis visible	Piel previa a tumores malignos
<b>Características de las arrugas</b>	Arrugas mínimas	Aparecen las líneas paralelas de la sonrisa	Arrugas persistentes	Sin piel normal

Modificado de Baumann, L., 2009.

El daño cutáneo ocasionado por la radiación solar se puede resaltar usando la luz de Wood, la luz azul o un sistema de cámara con luz UV. La lámpara de Wood se usa principalmente como auxiliar en el diagnóstico de trastornos pigmentados y enfermedades infecciosas, emite principalmente radiación UVA con una longitud de onda entre 320 y 400 nm con un pico en 365 nm la cual es filtrada por un vidrio de silicato de bario, que contiene un 9 % de óxido de níquel (Sharma, S., y Sharma, A., 2016).

La piel normal tiene una apariencia fluorescente azul bajo el examen con lámpara de Wood, mientras que la piel enferma crea patrones de fluorescencia específicos. Es de destacar que, el examen de luz de Wood no es confiable para fototipos VI porque se necesitan niveles bajos de melanina endógena para detectar los contrastes pigmentarios.

En la figura 13, se ejemplifica la metodología del diagnóstico con lámpara de Wood. En donde A, indica que el examen se debe realizar en una habitación a oscuras; B indica que la lámpara de Wood deberá estar a una distancia de 10-12 cm del área de interés; de 2A a 2C se indica el mecanismo de acción, cuando la piel absorbe el espectro UV los aminoácidos como el triptófano que tienen un sistema deslocalizado de orbitales p producen fluorescencia; 2B indica que la absorción de luz UV conduce a transiciones de los electrones a diferentes niveles de energía; 2C indica la energía de un estado excitado que se puede disipar mediante colisión molecular, dividirse en otros modos de vibración y rotación y transformarse en la producción de un fotón siendo el último fluorescente; finalmente C muestra el resultado de la emisión UV en la piel.

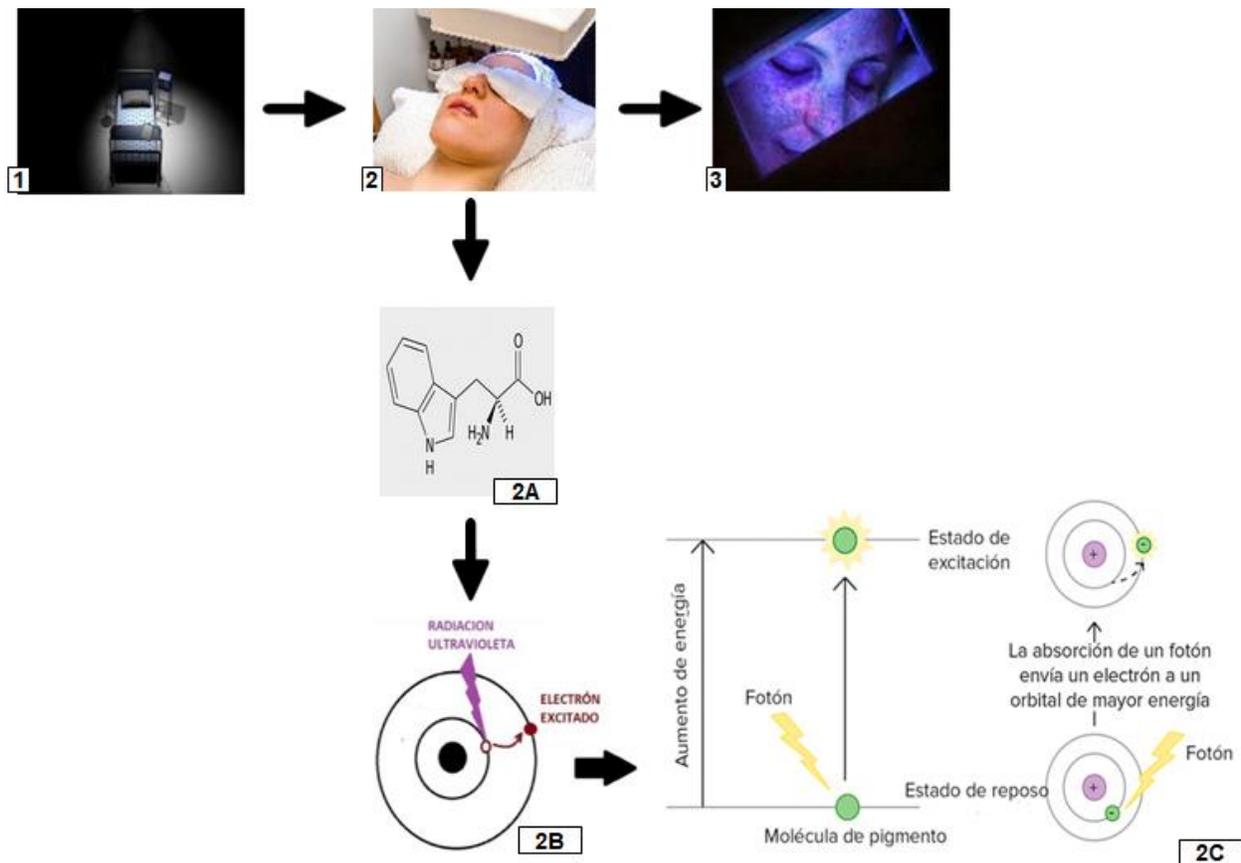


Fig. 13. Metodología de diagnóstico con lámpara de Wood y fundamento  
Imagen elaborada a partir de Sharma, S., y Sharma, A., 2016, pp. 60-61

#### 11.4. Daño en piel por agentes contaminantes

La piel actúa como una barrera contra los compuestos químicos exógenos y los efectos destructivos de agentes físicos. Sin embargo, la exposición continua y simultánea a muchos factores ambientales ocasiona envejecimiento extrínseco de la piel.

Fussell, J. C., y Kelly, F. J. (2019), en sus estudios encontraron que la exposición a la contaminación del aire se correlaciona con el envejecimiento cutáneo. Por medio de emisiones de partículas de tráfico y de hollín en polvo fino, encontraron que las partículas menores a  $1.5 \mu\text{m}$  de diámetro penetran la piel a través de los folículos pilosos hasta una profundidad mayor a 2mm (ver figura 14).

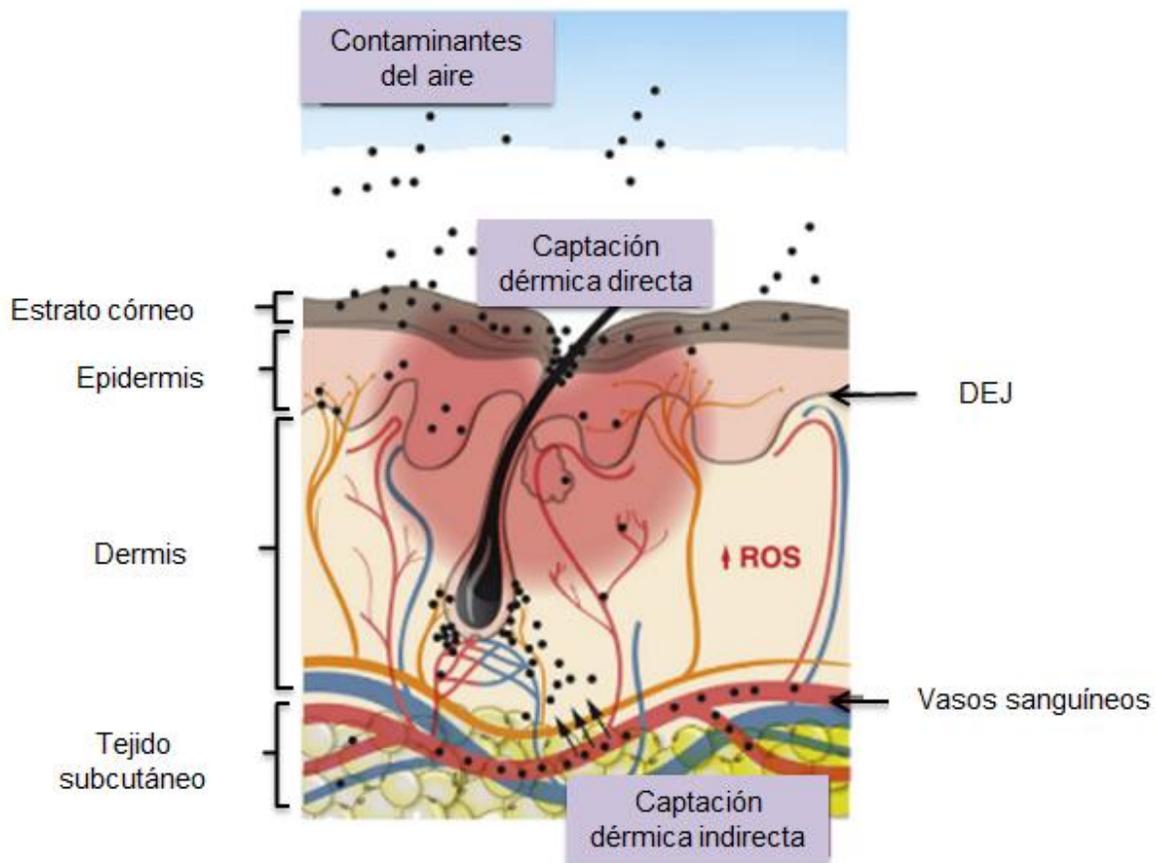


Fig. 14. Penetración en piel por contaminantes del aire a través del folículo piloso

Modificado de Fussell, J. C., y Kelly, F. J., 2019, p. 8

Asimismo, estudiaron la influencia de la ropa en la absorción cutánea de compuestos del aire contaminado, en donde concluyen que la ropa limpia de algodón protege la piel del 20 al 30 % de la absorción de ftalatos del aire (Fussell, J. C., y Kelly, F. J., 2019).

### **11.5. Consecuencias dermatológicas del consumo de cigarro**

El humo de los cigarrillos está compuesto por una fase gaseosa y una fase de partículas (alquitrán, nicotina y agua). El humo del tabaco es una mezcla de sustancias entre las cuales destacan los óxidos de nitrógeno y azufre, otros componentes del tabaco interaccionan con el citocromo P450 y con el catabolismo del ácido araquidónico y de las flavonas (Guillem, F. C., 2020).

De acuerdo con Burgess, C. M. (2005), el contenido de agua en el estrato córneo de personas que fuman es inferior probablemente por el efecto diurético de la nicotina. La nicotina es el principal ingrediente activo de los cigarrillos, es adictiva y se absorbe en distintas localizaciones del organismo, incluidos los pulmones, la piel, el tubo digestivo y las mucosas nasal y oral.

”El contenido medio de nicotina de un cigarrillo es de 10 mg y la ingesta media de nicotina por cigarrillo es de 1 - 3 mg” (Guillem, F. C., 2020).

Los cambios en la piel facial causados por fumar dependen de la dosis y tienden a ser evidentes después de los 35 años de edad, con una tez más apagada, una piel más gastada y sin vida, así como bolsas más marcadas debajo de los ojos y arrugas más pronunciadas (Just-Sarobé, M., 2008).

Fumar cigarrillos está fuertemente asociado con la elastosis en ambos sexos y la telangiectasia (manchas rojas en la piel) en los hombres. Asimismo, Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., y Maibach, H. I. (2008), nos dicen que fumar cigarrillos provoca daño cutáneo porque disminuye el flujo de la sangre capilar a la piel que a su vez crea oxígeno y privación de nutrientes en tejidos cutáneos.

Se ha demostrado que las personas que fuman tienen menos fibras de colágena y elastina en la dermis, también, se aumenta la displasia de queratinocitos lo que hace que la piel se vuelva floja, endurecida y menos elástica. Una de las principales características de los fumadores es que desarrollan líneas alrededor de la boca (ver figura 15).

El fumar tabaco también genera envejecimiento prematuro de la piel, ya que, ha sido asociado con elevaciones en los niveles de ARN<sub>m</sub> en MMP-1, que es una proteasa dependiente de zinc responsable de la degradación de la colágena dérmica.



*Fig. 15. Efectos del tabaquismo en la piel del rostro*

Adaptado por Baumann, L. ,2009.

Estudios en personas de la misma edad demostraron que otras MMP afectan las fibras elásticas en la piel de los fumadores pues parecen más gruesas y más fragmentadas que las fibras elásticas en la piel de los controles que no son fumadores (Baumann, L. ,2009).

Adicionalmente, fumar cigarrillos reduce los niveles de vitamina A, la cual es importante para defenderse o neutralizar los radicales libres que se cree que contribuyen a la vía etiológica del envejecimiento.

## **12. Métodos, técnicas y procedimientos antienviejimiento cutáneo**

Como se ha descrito anteriormente, el envejecimiento es multifactorial y existen varias teorías que lo explican; asimismo, al ser parte de nuestra etapa de vida no existe una manera de revertirlo, pues aún se necesitan investigaciones más avanzadas, nuevos mecanismos de medición y métodos analíticos para una amplia selección de cuestiones relacionadas con la reversión del envejecimiento.

Esta sección se centra principalmente en la recopilación de las técnicas, métodos y procedimientos disponibles para tratar los daños que se generan en la piel con el avance de la edad. Desde el rejuvenecimiento celular con agentes sistémicos, la corrección del estilo de vida y el cuidado cosmético.

### **12.1. Agentes sistémicos**

Actualmente, las investigaciones en su intento de retrasar los procesos relacionados con el envejecimiento a nivel celular se enfocan en desarrollar agentes sistémicos con la finalidad de tener un nuevo camino hacia la longevidad.

Esta sección, se enfoca en elucidar el efecto de las hormonas y los precursores hormonales como tratamientos antienviejimiento para retrasar la aparición o la progresión de los cambios asociados a la edad en la composición corporal, la fuerza y la función física y cognitiva.

#### **12.1.1. Terapia de reemplazamiento de hormonas**

Con el transcurso de la edad existe una disminución progresiva de la síntesis de hormonas, los niveles de la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), la TSH, la deshidroepiandrosterona (DHEA), los estrógenos y la testosterona van disminuyendo progresivamente (Ganceviciene et al., 2012).

Andrade, M. J. *et al.* (2020), realizaron una revisión bibliográfica relacionada al papel de los factores de crecimiento para revertir los efectos cronológicos

ambientales en la piel humana, en la que enfatizan las estrategias antienvjecimiento con el empleo del factor de crecimiento epidérmico (EGF) derivado de células humanas, factores de crecimiento derivados de medios condicionados de fibroblastos incluyendo factor de crecimiento transformante (TGF, HGT, KGF, VEGF), IGF-1 producido por fibroblastos y melanocitos en la piel, cuyos resultados han sido el aumento en la proliferación de células de la piel, la promoción de angiogénesis, la modulación de la inflamación y la mejora del depósito de la ECM.

Sin embargo, uno de los problemas que presentan los factores de crecimiento y citocinas al promover el rejuvenecimiento de la piel es su gran tamaño (> 15,000 Da) lo que limita su capacidad de penetrar en el estrato corneo. Se ha demostrado que, las moléculas mayores a 500 Da no pueden penetrar fácilmente el estrato corneo para alcanzar los queratinocitos visibles en el estrato basal (Aldag, C. *et al.*, 2016).

La DHEA, un precursor de la esteroidogénesis, es secretada por las glándulas suprarrenales, se metaboliza a androstenediona, que a su vez se metaboliza a estrona y estradiol en mujeres, y a testosterona en hombres. En general, aunque relativamente libre de efectos adversos significativos en dosis de 100 mg / día o menos, no se ha encontrado que la DHEA produzca un beneficio notable para revertir el efecto del envejecimiento (Williams, B. R., y Cho, J. S., 2017).

La disminución de los niveles de estrógeno se ha asociado a un cambio cutáneo sin embargo, algunos de estos cambios se pueden revertir con suplementos de estrógenos.

Wolff, E. F., Narayan, D., y Taylor, H. S. (2005), demostraron en su estudio que el estrógeno aumenta significativamente el grosor de la piel, el flujo sanguíneo capilar, el contenido de colágena, los glicosaminoglicanos y el contenido de agua

en mujeres postmenopáusicas tratadas con estrógeno en comparación con aquellas que no fueron tratadas.

La GH disminuye con la edad avanzada y conduce a trastornos metabólicos. Es un estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, en 40 mujeres postmenopáusicas que recibieron un tratamiento oral 2 mg de 17  $\beta$ -estradiol / 10 mg de didrogestrona durante 7 ciclos de 28 días, después de 7 meses mostraron una reversión en los signos del envejecimiento, su elasticidad, grosor e hidratación de la piel aumentaron significativamente (Zouboulis, C. C., y Makrantonaki, E., 2011).

La menopausia y el envejecimiento traen consigo algunos cambios en la hipodermis porque se atrofia y ocasiona arrugas. Herman, J. *et al.* (2013), han revisado el efecto de la menopausia en la piel y coinciden en la importancia de hidratarla, nutrirla y realizar un masaje cosmético tradicional para estimular los fibroblastos e inducir la renovación de la piel.

La terapia de reemplazamiento de hormonas es un tema bien estudiado que ha mostrado una mejora en el aspecto de la piel, sin embargo, aún no se ha aclarado cuánto tiempo permanecen los cambios en la piel como: el contenido de agua y colágena después de la interrupción de la terapia.

## **12.2. Corrección de estilo de vida y hábitos**

Factores internos como la falta de sueño y el estrés emocional se vinculan con la activación de mecanismos que promueven el envejecimiento cutáneo.

De acuerdo con Nixon, J. P. *et al.* (2015), los neuropéptidos hipotalámicos orexina A y B (hipocretina 1 y 2) son mediadores homeostáticos de control central del metabolismo energético y el mantenimiento de los estados sueño/ vigilia que disminuyen con el envejecimiento.

Los ritmos circadianos y la interrupción circadiana juegan un papel importante en la regulación de los estados emocionales. Se ha demostrado que una noche de pérdida de sueño en individuos sanos aumenta los niveles de ansiedad y afecta los sistemas homeostáticos del cuerpo (Ben Simon, *et al.*, 2020).

Los especialistas del sueño recomiendan dormir de 7 a 8 h sistemáticamente, asimismo, han asociado el estrés emocional con la reducción de calidad de sueño (Chennaoui, M. *et al.*, 2015).

Recientemente se demostró que, el estrés emocional aumenta los niveles de cortisol en la piel al estimular la expresión de 11 beta- hidroxisteroide deshidrogenasa ( $11\beta$ -HSD1), la estimulación conduce a una disminución en la producción de colágena y liberación de citocinas proinflamatorias y producción de ROS (De Tollenaere, M., *et al.*, 2020).

La piel es un órgano capaz de producir y responder a neurotransmisores y neuropéptidos. La dopamina, es un neurotransmisor vinculado a un estilo de vida saludable, parece tener las mismas propiedades que la  $\beta$ -endorfina (péptido endógeno expresado por células epidérmicas y dérmicas).

De acuerdo con De Tollenaere, M., *et al.* (2020), demostraron que la aplicación tópica de una crema con 2 % de extracto de *Tephrosia purpurea* (planta de la India) estimula la secreción de  $\beta$ -endorfina en los queratinocitos humanos; mejorando la apariencia de las ojeras, una característica que origina estrés emocional.

Por otro lado, los factores externos como fumar, el consumo excesivo de alcohol y la mala nutrición también promueven el envejecimiento prematuro de la piel. En los siguientes dos subtemas se describirá el por qué deben corregirse.

Continuamente, surgen estrategias para extender la salud y la longevidad, sin embargo, requieren la comprensión interindividual para realizar cualquier intervención antienvjecimiento.

### **12.2.1. Estrés oxidativo**

El estrés oxidativo es el daño resultante que surge debido a los desequilibrios redox, específicamente a un aumento en los radicales libres y a una reducción de antioxidantes.

La piel es uno de los órganos que constantemente sufre estrés oxidativo, la lesión por oxidación en piel es causa del envejecimiento cutáneo.

Las células de la piel han desarrollado la capacidad de contrarrestar la producción de ROS a través de la activación del factor nuclear factor relacionado con el eritroide 2 (Nrf2) responsable del equilibrio redox (De Tollenaere, M., *et al.*, 2020).

El consumo crónico de alcohol conduce a un aumento de ROS; el alcohol aumenta los niveles de hierro en el cuerpo contribuyendo a la reacción de Fenton y a la producción del radical OH, también, reduce los antioxidantes creando desequilibrio redox y promoviendo estrés oxidativo (Jagota, A., *et al.*, 2019). Por tanto, se recomienda no consumir bebidas alcohólicas en exceso.

Los fibroblastos dérmicos además de sintetizar proteínas estructurales como colágena y fibras elásticas, expresan constitutivamente los componentes de la apoptosis asociada a Fas incluida la caspasa-8.

En los estudios de Khan, T. K., *et al.* (2018), demostraron que a concentraciones subnormales (0.03 y 0.3 nM) la briostatina-1 y su análogo sintético picolog, activan los fibroblastos dérmicos y reducen la apoptosis al disminuir a la caspasa-8 bajo la condición estresante de privación prolongada de suero, por lo que, sugieren que la biostatina-1 puede ser útil en el cuidado de la piel contra el envejecimiento, además de tener aplicación en medicina regenerativa.

Recientemente, Chen, Y. *et al.* (2020), trabajaron con polisacáridos obtenidos de tinta de calamar y demostraron un efecto protector en los fibroblastos dérmicos humanos contra el estrés oxidativo mediante la regulación de la NADPH oxidasa.

En su investigación, simularon el estrés oxidativo *in vitro*, a través, de la inducción con peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en un cultivo celular obtenido de 4 hombres de edad entre 16 y 35 años de edad y, a través de la citometría de flujo y el análisis por western blot encontraron una disminución en MMP-1 y MMP-9. Asimismo, demostraron que, a concentraciones de 0.125, 0.25, 0.5 1 y 2 mg/mL estos polisacáridos no producen citotoxicidad celular y pueden usarse como agente terapéutico o cosmético para mitigar el estrés oxidativo y prevenir el envejecimiento cutáneo.

#### **12.2.2. Nutrición, restricción de la dieta y suplementación alimentaria**

Actualmente, existen evidencias experimentales con respecto al efecto de la carne, las grasas y los carbohidratos que nos mantienen saludables. Por lo tanto, la nutrición ha sido relacionada ampliamente con el proceso fisiológico del envejecimiento.

El envejecimiento se asocia con una pérdida progresiva del estado de la proteína. De acuerdo con Rémond, D. (2019), la carne constituye un alimento de elección destinado a limitar la pérdida de masa y funcionalidad. La composición de aminoácidos dependerá del tipo de carne, asimismo, la carne proporciona hierro y vitamina B12.

Los estudios de Wu, G. (2020), mencionan que la carne de res contiene taurina, creatinina, carnosina, anserina y 4-hidroxiprolina. Los beneficios se elucidan en la figura 16.

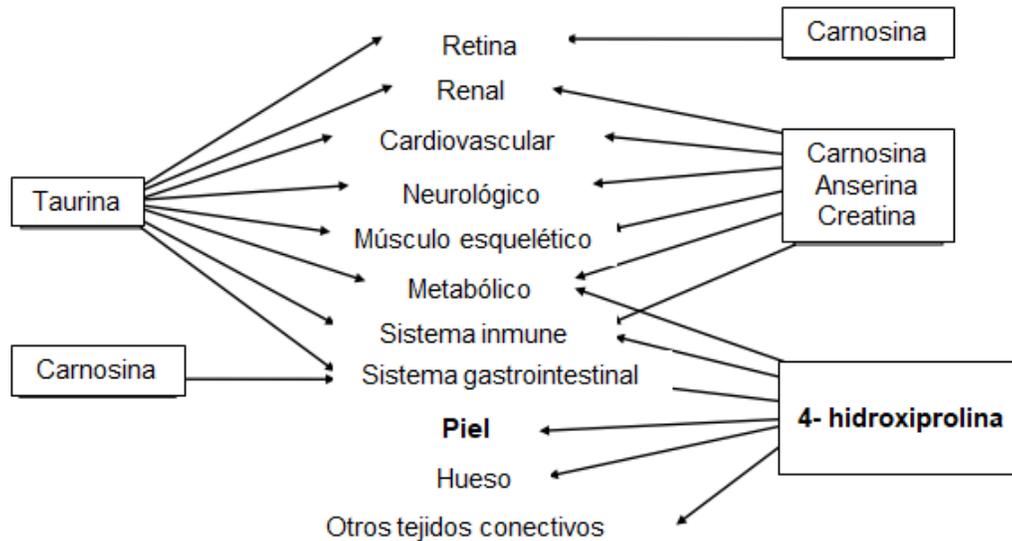


Fig. 16. Principales funciones de la taurina, creatina, carnosina, anserina y 4- hidroxirolina en la dieta para mejorar la salud de múltiples sistemas en el humano.

Modificado de Wu, G., 2020, p.24.

En los fibroblastos, la 4-hidroxirolina se forma a partir de la hidroxilación postraduccional de residuos de prolina en proteínas. La 4-hidroxirolina permite la torsión aguda de la hélice de colágena. Sin embargo, aún se desconoce el suministro óptimo de 4-hidroxirolina de un adulto humano para mejorar la elasticidad de la piel (Wu, G., 2020).

Por otro lado, el consumo del tipo de grasas insaturadas en la dieta, también, está relacionado con el envejecimiento. González- Alonso, A. *et al.* (2015), nos dicen que según el tipo de grasa de la dieta se afecta la estructura y la función mitocondrial, así como su susceptibilidad al estrés oxidativo.

Por ejemplo, un bajo grado de insaturación en los ácidos grasos de las membranas biológicas podría disminuir la sensibilidad a la peroxidación lipídica.

En el estudio de González- Alonso, A. *et al.* (2015), se señala el efecto del consumo de aceite de oliva virgen y el aceite de girasol suplementado con coenzima Q10 demostrando un efecto antienvjecimiento analizado a nivel mitocondrial.

Se puede retrasar el proceso de envejecimiento al alterar la expresión de los genes metabólicos y biosintéticos. Los efectos beneficiosos de las frutas y verduras sobre la longevidad pueden explicarse de diferentes maneras, pues retrasan el envejecimiento al evitar la activación de las vías de insulina e IGF-1 (Zouboulis, C. C., y Makrantonaki, E., 2011).

Existen ayunos intermitentes que cubren una amplia clase de intervenciones que alteran periodos de alimentación y ayuno prolongado, ayunos con restricción calórica y alimentación con restricción de tiempo.

Jamshed, H. *et al.* (2019), estudiaron como la alimentación con restricción de tiempo disminuye los niveles de glucosa de 24 h y aumenta la expresión de respuesta al estrés, también, aumenta el gen de envejecimiento SIRT1 y el gen de autofagia.

En el estudio participaron 11 adultos con sobrepeso y durante 4 días comieron de 8 am a 2 pm y 8 am a 8 pm, realizando 3 comidas diarias (50 % de carbohidratos, 35 % de grasas y 15 % de proteínas). En su estudio, explican que los ritmos metabólicos y las hormonas alcanzan su punto máximo por la mañana y se regulan negativamente por la noche, lo que implica, que la mañana es óptima para la ingesta de alimentos.

A nivel molecular se conocen varias vías donde la restricción calórica podría intervenir para prolongar la vida. La más estudiada es la vía SIRT1, Silent Information Regulator. Se refiere a una familia altamente conservada de desacetilasas de histonas de clase III que modula la respuesta al estrés y a

distintas vías metabólicas. SIRT1 está involucrada en la supervivencia celular, apoptosis, crecimiento, envejecimiento y metabolismo.

### 12.2.3. Actividad física

La ciencia proporciona abundantes pistas sobre cómo podemos vivir más tiempo, y se ha demostrado que el ejercicio es un factor clave relacionado a los beneficios generados en el metabolismo.

El ejercicio es un componente de la actividad física, es decir, cualquier movimiento que resulta en gasto de energía que está planificado, estructurado y definido por frecuencia, intensidad y duración (Chennaoui, M. *et al.*, 2015).

En 2015, Crane, J. D. *et al.* Realizaron un estudio con fibroblastos dérmicos humanos en medio acondicionado con suero humano al 10 % adquirido de jóvenes con sedentarismo y de personas que realizan ejercicio activamente antes y después de hacer ejercicio, los resultados fueron el aumento del contenido mitocondrial en fibroblastos. Asimismo, analizaron el plasma de adultos mayores sedentarios y los ejercitaron durante 12 semanas los resultados fueron la disminución en el grosor del estrato córneo y del estrato espinoso y, aumento del contenido de colágena y del número de copias de ADN mitocondrial.

Finalmente, evaluaron el papel de las citocinas y quimiocinas después del ejercicio y sus estudios sugieren que la IL-15 regula la función mitocondrial en el envejecimiento de la piel a través de la proteína quinasa activada por AMP del músculo esquelético.

Por otro lado, se encontró que los carotenoides ( $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno y licopeno) desempeñan un papel importante en la salud humana y atracción personal. Recientemente, Perrett, D. I *et al.* (2020), sugieren que la aptitud física podría incrementar los carotenoides de la piel al reducir la grasa corporal. Midieron por espectrofotometría el color de la piel (palma, antebrazo interno, tríceps,

hombro, mejilla y frente) en participantes entre 18 y 36 años y, la aptitud aeróbica la midieron mediante la estimación de volumen máximo de oxígeno que una persona puede usar por unidad de tiempo ( $VO_2$  máx).

En su estudio encontraron que, tanto la mayor aptitud aeróbica como la menor grasa corporal son predictores del color amarillo de la piel, “el entrenamiento requerido para la buena forma física regula la producción de antioxidantes y, esto significa que los carotenoides se ahorran gasto y se pueden acumular en la piel”.

Sin embargo, las limitaciones del estudio se centran en la inclusión de pocos pacientes con tonalidad oscura, ya que, en una mayor tonalidad sería difícil de detectar la pigmentación amarilla de los carotenoides.

### **12.3. Contaminación y medio ambiente**

Actualmente, vivimos en una era de creciente contaminación del aire. Los esfuerzos de la comunidad científica y las evidencias crecientes de morbilidad y mortalidad inducidas por la contaminación en todo el mundo han creado conciencia entre las personas sobre el efecto perjudicial de los contaminantes en la piel.

Las partículas menores a  $0.1 \mu\text{m}$  de diámetro definidas como partículas ultrafinas, son producto de emisiones de escape de vehículos resultado de la combustión de los motores Diesel y, son una fuente importante de contaminación; estas partículas ultrafinas pueden penetrar tejidos y se encuentran en mitocondrias dentro de células epiteliales y de macrófagos (Jagota, A., *et al.*, 2019).

En el trabajo de Huang *et al.* (2018), demostraron que un metabolito secundario derivado de la daidzeína en la soja llamado 7, 3', 4- trihidroxiisoflavona (734THI) tratada como nanopartícula con polivinilpirrolidona (734THIN) inhibe la sobreexpresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la metaloproteinasa tipo 9 (MMP-9), sin embargo, en su estudio sugieren que el 734THIN sea usado como aditivo en productos de cuidado personal “anticontaminación”.

Es importante mencionar que la MMP-9 degrada colágena desnaturalizada o gelatina y la sobreexpresión de la COX-2 causa inflamación.

#### **12.4. Corrección de arrugas estáticas y dinámicas.**

Una apariencia juvenil es un factor fundamental en la apariencia física del humano y contribuye enormemente a la autopercepción que también refleja el equilibrio fisiológico y psicológico.

El ser humano constantemente realiza una serie de expresiones faciales durante el día por lo que tiende a desarrollar arrugas dinámicas. Las arrugas dinámicas se forman por los movimientos faciales repetitivos, como fruncir el ceño, sonreír, entrecerrar los ojos, fruncir la nariz y boca, se generan por el movimiento repetido de los músculos lo que hace que la arruga sea visible en cada expresión.

Por otro lado, las arrugas estáticas son aquellas que aparecen debido a la pérdida natural del volumen del tejido, de colágena y de elasticidad, corresponden a pliegues naturales de la piel que se marcan más con la edad y son bastante visibles.

#### **12.5. Procedimientos estéticos no invasivos**

Las actuales ideas culturales de belleza y atractivo inspiran un fuerte deseo en la población por obtener una apariencia más estilizada y saludable. En la actualidad, existen procedimientos estéticos no invasivos que buscan lograr estos objetivos sin la necesidad de someterse a una cirugía.

Se ha descrito a los procedimientos estéticos no invasivos a aquellas rutinas que se trabajan a base de productos naturales, con el objetivo de optimizar el procedimiento del envejecimiento de la piel. Entre sus beneficios está el no poner en riesgo la salud física de las personas además de que suelen ser más económicos.

### **12.5.1. Cuidado diario de la piel**

Para disminuir el daño cutáneo superficial que una persona acumula con el tiempo se comienza con el cuidado diario de la piel. Los regímenes adecuados para disminuir la cantidad de fotoenvejecimiento que una persona acumula con el tiempo, son medidas preventivas que se están volviendo más comunes en la población, ya que, las personas buscan tratamientos para mejorar el aspecto de su piel y para "revertir" el proceso del envejecimiento.

Aunque el canon de belleza ha cambiado mucho a lo largo de los siglos y se han implementado nuevas tecnologías, el cuidado diario de la piel se ha mantenido. La base del cuidado diario senil de la piel debe ser, como para todo tipo de pieles, una buena y minuciosa pauta de higiene, con preparados suaves y especialmente formulados para la piel adulta (Farmac, M., 2003).

Debemos recordar que el estrato córneo consiste en un aproximado de 70 % de proteínas, 15 % de lípidos y 15 % de agua. Según lo describe Zussman, J., Ahdout, J., y Kim, J. (2010), se pueden recomendar vitaminas para usar en un régimen de cuidado de la piel para prevenir y tratar los rayos UV que dañan la piel.

### **12.5.2. Cuidado cosmético**

De acuerdo a la historia de la cosmética, la belleza desde Egipto hasta hoy, el cuidado personal se practicaba desde hace 5,000 años, "Egipto, Roma y Grecia fueron cuna de la cosmética y el cuidado del cuerpo", un ejemplo son los baños de Cleopatra con leche y miel; los cuales por su contenido de ácido láctico, glucosa y fructuosa le ayudaban a exfoliar su piel, nutrirla, desinflamarla y repararla.

La ciencia cosmética y toda su industria hoy en día no dejan de evolucionar, pues el cuidado personal parece ser una de las mayores prioridades de la sociedad. El mercado del cuidado personal se caracteriza por ser innovador con tratamientos específicos para la piel, con diferentes "ingredientes" y aplicaciones.

De acuerdo a CANIPEC en su informe de Junio 2017, México es el segundo país después de Brasil en América Latina con mayor uso de cosméticos; en 2005 el gasto de productos de estética corporal se incrementó en 8.2 % y se estima que el sector de la belleza representa alrededor del 1 % del Producto Interno Bruto (PIB) nacional y genera más de 300,000 empleos.

Por otro lado, el periódico la Jornada en mayo de 2018 informó el crecimiento del 7 % de ventas anuales de cosméticos en México con el cuál el sector alcanzó un valor de 9 millones de dólares, argumentando el interés de la sociedad por frenar el envejecimiento, conservar la salud, y el bienestar personal que han propiciado el crecimiento de la industria de productos cosméticos y de productos de cuidado personal.

Asimismo, la Secretaría de Economía coincide que en el mercado interno de México la industria cosmética aporta 0.7 % de la industria manufacturera y el 4.2 % del PIB de la industria cosmética. Informa que en 2009, generó 24 mil empleos directos además de los indirectos como vendedores y distribuidores; finalmente, posiciona a México en tercer lugar en producción de cosméticos, después de Estados Unidos de América y Brasil.

De acuerdo a las cifras numéricas mostradas con anterioridad, se demuestra el éxito de las múltiples investigaciones que han dado resultados sustanciales en la mejora del cuidado personal de tal forma que se satisface la necesidad de verse bien y sentirse mejor.

En esta sección se presenta la compilación de las materias primas y los preparados resultantes desarrollados para productos cosméticos que influyen en el mantenimiento de la piel.

Mantener la hidratación de la piel es fundamental para que la epidermis luzca juvenil, recordando que, el estrato córneo funge como barrera de permeabilidad. Una medida objetiva de la integridad de esta barrera es el cálculo de la pérdida de agua transepidérmica (TEWL). El TEWL se mide en  $\text{g/h/m}^2$  en donde queda excluida la pérdida de agua por sudoración y se ha reportado que el TEWL en adultos varía entre 3.9 y 7.6  $\text{g/h/m}^2$  al día (Talakoub, L., Neuhaus, I. M., y Yu, S. S., 2016).

La mayoría de los productos cosméticos hidratantes utilizan emolientes, humectantes y agentes oclusivos con la finalidad de mantener la homeostasis del estrato córneo.

Los hidratantes buscan restaurar la hidratación de la barrera epidérmica; los agentes oclusivos están diseñados para reducir el TEWL formando una película hidrofóbica en la piel entre los corneocitos; los humectantes atraen y atrapan el agua de la dermis y el ambiente para el estrato córneo, deben usarse junto con un agente oclusivo para evitar más TEWL, finalmente los emolientes que usualmente son lípidos y aceites rellenan las grietas entre la descamación de corneocitos, en la tabla 7 se muestran algunos ejemplos de estos hidratantes.

Como se ha descrito, los productos cosméticos faciales tienen como objetivo mantener el equilibrio de la piel eliminando el exceso de sebo y mejorando la humectación de la piel.

**Tabla. 7.** *Ejemplos de hidratantes*

Propiedad hidratante	Ejemplo
Agentes oclusivos	Vaselina, aceite mineral, parafina, escualeno, derivados de silicona (dimeticona y ciclometicona), lanolina, triglicérido caprílico / cáprico Carnauba, cera de candelilla, lecitina, colesterol, propilenglicol, ácido esteárico, alcohol cetílico y estearílico.
Humectantes	Glicerina (glicerol), ácido de pirrolidona carboxílico de sodio, lactato sódico, propilenglicol, sorbitol, lactato de

	amonio, lactato de potasio, sorbitol, urea, pantenol, miel, gelatina, ácido hialurónico.
Emolientes	Dimeticona y ciclometicona, propilenglicol, estearato de glicol, estearato de glicerilo, lanolina, esteroide de soja, aceite de semilla, glicéridos, alcohol oleico, estearato de octilo, PEG-7, capirilato de miristilo, miristato de isopropilo isononanoato de cetearilo.

Modificado de Talakoub, L., Neuhaus, I. M., y Yu, S. S., 2016, p.1185.

Spada, F., Lui, A. H., y Barnes, T. M. (2019), realizaron un estudio en donde evaluaron la hidratación, la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) y la elasticidad de la piel sensible de 30 mujeres caucásicas en un rango de edad de 32 a 72 años de edad. Pusieron a prueba 3 productos (*QV Face Rescue gel*, *QV Face Exfoliating Polish* y *Elucent anti-aging*).

En la tabla 8 se muestran las materias primas contenidas en su formulación, los parámetros de elasticidad de la piel se midieron con un cutómetro al inicio y a los días 7, 14, 21 y 28, la hidratación de la piel se midió con un corneómetro y la pérdida de agua transepidérmica con un tewameter.

En su estudio encontraron que la superficie, la longitud y la profundidad de las arrugas mejoraron significativamente también, la hidratación de la piel aumentó al finalizar su estudio pero no hubo cambios en el TEWL.

**Tabla. 8.** Composición de 3 productos cosméticos disponibles en el mercado dirigido a personas con piel sensible

Producto	Contenido
<i>QV Face Rescue gel</i>	Se refiere a un gel hidratante con glicerina, fosfatos de lauriminodipropionato disódico, parafina líquida, niacinamida, extracto de Avena sativa, ácido pirrolidona carboxílico de sodio (PCA), pantenol y mentol.
<i>QV Face Exfoliating polish</i>	Se refiere a un limpiador con glicerina, parafina líquida, niacinamida, pantenol, tocoferol, ácido poliláctico, PCA, extracto de avena, acetato de celulosa y ultramarinos.
<i>Elucent anti-aging</i>	Se refiere a un hidratante de noche con glicerina, parafina líquida, ácido láctico, ácido glicólico, niacinamida, pantenol, tocoferol, dimeticona, extracto de <i>Avena sativa</i> .

Nilforoushzadeh *et al.* (2018), realizaron una recopilación de información relacionada a mascarillas faciales las cuales clasifican en 4 tipos (ver figura 17) en donde se mencionan que las mascarillas son los productos cosméticos más frecuentemente utilizados para el rejuvenecimiento facial.

Los ingredientes que se usan en las mascarillas faciales van a depender del efecto deseado, por ejemplo, para las máscaras despegables su aplicabilidad se controla mediante agentes de secado, es decir, si aumentamos la concentración de alcohol se disminuye el tiempo de secado, asimismo, la concentración de la matriz va a determinar la viscosidad de la formación de la película. Para cualquier mascarilla es importante conocer las propiedades fisicoquímicas de los ingredientes ya que, deben regular el nivel de hidratación epidérmica.



Fig. 17. Clasificación de mascarillas faciales

Recientemente, Perugini, P., Bleve, M., Redondi, R., Cortinovis, F., y Colpani, A. (2020), evaluaron los parámetros de la piel de 69 mujeres caucásicas con la formulación de 3 máscaras de sábana formuladas con celulosa bacteriana y con 3 diferentes efectos cosméticos. Se ha descrito que la celulosa bacteriana es un polímero de glucosa, el resultado del estudio mostró una disminución significativa en la rugosidad de la piel y amplitud de las arrugas, además, mejoró la homogeneidad y la firmeza dérmica (ver tabla 9).

**Tabla. 9.** Comparación de las 3 máscaras de sábana

Efecto cosmético	Antienvjecimiento	Levantamiento	Renovación celular
Formulación	Extracto de fruta de <i>Adansonia digitata</i> Extracto de flor <i>Hibiscus sabdariffa</i> , decapeptido de acetilo-3, extracto de torta de semillas de <i>Coffea arabica</i> , ácido hialurónico hidrolizado, tripéptido de palmitoil-38, extracto de fruta de <i>Kigelia africana</i> , goma de <i>Acacia senegal</i> , tartrato de dimetilaminoetanol y extracto de bulbo <i>Crocus chrysanthus</i> .	Semilla de <i>Chenopodium quinua</i> , ácido hialurónico hidrolizado y decapeptido de acetilo-3.	Extracto de flor / hoja / tallo de <i>Portulaca oleracea</i> , polímero cruzado de hialuronato de sodio, extracto de <i>Chlorella vulgaris</i> , caolín y sulfato de magnesio.
Voluntarias	24	20	25
Edad	42-64 años	38-57 años	25-40 años
Aplicaciones	24	12	12

Por otro lado, Prasetyo, B. E., Rafika, D., Laila, L., Aminah, F. (2019), desarrollaron una máscara despegable con 5 % de extracto de frijol rojo obtenido de la planta *Vigna angularis*, por sus propiedades antioxidantes y evaluaron los parámetros de la piel en 12 voluntarios de un rango de edad de 20 a 30 años, encontraron una mejora en el nivel de hidratación, el tamaño del poro y en la uniformidad de la piel.

Sin embargo, la publicidad que promocionan las formulaciones cosméticas más recientes para eliminar arrugas y, el gasto económico relacionado a millones de pesos por parte de los consumidores con estos productos para el cuidado de la piel, usualmente no dan los resultados esperados, ya que, pocos productos tienen la capacidad de penetrar lo suficiente para mejorar las arrugas.

Como se ha descrito anteriormente, la prevención del desarrollo de arrugas incluye detener la degradación de tres componentes estructurales primarios de la piel, como: la colágena, la elastina y el HA.

### **12.5.3. Antioxidantes y protección solar**

El uso de antioxidantes en cualquier régimen para el cuidado de la piel es esencial para combatir y prevenir daños en la piel. Las vitaminas se han utilizado para combatir este tipo de daño causado por los radicales libres.

La vitamina E es el antioxidante más abundante, se encuentra en la piel y se produce en las glándulas sebáceas en sus formas  $\alpha$ -tocoferol y  $\gamma$ -tocoferol, ambos tocoferoles son parte de un manto protector natural descritos como la primera línea de protección contra el estrés ambiental (Burgess, C. M., 2005).

La vitamina E funciona dentro de las membranas biológicas para detener la peroxidación lipídica de la formación de radicales libres, ha sido estudiada por su papel como protector cuando se usa antes de la exposición al sol para reducir los signos del envejecimiento. Se sabe que las formulaciones que contienen 0.2 % de  $\alpha$ -tocoferol conducen a un aumento en los niveles de vitamina E en el estrato córneo (Zussman, J., Ahdout, J., y Kim, J., 2010).

La vitamina C (ácido L-ascórbico) se ha utilizado como tratamiento tópico antienvjecimiento primario por varias décadas. En su mayoría, las formulaciones tópicos contienen 5 % de vitamina C. El ácido ascórbico elimina la mayoría de las

ROS debido a la oxidación del ascorbato a monodehidroascorbato y puede mantener el estado fisiológico normal de nuestra piel.

La vitamina C es un importante antioxidante soluble en agua que juega un papel importante en la foto protección y en la síntesis de colágena. Sin embargo, se ha demostrado que el suministro óptimo de L-ascórbico estable en la piel se produce a un pH menor a 3.5 y a una concentración inferior al 20 %.

La vitamina B3 (Niacinamida) puede prevenir el envejecimiento de la piel inducido por los rayos UV, se demostró que en un cultivo celular con fibroblastos humanos se aumenta la producción de colágena (Zussman, J., Ahdout, J., y Kim, J., 2010).

Recientemente, Zheng, Y. *et al.* (2020), trabajaron con el aceite esencial de la *Cúrcuma longa* (CL-EO) y demostraron el efecto antienvjecimiento de CL-EO con la piel de ratones que irradiaron con UVB durante 8 semanas, trabajaron con concentraciones de 1 %, 5 % y 10 % y encontraron que aquellos que no tenían la protección con CL-EO desarrollaron hiperplasia epidermal, por lo que sugieren que CL-EO sea incorporado en el tratamiento tópico de las formulaciones pues inhibe la producción de citosinas inflamatorias inducidas por UVB en la piel.

Otro de los ingredientes activos que han mostrado actividad antioxidante, antiinflamatoria y antienvjecimiento es el resveratrol, un tipo de fenol natural que se obtiene del vino tinto y frutos rojos.

Perkins, S. W., y Waters, H. H. (2015), desarrollaron una crema de noche con 1 % de resveratrol, 0.5 % de baicalin y 1 % de vitamina E y la evaluaron con 55 mujeres en un rango de edad de 40 a 60 años durante 12 semanas cuyo resultado fue la mejora en la firmeza de la piel y elasticidad.

Es importante mencionar que, el resveratrol incrementa el grosor de la epidermis, así como también, puede reducir los eritemas. En su estudio señalan que el

resveratrol se utiliza en productos cosméticos en una concentración arriba del 5 %, sin embargo, sólo se retiene el 3.4 % en el estrato córneo y el 0.5 % en la epidermis.

En 2019, Hu, S., Li, Z., Cores, J., Huang, K., Su, T., Dinh, P. U., y Cheng, K., realizaron estudios con “inyección sin aguja de exosomas derivados de esferoides de fibroblastos dérmicos humanos” en ratones que irradiaron con UVB durante 8 semanas. Los exosomas fueron derivados de un medio condicionado de varios miRNAs y proteínas como la vimentina, la cual está relacionada con el crecimiento de fibroblastos y la acumulación de colágena. El resultado tras la administración de exosomas causó una mayor expresión de procolágena tipo I y una disminución en MMP-1 a través de la regulación negativa de TNF- $\alpha$  y la regulación positiva de TGF- $\beta$ .

Es importante mencionar que los miRNA son pequeños RNA no codificantes que participan en la regulación postranscripcional ya sea deteniendo la traducción o escindiendo de los ARNm.

Balistreri, C. R., y Candore, G. (2017), publicaron que miR-137 y miR-668 inducen la senescencia en queratinocitos humanos, asimismo, indican que miR-152 y miR-181 también inducen senescencia en la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos.

#### **12.5.4. Agentes tópicos médicos**

Iniciando con el HA, este ácido es un ingrediente popular en la industria cosmética porque actúa como humectante. Asimismo, se ha encontrado que varias formulaciones cosméticas para uso tópico contienen HA de bajo peso molecular ( $\approx 10^5$  Da), ya que, tienen la capacidad de permear el estrato córneo de la epidermis para mejorar la hidratación del tejido.

Actualmente los formuladores en sus preparaciones cosméticas tópicas utilizan una concentración de 0.025 % a 0.050 % de este principio. Por otro lado, Ypiranga, S., y Fonseca, R. (2019), nos indican que las presentaciones comerciales disponibles están formuladas con pequeñas partículas de HA y su concentración oscila entre 13.5 y 20 *mg/mL*.

Algunos ofrecen HA no reticulado y puede combinarse con un polisacárido como el manitol o glicerol o bien, su presentación puede ser HA reticulado y no se asocia a ninguno de éstos compuestos.

Otro principio es la coenzima Q10 (CoQ10), es un potente inhibidor de radicales libres que inhibe la formación de peróxidos lipídicos en las membranas plasmáticas; desempeña un papel importante en la producción de energía celular y funciona en la vía de producción de energía del trifosfato de adenosina mitocondrial (ATP) de la célula.

A medida que envejecemos, los niveles de CoQ10 disminuyen, sin embargo, se ha demostrado que tópicamente tiene actividad antioxidante, así como también presenta inhibición de la expresión de colagenasa en fibroblastos humanos irradiados con UV (Burgess, C. M., 2005).

También, se ha descrito al selenio como un oligoelemento esencial con actividad antioxidante, antiinflamatoria y anticancerígena, es un ingrediente usado contra el envejecimiento para el cuidado de la piel, su capacidad protectora reside como cofactor en la formación de la glutatión peroxidasa, sin embargo, el selenio deberá incorporarse en un sistema nanoparticulado como ingrediente tópico para poder penetrar la piel (Burgess, C. M., 2005).

Por otro lado, Sabadotto, M., Theunis, J., Black, D., Mengeaud, V., y Schmitt, A. M. (2014), realizaron estudios *in vivo* en la piel de 21 sujetos saludables (17 mujeres y 4 hombres de edad promedio de 37.1 años) con fototipo  $\leq$  III, en donde

evaluaron la regeneración epidérmica en un área de 8 x 8 mm causada por la ablación epidérmica con láser Er-YAG a una longitud de onda de 2940 nm y compararon el efecto con la aplicación 3 diferentes cremas.

El producto A con extracto de *Avena Rhealba* y HA, el producto B compuesto por pantenol y madecassoside, el producto C formulado con un complejo de resveratrol - cobre y lo compararon con una crema control.

La eficacia de la regeneración epidérmica fue monitoreada midiendo el área superficial de la herida y evaluando los parámetros en función de la barrera cutánea por TEWL, encontraron que las cremas A y B cerraron la lesión en 9 días, seguida de la crema C, que tardó 12 días y el control en 16 días. Es importante mencionar que la pérdida de agua por evaporación depende directamente de la superficie dañada.

Por otro lado, Ammar, H. O. *et al.* (2016), desarrollaron nanoportadores de lípidos cargados con ácido fólico (FA NLC) ya que, el FA tiene la capacidad de inducir regeneración de células de la piel dañada por rayos UV mediante modulación del mecanismo de reparación de DNA. Realizaron un estudio histológico de la piel de ratones tratados tópicamente con FA NLC que irradiaron con UVA, demostrando que después de 96 h hubo una mejora en la humectación de la piel y eliminación de radicales libres.

Brevemente, las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) presentan capacidad para penetrar a través de barreras anatómicas y liberar su contenido, las SLN y los transportadores de lípidos nanoestructurados (NLC) están compuestos de lípidos fisiológicos y biodegradables que muestran baja toxicidad, también, el tamaño medio de partícula se encuentra entre 40 nm a 1000 nm.

En 2019, desarrollaron una crema para corregir las arrugas, la inflamación y disminuir la coloración de las ojeras formulada con un complejo de polisacáridos

de algas, 5 % de polihidroxiácidos (PHA) y ácido biónico que incluye gluconolactona y ácido lactobiónico. La aplicación de la crema se realizó 2 veces al día en mujeres de 30 a 55 años de edad durante 12 semanas y el resultado fue una mejora del efecto cosmético disminuyendo la hinchazón en el contorno de ojos.

#### **12.5.5. Reguladores celulares**

Los reguladores celulares incluyen derivados de vitamina A, polipéptidos y botánicos, los cuales actúan directamente sobre el metabolismo de la colágena y estimulan la producción de colágena y fibras elásticas.

Los retinoides incluyen el ácido retinoico, retinol, retinaldehído y ésteres de vitamina A, los retinoides aumentan notablemente la producción de TGF- $\beta$  y de procolágena I, además disminuyen la producción de colagenasa.

La vitamina A, administrada de forma tópica tiene la capacidad de disminuir los signos del envejecimiento al disminuir las líneas finas de las arrugas, también mejora la elasticidad, mejora el tono y la textura de la piel. Referente a su estructura, la vitamina A es una molécula soluble en lípidos (Burgess, C. M., 2005).

Los polipéptidos u oligopéptidos están compuestos de aminoácidos y pueden imitar una secuencia peptídica de moléculas como colágena o elastina a través de la aplicación tópica, se ha encontrado que los polipéptidos tienen la capacidad de estimular la síntesis de colágena y activar el metabolismo dérmico.

Aguilar- Toalá *et al.* (2019) describen en su investigación que los péptidos bioactivos exhiben propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas e inhiben a la elastasa, colagenasa, tirosinasa e hialuronidasa. Asimismo, cita la investigación de Montalvo *et al.*, en la cual se trabajó con espirulina hidrolizada y sus péptidos mostraron inhibición de la colagenasa, por otro lado, Norzagaray

Valenzuela et al. Reportaron la inhibición en la enzima hialuronidasa de los péptidos extraídos de micro algas (*Dunaliella tertiolecta*, *Tetraselmis suecica* y *Nannochloropsis sp*), es importante mencionar que, los péptidos bioactivos se extraen por hidrólisis enzimática con enzimas digestivas y proteasas comerciales.

Siguiendo con el trabajo de Liu *et al.* (2019), se obtuvieron oligosacáridos de la alga verde *Ulva lactuca* (ULO) y *Enteromorpha prolifera* (EPO) y demostraron los efectos antioxidantes en el mecanismo subyacente del ratón SAMP8. Las propiedades de ULO y EPO fueron analizadas por espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier, espectroscopia de masas - cromatografía de gases y electroforesis en gel agarosa. UPO y EPO disminuyen los niveles de productos finales de glicosilación avanzada (AGE).

#### **12.6. Procedimientos estéticos invasivos**

De acuerdo con la Ley General de Salud, los procedimientos invasivos son aquellos procedimientos realizados por un profesional de la salud. En el cual el cuerpo es agredido química y/o mecánicamente o mediante inyecciones intradérmicas y/o subcutáneas, o se introduce un tubo o un dispositivo médico (Ley 202., 2018).

El Reglamento de Insumos para la Salud, en su capítulo IX, Otros Insumos, describe que los dispositivos de uso médico requieren registro sanitario para su producción, venta y distribución. Asimismo, clasifica a estos dispositivos en tres clases dependiendo del riesgo que implica su uso (Insumos, R. De., 2014).

Por último, la Asamblea Legislativa del Distrito Federal V Legislatura en su decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley de Salud, señala que, los establecimientos que realicen procedimientos invasivos se sujetarán a lo establecido en la Ley General de Salud (Federal, A. L. del D., 2014)

### 12.6.1. Exfoliaciones químicas

La exfoliación química se ha mantenido como un método principal para rejuvenecer la piel durante más de 100 años. Es un método probado, verdadero y confiable de rejuvenecimiento ablativo: superficial, de profundidad media y profunda.

De acuerdo con Ganceviciene *et al.* (2012), describen varias modificaciones de la piel después de varias semanas. La arquitectura epidérmica vuelve a la normalidad, los melanocitos están presentes y distribuidos uniformemente, las células basales contienen pequeños granos de melanina distribuidos de manera homogénea, el grosor de la membrana basal es homogéneo. En la dermis, aparece una sub-banda epidérmica de colágena y las fibras elásticas forman una nueva red.

Para elegir el tipo de exfoliación química en los individuos se recurre al índice de fotoenvejecimiento, el cual es un sistema de cuantificación del fotodaño y se usan puntajes numéricos para determinar el programa de rejuvenecimiento del individuo. En la tabla 10 se analiza el fotodaño, las categorías principales incluyen color epidérmico, lesiones cutáneas (pecas, lentigos, telangiectasias, queratosis actínicas y seborreicas, comedones seniles), cambios de textura y cambios dérmicos.

**Tabla. 10.** Programa de rejuvenecimiento de acuerdo al daño cutáneo obtenido por el índice de fotoenvejecimiento

Puntaje	Tratamiento
1 – 6	Cuidado de la piel: protección solar, ácido retinoico, exfoliaciones con ácido glicólico y eliminación selectiva de lesiones
7 – 11	Todo lo anterior más un programa repetitivo de agentes exfoliantes como ácido glicólico, solución de Jessner o exfoliaciones de ácido láctico
12 – 16	Inclusión de exfoliación química de profundidad media
17 o más	Exfoliación profunda o rejuvenecimiento con láser en el tratamiento

De acuerdo a la clasificación de Glogau descrita anteriormente, los individuos tipo I con fotodaño en grado mínimo deben tratarse con una exfoliación química ligera y tratamiento médico. Los tipos II y III implicarían una exfoliación química de profundidad media, mientras que el tipo IV necesitaría las modalidades enumeradas más la intervención quirúrgica cosmética para los cambios gravitacionales.

Se ha encontrado que, si las exfoliaciones superficiales se dirigen a los corneosomas entonces causan descamación y aumentan la actividad epidérmica de las enzimas provocando epidermólisis y exfoliación. Por otro lado, las exfoliaciones de profundidad media causan la coagulación de las proteínas de membrana, destruyen las células vivas de la epidermis y, según la concentración la dermis. Finalmente, las exfoliaciones profundas coagulan proteínas y producen epidermólisis completa, reestructuración de la capa basal y restauración de la arquitectura dérmica.

En la tabla 11, se clasifican los principales principios que actúan en las diferentes capas de la piel (Ganceviciene *et al.*, 2012).

**Tabla. 11.** Clasificación de exfoliaciones químicas

Agentes químicos	Profundidad de penetración
Ácido glicólico 20-50 %	Muy superficial / exfoliación a nivel estrato córneo
Ácido salicílico 20-30 %	
Resorcitol 20-30 % (5-10 min)	
Solución de Jessner (1-3 capas)	
Ácido tricloroacético 10 % (1 capa)	
Microdermoabrasión ( 2 pases)	Superficial/ necrosis epidermal
Ácido glicólico 50-70 % (5-20 min)	
Solución de Jessner (5-10 capas)	
Resorcitol 50 % (30-60 min)	
Ácido tricloroacético 10- 35 % (1 capa)	

Fenol 88 %	
Ácido glicólico 70 % (5-30 min)	
Ácido tricloroacético 35 % en combinación con: Ácido glicólico 50-70 %, CO <sub>2</sub> sólido, Solución de Jessner.	Profundidad media/ necrosis dérmica papilar
Ácido pirúvico 40-70 %	
Aceite de croton (2 gotas)	
Cáscara de fenol Baker-Gordon	Profundo/ necrosis dérmica dermal

Modificado de Burgess, C. M., 2005, p. 55.

La solución de Jessner combina resorcitól (14 g), ácido salicílico (14 g), 85 % de ácido láctico, y etanol al 95 % (c.s.p. 100 mL). La solución de Jessner tiene actividad queratolítica intensa, inicialmente causa pérdida de cohesión corneocítica dentro del estrato córneo y posteriormente crea edema intercelular e intracelular dentro de la epidermis superior (Burgess, C. M., 2005).

Por otro lado, el fenol es esencialmente tóxico (se considera tóxico entre 8 y 15 g para adultos) para todas las células, es absorbido a través de la piel hacia torrente sanguíneo y por lo tanto, debe excretarse rápidamente (Burgess, C. M., 2005).

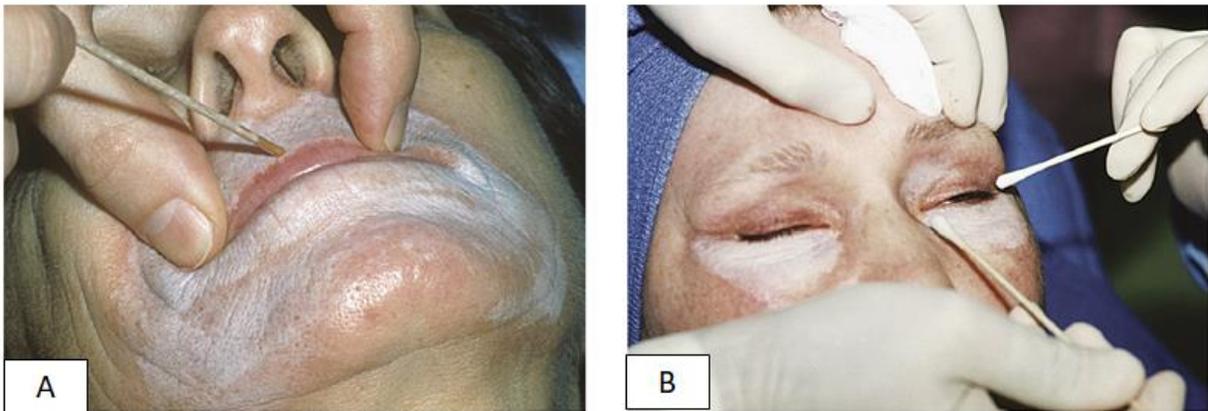
La dermoabrasión es un método mecánico que utiliza superficies abrasivas para eliminar la epidermis y crear una herida en la dermis papilar o reticular, posteriormente esto provoca la estimulación de la colágena tipo I y III, y provoca la formación de una nueva capa de piel fresca, se observa una mejora cosmética y la colágena continúa espesándose durante un periodo de 12 a 18 meses mejorando la apariencia de la piel (Perkins, S. W., y Waters, H. H., 2015).

En la microdermoabrasión, se incluye la mejora de la apariencia del daño solar y las cicatrices leves del acné. En un estudio de 14 pacientes, se demostró la homogeneización y compactación del estrato córneo, el aumento del engrosamiento epidérmico y la reducción de la melanización con una distribución

más regular de melanosomas después de los tratamientos con microdermoabrasión.

El exfoliante químico elimina las células muertas y los desechos de la epidermis, cuyo mecanismo de acción es una de las formas populares para mantener la humedad, refrescar la piel, mantener limpios los poros y mejorar la circulación sanguínea local.

En la figura 18, se muestran las imágenes relacionadas a pacientes realizándose una exfoliación química con tratamiento de profundidad media. Se usa el ácido tricloroacético el cual produce descamación superficial, este agente está recomendado para una aplicación de 7 - 28 días. Se sabe que, el ácido tricloroacético precipita proteínas epidérmicas y causa necrosis y exfoliación de células dañadas (Burgess, C. M., 2005).



*Fig. 18.* Exfoliación química para profundidad media con ácido tricloroacético al 35%.

*Nota.* En donde A representa tratamiento del área perioral y B del área periocular.

Imagen obtenida de Perkins, S. W., y Waters, H. H., 2015, pp. 391-408.e1

### 12.6.2. Dispositivos de luz visible

La luz visible (400 a 700 nm) es común en nuestro entorno, ya que comprende el 44 % de la radiación solar total y un gran componente de exposición a la luz ambiental, por otro lado, las fuentes artificiales de luz visible se refieren a

bombillas, láseres y otros dispositivos terapéuticos, computadoras, televisores y teléfonos celulares.

La capacidad de los cromóforos de la piel para absorber las longitudes de onda de la luz visible es la base para tratamiento de uso cosmético, como la terapia con láser o la terapia fotodinámica.

Hamzavi, I. H., y Sadeghpour, M. (2020), estudiaron las implicaciones clínicas de la pigmentación cutánea inducida por luz visible y, sugieren el uso de filtros solares ya que la radiación con luz visible puede causar melasma y/o eritema en personas de fototipo I - III de Fitzpatrick.

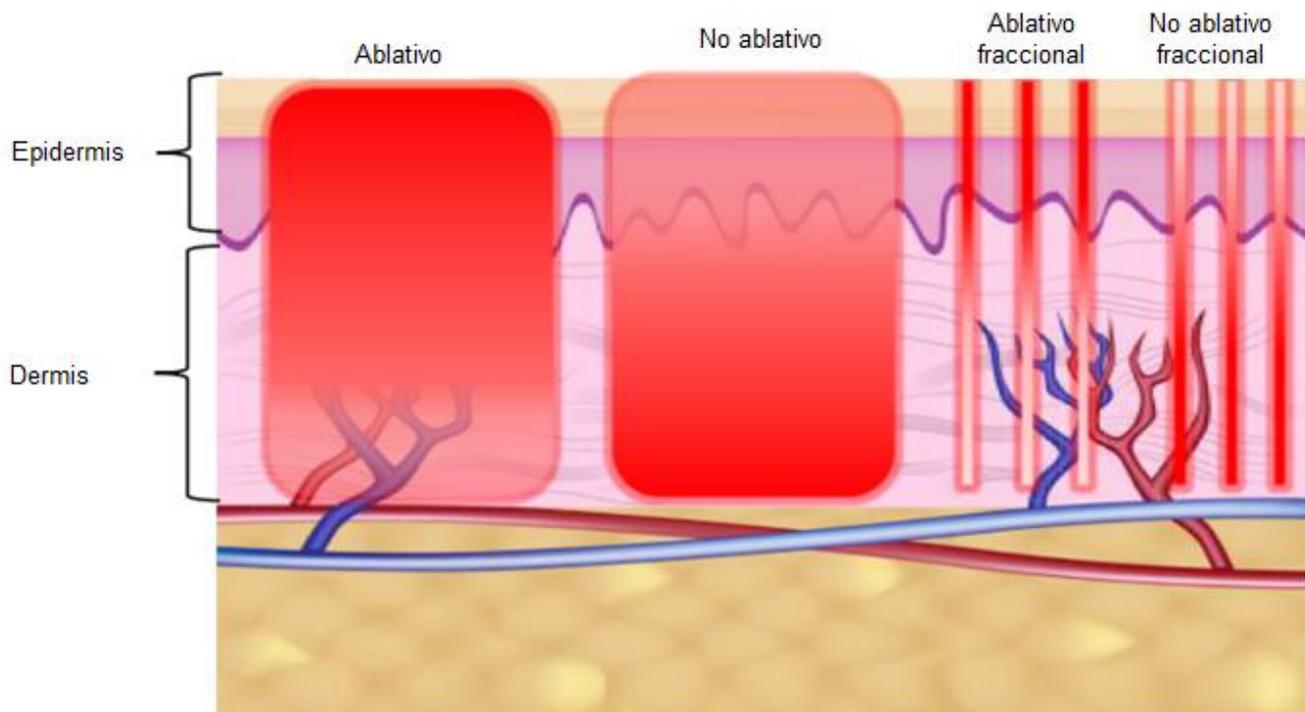
La FDA ha aprobado una fluencia de hasta  $40 \text{ J/cm}^2$  para el tratamiento de pacientes con piel clara, pero para pacientes con piel más oscura debe usarse con fluencias de sólo  $\leq 25 \text{ J/cm}^2$  para evitar daños térmicos (Fayne, R. A., Perper, M., Eber, A. E., Aldahan, A. S., y Nouri, K., 2018).

### **12.6.3. Foto-rejuvenecimiento con láseres**

Se ha demostrado que el rejuvenecimiento con láser es efectivo para contrarrestar el fotoenvejecimiento mediante ablación epidérmica completa, contracción del colágeno, estimulación de la neocolagénesis y remodelación dérmica extensa.

De acuerdo con Houreld, N. N. (2019), los láseres que emiten longitudes de onda de 620 a 1200 nm provocan el fenómeno de dispersión, en el esquema de la figura 19, se observa que la longitud de onda más corta se dispersa más y las de longitud de onda más larga tienden a una penetración más profunda.

Otra de las propiedades ópticas que presenta la piel es la absorción y se ha descrito que a una longitud de onda de 620 nm los fotones son absorbidos por la melanina y la hemoglobina y a una longitud de onda de 1200 nm los fotones son principalmente absorbidos por el agua en la epidermis y la dermis superficial.



*Fig. 19.* Láseres típicamente utilizados en el rejuvenecimiento de la piel incluyen láseres ablativos, no ablativos y fraccionados

Modificado de Houreld, N. N., 2019, p. 360

En la tabla 12 se muestra la comparación de los tipos de láser utilizados para mejorar el aspecto de la piel, asimismo, se debe prestar atención en los fototipos III y IV de Fitzpatrick, porque podrían presentar hiperpigmentación y cicatrización dérmica.

Tabla. 12. Tipos de láser usados en el rejuvenecimiento cutáneo

Tipo de láser	Láser ablativo	Láser no ablativo	Láser fraccionado
Efecto en la piel	Evita enfriamiento de la epidermis	Vaporiza toda la epidermis	La epidermis se descama superficialmente
¿Qué ocasiona?	Permite desnaturalización de proteínas dérmicas	Provoca daño térmico en la porción superficial de la dermis	Causa eritema o edema en el tejido por un periodo corto
¿Qué estimula?	Estimula producción de colágena	Estimula cicatrización de heridas y reconstrucción de colágena	Piel más lisa y la pigmentación resulta uniforme
Ejemplos	Láser CO <sub>2</sub> (10,600 nm), láser Er:YAG (2,940 nm), láser granate de galio, itrio y dopado de erbio (2,790 nm).	IPL (550-1200 nm), PDL (586/595 nm), láser de titanio fosfato de potasio pulsado (532 nm), láser granate de neodimio, itrio y aluminio: Nd:YAG (1064 y 1320 nm), láser de diodo (1450 nm), láser de vidrio de erbio (1540 nm), láser de Alejandrita (755 nm).	El láser fraccionado puede ser ablativo o no ablativo

En la figura 20, se observa el resultado con el tratamiento rejuvenecedor de la piel con láser con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) pulsado, el cual se produce a un espectro de 10,600 nm y se recomienda como tratamiento leve a moderado para el área perioral “las patas de gallo”, en la región periorcular y para el daño actínico difuso (Perkins, S. W., y Waters, H. H., 2015).



Fig. 20. Tratamiento usando láser con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) pulsado.

*Nota.* En donde A la paciente se encuentra en preoperatoria y B es postoperatoria.

Por otro lado, el láser de Erbio: Itrio-Aluminio- Granate (ER: YAG) emite una luz infrarroja con una longitud de onda de 2940 nm, mucho más cerca del pico del espectro de absorción de agua que la longitud de onda del láser con dióxido de carbono (Perkins, S. W., y Waters, H. H., 2015).

El rejuvenecimiento facial no ablativo, se refiere a las técnicas que evitan dañar la epidermis mientras se trata la dermis para producir el efecto de rejuvenecimiento deseado, esto presenta a los pacientes con largos tiempos de inactividad y se requiere un cuidado extenso de la piel antes de la reepitelización (Perkins, S. W., y Waters, H. H., 2015).

La literatura describe que, los sistemas láser y de luz no ablativos se dirigen al agua del tejido dérmico emitiendo luz dentro de la porción infrarroja del espectro electromagnético entre 1000 y 1500 nm. En estas longitudes de onda, la luz puede alcanzar profundidades de 300 a 1500 s y puede causar calentamiento subepidérmico de los tejidos y en los mediadores inflamatorios que pueden causar remodelación y deposición de colágena (ver figura 21).

El rejuvenecimiento de la piel no ablativo se presenta como una tecnología de bajo riesgo y tiempo de inactividad corto que puede mejorar los cambios estructurales del envejecimiento sin alterar la integridad cutánea (Ganceviciene *et al.*, 2012).

Recientemente Woolery-Lloyd, H., y Viera, M. H. (2011), estudiaron el láser de Alejandrita en los fototipos de piel IV – VI con pulso largo de 755 nm y un ancho de pulso de 40 milisegundos con un sitio de prueba de 16 J / cm<sup>2</sup>, sin embargo, el 2.7 % presentó complicaciones. Es importante recordar que en México sobresalen los fototipos III, IV y V de Fitzpatrick.

El rejuvenecimiento cutáneo con plasma y el rejuvenecimiento fraccional son nuevas tecnologías que se consideran no ablativas pero que tienen resultados que son compatibles con el rejuvenecimiento con ablación.

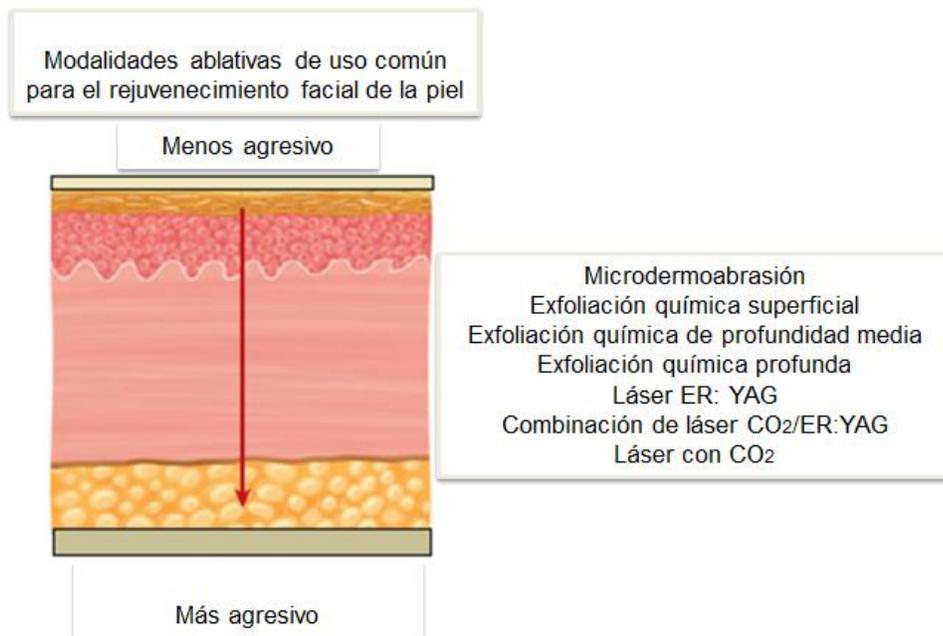


Fig. 21. Comparación del espectro de modalidades ablativas y no ablativas

Por otro lado, se hablará de la luz de pulso intenso (IPL), la cual es similar a los láseres debido a su mecanismo de acción, ya que, es fotohemolítica selectiva, la diferencia es que los sistemas IPL son policromáticas y los láseres son

monocromáticos (Fayne, R. A., Perper, M., Eber, A. E., Aldahan, A. S., y Nouri, K., 2018).

Los sistemas IPL en general han mostrado resultados considerablemente mejores que los sistemas láser que funcionan a niveles de energía subpurpúricos (Ganceviciene *et al.*, 2012).

Otro de los beneficios de estos sistemas, es que se usan para pacientes con fototipo I-III de Fitzpatrick, ya que, tienden a desarrollar telangiectasias y lesiones vasculares, por otro lado, si los pacientes con piel más oscura o bronceados deciden tratarse con IPL podría haber una competencia del cromóforo (melanina) en el mecanismo de acción y ocasionar daño epidermal y una respuesta desfavorable (DiBernardo, B. E., y Pozner, J. N., 2016).

Cualquier alternativa de láser o sistema IPL debe evaluarse e incluir regímenes de productos tópicos para la piel, por ejemplo, previo al tratamiento se sugiere la aplicación de un gel como acoplador óptico y térmico y posterior al tratamiento, se deberá aplicar un hidratante y un protector solar.

#### **12.6.4. Radiofrecuencia (RF)**

La energía de radiofrecuencia se refiere a la promoción de la nueva formación de colágena en la dermis al tiempo que se reduce el daño epidérmico; el efecto es inducir daño térmico de la dermis elevando las temperaturas de 65 ° C a 75 ° C causando así que el colágeno se desnaturalice (Perkins, S. W., y Waters, H. H., 2015).

Es decir, la radiofrecuencia crea una corriente eléctrica oscilante (millones por segundo), causando vibración y colisiones entre moléculas cargadas resultado así por la producción de calor, la energía eléctrica es convertida a energía térmica.

En fenotipos de piel más oscura, la remodelación se puede lograr de forma segura con láser, a base de luz o sistemas de radiofrecuencia (RF), aunque la melanina tiene un espectro de absorción en un rango de 250 a 1200 nm, su coeficiente de absorción disminuye exponencialmente a medida que aumenta la longitud de onda de la luz.

Para mejorar el calentamiento dérmico se desarrolló la radiofrecuencia con microaguja (RFM), Weiner, S. F. (2019), en su estudio demuestran que los alfileres penetran la piel de forma determinada a una profundidad deseada y alcanzan el calentamiento epidérmico de 65 ° C a 70 ° C, el efecto inmediato del calentamiento es engrosamiento y contracción de las fibras de colágena, esto se debe a la destrucción de los enlaces cruzados termolábiles de colágena, así, la tensión tisular en la piel humana aumenta porque las fibras se vuelven más cortas y se aumentan las propiedades elásticas.

La RFM es un avance significativo sobre la RF tradicional para tensar la piel con mejoras en la seguridad y eficacia. Cabe resaltar que, la transferencia de energía sigue la ley de Ohms que a su vez depende de la impedancia del tejido, es decir, de la hidratación de la piel, la composición electrolítica, el contenido de colágena, la temperatura y otras variables.

#### **12.6.5. Bioestimulación y rellenos dérmicos**

La formación de líneas, pliegues y arrugas son un componente natural del proceso de envejecimiento descrito con anterioridad, pues, la piel senil se hace más aparente a partir de los 30 años.

El objetivo del biorejuvenecimiento de la piel es aumentar la capacidad biosintética de los fibroblastos, induciendo la reconstrucción de un entorno fisiológico óptimo, la mejora de la actividad celular, la hidratación y la síntesis de colágeno, elastina y HA (Ganceviciene *et al.*, 2012).

Sabemos que los rellenos faciales son una variedad de materiales biológicos y sintéticos que se inyectan en la cara para corregir la formación de líneas, pliegues y arrugas con la finalidad de obtener un aspecto en la piel más juvenil. Estos rellenos deben ser biocompatibles, biodegradables, no tóxicos, no cancerígenos e idealmente deberían proporcionar un resultado duradero, sin embargo, la mayoría de los rellenos dérmicos duran de 4 a 6 meses.

Actualmente, el mercado sigue creciendo y está dominado por rellenos dérmicos basados en HA estos rellenos de tejidos blandos se basan en HA reticulado o estabilizado y se utilizan para eliminar las arrugas y dar forma al contorno facial.

Los beneficios de inyectar HA es más efectiva que la aplicación tópica porque hay una penetración adecuada hasta la dermis. Inicialmente hay una mejora de la hidratación en el estrato córneo y hay una disminución de agua transepidérmica, se mejora la elasticidad cutánea y eso se observa de 4 a 13 semanas después de la inyección; el tratamiento se recomienda para personas entre 35 y 75 años de edad, ya que, corrige la laxitud, las arrugas, el adelgazamiento de la piel y la pérdida de elasticidad, sin embargo, la aplicación en los jóvenes sería útil para prevenir el proceso de envejecimiento y mantener la hidratación y turgencia de la piel (Ypiranga, S., y Fonseca, R., 2019).

Por otro lado, Zhao, P., Zhao, W., Zhang, K., Lin, H., y Zhang, X. (2019), indican que los productos de relleno más populares son los rellenos poliméricos inyectables que representan una clase de dispositivo médico implantable más común. La revisión del artículo incluye 4 categorías (ver tabla 13).

Es importante mencionar que la mayoría de los rellenos poliméricos mostrados en la tabla 13, se han incorporado en hidrogeles en forma de microesferas. Para la corrección de líneas finas y arrugas “suaves” se inyectan las partículas de tamaño pequeño en la zona superficial de la piel, por otro lado, para corregir las arrugas

profundas o ajustar el contorno de la piel se necesitan partículas de mayor tamaño.

**Tabla. 13.** Clasificación de los 4 tipos de rellenos poliméricos

Tipo	Mayor componente	Reabsorción	Posible efecto	Ejemplos
A	Materiales iguales o similares a los componentes de la EMC	Relativamente fácil	Ocupar temporalmente el volumen en el cuerpo (fibrogénico limitado)	HA, ACM, Colágena
B	Materiales biorreabsorbibles, se excluyen los componentes de la ECM	Presentan mayor tiempo de reabsorción <i>in vivo</i> que tipo A	Ocupar temporalmente el volumen en el cuerpo volumen y causar respuesta en el tejido además de fibrosis	PLA, PCL
C	Sintético no biorreabsorbible	No biorreabsorbible	Permanente e irreversible ocupar el volumen en el cuerpo y causar respuesta en el tejido además de fibrosis	PMMA, PAA, PVA
D	Probablemente por ingeniería de tejidos o productos de medicina regenerativa	TBD	Aumento permanente, se puede lograr con la colágena recién formada en ECM	TBD

*Nota.* ACM se refiere a matrices acelulares, ECM se refiere a matriz extracelular, HA se refiere al ácido hialurónico, PAA se refiere al ácido poliacrílico, PCL se refiere a poli ( $\epsilon$ -caprolactona), PMMA se refiere a polimetilacrilato, PVA se refiere al ácido polivinílico, TBD se refiere al término por determinar.

Es fundamental la técnica de inyección para lograr la eficacia clínica deseable, asimismo, dependiendo del tipo de relleno dérmico la inyección será superficial en la epidermis o más profunda llegando a la dermis, pues se ha reportado que una

inyección incorrecta ocasionaría hematoma, hinchazón, alergia e incluso hiperplasia de la fibra.

El interés de mantener o mejorar la apariencia estética es propio del ser humano y el avance de la ciencia y tecnología, ha permitido la mejora continua del aspecto de rejuvenecimiento de la piel con rellenos dérmicos, sin embargo, no son para todas las personas porque algunas podrían presentar complicaciones.

La FDA definió la Ciencia Reguladora como la ciencia del desarrollo de nuevas herramientas y enfoques para evaluar la calidad, eficacia, rendimiento y seguridad de los productos médicos regulados. La aprobación de la FDA se basa en la revisión de los datos recopilados de estudios clínicos controlados que evaluaron el uso seguro y efectivo de los rellenos de arrugas cuando se inyectan en áreas específicas de tejido facial (ver tabla 14) (U.S. Food & Drug Administration, 2018).

**Tabla. 14.** *Rellenos dérmicos aprobados por la FDA*

<b>Relleno dérmico</b>	<b>¿De dónde proviene?</b>	<b>Duración (meses)</b>
Colágena	Células de vaca (bovina) o humanas	3 a 4
HA	Bacterias o panales de gallo	6 a 12
Hidroxiapatita de calcio	Mineral que se encuentra en los dientes y huesos humanos	18
Ácido poli-L-láctico	Polímero artificial biodegradable y biocompatible	Hasta 24
Microesferas de polimetilmetacrilato	Polímero artificial no biodegradable y biocompatible	Mayor a 24

*Nota.* Los datos de esta información, así como los nombres comerciales de los rellenos dérmicos se pueden revisar en la página oficial de la FDA.

En México, la Ley General de Salud, establece que en la operación y funcionamiento de los establecimientos de servicios de salud, se deben satisfacer los requisitos que establecen los reglamentos y normas oficiales mexicanas.

Asimismo, los médicos especialistas quirúrgicos, deben contar con un certificado, otorgado por un Consejo Médico avalado por el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas, pues, la aplicación de toxina botulínica y relleno dérmico con HA son los más frecuentes.

#### **12.6.6. Restauración (redistribución) de la pérdida de grasa y volumen, aumento de la piel y contorneado**

En los últimos años, se ha utilizado el injerto de grasa para el rejuvenecimiento facial. En comparación con los rellenos dérmicos el trasplante de grasa es un método más seguro para lograr el rejuvenecimiento volumétrico de apariencia natural.

En 2015, Charles-De-Sá, *et al.* Realizaron un estudio comparando la morfología de la piel y del área subcutánea, inyectaron células madre expandidas obtenidas del tejido subcutáneo en 6 pacientes con un rango de edad de 45 a 65 años, el estudio demostró que el tratamiento modifica el patrón de la dermis lo que representa rejuvenecimiento facial de la piel.

En 2017, Trivisonno, A. *et al.* Proporcionaron datos objetivos y cuantitativos que respaldan los efectos antiarrugas de la transferencia de tejido adiposo blanco dérmico en el envejecimiento facial al estudiar a 21 pacientes con fotoenvejecimiento facial, pues redujeron un 41 % la profundidad promedio de arrugas.

Asimismo, la pérdida de volumen facial en el área periorbital es un componente importante del envejecimiento debido a la atrofia de la grasa facial, sirve para remodelar los párpados y corregir sus defectos.

### 13. Discusión

Previo a cualquier intervención antienvjecimiento cutáneo, primero se debe conocer el tipo de piel del individuo; ya que, el fototipo cutáneo de Fitzpatrick y la piel étnica determinarán el grosor, la cantidad de capas celulares, el contenido lipídico, el contenido de agua, el contenido de ceramidas, el tamaño y la distribución de melanosomas y la producción de sebo.

Absolutamente, todos los seres humanos envejecemos como parte de la vida, sin embargo, no a todos nos afecta de igual manera. Las características de la piel senil en la que diferimos unos de otros se basan en, cómo vivimos los ritmos circadianos, así como también, el área geográfica en la que vivimos y en cómo cuidamos la región anatómica de nuestro cuerpo. Asimismo, el presente trabajo hace hincapié en conocer la característica de la o las arrugas que queremos tratar.

La compilación de investigaciones del presente trabajo ha elucidado que el envejecimiento cutáneo se hace más aparente a partir de los 30 años de edad. En las últimas décadas, ha habido un aumento en las evidencias que muestran que el envejecimiento aún no es un proceso reversible. Sin embargo, ahora tenemos acceso a una multitud de mecanismos y tecnologías que permiten extensiones considerables para mejorar el aspecto de la piel.

Varias de las intervenciones antienvjecimiento que se exploran hoy en día actúan en diferentes niveles, sea celular o sistémico. Al entenderse mejor cómo influye el estilo de vida en el envejecimiento, es imprescindible procurar mantenernos saludables para vernos y sentirnos mejor; por tanto, seguir una rutina saludable diaria como parte de nuestra vida mantendrá en buen estado la piel.

Los esfuerzos de la comunidad científica han mostrado evidencia significativa de una amplia variedad de principios que prometen antienvjecimiento cutáneo, como los péptidos extraídos de tinta de calamar o de micro algas (*Dunaliella tertiolecta*, *Tetraselmis suecica* y *Nannochloropsis sp*), péptidos bioactivos de espirulina

hidrolizada, el aceite esencial de cúrcuma longa, oligosacáridos extraídos de algas verdes (*Ulva lactuca* y *Enteromorpha prolifera*), implementación de la nanotecnología para que los compuestos pueden penetrar la piel.

Por otro lado, aún falta desarrollar investigaciones y mediciones analíticas sobre los polímeros inyectables usados para rellenos dérmicos, pues la mayoría de estos rellenos tienen una durabilidad de 3 hasta 24 meses con excepción de las microesferas de polimetilmetacrilato.

#### 14. Conclusiones

El resultado de esta investigación sugiere que, así como el envejecimiento cutáneo es el resultado de una serie de múltiples factores que forman parte de nuestra vida, también existen múltiples formas de contrarrestar y mejorar el aspecto de la piel senil. Con el avance de la tecnología, ahora se pueden tratar las diferentes capas de la piel, sin embargo, es fundamental un diagnóstico cutáneo previo.

Finalmente, la compilación de investigaciones del presente trabajo demuestra que para “envejecer y mantener un aspecto juvenil” es necesario, prevenir el daño cutáneo y regenerar la piel a partir de los 20 años de edad.

#### 15. Bibliografía

- ✚ Aldag, C., Teixeira, D. N., & Leventhal, P. S. (2016). Skin rejuvenation using cosmetic products containing growth factors, cytokines, and matrikines: A review of the literature. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 9, 411–419. <https://doi.org/10.2147/CCID.S116158>
- ✚ Andrade, M. J., Van Lonkhuyzen, D. R., Upton, Z., & Satyamoorthy, K. (2020). Unravelling the insulin-like growth factor I-mediated photoprotection of the skin. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 52(November 2019), 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.11.004>

- ✚ Ammar, H. O., Ghorab, M. M., Mostafa, D. M., & Ibrahim, E. S. (2016). Folic acid loaded lipid nanocarriers with promoted skin antiaging and antioxidant efficacy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 31, 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.11.007>
- ✚ An antiaging eye cream with polyhydroxy/bionic acids, algae polysaccharide complex and a peptide blend significantly improves undereye crepe texture, dark circles, and puffiness. (2019). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(4), AB170. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.632>
- ✚ Aguilar-Toalá, J. E., Hernández-Mendoza, A., González-Córdova, A. F., Vallejo-Cordoba, B., & Liceaga, A. M. (2019). Potential role of natural bioactive peptides for development of cosmeceutical skin products. *Peptides*, 122(September). <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170170>
- ✚ Balistreri, C. R., & Candore, G. (2017). *Aging and Antiaging Strategies*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6>
- ✚ Baumann, L. (2009). *Cosmetic dermatology*. *Journal of the American Medical Association* (Vol. 86).
- ✚ Bejarano, J. A. (2002). Teorías y modelos del desarrollo. *Papel Político*, 14, 25–36. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-120-4/00013-6>
- ✚ Ben Simon, E., Vallat, R., Barnes, C. M., & Walker, M. P. (2020). Sleep Loss and the Socio-Emotional Brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(6), 435–450. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.02.003>
- ✚ Blasco, C. B., Gambini, J., & Viña, J. (2015). *Concepto de envejecimiento*. *Tratado de medicina geriátrica*. Elsevier España, S.L. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-120-4/00012-4>
- ✚ Burgess, C. M. (2005). *Cosmetic dermatology*. *Cosmetic Dermatology*. <https://doi.org/10.1007/b138930>
- ✚ Charles-De-Sá, L., Gontijo-De-Amorim, N. F., Maeda Takiya, C., Borojevic, R., Benati, D., Bernardi, P.,... Rigotti, G. (2015). Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 135(4), 999–1009. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001123>

- ✚ Chen, Y., Liu, H., Huang, H., Ma, Y., Wang, R., Hu, Y., Zheng, X., Chen, C., & Tang, H. (2020). Squid ink polysaccharides protect human fibroblast against oxidative stress by regulating NADPH oxidase and connexin43. *Frontiers in Pharmacology*, 10(January), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01574>
- ✚ Chennaoui, M., Arnal, P. J., Sauvet, F., & Léger, D. (2015). Sleep and exercise: A reciprocal issue? *Sleep Medicine Reviews*, 20, 59–72. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.008>
- ✚ Crane, J. D., Macneil, L. G., Lally, J. S., Ford, R. J., Bujak, A. L., Brar, I. K., Kemp, B. E., Raha, S., Steinberg, G. R., & Tarnopolsky, M. A. (2015). Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging. *Aging Cell*, 14(4), 625–634. <https://doi.org/10.1111/accel.12341>
- ✚ Da Costa, J. P., Vitorino, R., Silva, G. M., Vogel, C., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. (2016). A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Research Reviews*, 29 (2016), 90–112. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.005>
- ✚ De Eusebio, E., & Jaén, P. (2003). Pérdida de densidad cutánea como indicador del envejecimiento cutáneo hormonal. *Piel*, 18(6), 289–290. [https://doi.org/10.1016/s0213-9251\(03\)72717-8](https://doi.org/10.1016/s0213-9251(03)72717-8)
- ✚ De Jaeger, C. (2011). Fisiología del envejecimiento. *EMC - Kinesiterapia - Medicina Física*, 32(3), 1–8. [https://doi.org/10.1016/s1293-2965\(11\)71086-6](https://doi.org/10.1016/s1293-2965(11)71086-6)
- ✚ De Tollenaere, M., Meunier, M., Scandolera, A., Sandre, J., Lambert, C., Chapuis, E., Auriol, D., & Reynaud, R. (2020). Well-aging: A new strategy for skin homeostasis under multi-stressed conditions. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(2), 444–455. <https://doi.org/10.1111/jocd.13047>
- ✚ DiBernardo, B. E., & Pozner, J. N. (2016). Intense Pulsed Light Therapy for Skin Rejuvenation. *Clinics in Plastic Surgery*, 43(3), 535–540. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2016.03.008>

- ✚ Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., & Maibach, H. I. (2008). Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review. *International Journal of Cosmetic Science*, 30(2), 87–95. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x>
- ✚ Farmac, M. y Garrote, A. (2003). La piel senil. *Dermofarmacia*, 22(11), 80–86. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-la-piel-senil-13055922>
- ✚ Fayne, R. A., Perper, M., Eber, A. E., Aldahan, A. S., & Nouri, K. (2018). Laser and Light Treatments for Hair Reduction in Fitzpatrick Skin Types IV–VI: A Comprehensive Review of the Literature. *American Journal of Clinical Dermatology*, 19(2), 237–252. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0316-7>
- ✚ Federal, A. L. del D. (2014). Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley de Salud del Distrito Federal, 15. <https://www.cof.org/sites/default/files/distfed.pdf>
- ✚ Fisher, G. J., Wang, Z. Q., Datta, S. C., Varani, J., Kang, S., & Voorhees, J. J. (1997). Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *New England Journal of Medicine*, 337(20), 1419–1428. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711133372003>
- ✚ Fussell, J. C., & Kelly, F. J. (2019). Oxidative contribution of air pollution to extrinsic skin ageing. *Free Radical Biology and Medicine*, October, 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.038>
- ✚ Ganceviciene, R., Liakou, A. I., Theodoridis, A., Makrantonaki, E., & Zouboulis, C. C. (2012). Skin anti-aging strategies, 4(3), 308–319. <https://doi.org/10.1001/jama.1926.02670370006003>
- ✚ González-alonso, A., Pérez-lópez, P., Varela-lópez, A., Ramírez-tortosa, M. C., Battino, M., & Quiles, J. L. (2015). Revista Española de Geriatria y Gerontología Evidencias experimentales con respecto al papel de distintos tipos de grasas insaturadas de la dieta en el envejecimiento. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 50(6), 285–288. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2015.05.003>
- ✚ Guillem, F. C. (2020). R. Córdoba García, F. Camarelles Guillem. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-185-4/00011-6>

- ✚ Gupta, V., & Sharma, V. K. (2019). Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clinics in Dermatology*, 37(5), 430–436.  
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.010>
- ✚ Hamzavi, I. H., & Sadeghpour, M. (2020). Cutaneous Interaction with Visible Light: What Do We Know. *Journal of the American Academy of Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.115>
- ✚ Herman, J., Rost-rozkowska, M., & Skotnicka-graca, U. (2013). *Skin care during the menopause period: noninvasive procedures of beauty studies*. 388–396. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.39430>
- ✚ Houreld, N. N. (2019). The use of lasers and light sources in skin rejuvenation. *Clinics in Dermatology*, 37(4), 358–364.  
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.04.008>
- ✚ Hu, S., Li, Z., Cores, J., Huang, K., Su, T., Dinh, P. U., & Cheng, K. (2019). Needle-Free Injection of Exosomes Derived from Human Dermal Fibroblast Spheroids Ameliorates Skin Photoaging. *ACS Nano*, 13(10), 11273–11282.  
<https://doi.org/10.1021/acsnano.9b04384>
- ✚ Huang, P. H., Tseng, C. H., Lin, C. Y., Lee, C. W., & Yen, F. L. (2018). Preparation, characterizations and anti-pollutant activity of 7,3',4'-trihydroxyisoflavone nanoparticles in particulate matter-induced HaCaT keratinocytes. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 3279–3293.  
<https://doi.org/10.2147/IJN.S153323>
- ✚ Insumos, R. De. (2014). Reglamento de Insumos para la Salud. *Diario Oficial*, 16, 1–44. <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes#gsc.tab=0>
- ✚ Jamshed, H., Beyl, R. A., Manna, D. L. D., Yang, E. S., Ravussin, E., & Peterson, C. M. (2019). Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients*, 11(6), 3–5.  
<https://doi.org/10.3390/nu11061234>
- ✚ Jagota, A., Thummadi, N. B., & Kukkemane, K. (2019). Circadian Regulation of Hormesis for Health and Longevity. In *The Science of*

- Hormesis in Health and Longevity*. Elsevier Inc.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814253-0.00020-6>
- ✚ Just-Sarobé, M. (2008). Smoking and the skin. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 99(3), 173–184. [https://doi.org/10.1016/S1578-2190\(08\)70229-4](https://doi.org/10.1016/S1578-2190(08)70229-4)
  - ✚ Khan, T. K., Wender, P. A., & Alkon, D. L. (2018). Bryostatins and its synthetic analog, picolog rescue dermal fibroblasts from prolonged stress and contribute to survival and rejuvenation of human skin equivalents. *Journal of Cellular Physiology*. <https://doi.org/10.1002/jcp.26043>
  - ✚ Kin, S., & Jewett, B. S. (2019). *Skin and Composite Grafts*. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-5316-1.00015-4>
  - ✚ Lambert, M. W., Maddukuri, S., Karanfilian, K. M., Elias, M. L., & Lambert, W. C. (2019). The physiology of melanin deposition in health and disease. *Clinics in Dermatology*, 37(5), 402–417.  
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.013>
  - ✚ Leong, M., Murphy, K. D., & Phillips, L. G. (2018). Capítulo 6-Cicatrización de las heridas. In *Sabiston. Tratado de cirugía* (20th Edition, Vol. 1). Elsevier España, S.L.U. [doi.org/10.1016/B978-84-9113-132-8/00006-8](https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-132-8/00006-8)
  - ✚ Ley 202. (2018). Ley general de salud, artículo 194 Fracción I. *Diario Oficial de La Federación*, 84. <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes#gsc.tab=0>
  - ✚ Li, K., Tay, F. R., & Yiu, C. K. Y. (2020). The past, present and future perspectives of matrix metalloproteinase inhibitors. *Pharmacology and Therapeutics*, 207, 107465.  
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107465>
  - ✚ Liu, X. yan, Liu, D., Lin, G. peng, Wu, Y. jing, Gao, L. ying, Ai, C.,.... Zhao, C. (2019). Anti-ageing and antioxidant effects of sulfate oligosaccharides from green algae *Ulva lactuca* and *Enteromorpha prolifera* in SAMP8 mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 139, 342–351.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.195>
  - ✚ Longo, C., Casari, A., Beretti, F., Cesinaro, A. M., & Pellacani, G. (2013). Skin aging: In vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. *Journal of the American*

- Academy of Dermatology*, 68(3), e73–e82.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.08.021>
- ✚ Macías, M., Espinoza, P., Suazo, S., Jiménez, A., Rubio, F., & Breve, L. (2015). Aplicación Clínica Del Ácido Hialurónico. *Rev. Fac. Cienc. Méd. Julio -Diciembre*, 1, 1–9.
- ✚ McGrath, J. A. (2020). The Structure and Function of Skin. In *McKee's Pathology of the Skin, 2 Volume Set* (Fifth Edition, Vol. 12, Issue 2). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6983-3.00001-3>
- ✚ Módulo de Movilidad Social Intergeneracional (MMSII) 2016. <https://www.inegi.org.mx/programas/mmsi/2016/default.html#Herramientas>
- ✚ Morelli, J. G. (2011). *Morphology of the Skin. Nelson Textbook of Pediatrics* (Twenty-First Edition). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-0755-7.00636-9>
- ✚ Nakagawa, N., Naito, S., Yakumaru, M., & Sakai, S. (2011). Hydrating effect of potassium lactate is caused by increasing the interaction between water molecules and the serine residue of the stratum corneum protein. *Experimental Dermatology*, 20(10), 826–831. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01336.x>
- ✚ Naylor, E. C., Watson, R. E. B., & Sherratt, M. J. (2011). Maturitas Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas*, 69(3), 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.04.011>
- ✚ Nilforoushzadeh, M. A., Amirkhani, M. A., Zarrintaj, P., Salehi Moghaddam, A., Mehrabi, T., Alavi, S., & Mollapour Sisakht, M. (2018). Skin care and rejuvenation by cosmeceutical facial mask. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 17(5), 693–702. <https://doi.org/10.1111/jocd.12730>
- ✚ Nixon, J. P., Mavanji, V., Butterick, T. A., Billington, C. J., Kotz, C. M., & Teske, J. A. (2015). Sleep disorders, obesity, and aging: The role of orexin. *Ageing Research Reviews*, 20, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.11.001>
- ✚ Nosrati, R., Kheirouri, S., Ghodsi, R., & Ojaghi, H. (2019). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology The effects of zinc treatment on matrix*

- metalloproteinases: A systematic review*. 56(February), 107–115.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.08.001>
- ✚ Nyström, A. (2018). 95 - Biología de la matriz extracelular. *Dermatología*, 1675–1689. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-365-0/00095-4>
- ✚ Organización Mundial de la Salud, Organización Meteorológica Mundial, Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y Comisión Internacional de Protección contra la Radiación no Ionizante. (2003). Guía Práctica de Índice UV. <http://www.who.int/uv>
- ✚ Panwar, P., Hedtke, T., Heinz, A., Andrault, P. M., Hoehenwarter, W., Granville, D. J.,... Brömme, D. (2020). Expression of elastolytic cathepsins in human skin and their involvement in age-dependent elastin degradation. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1864(5), 129544. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129544>
- ✚ Patterson, J. W. (2016). 11 – Disorders of collagen. *Weedon's Skin Pathology*, 347-379.e18. [doi.org/10.1016/B978-0-7020-5183-8.00011-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5183-8.00011-4)
- ✚ Prasetyo, B. E., Rafika, D., Laila, L., & Aminah, F. (2019). Physical evaluation and anti-aging effect of red bean ethanolic extract (*Vigna angularis* (wild.) ohwi & ohashi) peel-off gel mask. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(22), 3907–3910. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.531>
- ✚ Perkins, S. W., & Waters, H. H. (2015). 26 – Management of Aging Skin. *Cummings Otolaryngology*, 391-408.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4696-5.00026-9>
- ✚ Perrett, D. I., Talamas, S. N., Cairns, P., & Henderson, A. J. (2020). Skin Color Cues to Human Health: Carotenoids, Aerobic Fitness, and Body Fat. *Frontiers in Psychology*, 11(March), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00392>
- ✚ Perugini, P., Bleve, M., Redondi, R., Cortinovia, F., & Colpani, A. (2020). In vivo evaluation of the effectiveness of biocellulose facial masks as active delivery systems to skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(3), 725–735. <https://doi.org/10.1111/jocd.13051>

- ✚ Rémond, D. (2019). Meat, and its proteins, for healthy ageing. *Medecine Des Maladies Metaboliques*, 13(3), 252–256. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30070-7](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30070-7)
- ✚ Rongioletti, F., & Christana, K. (2016). *Franco Rongioletti and Konstatina Christana Section of Dermatology, Department of Health Sciences (DISSAL) and Unity of Pathology, University of Genova, Genova, Italy* (Vol. 1). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-30006-1>
- ✚ Sabadotto, M., Theunis, J., Black, D., Mengeaud, V., & Schmitt, A. M. (2014). In vivo assessment of the effect of a cream containing Avena Rhealba extract and hyaluronic acid on the restoration of the skin barrier in de-epidermised skin produced with an erbium-YAG laser. *European Journal of Dermatology*, 24(5), 583–588. <https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2406>
- ✚ Satriyasa, B. K. (2019). Botulinum toxin (Botox) A for reducing the appearance of facial wrinkles: A literature review of clinical use and pharmacological aspect. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 12, 223–228. <https://doi.org/10.2147/CCID.S202919>
- ✚ Sharma, S., & Sharma, A. (2016). Robert Williams Wood: Pioneer of invisible light. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, 32(2), 60–65. <https://doi.org/10.1111/phpp.12235>
- ✚ Shen, J., & Tower, J. (2019). Effects of light on aging and longevity. *Ageing Research Reviews*, 53(March 2019). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100913>
- ✚ Spada, F., Lui, A. H., & Barnes, T. M. (2019). Use of formulations for sensitive skin improves the visible signs of aging, including wrinkle size and elasticity. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 12, 415–425. <https://doi.org/10.2147/CCID.S212240>
- ✚ Talakoub, L., Neuhaus, I. M., & Yu, S. S. (2016). *Antiaging Cosmeceuticals*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-46599-8>
- ✚ Trivisonno, A., Rossi, A., Monti, M., Di Nunno, D., Desouches, C., Cannistra, C., & Toietta, G. (2017). Facial skin rejuvenation by autologous dermal microfat transfer in photoaged patients: Clinical evaluation and skin

- surface digital profilometry analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 70(8), 1118–1128.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.04.002>
- ✚ U.S. Food & Drug Administration. (2018), Dermal Fillers Approved by the Center for Devices and Radiological Health. <https://www.fda.gov/medical-devices/cosmetic-devices/dermal-fillers-approved-center-devices-and-radiological-health>
  - ✚ Varani, J., Dame, M. K., Rittie, L., Fligiel, S. E. G., Kang, S., Fisher, G. J., & Voorhees, J. J. (2006). Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin Roles of Age-Dependent Alteration in Fibroblast Function and. *The American Journal of Pathology*, 168(6), 1861–1868.  
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051302>
  - ✚ Venkatesh, S., Maymone, M. B. C., & Vashi, N. A. (2019). Aging in skin of color. *Clinics in Dermatology*, 37(4), 351–357.  
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.04.010>
  - ✚ Water, S. H., Booster, L. C., & Water, C. (n.d.). Solar Solar. *Small*, 9–10.
  - ✚ Weiner, S. F. (2019). Radiofrequency Microneedling: Overview of Technology, Advantages, Differences in Devices, Studies, and Indications. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 27(3), 291–303.  
<https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.03.002>
  - ✚ Williams, B. R., & Cho, J. S. (2017). Hormone Replacement: The Fountain of Youth? *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 44(3), 481–498.  
<https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.04.006>
  - ✚ Wolff, E. F., Narayan, D., & Taylor, H. S. (2005). Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertility and Sterility*, 84(2), 285–288. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.12.062>
  - ✚ Woolery-Lloyd, H., & Viera, M. H. (2011). *Laser Therapy in Black Skin*. 19, 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2011.05.007>
  - ✚ Wu, G. (2020). Important roles of dietary taurine , creatine , carnosine , anserine and 4 - hydroxyproline in human nutrition and health. In *Amino Acids*. Springer Vienna. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02823-6>

- ✚ Xu, H., Timares, L., & Elmets, C. A. (2020). 19 - Defensas del anfitrión en la piel. In *Inmunología clínica* (Fifth Edition, Vol. 1). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-476-3/00019-0>
- ✚ Yancey, K. B. (2019). 28 - *Biología de la membrana basal. Dermatología* (Fourth Edition). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-365-0/00028-0>
- ✚ Ypiranga, S., & Fonseca, R. (2019). *Hyaluronic Acid for Skin Booster on the Face*. 1–10. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-20253-2\\_23-3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-20253-2_23-3)
- ✚ Zanello, S. B., Jackson, D. M., & Holick, M. F. (2000). Expression of the circadian clock genes clock and period1 in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 115(4), 757–760. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00121.x>
- ✚ Zhao, P., Zhao, W., Zhang, K., Lin, H., & Zhang, X. (2019). Polymeric injectable fillers for cosmetology: Current status, future trends, and regulatory perspectives. *Journal of Applied Polymer Science*, 48515. <https://doi.org/10.1002/app.48515>
- ✚ Zheng, Y., Pan, C., Zhang, Z., Luo, W., Liang, X., Shi, Y., Liang, L., Zheng, X., Zhang, L., & Du, Z. (2020). Antiaging effect of Curcuma longa L. essential oil on ultraviolet-irradiated skin. *Microchemical Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104608>
- ✚ Zouboulis, C. C., & Makrantonaki, E. (2011). Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clinics in Dermatology*, 29(1), 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.07.001>
- ✚ Zussman, J., Ahdout, J., & Kim, J. (2010). Vitamins and photoaging: Do scientific data support their use? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(3), 507–525. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.037>