

Aproximación al tratamiento del envejecimiento cutáneo

Approach to the Treatment of Skin Aging

Ruiz Martínez, M^a Adolfina; Morales Hernández, M^a Encarnación

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Artículo de revisión Review Article

Correspondencia Correspondence

M^a Adolfina Ruiz Martínez
Dpto. de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica. Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada
adolfinar@ugr.es

Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran que no existe
conflicto de interés.

Received: 11.10.2015
Accepted: 13.11.2015

RESUMEN

Objetivos. Dada la importancia en la actualidad que tiene el envejecimiento cutáneo, en este trabajo se realiza una revisión del mismo, resaltando las diferentes teorías que lo intentan explicar así como las causas que pueden inducir este envejecimiento; se revisaran los distintos compuestos utilizados en su tratamiento, tanto desde el punto de vista de la cosmética preventiva como productos utilizados como reparadores.

Métodos. Se utilizó la base de datos de la National Library of Medicine, Washington, DC (MEDLINE: PubMed) así como informaciones disponibles online.

Resultados. Se analizan los distintos compuestos que desde un punto de vista preventivo y reparador son utilizados, se observa como la utilización de muchos de ellos puede ejercer una acción doble, y como pueden ser utilizados tanto con una finalidad hidratante como antioxidante por ejemplo, es decir las acciones ejercidas pueden ser muy variadas y con distinta intensidad. Bajo este prisma se estudian los proteoglicanos, ácido hialurónico, péptidos, y dos hormonas de empleo mas reciente como son melatonina y DHEA. Entre los antioxidantes analizados, la vitamina E y los polifenoles parecen ser los que más evidencias a favor de su efecto beneficioso presentan.

Conclusiones. El envejecimiento cutáneo debe tratarse asociando varios activos para conseguir una mayor efectividad. Por otro lado, el futuro de este tratamiento puede estar en el estudio de los genes, que nos indicarán el preparado más adecuado a cada tipo de piel. Son necesarias más investigaciones para poder avalar el concepto de genocosmética.

Palabras Clave: Antienvjecimiento. Hidratación. Radicales libres. Cosmética reparadora. Genocosmética.

ABSTRACT

Objectives. Currently the skin aging is very important in the cosmetic field. For this reason, in this work a review about the skin aging is made. Therefore, our work focuses on the different theories that explain the skin aging as well as the causes that can induce this aging. In addition the compounds used in its treatment are studied, both from the point of view of preventive cosmetics as products used as repairmen.

Methods. To carry out this work were used different database as the National Library of Medicine, Washington, DC (MEDLINE PubMed) and a lot of interesting information available online.

Results. Different compounds are analyzed from a preventive and reparative used. It is observed how the use of many of them can have a dual action, and these compounds can be used with a hydrating and antioxidant purpose moreover the effects taken may be varied and with different intensity. Therefore proteoglycans, hyaluronic acid, peptides, melatonin and DHEA, two hormones recently used, are studied. Among the analyzed antioxidants, vitamin E and polyphenols seem to be more evidence that supporting their beneficial effect.

Conclusions. The combination of several cosmetic compounds is a factor to be taken into account. In this sense, the future of anti-aging treatment may depend of a previous genetic study and the development of appropriate formulation for each type of skin. However more studies are needed to substantiate the concept of genocosmetic.

Keywords: Skin aging; Hydration; Free Radicals; Repairmen Cosmetic; Genocosmetic.

INTRODUCCION

El envejecimiento ha sido y sigue siendo una constante histórica. Algunos autores lo definen como un proceso progresivo, irreversible, intrínseco y universal, que padece todo ser vivo, como expresión de la interacción entre la genética del individuo y su medio ambiente. Evitar el envejecimiento ha sido una de las mayores ambiciones del ser humano, en consecuencia combatir el envejecimiento representa un desafío para la medicina actual.

Con el paso del tiempo, la mayoría de las funciones de los diversos órganos y tejidos del organismo disminuyen su actividad, bien por alteraciones en la actividad metabólica celular, bien por procesos que afectan a dichas células. Todos los sistemas del individuo presentan este proceso, pero en cada uno de ellos se desarrolla de forma distinta, lo que caracteriza a la vejez de una gran variabilidad biológica.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este trabajo de revisión, se ha utilizado la base de datos de National Library of Medicine, Washington, DC (MEDLINE: PubMed), así como otras publicaciones on line fundamentalmente de los laboratorios que trabajan con el tipo de preparados que se analizan en este trabajo. Tras una primera revisión, se seleccionaron aquellos compuestos, con mejores propiedades y de uso más reciente en el campo del envejecimiento, haciendo notar que algunos de ellos presentan una eficacia ampliamente demostrada, pero su uso en muchas ocasiones puede verse reducido por los efectos farmacológicos que pueden provocar.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El envejecimiento de la piel, está producido entre otros, por una serie de factores externos, básicamente la radiación solar, que lo acelera modificándolo no solo cuantitativamente sino también de forma cualitativa. Este envejecimiento tiene gran importancia social, de ahí el interés de la cosmética en este campo, aunque al hablar de envejecimiento sería conveniente distinguir entre envejecimiento intrínseco y fotoenvejecimiento¹.

En el envejecimiento intrínseco, se producen en la piel una serie de cambios morfológicos, finas arrugas, neoplasias benignas, disminución de queratinocitos basales, lo que dificulta la cicatrización de heridas, disminución del contenido acuoso de los tejidos con la edad, disminuyendo el estado de hidratación de la piel y por tanto su función barrera. El control del contenido acuoso cutáneo debe ser objetivo primordial en la prevención del envejecimiento de la piel².

El Fotoenvejecimiento es el término usado para describir los procesos clínicos e histológicos producidos por una exposición crónica al sol. Se han utilizado como sinónimos, dermatoheliosis y heliodermatitis, en referencia a la naturaleza inflamatoria del proceso. Su importancia dermatológica está relacionada con la incidencia de alteraciones cutáneas asociadas a este proceso y por la gran relación con el cáncer de piel. Es responsable de la aspereza de la piel, de las arrugas, color amarillento, telangiectasias, pigmentación irregular y gran variedad de neoplasias benignas, premalignas y malignas. La característica histológica es la elastosis dérmica que se caracteriza por la desaparición de fibras elásticas de la dermis, disminuye el colágeno y aumenta la presencia de proteoglicanos, pero no lineal para todos ellos, ya que disminuyen los glicosaminoglicanos, ácido hialurónico (AH) y dermatan sulfato, siendo la disminución de este AH el responsable de la disminución de turgencia y elasticidad de la piel, aparición de arrugas y alteración de la microcirculación dérmica. Por otro lado, cabe señalar que en la dermis se distinguen siete tipos distintos de colágeno que difieren tanto en su estructura cuaternaria como en su disposición aminoacídica. Los más abundantes son el tipo I y el III³.

Teorías del envejecimiento

La senescencia y finalmente la muerte son consideradas como dos hechos que entran dentro de las perspectivas normales de cualquier célula u organismo vivo. Para combatir el envejecimiento fisiológico el hombre busca métodos que lo palien. Sabemos que en 1990 el 12% de la población en países civilizados tenía al menos 65 años. Para 2050 esta banda de población representara más del 30%. A 1 de enero de 2014 el 18.1% de la población en España es mayor de 65 años, con un 34% más de mujeres que de hombres que llegan a la vejez. La esperanza de vida en mujeres actualmente es de 85 años frente a los 80 en hombres. De estas personas, dos tercios tienen alteraciones de la piel médicamente significativa y tratable, y la mayor parte de esas alteraciones son atribuibles a una vida con exposición solar excesiva.

El envejecimiento se define habitualmente como una progresiva e irreversible pérdida de la capacidad homeostá-

tica, a la larga incompatible con la vida. Afecta a todo el mundo, aunque a una velocidad variable. La fig. 1 recoge los factores de envejecimiento de la piel.

Para explicarlo se proponen varias teorías, una de ellas es la teoría genética, y la otra la de los errores metabólicos acumulados, según la cual se produce un acumulo de moléculas anómalas que comprometen el funcionamiento celular⁴. En la teoría genética^{5,6}, se ha propuesto la existencia de genes que codificarían distintas funciones, genes con efectos beneficiosos en la juventud y perniciosos al envejecer. Hoy en día se está poniendo de moda el concepto de genocsmética, ya que es lógico pensar que no todas las pieles son iguales y que cada piel requiere de productos diferentes para asegurar una salud y bienestar óptimos^{7,8}. Gracias al perfil genético, se nos da la posibilidad de realizar un enfoque personalizado⁹, dando lugar al producto óptimo para cada piel con la combinación única de ingredientes que traten y prevengan ciertas anomalías cutáneas como las arrugas, la flacidez facial y la hiperpigmentación, entre otros.

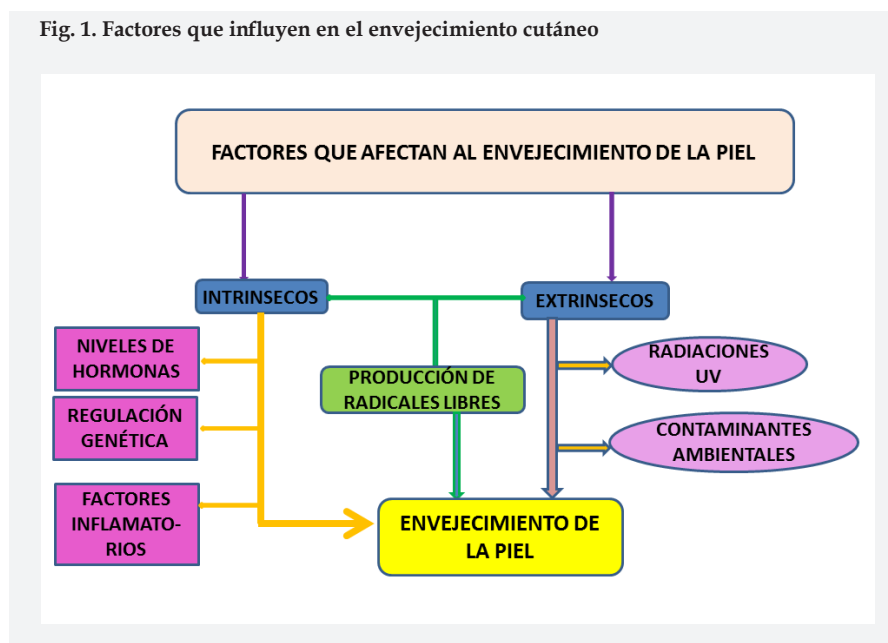
La genocsmética es pues, una cosmética personalizada especialmente dirigida para quienes no se conforma con la distinción básica entre piel seca, grasa o mixta, recomendada para tratar ese tipo de piel y cuando presentan manchas, cuperosis, arrugas, flacidez¹⁰... porque cada persona es diferente y no todas las pieles son iguales¹¹⁻¹⁴. Hay genes que indican el tipo de alteraciones que nuestra piel sufre y sufrirá. Investigaciones recientes han descubierto que cerca de 1500 genes están involucrados en el proceso de envejecimiento de la piel. Se trata de genes responsables de proporcionar humedad, textura, elasticidad, capacidad antioxidante y protección solar a la piel^{15,16}, etc.

Al conocer estos genes, podemos dirigir la cosmética como si se tratara de una diana, para corregir las alteraciones que se producen, bien sea por el proceso natural del envejecimiento, interviniendo así en la activación de uno o varios genes, como por ejemplo, los genes que actúan en la síntesis de colágeno y elastina. Todos los trabajos sobre genocsmética se basan en le reactivación de la telomerasa por un lado, y por otro los que tienen en cuenta el polimorfismo genético.¹⁷⁻¹⁹

Cabe señalar en el estudio del fotoenvejecimiento la importancia que tienen los radicales libres, ya que el aumento en la producción de radicales libres produce un aumento de la rigidez de las membranas celulares y tejido conectivo debido a enlaces cruzados. Esto lleva a una disminución del aporte de sangre a los órganos y tejidos, con la consiguiente disminución de la perfusión tisular. Para contrarrestar la acumulación de bioproductos citotóxicos derivados de las reacciones oxidativas necesarias para la vida, los organismos vivos han desarrollado procesos de destoxificación, de reparación del ADN, y antioxidantes naturales, depuradores de radicales libres, enzimas y sistemas de degradación proteica.²⁰

Los procesos degenerativos asociados con la edad son en parte el resultado de daño no reparado a macromoléculas producido por los radicales libres. Un 2-5% del oxígeno inhalado es convertido en radicales de oxígeno tóxicos. A pesar de este pequeño porcentaje, cuando un individuo alcanza los 70 años de edad, ha producido más de 900 kg de radicales de oxígeno. Un radical especialmente tóxico es el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) ya que debido a su alta reactividad, ataca indiscriminadamente a todas las moléculas.

Fig. 1. Factores que influyen en el envejecimiento cutáneo



La mayoría de las proteínas dañadas por los radicales libres son enzimas, principalmente las enzimas que contienen metales de transición, por su alto riesgo de generar H en la vecindad de la proteína. Las proteínas dañadas por la oxidación se acumulan con la edad, estimándose en un 30-50% del total de las proteínas celulares presentes en la vejez. Otro efecto de los radicales libres es la peroxidación lipídica, principalmente presente como destrucción oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de las membranas celulares. Es un proceso incontrolado de autooxidación que culmina con la formación de hidroperóxidos lipídicos y aldehídos.²¹

Cosmética antienvjecimiento

La lucha frente al envejecimiento cutáneo se puede plantear bajo dos puntos de vista; en primer lugar con carácter preventivo, retrasando las manifestaciones del envejecimiento de la piel, y por otro lado con carácter reparador, mejorando el estado de una piel envejecida.

Tratamiento preventivo

Los objetivos deben ser conseguir una buena hidratación de la epidermis, proteger de los radicales libres y de la radiación solar.

Para la hidratación epidérmica se pueden utilizar proteínas y ceramidas de cadena corta y ácidos grasos libres, ceramidas y derivados del colesterol. Una vez conseguida la hidratación debemos retrasar la involución de la dermis, mantenerla joven, para ello se utilizan estimulantes celulares como los extractos de centella asiática y extracto de timo, vitamina C, vitamina A, ácido pantoténico y fibronectina, definiendo bien la dosis a utilizar para una mayor efectividad del producto.

Extracto de centella asiática: por su contenido en asiaticosido, ácido asiático, ácido madecásico... tiene capacidad de regenerar el tejido dérmico, aumentando la vascularización del tejido conjuntivo. Contiene además flavonoides, fitosteroles, aminoácidos y azúcares... y actúa también en base a ello estimulando la síntesis de colágeno. El extracto de timo tiene una acción similar al extracto de centella asiática.

Vitamina C es conocida por su capacidad antioxidante y antirradicales, interviene en la síntesis de colágeno por parte del fibroblasto. Se ha demostrado también su efecto protector frente a la radiación UV. Son numerosos los derivados de Vitamina C que se utilizan.

Ácido pantoténico (vitamina B5), favorece igualmente la estimulación de fibroblastos, y el efecto es mayor cuando se asocia con vitamina C. Es usado en cosmética como emo-

liente, en concentraciones que oscilan entre 0.1 y 1 %, pudiendo llegar al 2% en otros desórdenes de la piel.

Fibronectina tiene capacidad de aumentar el crecimiento celular favoreciendo la epitelización. Es una glicoproteína, y en tejidos poco irrigados es necesario hacer aporte externo de la misma, pero debido a su elevado PM (entre 400.000-500.000 Daltons) no penetra con facilidad por lo que se utiliza un péptido producto de su hidrólisis, con un PM de 20.000 daltons.

Vitamina A se utiliza un derivado con gran efectividad, el Tegosphere®, es relativamente más estable ya que se presenta protegido mediante encapsulación, consiguiéndose una liberación controlada.

CoQ10 (Ubiquinona) es uno de los compuestos antienvjecimiento mas populares, se encuentra en concentraciones elevadas en la membrana de las mitocondrias. Con la edad, disminuye y se modifica la capacidad antioxidante de la piel. Actúa también a nivel del colágeno y de la elastina. Su principal inconveniente puede residir en la dificultad y restricciones para su obtención y distribución.

Para la *protección frente a los radicales libres*, se emplean antioxidantes naturales como las vitamina E y C, betacaroteno, glutation reducido, piruvato que impiden la aparición de peróxidos o los neutralizan, y por supuesto el empleo de filtros solares de utilidad incuestionable en la prevención del fotoenvjecimiento. Son numerosos los preparados comerciales utilizados, y obtenidos de extractos de diversas plantas, alguno de ellos son: Longevicell®, Orsirtine®, IBR-Dormin®, LaraCare A200®,...

Cosmética antienvjecimiento reparadora

En este caso se debe intentar conseguir la recuperación de los tejidos lesionados, empleando como se ha comentado anteriormente la fibronectina, o el reparador del ADN, que actúa a nivel molecular estimulando los procesos reparadores de las moléculas atacadas por los radicales libres. En la actualidad existen determinados compuestos formados por colágeno, proteoglicanos (entre los que se encuentran glicosaminoglicanos heparán sulfato, dermatán sulfato y condroitin sulfato), glicoproteínas, fibronectina... Seguidamente se exponen las propiedades de algunos de los más utilizados.

Proteoglicanos. Son una clase especial de glicoproteínas que son altamente glicosiladas. Las moléculas se encuentran formadas por un núcleo proteico que se encuentra unido covalentemente a un tipo especial de polisacáridos denominados glicosaminoglicanos (GAG). Estas cadenas de glicosaminoglicanos (GAG) son largos polímeros de car-

bohidratos lineales que están cargados negativamente bajo condiciones fisiológicas, debido a la presencia de grupos sulfato y de grupos de ácido urónico. Las cadenas de polisacáridos son muy rígidas e hidrofílicas por lo que tienden a ocupar grandes volúmenes en relación a su masa formando geles: su elevada carga negativa hace que atraiga gran cantidad de cationes sobre todo el Na^+ que, debido a su capacidad osmótica, hace que se retengan grandes cantidades de agua en la matriz extracelular, manteniéndola hidratada produciendo una presión de turgencia que capacita a la matriz a oponerse a fuerzas de compresión. Los proteoglicanos son el componente fundamental de la matriz extracelular animal, constituyen, por así decirlo, la principal sustancia que «rellena» los espacios que existen entre las células del organismo. También están involucrados en la unión de agua y de cationes como el sodio, potasio y calcio, así como regulando el movimiento de moléculas dentro de la matriz.

Dependiendo de la naturaleza de las cadenas de glicosaminoglicanos pueden diferenciarse diferentes tipos:

- Condroitin sulfato
- Heparina
- Heparan sulfato
- Queratan sulfato
- Dermatan sulfato

También pueden ser clasificados por el tamaño que presentan. En definitiva se trata de macromoléculas, que restauran las células de la piel, responsables de dar turgencia, estabilidad y elasticidad, con capacidad de captar agua hasta 1000 veces su peso molecular. El aporte externo de proteoglicanos aumenta considerablemente la hidratación y firmeza de la piel, y se ha demostrado que a corto plazo, mejoran la luminosidad e hidratación, y a largo plazo, producen efecto reparador, prevención de arrugas, eliminación paulatina de las mismas, y reafirmación, lo que se traduce en considerable mejora de la calidad de la piel.

Péptidos (Argireline®). Independientemente del origen fisiológico de la arruga, el mecanismo molecular involucrado en el envejecimiento de la piel está directamente relacionado con los cambios de conformación de la triple hélice de colágeno, la degradación de los polipéptidos de la elastina, y el desorden en el empaquetamiento de la matriz lipídica de la piel.²² Es decir, el envejecimiento cutáneo, implica una lenta disminución de las funciones celulares y por tanto atrofia de la piel tanto en la epidermis como en la dermis²³. Sin embargo en los últimos años se ha comprobado como las contracciones que aparecen en los tabiques membranosos del tejido conjuntivo pueden ser responsables de las líneas de expresión²⁴. En este sentido, el interés despertado por las infiltraciones de toxina botulínica ha propiciado un nuevo

principio activo con efecto botox, llamado argireline®, complemento de las fórmulas antiedad, como alternativa a la toxina botulínica. La aplicación de la toxina botulínica en cosmética tiene lugar en 1987, al evidenciarse una mejoría de las arrugas de expresión del entrecejo, aunque las primeras publicaciones tienen lugar en el comienzo de los años noventa^{25,26}. Sin embargo existen efectos adversos locales como consecuencia de la punción (dolor, eritema, edema) y difusión de la toxina (ptosis de los párpados y cejas, asimetría de la sonrisa, flacidez, dificultad en la locución)²⁷. Las arrugas de expresión se deben a la contracción muscular repetitiva provocada a causa de:

- Atrofia lineal de la dermis
- Desarrollo de fibrosis en la hipodermis

Los movimientos faciales provocan la contracción y relajación de células de la dermis y los fibroblastos que se hallan anclados por redes fibrosas de colágeno y elastina. Con el tiempo y la repetición de estos movimientos, los fibroblastos dejan de relajarse, por lo que la piel queda contraída formando una arruga de expresión permanente²⁸.

Las etapas más susceptibles de ser alteradas, desde el punto de vista cosmético son:

Excitosis neuronal.- Es el proceso de liberación del neurotransmisor desde las vesículas sinápticas al espacio sináptico. SNARE es un complejo que captura las vesículas sinápticas portadoras de neurotransmisores y las fusiona con la membrana celular, lo que permite la liberación de neurotransmisores. Este Complejo-Receptor está formado por tres proteínas: sinaptobrevina (VAMP), syntaxina y Synaptosoma Associated Protein (SNAP)²⁹.

Contracción- Relajación de los fibroblastos.- Los fibroblastos son las células responsables de mantener la matriz extracelular como productores de colágeno y elastina, etc. Su contracción o decontracción se transfiere al tejido conectivo y provoca una tensión o una relajación de la piel.

Las sustancias efecto botox actúan sobre el mismo centro que la toxina botulínica, pero poseen una acción diferente, sin los inconvenientes de la toxina.

La toxina botulínica tipo A, producida por *Clostridium botulinum*, destruye irreversiblemente la proteína SNAP-25 del complejo SNARE, lo que impide la liberación de acetilcolina y provoca la parálisis del músculo afectado. La toxina botulínica tiene una acción específica sobre los terminales colinérgicos y temporal³⁰, ya que pasados entre 15 y 20 días desde su infiltración se fabrican nuevos terminales nerviosos en paralelo que son activos al cabo de 2 o 3 meses, y que pasados entre 3 y 6 meses restablecen por completo la señal muscular³¹.

Argireline[®], es un hexapéptido (acetyl hexapeptide-8), formado por una cadena de 6 aminoácidos unidos de forma sintética. Posee una doble acción: por una parte, provoca una relajación muscular por inhibición del complejo SNARE, pero a diferencia de la toxina botulínica, no destruye irreversiblemente la proteína SNAP-25 del complejo, sino que modifica su conformación y compite con ella por un sitio en el complejo SNARE. El hexapéptido es un análogo del extremo N-terminal de la proteína SNAP-25 y por ello no destruye completamente el complejo SNARE, sino que lo desestabiliza ligeramente. Así las vesículas sinápticas no pueden anclarse y liberar acetilcolina de manera eficiente, lo que permite una cierta neurotransmisión en equilibrio con una relajación muscular. Como resultado, la contracción muscular queda atenuada, lo que previene la formación de arrugas. La Fig. 2 muestra el mecanismo de acción³² de botox versus argireline[®], imagen de los laboratorios Lipotec.

Sin embargo la novedad de argireline[®] es su capacidad para actuar por vía tópica y por tanto las múltiples ventajas que este presenta frente a la toxina botulínica son:

- Evita la aplicación de inyecciones en el rostro, que pueden ser incómodas y dolorosas.
- La toxina botulínica se considera la sustancia más letal por peso: 1g puede matar a un millón de personas. Argireline[®] es unas 4000 veces menos potente que la toxina botulínica por lo que constituye una alternativa más segura para el tratamiento de las arrugas.
- Argireline[®] sirve como mantenimiento entre microinyecciones de toxina botulínica, ya que al prolongar sus

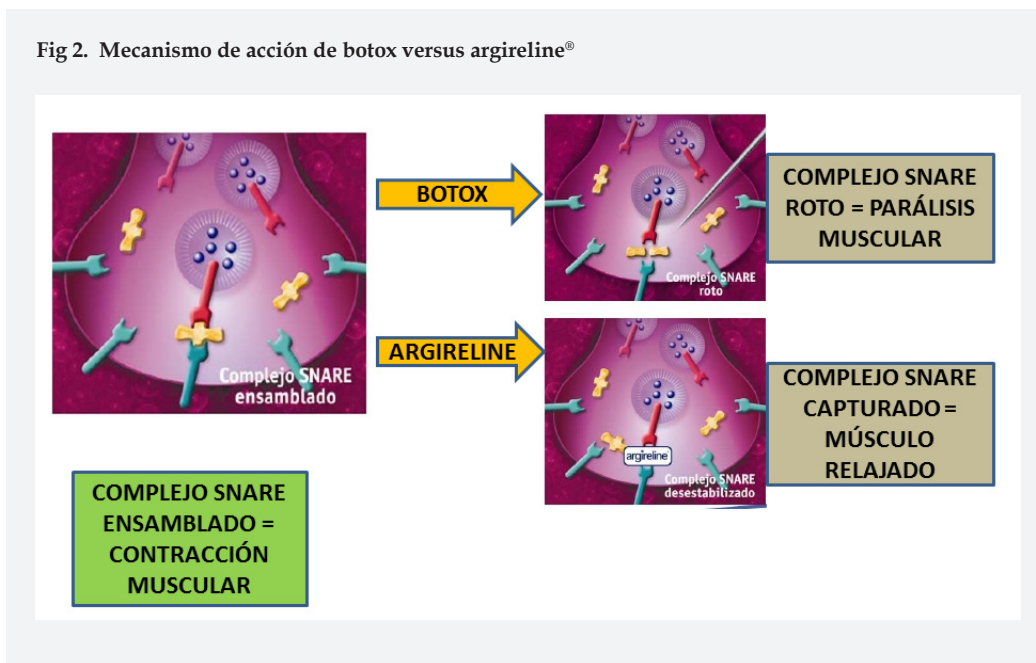
efectos, comporta una reducción de la frecuencia de las microinyecciones³³.

- Más económico, y está indicado en las personas que han desarrollado una inmunidad frente a la toxina botulínica tras su uso prolongado.

En un trabajo de Ruiz y cols³⁴ en el que aplicaron tópicamente cremas con argireline[®], a un número elevado de voluntarios, se comprueba que hay una notable disminución en las dimensiones de las arrugas tanto en profundidad como en anchura. Igualmente cabe reseñar como el grado de hidratación se incrementó en todos los casos.

Ácido hialurónico (AH). Es un polisacárido del tipo de glucosaminoglicanos con enlaces β , que presenta función estructural, como los sulfatos de condroitina. De textura viscosa, existe en la sinovia, humor vítreo y tejido conjuntivo de numerosos organismos y es una importante glucoproteína en la homeostasis articular³⁵. En seres humanos destaca su concentración en las articulaciones, los cartílagos y la piel. En un hombre medio de 70 kilogramos de peso puede haber una concentración de 15 gramos de ácido hialurónico, y un tercio de éste se degrada y sintetiza cada día³⁶. Está constituido por cadenas de carbohidratos complejos, en concreto unos 50.000 disacáridos de ácido N-acetil glucosamina y ácido glucurónico por molécula y deriva de la unión de aminoazúcares y ácidos urónicos. Esta cadena se sitúa formando espirales con un peso molecular medio de 2 a 4 millones. Presenta la propiedad de retener grandes cantidades de agua y de adoptar una conformación extendida en disolución, estas propiedades se consiguen gracias al gran número de grupos OH y de cargas negativas de esta molécula³⁷.

Fig 2. Mecanismo de acción de botox versus argireline[®]



Su uso en cosmética, se conoce desde 1996, posee la capacidad de retener el agua en un porcentaje equivalente a miles de veces su peso; es por ello que se emplea para hidratación de la epidermis ya que reconstituye las fibras que sostienen los tejidos de la piel. La función principal del ácido hialurónico es como material de relleno en cirugía estética utilizándose en implantes y rellenos. Además de alisar los pliegues subcutáneos estimula la producción de colágeno, lo que multiplica y prolonga el resultado rejuvenecedor. Su utilización destaca en la voluminosidad de los labios y pómulos, así como para alisar la frente y las marcas cutáneas aunque también se administra para reducir las cicatrices del acné severo y otros problemas cutáneos que ocasionen pérdida de piel. El ácido hialurónico se inyecta donde no hay músculo justo bajo la piel donde está la arruga, su uso en inyección fue aprobado por la FDA en 2004.

Puede también eliminar los radicales libres³⁸, los subproductos dañinos para el tejido derivados del metabolismo del oxígeno, que pueden provocar inflamaciones y cáncer. Su utilización en cirugía estética y quirúrgica le ha llevado a cobrar importancia dentro del sector.

Melatonina. Por su capacidad para regular los trastornos del sueño y su potente poder antioxidante la hacen útil como producto sedante y antienvjecimiento; de ahí su conocimiento popular como «hormona de la juventud» u «hormona de la oscuridad». Los experimentos con cultivos celulares y animales sugieren que la melatonina puede tener efectos beneficiosos sobre el envejecimiento y enfermedades asociadas al mismo³⁹.

En humanos existen grandes variaciones en la producción de melatonina, presentando niveles altos en la infancia y disminuyendo considerablemente en la vida adulta. En este sentido, se ha comprobado que la disminución de la secreción de melatonina acelera los procesos de envejecimiento.

La melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina es una hormona natural segregada, principalmente, en la glándula pineal, aunque también se ha encontrado en otros muchos órganos, como retina, timo, riñones, placenta, intestino, sistema inmunitario, piel...

De especial interés, son los beneficios de la melatonina como antioxidante y protector celular⁴⁰, dada su capacidad para neutralizar los radicales libres causantes del daño tisular y patologías neurodegenerativas. Estudios in vitro revelan una capacidad antioxidante, más efectiva que la vitamina E, ácido ascórbico o glutatión. De su aplicación tópica se derivan una serie de acciones como efecto antirradical, efecto antiarrugas, regenerador cutáneo, despigmentante

y protector celular frente a radiaciones ionizantes o tratamientos postquimioterápicos.

Dehidroepiandrosterona (DHEA). Es una sustancia que pertenece al grupo de las prohormonas, sustancias naturales secretadas por glándulas humanas las cuales preceden a la acción de una potente hormona. La DHEA es producida por las glándulas suprarrenales y está involucrada en la producción de estrógenos y testosterona. Es conocida como «la hormona de la juventud», aunque su uso ha sido sometido en los últimos tiempos a un gran debate internacional. Nuestro organismo comienza a producir pequeñas cantidades de esta hormona a la edad de 7 años hasta los 25 que es cuando alcanza su máximo nivel para después decrecer su producción un 20% cada diez años. En la actualidad ha cobrado un gran valor mediático debido a sus posibles aplicaciones para prevenir el envejecimiento así como para potenciar el apetito sexual. Debido al descubrimiento de sus beneficios surge la idea de la DHEA sintética que se fabrica a partir de una sustancia vegetal llamada diosgenina cuya finalidad es la lucha contra el envejecimiento. Un compuesto comercializado como Rigin®, presenta un mecanismo similar al de DHEA, aumentando la elasticidad y firmeza de la piel.

CONCLUSIONES

La población mayor mundial busca una vida más saludable, e intenta conseguir todo aquello que se lo facilite, y en este sentido el mercado potencial para los productos de la piel contra el envejecimiento es verdaderamente enorme. El envejecimiento cutáneo debe tratarse asociando varios activos para conseguir una mayor efectividad. Por otro lado, el futuro de este tratamiento puede estar en el estudio de los genes, que nos indicarán el preparado más adecuado a cada tipo de piel. Son necesarias más investigaciones para poder avalar el concepto de genocosmética.

REFERENCIAS

1. Guinot C, Malvy DJ, Ambroisine L, Relative contribution of intrinsic vs extrinsic factors to skin aging as determined by a validated skin age score. Arch Dermatol. 2002; 138(11):1454-1460.
2. Toledo LI, Murga M, Gutiérrez-Martínez P, Soria R, y Fernández-Capetillo O. ATR signaling can drive cells into senescence in the absence of DNA breaks. Genes Dev 2008; 22:297-302.
3. Dalgleish R, WoodHouse M. An RFLP associated with the human type III collagen gene (COL3A1). Nucleic Acids Res. 1985; 25(12):4609-15.

4. Piotr Z. Relation ship of electrophilic stress to aging. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51:1087-1105.
5. Shekar SN, Luciano M, Duffy DL, Martin NG. Genetic and environmental influences on skin pattern deterioration. *J Invest Dermatol.* 2005; 125(6):1119-1129.
6. Florence DC, Verbex A, Toussaint O, UV stress and aging. *Dermato-endocrinology* 2012; 4:236-240.
7. Katsnelson A, Molecular beauty. *Nature* 2015; 526:4-5
8. Quan T, Wang F, Shao Y, Rittie L, Xia W, Orringer JS, Voorhees J, Fisher GJ. Enhancing Structural Support of the Dermal Microenvironment Activates Fibroblasts, Endothelial Cells, and Keratinocytes in Aged Human Skin. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133:658-667.
9. Chang AL, Atzmon G, Bergman A, Brugmann S, Atwood SX, Chang HY, Barzilai N. Identification of Genes Promoting Skin Youthfulness by Genome-Wide Association Study. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134:651-657
10. Draelos ZD. Mitos sobre los cosmeceúticos antienviejecimiento. En: Draelos ZD, editor. *Cosmeceúticos* Elsevier, Madrid, 2006, p. 177-183.
11. Lee SJ, Lee SH, Yoon MH, Park B.J, A new p53 target gene, RKIP, is essential for DNA damage-induced cellular senescence and suppression of ERK activation. *Neoplasia* 2013; 15:727-737.
12. Erin MB, Aloysius JK., The role of telomeres in the ageing of human skin. *Exp. Dermatol.* 2011; 20:297-302.
13. Lin DS, Yeung CY, Liu HL., Ho CS, ShuCH, Chuang CK. A novel mutation in PYCR1 causes an autosomal recessive cutis laxa with premature aging features in a family. *Am. J. Med. Genet.* 2011; 155:1285-1289.
14. Naval J, Alonso V, Herranz MA. Genetic polymorphisms and skin aging: the identification of population genotypic groups holds potential for personalized treatments. *Clinical, Cosmetic and Dermatology.* 2014; 7:207-214.
15. Bulpitt CJ, Markowe HL, Shipley MJ. Why do some people look older than they should? *Postgrad Med J.* 2001; 77(911):578-581.
16. Saeed M, Cruz TD. Exploring the utility of genetic markers for predicting biological age. *Leg Med.* 2012; 14(6):279-285.
17. Christensen K, Thinggaard M, McGue M, Perceived age as clinically useful biomarker of ageing: cohort study. *BMJ.* 2009; 339:5262-68.
18. Poljsak B, Dahmane RG, Godic A. Intrinsic skin aging: the role of oxidative stress. *ActaDermatovenerol Alp PanonicaAdriat.* 2012; 21(2):33-36.
19. Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas.* 2011; 69(3):249-256.
20. Tanuja Y, Shivangi M, Shefali D, Shikha A., Vibha R. Antecedents and natural prevention of environmental toxicants induced accelerated aging of skinenvironmental toxicology and pharmacology 2015; 39:384-391.
21. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies R.M, Skin ageing. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25: 873-884.
22. Gorouhi F, Maibach H. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin. *Int. J. Cosmetic. Sci.* 2009; 31(5):327-345.
23. López E. Un nuevo activo antipolucción y antienviejecimiento. *Noticias de Cosmética y Perfumería.* 2002; 261:12-17.
24. Lungu C, Considine E, Zahir S, Ponsati B, Arrastia S, Hallett M, Pilot study of topical acetyl hexapeptide-8 in the treatment for blepharospasm in patients receiving botulinum toxin therapy. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20(3):515-518.
25. Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J DermatolSurgOncol* 1992; 18:17-21.
26. García A, Fulton JE. Cosmetic denervation of de muscles of facial expression with botulinum toxin. *Dermatol-Surg* 1996; 22:39-43.
27. Fernández-Lorente M, Aldanondo I, Jaén P. Efectos secundarios de la toxina botulínica. *Piel* 2005; 20(9):474-480.
28. Stegman SJ, Tromovitch TA, Glogau RG. The skin of the aging face in cosmetic dermatologic surgery. 2nd ed. Mosby Year Book, St. Louis, Missouri, 1990pp. 5-15.
29. Gutierrez LM, Viniegra S, Rueda J, Ferrer-Montiel AV, Canaves JM, Montal MA. A peptide that mimics the C-terminal sequence of SNAP-25 inhibits secretory vesicle docking in chorn affine cells. *J BiolChem* 1997; 272:2634-2638.
30. Becker-Wegerich PM, Rauch L, Ruzicka T. Botulinum toxin a successful décolleté rejuvenation. *DermatolSurg* 2002; 28:168-171.
31. Benedetto V. The cosmetic use of botulinum neurotoxin type A, *Int. J. Dermatol.* 1999; 38:641-655.
32. Blanes-Mira C, Merino JM, Valera E, Fernández-Ballester G, Gutierrez LM, Viniegra S, Pérez-Payá E, Ferrer-

- Montiel A. Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP 25 inhibit SNARE complex Assembly and regulated exocytosis. *J. Neurochem.* 2004; 88:124-125.
33. Hoppel M, Reznicek G, Kahliga H, Kotisch H, Reschd GP, Valenta C, Topical delivery of acetyl hexapeptide-8 from different emulsions: Influence of emulsion composition and internal structure *European J. Pharm. Sci.* 2015; 68: 27-35.
34. Ruiz MA, Clares B, Morales ME, Cazalla S, Gallardo V. Preparation and stability of cosmetic formulations with an anti-aging peptide. *J. Cosmet. Sci.* 2006; 58(2):157-171.
35. Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-art review. *J Rheumatol.* 1993; 20(39):10-15.
36. Eleni P, Michael R, George K. Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging. *Dermato-endocrinology* 2012; 4:253-258.
37. Choi KY, Min KH, Yoon HY, Kim K., Park JH, Kwon IC, Choi K, Jeong SY, PEGylation of hyaluronic acid nanoparticles improves tumor targetability in vivo. *Biomaterials* 2011; 32:1880-1889.
38. Rock K., Grandoch M, Majora M, Krutmann J, Fische JW. Collagen fragments inhibit hyaluronan synthesis in skin fibroblasts in response to ultraviolet B (UVB): new insights into mechanisms of matrix remodeling. *J. Biol. Chem.* 2011; 286:18268-18276.
39. Zhao F, Liu Z, Wub D. Antioxidative effect of melatonin on DNA and erythrocytes against free-radical-induced oxidation. *Chemistry and Physics of Lipids* 2008; 151:77-84.
40. Di Sabatino M, Melegari C, Passerini N. Formulating SLNs as oral pulsatile system for potential delivery of melatonin to pediatric population. *Int. J. of Pharm.* 2014; 469:67-79.