

Actualización en Clínica: Fotoenvejecimiento

Dr. Gabriel Figueroa B.

Médico Cirujano

Magíster en Farmacología

Universidad de Chile

Dra. Lorena Bustos X.

Médico cirujano

Universidad de Chile

Correspondencia a:

Dr. Gabriel Figueroa B.

E-mail: gfigueroa@med.uchile.cl

Recibido: 12 de julio de 2007

Aceptado: 7 de noviembre de 2007

RESUMEN

El fotoenvejecimiento es el conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de la exposición crónica a la radiación ultravioleta (UV)¹. Si bien su fisiopatología no ha sido totalmente dilucidada, se ha relacionado a un desbalance pro-oxidativo, como causante de daño dérmico², así como la respuesta generada por la radiación UV, capaz de estimular la transcripción de metaloproteinasas (MMP)³, las cuales son capaces de dañar las proteínas de la matriz extracelular y acumular daños tisulares, que se traducen en fotoenvejecimiento. Múltiples terapias han sido propuestas para limitar el daño de la radiación UV, liderando las que se basan en limitar la exposición de la piel a ella⁴, siguiendo el uso de antioxidantes^{5,6} y por último terapias que regulan la expresión génica de las MMP⁷,

CLINICAL UPDATE: PHOTOAGING

Photoaging is considered as a group of clinical manifestations due to chronic exposure to solar ultraviolet irradiation (UV). Although its pathophysiology is not totally clear, reactive oxygen species are known to be generated by UV radiation causing dermic damage, as well as an augmentation in transcription of metalloproteinases (MMPs) due to radiation UV. MMPs produce damage in extracellular matrix and accumulates tissue damage; all that conducting to photoaging. Multiple treatments have been proposed to stop damaging effects of UV. Among them, reducing skin exposure to UV radiation remains as the most important, followed by the use of antioxidants and treatments which moderate gene expression of MMPs. However, we are only able to diminish photoaging damage, since a specific treatment to photoaging has not yet been found.
Keywords: Photoaging, ultraviolet radiation, oxidative stress, metalloproteinases, photoprotection.

con el objeto de limitar su daño, ya que no se cuenta con un tratamiento específico⁸⁻¹⁰.

Palabras clave: Fotoenvejecimiento, radiación ultravioleta, estrés oxidativo, metaloproteinasas, protección solar.

INTRODUCCIÓN

El cuidado de la piel es una preocupación central en la vida de muchas personas, ya sea desde el punto de vista del profesional de salud como del usuario que desea una piel sana y juvenil, llegando a invertir grandes sumas de dinero por tratamientos no evaluados y potencialmente riesgosos, administrados por personal no médico, o consultando en forma tardía al dermatólogo, quien se ve obligado a dar un tratamiento paliativo, para una patología prevenible⁹.

El tomar sol es una actitud arraigada en nuestra cultura, otorgándole a una piel bronceada un mayor atractivo, símbolo de salud y vitalidad, sin tomar en cuenta los riesgos que involucra este hecho, tanto en forma aguda como crónica, llevando a pensar que la piel es invulne-

rable a la exposición solar, siendo esta sobreexpuesta y exigida sin temor¹¹.

Se denomina fotoenvejecimiento, al conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de una exposición crónica a la radiación ultravioleta (UV). Se calcula que afecta a un 75% de la población, dejando solo a un 20% de las arrugas, al envejecimiento normal de la piel, además se asocia a lesiones pre-malignas y malignas, como el cáncer no melanoma^{1,8,9,31}.

El objeto de este trabajo es revisar la fisiopatología, clínica, profilaxis y potenciales tratamientos del fotoenvejecimiento, con un especial enfoque hacia el rol del estrés oxidativo¹² y el uso de antioxidantes¹³⁻¹⁶.

Fisiopatología del fotoenvejecimiento

La matriz extracelular de la dermis está compuesta principalmente por colágeno I y III, elastina, proteoglicanos y fibronectina, siendo una estructura en permanente equilibrio y constantemente remodelada, otorgándole con esto el

turgor, la elasticidad y la firmeza de la piel joven. Si bien el sol produce efectos benéficos en nuestro organismo, como la síntesis de vitamina D y se asocia a la prevención de depresión, es también capaz de producir efectos perjudiciales, como quemaduras, inmunosupresión, fotoenvejecimiento y fotocarcinogénesis, asociadas a las radiaciones UV A y B, dependiendo de la duración de la exposición y de la mantención de ésta en el tiempo, además de factores intrínsecos de las personas^{1,18}. No está completamente claro el mecanismo por el cual una dosis de UV es capaz de inducir cambios en la estructura de la matriz extracelular y generar fotoenvejecimiento, pero en los últimos años se le ha otorgado un rol preponderante a las metaloproteinasas (MMP)¹⁹ y el inhibidor de la metaloproteinasas de la matriz (TIMP), destacándolas dentro de un universo de cerca de 800 proteínas que conforman la respuesta del organismo ante una estimulación con radiación UV³. Las MMP son enzimas capaces de degradar el colágeno y la elastina, encontrándose generalmente inhibidas por las TIMP, en una piel sin fotodaño, con el objeto de limitar su acción sobre las proteínas de la matriz. Cuando la piel es sometida a pulsos de radiación UV, incluso inferiores a las capaces de generar eritema, se expresan MMP, en la zona irradiada, capaces de degradar colágeno y elastina, alterando la relación entre el colágeno tipo I y tipo III. Este aumento de la transcripción de MMP, requiere de una proteína activadora, denominada AP-1, la cual se eleva durante las irradiaciones con UV¹. El aumento de las MMP puede ser limitado con las TIMP, debido a que estas son igualmente estimuladas por la radiación UV, pero solo ante pequeñas exposiciones de UV.

El estrés oxidativo juega un papel clave en el desarrollo de fotoenvejecimiento⁵, debido a que el daño en las macromoléculas constitutivas de la matriz celular, se suma al daño producido por las

MMP, siendo el nexo entre éstas, el AP-1, que es estimulado por las especies reactivas de oxígeno (EROs). Es importante destacar que a medida que envejecemos la composición de lípidos va cambiando en la piel, donde encontramos una disminución de los ácidos grasos poli-insaturados (40% menos de ácido linoleico), los que pueden servir de removedores de EROs, disminuyendo las defensas de la piel ante un desbalance oxidativo^{11,12,22,23}.

Otras líneas de pensamiento avalan las teorías de una microinflamación sostenida²³, que excede el potencial reparativo y genera un daño sostenido en la matriz, otras en cambio, afirman que el fotoenvejecimiento se debe a un acortamiento progresivo de los telómeros²⁴ o la generación de un ambiente pro-angiogénico, en la piel sometida a radiación UVB, encontrando un desbalance a favor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)²⁵, destacándose en el último período los trabajos que apuntan a una disminución por UV de la metionina sulfóxido reductasa, enzima que repara las proteínas carbonil, secundarias al desbalance pro-oxidativo²⁶⁻²⁸.

Clínica del fotoenvejecimiento

El fotoenvejecimiento se caracteriza por arrugas gruesas, sequedad y aspereza, pigmentación irregular, telangectasias (dilataciones permanentes de pequeños vasos cutáneos de aspecto lineal, estrellado o arboriforme, de color rojo, que desaparecen a la vitropresión), palidez y puntos café, las cuales se asocian a lesiones pre-malignas de piel, como la queratosis actínica, que da pie al desarrollo de cáncer cutáneo del tipo no melanoma¹. Siempre se debe sospechar una lesión neoplásica, si se observa una lesión pigmentada, asimétrica, de bordes imprecisos y coloración abigarrada, con áreas negras y áreas menos pigmentadas. La utilización sistemática de los criterios clínicos resumidos en el acrónimo ABCD (A: Asimetría; B: bor-

des irregulares; C: coloración heterogénea; D: diámetro mayor de 6 mm), es útil para discriminar entre las lesiones benignas y aquellas en las que existe un grado de sospecha de malignidad, donde se debe realizar una rápida derivación al dermatólogo¹⁷.

Existen efectos inmediatos, mediatos y tardíos secundarios a la exposición al sol, los inmediatos, se producen por la radiación UVA y la luz, llevando a una oxidación de la melanina y a un bronceado inmediato, los efectos mediatos se producen por un aumento de la melanina, por estimulación de la radiación UVB, actuando como mecanismo de defensa y llevando a un bronceado más prolongado y los efectos tardíos del sol en la piel, son el cáncer, especialmente los no melanoma y el fotoenvejecimiento¹.

El fotoenvejecimiento se diferencia del envejecimiento normal de la piel, desde el punto de vista clínico, ya que en este último, las arrugas son mucho más finas, se acompaña de una reducción del tejido adiposo, se presenta en toda la piel, independientemente de si es un área expuesta o no y se presenta en forma proporcional a la edad.

PROFILAXIS

Protección natural

La piel dispone de diversos mecanismos naturales para absorber o desviar la radiación solar. Esta es reflejada en parte por los pelos, los lípidos de la superficie y las células de la capa córnea, y es absorbida por dos cromóforos endógenos: el ácido urocánico y la melanina, siendo ésta el factor de protección fisiológico más importante. La producción de melanina se estimula con la exposición solar y se traduce en el bronceado. Existen dos tipos de bronceado: uno inmediato y otro retardado. El primero se inicia a los 30 minutos de la

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

exposición, es debido a los rayos UVA y se atenúa en pocas horas. El bronceado retardado se inicia a los 2-3 días; es debido a los rayos UVB y es más duradero, siendo la respuesta de la piel ante la exposición solar⁶.

Protección artificial

La principal forma de evitar la radiación UV y por ende el fotoenvejecimiento, radica en limitar la exposición solar, usando ropa, gorros, sombreros, sombrillas, gafas de sol y filtros solares. Los filtros solares, fotoprotectores o pantallas solares, son preparados que se aplican sobre la piel para minimizar los efectos de la radiación solar sobre la misma. Se clasifican en filtros químicos, físicos o mixtos. Los filtros químicos absorben los fotones de la radiación solar, alterando su estructura molecular. Los físicos, generalmente partículas minerales, reflejan y dispersan la radiación, actuando como barreras. Pueden proteger simultáneamente frente a UVA y UVB. Los filtros mixtos están constituidos por una mezcla de filtros físicos y químicos. Existen estudios con protectores solares factor 15, aplicados diariamente, por períodos superiores a 4 años, donde disminuye en un 40% la queratosis y la incidencia de cáncer escamoso del 25%⁶. Es importante hacer notar que existen tratamientos farmacológicos y dermatológicos que sensibilizan a la piel ante la acción de la radiación UV, como las aplicaciones de ácido glicólico, las que permiten un 20% más de ingreso de UVB^{6,29,30}.

Profilaxis farmacológica**Antioxidantes**

Se han usado múltiples antioxidantes, tanto tópicos como orales para la prevención de fotoenvejecimiento, como vitaminas C y E, beta caroteno, flavonoides, genisteína (soya), licopenos, té verde, luteína, ácidos polihidroxi y extractos de fruta, que son capaces de disminuir el daño por radicales libres,

pero aún falta evidencia como para recomendarlos con este propósito^{2,13-16,31}.

TRATAMIENTO

Existen múltiples técnicas dermatológicas para minimizar los efectos clínicos del fotoenvejecimiento, que van desde la aplicación de cremas con retinoides^{20,32}, 5-fluoracilo, imiquimod, diclofenaco, la aplicación de pulsos de luz intensa (IPL)¹, la realización de cirugías paliativas, pasando por múltiples rellenos aplicados en las zonas de mayor laxitud (colágeno bovino y ácido hialurónico) y por aplicaciones de toxina botulínica tipo A (botox)⁶, pero sin lugar a dudas el mejor tratamiento que puede hacerse para combatir el fotoenvejecimiento es la protección permanente de la radiación UV⁹.

Existen medicamentos ampliamente usados, como la tretinoína (all-trans-retinoic acid), cuyo uso previo a la exposición de UV, limita el aumento de las MMP y conlleva un menor daño histológico en la piel, llegando incluso a recuperar colágeno tipo I, mediante administraciones prolongadas⁶.

DISCUSIÓN

El fotoenvejecimiento es un problema que excede la estética, debido a que da pie al desarrollo de cáncer cutáneo, curiosamente los tratamientos actuales apuntan solamente a mejorar la apariencia, llegando evidentemente tarde en el desarrollo de esta enfermedad y sin apuntar a su génesis^{9,10}. Bajo esta lógica, lo primero y más importante es evitar la radiación UV con medidas de barrera y con el uso de protectores solares factor 15 o más, luego viene el uso de antioxidantes, que apuntan a corregir el desbalance pro-oxidante que genera la radiación UV, minimizando su daño y disminuyendo asimismo la producción de AP 1¹³⁻¹⁶, con la consiguiente dismi-

nución en las MMP y un menor daño en el tejido conectivo dérmico, pero aún faltan estudios que correlacionen más el uso de antioxidantes con la disminución de MMP y de daño a largo plazo del colágeno. Sin embargo podemos recomendar que una terapia tópica diaria con factor solar 15 y más, sumado al consumo de antioxidantes pudiera disminuir el fotoenvejecimiento y dar pie a una piel más sana y juvenil³². Es importante asimismo la detección precoz de las lesiones pre-malignas y malignas, fruto de un control periódico dermatológico, para un oportuno manejo por el especialista.

REFERENCIAS

- 1.- FISHER G, ZENGQUAN W. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 1997; 337: 1419-28.
- 2.- BERNSTEIN E F, BROWN D B, SCHWARTZ M D, et al. The polyhydroxy acid gluconolactone protects against ultraviolet radiation in an *in vitro* model of cutaneous photoaging. *Dermatol Surg* 2004; 30 (2 Pt 1): 189-95; discussion 196.
- 3.- ENK C D, SHAHARI I, AMARIGLIO N, et al. Gene expression profiling of in vivo UVB-irradiated human epidermis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20 (3): 129-37.
- 4.- BRIGANTI S, PICARDO M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17 (6): 663-9.
- 5.- FAZEKAS Z, GAOD, SALADIR N, LU Y, et al. Protective effects of lycopene against ultraviolet B-induced photo-damage. *Nutr Cancer* 2003; 47 (2): 181-7.
- 6.- STERN R S. Treatment of Photoaging. *N Engl J Med* 2004; 350: 1526-34.
- 7.- ROEDER A, SCHALLER M, SCHAFER-KORTING M, et al. Tazarotene: therapeutic strategies in the treatment of psoriasis, acne and photoaging. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17 (3): 111-8.
- 8.- AVRAM D K, GOLDMAN M P.

- Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photo-damage. *J Drugs Dermatol* 2004; 3 (1 Suppl): S36-9.
- 9.- NOLA I, KOTRULJA L. Skin photo-damage and lifetime photoprotection. *Acta Dermatovenerol Croat* 2003; 11 (1): 32-40.
 - 10.- SUDEL K M, VENZKE K, KNUSSMANN-HARTIG E, et al. Tight control of matrix metalloproteinase-1 activity in human skin. *Photochem Photobiol* 2003; 78 (4): 355-60.
 - 11.- HAYASHI N, TOGAWA K, YANAGISAWA M, et al. Effect of sunlight exposure and aging on skin surface lipids and urate. *Exp Dermatol* 2003; 12 (Suppl 2): 13-7.
 - 12.- NISHIGORIC, HATTORI Y, ARIMA Y, et al. Photoaging and oxidative stress. *Exp Dermatol* 2003; 12 (Suppl 2): 18-21.
 - 13.- PINNELL S R. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (1): 1-19; quiz 20-2.
 - 14.- LEE E H, FAULHABER D, HANSON K M, et al. Dietary lutein reduces ultraviolet radiation-induced inflammation and immunosuppression. *J Invest Dermatol* 2004; 122 (2): 510-7.
 - 15.- NAKAYAMA S, KATOH E M, TSUZUKI T, et al. Protective effect of alpha-tocopherol-6-O-phosphate against ultraviolet B-induced damage in cultured mouse skin. *J Invest Dermatol* 2003; 121 (2): 406-11.
 - 16.- WEI H, SALADI R, LU Y, et al. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr* 2003; 133 (11 Suppl 1): 3811S-9S.
 - 17.- SCHAFFER J V. Pigmented lesions in children: when to worry. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19 (4): 430-40.
 - 18.- HE G, KUMAR KUTALA V, KUPPUSAMY P, et al. *In vivo* measurement and mapping of skin redox stress induced by ultraviolet light exposure. *Free Radic Biol Med* 2004; 36 (5): 665-72.
 - 19.- RAMOS M C, STEINBRENNER H, STUHLMANN D, et al. Induction of MMP-10 and MMP-1 in a squamous cell carcinoma cell line by ultraviolet radiation. *Biol Chem* 2004; 385 (1): 75-86.
 - 20.- WONDRAK G T, ROBERTS M J, JACOBSON M K, et al. 3-hydroxypyridine chromophores are endogenous sensitizers of photooxidative stress in human skin cells. *J Biol Chem* 2004; May 7.
 - 21.- PHILLIPS T J. Tazarotene 0.1% cream for the treatment of photodamage. *Skin Therapy Lett* 2004; 9 (4): 1-2.
 - 22.- SANDER C S, CHANG H, HAMM F, et al. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol* 2004; 43 (5): 326-35.
 - 23.- GIACOMONI P U, REIN G. A mechanistic model for the aging of human skin. *Micron* 2004; 35 (3): 179-84.
 - 24.- KOSMADAKIM G, GILCHREST B A. The role of telomeres in skin aging/photoaging. *Micron* 2004; 35 (3): 155-9.
 - 25.- YANO K, KAJIYA K, ISHIWATA M, et al. Ultraviolet B-induced skin angiogenesis is associated with a switch in the balance of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 expression. *J Invest Dermatol* 2004; 122 (1): 201-8.
 - 26.- PICOT C R, MOREAUM, JUAN M, et al. Impairment of methionine sulfoxide reductase during UV irradiation and photoaging. *Exp Gerontol* 2007, Feb 21.
 - 27.- CABREIRO F, PICOT C R, FRIGUET B, et al. Methionine sulfoxide reductases: relevance to aging and protection against oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067: 37-44.
 - 28.- MOSKOVITZ J. Roles of methionine sulfoxide reductases in antioxidant defense, protein regulation and survival. *Curr Pharm Des* 2005; 11 (11): 1451-7.
 - 29.- PROVOST N, LANDELLS I, MADDIN S. Sunscreens: past, present, and future. *J Cutan Med Surg* 2006; 10 Suppl 1: 14-21.
 - 30.- KAIDBEY K, SUTHERLAND B, BENNETT P, et al. A. Topical glycolic acid enhances photodamage by ultraviolet light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19 (1): 21-7.
 - 31.- NISHIGORIC, HATTORI Y, TOYOKUNIS. Role of reactive oxygen species in skin carcinogenesis. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6(3): 561-70.
 - 32.- ROEDER A, SCHALLER M, SCHAFER-KORTING M, et al. Tazarotene: therapeutic strategies in the treatment of psoriasis, acne and photoaging. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17 (3): 111-8.
 - 33.- YUSUF N, IRBY C, KATTYARSK, et al. Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23 (1): 48-56.