

# Terapias combinadas para el rejuvenecimiento facial

**Dr. Ignacio Ordiz**

La teoría de la glicación no enzimática de las proteínas, conocida como reacción de pardeamiento de Maillard, explica el proceso del envejecimiento humano acelerado por factores ambientales, ya sean de tipo metabólico, como es la alta tasa de glucosa en sangre, como por la liberación de radicales libres fotoinducidos o formados por factores contaminantes.

Esta reacción química es debida a que los azúcares reductores alteran las proteínas mediante una reacción de glucosilación no enzimática que pasa por diversas etapas cronológicamente hablando. Las etapas iniciales son reversibles y se completan en tiempos relativamente cortos, mientras que las etapas posteriores transcurren más lentamente y son irreversibles.

Se postula que tanto las etapas iniciales como las finales de la glucosilación están implicadas en los procesos de envejecimiento celular y son responsables de las complicaciones crónicas de la diabetes.

Químicamente, la reacción de Maillard es una reacción compleja entre grupos amino primarios de aminoácidos, péptidos y proteínas, con el grupo carbonilo de los azúcares reductores.

A lo largo de esta reacción se distinguen 3 etapas: primera, la asociación de azúcar con proteína para dar origen a un compuesto denominado base de Schiff; segunda, la reordenación de la base de Schiff para formar complejos más estables denominados productos Amadori; finalmente, los productos Amadori sufren una serie de complejas transformaciones que conducen a la formación de compuestos generalmente coloreados y/o fluorescentes denominados AGEs.

En condiciones fisiológicas, la aparición de estos compuestos está determinada por la concentración de azúcares reductores y por el tiempo de exposición de la proteína a los mismos, es decir, su vida media.

En proteínas de recambio rápido, el proceso de glicación no enzimática no supera, en general, las etapas iniciales, mientras que las de vida media larga llegan a formar los productos de glicación avanzada.

La formación de la base de Schiff transcurre rápidamente y alcanza el equilibrio termodinámico en unas pocas horas, mientras que para los productos de Amadori, el equilibrio termodinámico se alcanza entre las 2 y las 4 semanas. La interrupción del contacto de la glucosa con la proteína, en cualquiera de estas etapas, produce la reversión completa del efecto.

Al cabo de varios meses o años de contacto con la glucosa, las proteínas de bajo recambio (vida media larga), como por ejemplo, el colágeno, originan una serie de productos denominados genericamente productos de glucosilación avanzada ("AGE": advanced glycosylation end-products), que son irreversibles.

Aunque la glucosa, por ser el azúcar reductor más abundante en el organismo es el que más participa en las reacciones de glucosilación no enzimática, cualquier azúcar que posea un grupo carbonilo libre puede reaccionar con los grupos amino primarios de las proteínas para formar bases de Schiff.

### ***Efectos de la glicación sobre la actividad biológica de las proteínas.***

Diferentes estudios in vitro demuestran que la glicación puede afectar o no a la actividad biológica de las proteínas.

In vivo se ha demostrado una disminución de la actividad biológica de varios sistemas enzimáticos entre los que se encuentra la superóxido dismutasa, pudiendo dar lugar a una disminución de los mecanismos de defensa del organismo frente a los radicales libres de oxígeno que verían incrementado su efecto nocivo.

Ya hemos mencionado que la formación de AGEs se puede producir en las proteínas de bajo recambio (por ejemplo, el colágeno). Estos AGEs están implicados en el desarrollo de diversas patologías a través de tres mecanismos generales:

1. modificación de proteínas estructurales extracelulares.
2. desencadenamiento de procesos intracelulares a través de la unión a receptores extracelulares.
3. alteración de proteínas intracelulares.

El componente fundamental de la matriz extracelular es el colágeno. Cuando esta proteína se glicosila forma productos de entrecruzamiento no sólo con otras moléculas de colágeno si no también con otras proteínas dando lugar al engrosamiento de la matriz extracelular, disminución de la flexibilidad y de la permeabilidad.

Asimismo, los AGEs unidos a una serie de moléculas aceptores específicas (de la familia de las inmunoglobulinas), desencadenan la liberación de radicales libres de oxígeno que pueden inducir, por ejemplo, procesos inflamatorios.

Además, se ha visto que el proceso de glicación no enzimática de proteínas puede afectar al ADN, que es una molécula de bajo recambio a no ser que la célula se encuentre en pleno proceso de división. El ADN posee grupos amino primarios y se encuentra dentro del núcleo celular en contacto con el azúcar reductor ADP-ribosa, por lo que es un blanco potencial para la formación de productos de glicación avanzados. Estos AGEs intranucleares contribuirán al incremento de las alteraciones cromosómicas y al deterioro de la reparación, replicación y transcripción del ADN, provocando cambios genéticos que disminuyen la capacidad de las células para renovar sus proteínas y por lo tanto comprometen la supervivencia del organismo.

### ***Mecanismos favorecedores del envejecimiento.***

Los mecanismos que favorecen el envejecimiento actúan dañando a las macromoléculas (ADN, proteínas) y a otros componentes del organismo, y pueden provenir de fuentes exógenas o endógenas.

Entre las exógenas, las más importantes son las radiaciones (luz ultravioleta, radiactividad, rayos X, etc.) y las sustancias que no se encuentran

normalmente en el organismo, tales como medicamentos, algunos componentes alimenticios, contaminantes ambientales, etc.

Los factores endógenos son generados normalmente como consecuencia del metabolismo e incluyen principalmente el calor corporal, los radicales libres y la glucosa y otros azúcares reductores.

Además de intervenir en la destrucción tisular a través de procesos inflamatorios, los AGEs actúan también como inductores de la muerte celular programada o apoptosis.

Según la teoría del estrés oxidativo del envejecimiento, se establece que el incremento del daño oxidativo con la edad sería la principal causa de envejecimiento. La teoría mitocondrial establece que la acumulación de mitocondrias dañadas por efecto del estrés oxidativo sería la fuerza impulsora en el proceso del envejecimiento.

La teoría de la glicación sugiere que el entrecruzamiento generado en proteínas y ácidos nucleicos por glucosilación no enzimática contribuiría al decaimiento de las funciones del organismo relacionadas con la edad.

Actualmente, las hipótesis unificadas del envejecimiento, como la propuesta por YING en 1997 con el nombre de "red deletérea del envejecimiento", incluyen la acción interactiva del deterioro oxidativo, defectos mitocondriales, anomalías en el metabolismo del calcio y reacciones de glicación de proteínas, fenómenos naturales que tenemos que intentar modular para evitar el envejecimiento prematuro.

### ***Inhibidores de la glucosilación no enzimática de proteínas***

Si es la glicación no enzimática de proteínas de bajo recambio la responsable del envejecimiento acelerado, es lógico investigar en procedimiento que permitan revertir o evitar sus efectos.

Desgraciadamente, muchos de los procedimientos ensayados funcionan in vitro pero son incompatibles con la vida del sujeto.

Una estrategia posible consiste en evitar el avance de la reacción en los periodos iniciales, bloqueando los compuestos carbonílicos altamente reactivos que se forman durante las primeras etapas de la glicación. Aquí

podemos encontrar la aminogunidina, la piridonina (análogo de la vitamina B6) y el silicio orgánico, entre otros pocos.

En individuos jóvenes, la piel es el tejido que, junto con las arterias y el timo contienen más silicio orgánico. Estas tasas decrecen progresivamente y aparetemente de forma ineluctable, con la edad.

En la piel, el sílice interviene en la síntesis de colágeno, particularmente en la hidroxilación de la prolina en OH-prolina. También tiene una gran relación con el contenido en elastina puesto que su síntesis depende también del sílice, por lo que la pérdida de las propiedades elásticas de la elastina constituye uno de los signos más evidentes del envejecimiento cutáneo relacionado con la merma del contenido en sílice.

Además, la hidratación de la piel depende del contenido en glicosaminoglicanos, macromoléculas que contienen mucho sílice. La disminución del espesor de la piel, que es un signo de deshidratación, se observa igualmente antes de la aparición de las arrugas. Este espesor, y por tanto la hidratación, es mejorado por el silicio orgánico.

Para algunos autores (FREIGERT) la queratinización depende también en gran medida del silicio orgánico.

Por todos estos motivos se reivindica un papel múltiple para el silicio orgánico en cosmetología, entre los que destaca:

- su efecto hidratante prolongado.
- Su efecto antiarrugas.
- Su efecto antiaging.
- Su efecto anticelulítico.
- Su efecto antiestrías.
- Su efecto antiradicales libres, etc.

Y su papel más importante puede derivarse de la protección que aporta a las proteínas de bajo recambio frente a la glicosilación no enzimática.

Sus efectos pueden complementarse con otros principios activos de indudable interés por su eficacia.

Sabemos que el éxito de una aplicación transcutánea dependerá en gran medida de la capacidad del principio activo empleado para difundirse a

través de las capas más externas de la piel en cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado. No se busca una actividad sistémica ni una absorción de principios activos, si no que se busca más su penetración a través de las capas de piel intacta para actuar en la superficie de la piel o en el estrato córneo o en algún punto de la epidermis viva o de la dermis.

Para conseguir este efecto local, debemos formular unos excipientes adecuados que cedan el principio activo de forma progresiva y controlada. Por ello, es fundamental la correcta elección de los excipientes puesto que son los que limitan la velocidad de penetración y el ritmo de liberación o cesión del producto activo.

Incluso, en ocasiones, los excipientes pueden actuar como verdaderos transportadores de fármacos por ser ellos mismos capaces de penetrar a través de la piel; son los llamados agentes permeadores, de los cuales destacamos el ácido alfa-lipoico.

El ácido alfa-lipoico, conocidos desde 1957 como agente antioxidante, en 1995 se describen sus ventajas derivadas de su solubilidad en agua y en grasa, propiedad que le permiten atravesar muy bien las membranas celulares y comportarse como un agente antioxidante que protege eficazmente a las células y organelos celulares del daño fotoinducido y del estrés oxidativo. Como tal agente permeador, permite la penetración a través de las capas externas epidérmicas de cualquier otro principio activo asociada a él.

También los glicosaminoglicanos, de los cuales el condroitin sulfato es uno de los representantes más características por mantener el grado de hidratación de la piel y por su capacidad de intercambiar iones, son indispensables para el mantenimiento de la matriz extracelular en condiciones óptimas y garantizar los procesos metabólicos y nutricionales de las células de la dermis.

Por otra parte, la vida de las células depende de un sistema de obtención energética, de la correcta utilización del oxígeno en las mitocondrias que garantiza que no se produzca su apoptosis prematura.

Las mitocondrias son impermeables a los ácidos grasos que deben ser beta-oxidados, por lo que para atravesar la membrana mitocondrial precisas de la acción de la L-carnitina que actúa como transportador garantizando el proceso energético.

La actividad antioxidante del complejo enzimático SOD existente en el organismo de forma natural se ve claramente reducida por las agresiones de los UVA.

La SOD es un bloqueador muy efectivo del primer radical de oxígeno que se forma en el tejido cutáneo fotoexpuesto (el anión superóxido) por lo que debemos aportarlo para ayudar a proteger la piel contra la acción del tiempo y las agresiones.

Las ceramidas, están organizadas en láminas con el fin de actuar como barrera en la membrana y rellenar los espacios intercelulares de la capa córnea; además controlan la cohesión entre los corneocitos. Alivian la sequedad, la hinchazón y suavizan las líneas de expresión.

Este complejo está desarrollado para reestructurar los lípidos dentro del estrato córneo y contrarrestar su pérdida por envejecimiento, factores medioambientales o exposición química. Su sistema de transporte único también contribuye a su eficacia ya que se utiliza para dirigir los lípidos activos donde se necesitan para regular óptimamente el cambio de hidratación entre la piel y el medio ambiente. Esta matriz de envío, con su adecuada lubricidad, proporciona un medio ambiente perfecto y estable para maximizar su beneficio.

Ya hemos apuntado anteriormente que el paso de principios activos a través de la piel intacta está mermado por múltiples factores que los diferentes autores han intentado plasmar en otras tantas fórmulas matemáticas predictivas. Para todos ellos es fundamental el estado de la piel y su grado de hidratación.

En el primero de ellos, es lógico considerar que una disminución de la capa córnea va a facilitar la penetración de cualquier producto aplicado sobre

la superficie cutánea puesto que es el estrato córneo el que se opone en mayor medida al paso de sustancias a través de la piel.

Puesto que podemos emplear agentes exfoliantes que inducen la disminución de la capa de queratina en la superficie epidérmica, su indicación está más que justificada.

Además, podemos buscar agentes exfoliantes que añadan a su actividad química actividades biológicas beneficiosas, como son el ácido salicílico y el ácido azelaico, dotados de efectos bactericidas y fungicidas (el primero), o bacteriostáticos (el azelaico). Además, el ácido azelaico posee dos efectos importantes desde el punto de vista del tratamiento cosmético: por un lado, es inhibidor de la actividad tirosinásica, frenando el efecto del estrés fotoinducido comportándose como despigmentante, y por otro, inhibe competitivamente la actividad de la 5-alfa-reductasa imprescindible para la conversión in situ a nivel de la unidad pilosebácea, de la testosterona en dihidrotestosterona, por lo que añade a todo lo anterior una actividad antiandrogénica responsable de cuadros acneiformes.

Con respecto a la hidratación de la piel, se constata cómo puede aumentar la velocidad de penetración de algunos productos activos, de ahí la importancia de una buena ingesta hídrica cotidiana.

Como vemos, el enfoque terapéutico del envejecimiento cutáneo no es una tarea fácil y debe abordarse desde múltiples frentes por lo que impera la combinación de diversas modalidades terapéuticas.