

Envejecimiento cutáneo

Skin aging.

Sara María Lozada¹, Ricardo Rueda².

1. Residente de tercer año de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Dermatólogo, dermatopatólogo, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Correspondencia:

Ricardo Rueda.

Email:

ricardo.rueda@imbanaco.com.co

Recibido: 9 de diciembre de 2009.

Aceptado: 18 de enero de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

El envejecimiento es un proceso fisiológico determinado por múltiples factores externos e internos. La modificación de cada uno de estos factores puede hacer de éste un proceso patológico y acelerado. La piel, como órgano, sufre cambios propios que tendrán una presentación clínica característica, ocasionada por los cambios estructurales y funcionales.

El conocimiento de las características del envejecimiento cutáneo nos permite entender los cambios que se presentan para anticiparnos a los cuadros clínicos causados por él y diseñar estrategias preventivas que nos permitan envejecer saludablemente.

PALABRAS CLAVE: envejecimiento de la piel, senescencia celular, anciano.

Summary

The aging process is a physiological event based on multiple external and internal factors. Changes in each one of these factors can make of it a pathological and accelerated process. The skin, as an organ, has its own changes that will have a characteristic clinical presentation, caused by the functional and structural changes.

Knowing aging skin characteristics will allow us to understand the changes which will be seen and, thus, to anticipate the clinical events of cutaneous aging, and to design preventive strategies, that would allow us to age being healthy.

KEY WORDS: skin aging, cell aging, old people.

Introducción

El proceso de envejecimiento puede definirse como el proceso de disminución de la función máxima y de la capacidad de reserva en todos los órganos del cuerpo, lo cual lleva a enfermedad y muerte¹. Este proceso ocurre a nivel celular y para algunos se trata de un mecanismo de prevención del cáncer, ya que evita la inmortalidad de células disfuncionales o alteradas genéticamente. Esta teoría podría explicar el aumento de la incidencia de casos de cáncer a medida que la expectativa de vida aumenta².

Epidemiología

En 1900, la expectativa de vida era sólo de 50 años, para

el 2000 ya había aumentado a 77,6 años y se espera que para el 2025 sea de 100 años; por lo tanto, la población mayor de 65 años será cerca del 25%³. En general, las mujeres tienen mayores expectativas de vida que los hombres, tal vez por comportamientos sociales que las protegen de envejecer.

La piel corresponde a la sexta parte del peso corporal total⁴ y cumple múltiples funciones, como la de barrera, equilibrio hidroelectrolítico, regulación de la temperatura corporal, percepción sensitiva y vigilancia inmune que, durante el proceso de envejecimiento cutáneo, se ven afectadas debido a la alteración estructural de la piel y, obviamente, a los cambios celulares que afectan las funciones de la piel.

Si tenemos en cuenta que los pacientes mayores de 65

años tienen todos, al menos, un problema de piel y que dentro de poco esta población será una cuarta parte de la población total, es importante pensar en el envejecimiento cutáneo como un proceso fisiológico que puede ser controlado; así, cuando consideremos el uso de terapias contra el envejecimiento, debemos tener en cuenta no sólo la corrección cosmética de los signos indeseables, sino, también, pensar en mejorar la calidad de vida y la morbilidad asociada de los pacientes que consultan con piel envejecida⁵.

Proceso de envejecimiento

El envejecimiento es un proceso multifactorial que comprende factores intrínsecos y extrínsecos. Los factores intrínsecos se refieren a procesos propios del organismo y los factores extrínsecos lo hacen a noxas exógenas que amplifican el efecto de los primeros.

Para explicar todos estos factores, los dividiremos en biológicos, ambientales, mecánicos y misceláneos, y mencionaremos otros elementos involucrados en el proceso de envejecimiento.

Factores biológicos

GENÉTICA. Si iniciamos por los factores biológicos, debemos mencionar los factores genéticos. En la búsqueda de elementos genéticos asociados a las enfermedades propias de la vejez, se encontraron genes involucrados en evitar dichas enfermedades que, posteriormente, se hallaron en pacientes longevos. Sin embargo, hay hallazgos a favor y en contra de estas asociaciones que no permiten determinar la existencia de un llamado “gen del envejecimiento”.

Las múltiples variaciones individuales y de la población dificultan aún más la tarea, ya que no existe el cubrimiento genómico necesario para documentar todos los polimorfismos existentes que pudieran explicar la poca concordancia de los hallazgos genéticos⁶. Además, la raza determina múltiples variaciones en el proceso de envejecimiento, ya que las simples diferencias pigmentarias lo modifican. Actualmente, se le puede atribuir a la genética el 25% del proceso de envejecimiento, el cual resulta inmodificable hasta el momento⁷.

Aunque no existe un gen claramente determinante del envejecimiento, llama la atención que los genes involucrados en las enfermedades de la vejez o en enfermedades con manifestaciones similares a las del proceso de envejecimiento, están implicados en el estrés oxidativo, la reparación del ADN y la inflamación. Es así como se plantea que el envejecimiento y sus enfermedades asociadas, son producto de un proceso inflamatorio crónico.

INMUNOGENÉTICA. Si se considera el envejecimiento como un proceso inflamatorio crónico, es lógico involucrar

al sistema inmune dentro del mismo⁸. A partir de familias longevas, se llevaron a cabo múltiples estudios para determinar la posible asociación del complejo mayor de histocompatibilidad con la longevidad. Tal vez por tratarse del complejo más ampliamente estudiado, se logró determinar que ciertas variantes podrían estar involucradas en la longevidad como, por ejemplo, el HLA DRB1*11, cuya expresión se ha encontrado aumentada en familias longevas de origen holandés, francés y mexicano⁹.

También, se han tenido en cuenta las variaciones en las citocinas, elementos esenciales en los procesos de regulación inmune. Aunque los hallazgos hasta ahora no son concluyentes, los hallazgos sugieren que los pacientes ancianos presentan alteraciones de la interleucina 6 (IL6), la cual se ha encontrado elevada en algunos pacientes, especialmente en aquéllos con enfermedades asociadas, como la diabetes mellitus. Además, la IL6 se encuentra aumentada en condiciones de estrés oxidativo, que es uno de los hallazgos del envejecimiento¹⁰.

Múltiples estudios confirman que la longevidad está relacionada con un perfil genético antiinflamatorio, además de relacionar las citocinas proinflamatorias con disminución del promedio de vida en la vejez. Sin embargo, al tener en cuenta los diferentes grupos étnicos, los resultados parecen contradictorios, tal vez por el polimorfismo genético de las citocinas¹¹.

EPIGENÉTICA. Además de las variantes genéticas propias de los grupos de población y de los individuos, la influencia de los agentes ambientales modifica la expresión genética, independientemente del ADN primario. Esto es conocido como epigenética. La disminución de la metilación del ADN, producto de estímulos ambientales, puede llevar a la expresión de genes previamente quiescentes que pueden desencadenar procesos patológicos. Igualmente, el cambio en las histonas y la expresión de ARN no codificado, también pueden alterar el perfil genético inicial al activar genes que determinan el desarrollo de procesos patológicos¹².

TELÓMERO. Otro de los factores biológicos es la función de los telómeros. Tal vez, son el primer intento por entender el proceso de envejecimiento desde el punto de vista celular y el único que no difiere entre especies. Los telómeros son repeticiones del ADN al final del cromosoma, que le confieren estabilidad al cromosoma, lo protegen de las exonucleasas que lo pueden fraccionar y funciona “contando” las divisiones celulares. Su acortamiento conduce a la célula a un estado de senescencia, en el cual no muere pero es metabólicamente inactiva. El acortamiento de los telómeros es producto de la ausencia de actividad de la telomerasa. La reactivación de la telomerasa pudiera ser útil para producir reactivación celular; sin embargo, su disminución tiene actividad an-

titumoral al controlar la replicación de células malignas.

No sólo las telomerasas regulan los telómeros, también las proteínas de unión a las telomerasas, cuya acción y función son muy similares y permiten que, ante la falla de un mecanismo, se active el siguiente¹³.

ESTRÉS OXIDATIVO. El último de los factores biológicos es el estrés oxidativo. La oxidación y su contraparte, la reducción, son eventos químicos necesarios para proporcionar energía a la célula y para la producción de sustancias necesarias para el funcionamiento celular. Estas sustancias, denominadas especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, son muy reactivas con otras sustancias y pueden producir sustancias tóxicas para el organismo. Es por esto que los mecanismos de oxidación están regulados para evitar excesos que, de producirse, llevan al sistema a un estado de estrés oxidativo, en el cual las sustancias tóxicas se producen en gran cantidad y alteran la morfología celular al producir la peroxidación de los lípidos de las membranas, daño directo del ADN por toxicidad y desactivación de las enzimas intracelulares necesarias para su función. Todas estas modificaciones llevan al deterioro y la muerte de la célula¹⁴.

En resumen, múltiples eventos celulares participan en la senescencia y muerte celular. La expresión genética y sus alteraciones pueden activar la expresión de proteínas supresoras tumorales; la acumulación de proteínas estructuralmente alteradas puede acelerar el proceso de envejecimiento por acumulación de elementos tóxicos¹⁵; el estrés oxidativo puede modificar la expresión de factores de transcripción y de enzimas como la telomerasa que, a su vez, producirán acortamiento del telómero; todas estas señales llevan al envejecimiento de la célula y, con ello, de los sistemas¹⁶.

Regulación hormonal

La regulación hormonal es determinante en los procesos de envejecimiento. Se conoce que la disminución de la hormona de crecimiento altera la capacidad de reparación de los tejidos. Esto se observó en pacientes con síndrome de deficiencia de la hormona de crecimiento, cuyos cambios sistémicos semejaban los procesos del envejecimiento normal¹⁷.

Por su parte, la disminución de los estrógenos disminuye en forma importante la elastina y produce modificaciones vasculares que afectan la oxigenación de los tejidos y, con ello, la supervivencia celular; iguales hallazgos demuestran la disminución de los andrógenos que, además, producen distribución de la grasa corporal^{18,19}.

Factores ambientales

Efecto de la nicotina. El efecto de la nicotina está

fuertemente asociado con la elastosis solar y las telangiectasias en ambos sexos, las segundas más frecuentes en hombres que en mujeres²⁰. El daño producido por la nicotina se debe a la disminución del flujo sanguíneo capilar, secundaria a la importante vasoconstricción, lo que lleva a falta de oxígeno y nutrientes, y, finalmente, produce daño del colágeno y de la elastina²¹.

El fumar aumenta la displasia del queratinocito y, por lo tanto, el aspecto despolido de la piel. También, aumenta la expresión de radicales libres, lo que favorece el estrés oxidativo en el sistema y lleva a los cambios ya mencionados²². Además, los estudios han demostrado un aumento específico de la MMP1 (matrix metallopeptidase 1) dependiente de cinc, que favorece la degradación del colágeno²³.

Está claramente demostrado que, aun controlando la edad, la exposición solar y el factor hormonal, el fumar incrementa la tasa de envejecimiento cutáneo, con un riesgo relativo de 2,57 cuando el consumo supera los 10 paquetes-año²⁴, convirtiéndose entonces en un factor independiente de envejecimiento cutáneo²⁵, además de un factor de riesgo para el carcinoma escamocelular²⁶.

Efecto de la radiación ultravioleta. El “fotoenvejecimiento”, o envejecimiento producto de la exposición a la luz ultravioleta, causa el 90% del envejecimiento cutáneo. La luz ultravioleta genera reacciones moleculares, excesiva regulación de las metaloproteinasas y estimulación de las enzimas que degradan la matriz extracelular, como las colagenasas y las gelatinasas²⁷. Además, la luz ultravioleta B (UVB) produce mutaciones del ADN que pueden favorecer la carcinogénesis cutánea, y la luz ultravioleta A (UVA) aumenta la producción de radicales libres que alteran la replicación celular. La alteración de las enzimas reparadoras, producto de la exposición solar, no permite la corrección de estas múltiples alteraciones²⁸.

Si comparamos el envejecimiento cutáneo normal con el producido por la luz solar, queda claro que este último es un proceso anormal y mucho más grave que el primero. Por ejemplo, los cambios de pigmentación resultan irregulares en la piel envejecida por la luz, mientras que la piel normalmente envejecida no denota tales alteraciones pigmentarias. En la piel envejecida por la luz, las células, en especial los queratinocitos, presentan alteraciones morfológicas que no lo hacen en el envejecimiento intrínseco²⁹. La respuesta inflamatoria, por su parte, no se presenta en la piel con envejecimiento intrínseco, mientras que, en la piel envejecida por la luz, esta respuesta es bastante intensa³⁰. Aunque son procesos diferentes, es difícil aislarlos en un paciente envejecido.

Factores mecánicos

La piel es la protección de los órganos internos. Ella se

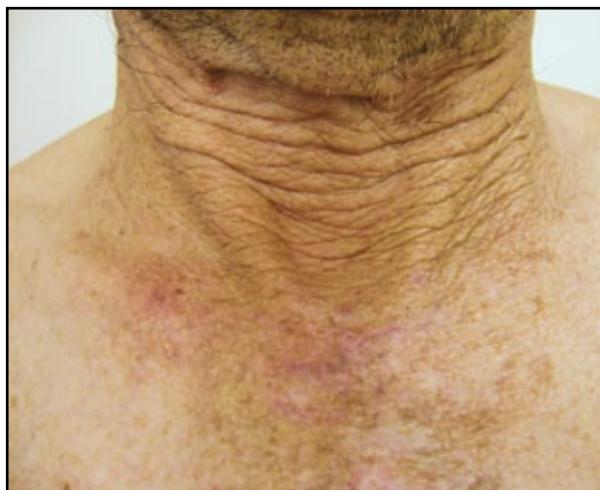


FIGURA 1. Poiquilodermia en área de exposición solar crónica.

adhiere al tejido fibroso, que les da firmeza y adherencia a los tejidos. Entre estos tejidos fibrosos está el sistema subcutáneo muscular aponeurótico (subcutaneous muscular aponeurotic system, SMAS), la fascia fibrosa que recubre los músculos de la cara, les da soporte y permite su adherencia a la piel, lo que permite el movimiento coordinado de la piel y los músculos. Sin embargo, el estiramiento continuo producido por los movimientos de la mimética hace que los puntos de anclaje de la piel a las estructuras profundas se pierdan, lo cual modifica la morfología facial y acentúa las líneas de expresión³¹.

Misceláneas

Restricción calórica. Quedan por comentar otros factores adicionales, cuya importancia en el proceso de envejecimiento aún se estudia. Entre ellos está la restricción calórica, que se ha estudiado como un factor determinante en el envejecimiento celular. Los mecanismos que lo explicarían son la modulación de los sistemas neuroendocrinos, la prevención de la inflamación, la respuesta a la *hormesis* y la protección contra el estrés oxidativo³².

Los factores neuroendocrinos que han mostrado actividad son la disminución del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) que ha demostrado aumentar la longevidad en ratones; hay disminución de hormonas que aumentan el metabolismo celular y aumento de las que modifican los procesos inflamatorios. Esto nos lleva a la prevención de la inflamación, la cual se ha logrado al disminuir los niveles de citocinas proinflamatorias, en animales que son sometidos a restricción calórica sin desnutrición. Por otra parte, la *hormesis* no es más que la adaptación del sistema a un nivel de estrés que le permita enfrentar un factor de estrés mayor. Parece presentarse, por ejemplo,

en ratones expuestos a radiación ionizante constante a niveles muy bajos que, al ser sometidos a grandes dosis de radiación, no sufren los mismos cambios que los que no se expusieron a estrés previamente; hallazgos similares se obtienen al someter al sistema a la restricción calórica. Esto está claramente demostrado en los procesos de estrés oxidativo, en el que los niveles mínimos de producción de especies reactivas de oxígeno fortalecen los sistemas antioxidantes y favorecen los de reparación del ADN³³.

Cambios estructurales en la piel envejecida

Los cambios producidos por el envejecimiento son múltiples y afectan a cada uno de los componentes o capas de la piel, desde el estrato córneo hasta el tejido celular subcutáneo, sin olvidar los anexos³⁴.

Grosor de la piel

El engrosamiento de la piel se inicia en el periodo fetal y se detiene alrededor de los 20 años. A partir de ese momento, la piel se adelgaza progresivamente, en un proceso en el cual el número de capas celulares no se modifica, sino que cambian el contenido celular y la matriz extracelular. Estos cambios son obviamente más evidentes en áreas expuestas (FIGURA 1). La epidermis se adelgaza más rápidamente en las mujeres que en los hombres y alcanza 6,4% por década. La dermis, en cambio, se adelgaza igualmente en hombres y en mujeres³⁵.

Cambios epidérmicos

Los queratinocitos disminuyen su tamaño y cambian su configuración externa, redondeando su contorno. Los corneocitos aumentan su tamaño. El tiempo de recambio celular es más prolongado³⁶. Los melanocitos activos disminuyen, lo que se evidencia por el color desigual que se observa en la piel de los ancianos. El número total de células de Langerhans también se ve afectado, de tal forma que la respuesta inmunitaria también se modifica por la menor cantidad de estas células³⁷.

Las células basales muestran importante atipia celular. El contenido de agua y de factor emoliente natural disminuye, lo que cambia la composición de la matriz extracelular.

Clínicamente, los cambios epidérmicos son evidentes: pigmentación moteada y lentigos solares (FIGURA 2); atrofia cutánea que da la apariencia de papel de cigarrillo; los comedones actínicos; la hipomelanosis en gotas, y la hiperplasia sebácea (FIGURA 3)³⁸.

La composición lipídica no se altera, pero sí disminuye 65% el contenido lipídico. El estrato córneo es el más



FIGURA 2. Lentigos solares.

FIGURA 3. Hiperplasias sebáceas.

afectado por la disminución cuantitativa de los lípidos.

La función de barrera se encuentra afectada por la alteración estructural que resulta de las modificaciones celulares, la permeabilidad no se altera y hay menos pérdidas transepiteliales de agua por el menor contenido de agua³⁹.

Unión dermo-epidérmica

La unión dermo-epidérmica se aplana hasta 35%; hay menos papillas por mm², lo que, finalmente, va aumentar la vulnerabilidad de la piel. Además, menos papillas implican menos área de intercambio nutricional, lo que disminuye la capacidad de proliferación celular; también, hay menor absorción percutánea y aumenta la posibilidad de separación dermo-epidérmica⁴⁰.

Cambios dérmicos

La percepción táctil se afecta por la disminución de células en la dermis. Al existir menos mastocitos y fibroblastos, se disminuye la cantidad de glucosaminoglucanos y de ácido hialurónico, lo que afecta las características del

tejido. El colágeno se desorganiza y la elastina puede llegar a calcificarse, lo que, finalmente, repercute en el aumento de la rigidez y la dificultad de la recuperación del tejido por el trauma mecánico⁴¹.

Clínicamente, las arrugas y los surcos profundos producidos por el aplanamiento de las papillas, las arrugas por el efecto mecánico, las telangiectasias (FIGURA 4), y los cambios de fibrosis y endurecimiento de la piel (FIGURA 5), son algunos de los posibles hallazgos⁴².

La hipodermis disminuye su volumen por la redistribución grasa necesaria para controlar los procesos de termorregulación y evitar la pérdida de la homeostasis en el sistema.

Implicaciones clínicas del envejecimiento

Cada uno de los cambios estructurales fisiológicos que describimos, finalmente, produce un cambio patológico con algún significado clínico, como se muestra en la tabla a continuación.



FIGURA 4. Telangiectasias y arrugas en área de daño por luz solar.



FIGURA 5. Fibrosis y endurecimiento de la piel.

Cambios fisiológicos estructurales		Cambios patológicos y correlación clínica
Estrato córneo	Reducción de lípidos. Cambios estructurales.	Disminución en la retención de agua: xerosis marcada. Función de barrera alterada : modifica respuesta a medicamentos tópicos y a irritantes.
Epidermis	Adelgazamiento. Enlentecimiento del recambio de queratinocitos. Disminución de melanocitos.	Vulnerabilidad a trauma mecánico. Menor contracción de heridas : mayores tiempos de recuperación. Coloración desigual. Susceptibilidad a exposición solar : mayor riesgo de neoplasias.
Dermis	Adelgazamiento. Alteración y perdida del colágeno. Disminución de la elastina. Disminución de la vasculatura, tortuosidad de capilares y pérdida de estructuras de soporte. Atrofia de las glándulas sudoríparas. Aplanamiento de las papillas dérmicas.	Vulnerabilidad a trauma mecánico incluso en capas profundas, facilitando trauma por presión. Retraso en la remodelación : periodos de curación prolongados. Disminución de elasticidad y formación de arrugas. Fragilidad capilar : púrpura senil. Alteración en termorregulación : facilita hipotermia y golpe de calor. Formación fácil de ampollas por daño de la unión dermoepidérmica.
Cambios fisiológicos funcionales		Cambios patológicos y correlación clínica
Cambio en pérdida transepidémica de agua.		Menos hidratación de la epidermis, xerosis y alteraciones en la termoregulación.
Cambios en la respuesta inmune		
Modificación de perfil de citoquinas. Disminución de células de Langerhans. Modifica respuestas de hipersensibilidad. Respuesta inflamatoria disminuida.		
Cambios en la respuesta neurológica		
Pérdida de sensibilidad por disminución de la velocidad de conducción.		Riesgo de lesiones accidentales.

Tabla 1. Hallazgos cutáneos relacionados con el envejecimiento.

Estos cambios facilitan el desarrollo de algunas alteraciones que son más comunes durante la vejez⁴⁴.

Entre las alteraciones vasculares, la dermatitis por estasis es la más frecuente debido a la asociación de esta entidad con aterosclerosis, diabetes mellitus e insuficiencia venosa, enfermedades frecuentes en este grupo de pacientes y que alteran los capilares y las vénulas⁴⁵. Las úlceras por presión también son frecuentes dentro de este grupo, debido a la redistribución de la grasa que permite el acentuamiento de las prominencias óseas⁴⁶. Finalmente, la rosácea se presenta en 12% de las personas mayores de 65 años⁴⁷. Las alteraciones autoinmunitarias también pueden presentarse y son más frecuentes las que producen ampollas, como el penfigoide ampolloso

y el pénfigo vulgar⁴⁸. También, se pueden presentar enfermedades asociadas a linfomas y leucemias, como el pénfigo paraneoplásico⁴⁹. El liquen escleroatrófico se observa con mayor frecuencia en los genitales y genera gran morbilidad⁵⁰.

Los trastornos inflamatorios también son frecuentes y el más común es la xerosis, presente en 85% de los mayores de 65 años⁵¹. El prurito, presente en 29% de los pacientes, es más frecuente en las noches, por el cambio en la temperatura corporal, y hasta el 30% es de causa desconocida, lo que dificulta su manejo⁵². La dermatitis de contacto, no tan común como enfermedad primaria de los mayores de 65 años, se presenta asociada a las úlceras por estasis, muy comunes, como complicación secundaria

por los fármacos tópicos utilizados para su cuidado⁵³. Por último, la dermatitis seborreica, más común en los hombres, se encuentra hasta en 65% de los casos⁵⁴.

Son muchos los factores que influyen en el proceso de la senescencia celular, que terminan produciendo una alteración funcional y estructural del sistema, que es lo que denominamos envejecimiento. Estas alteraciones permiten el desarrollo de múltiples enfermedades por alteraciones estructurales, por modificaciones de la funcionalidad, por compromiso de los sistemas de defensa de la piel y, obviamente, por alteraciones genéticas que modifican el curso de cualquier alteración.

Estrategias preventivas

Actualmente, la meta es evitar el desarrollo de la enfermedad con estrategias de prevención y promoción de la salud y, aunque el envejecimiento no es patológico como tal, hay factores que modifican este proceso fisiológico para convertirlo en un proceso anormal y desencadenante de múltiples enfermedades.

Los hábitos saludables siempre formarán parte de las estrategias preventivas, ya que no sólo mejoran la apariencia de la piel, sino también, el funcionamiento de todos los sistemas. La dieta balanceada y el ejercicio permiten el control de otros sistemas que terminarán repercutiendo en la piel. El consumo de cigarrillo y alcohol, por sí mismos deterioran, no sólo a la piel, sino otros órganos, lo que afecta directa e indirectamente los procesos de envejecimiento. La protección contra la luz solar logra combatir gran parte del envejecimiento, por sí misma. El uso controlado de antioxidantes puede modificar los excesos de especies reactivas de oxígeno, protegiendo al sistema de su toxicidad⁵⁵.

Conclusiones

El envejecimiento es un evento natural que no puede evitarse; es un proceso complejo que, de ser totalmente entendido, podría llegar a producirse de manera controlada. Por el momento, con el manejo de los factores extrínsecos se lograría controlar, al menos, el envejecimiento patológico.

Definitivamente, el envejecimiento cutáneo va más allá de lo estético y puede comprometer seriamente la salud de los pacientes.

Finalmente, no se trata de no envejecer, sino de envejecer bien, aceptando lo que no se puede cambiar y tratando lo que podemos evitar.

Así, cuando nos acerquemos a un paciente con piel envejecida, no sólo intentaremos que luzca menos arrugado, sino que su cuerpo y su mente se sientan jóvenes.

Referencias

1. Yaar M, Mark E, Gilchrest B. Fifty years of skin aging. Symposium proceedings. *J Invest Dermatol* 2002;7:51-8.
2. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell*. 2007;13:223-33.
3. Life expectancy will be 100. Fecha de acceso: 24 de febrero de 2009. Disponible en: http://www.news24.com/News24/Technology/News/0,2-13-1443_1885709,00.html
4. Yannas I. Tissue and organ regeneration in adults. New York: Springer-Verlag; 2001.
5. Farage MA, Miller KW, Eshner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factor in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30:87-95.
6. Fallin MD, Matteini A. Genetic epidemiology in aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:47-60.
7. Naumova E, Ivanova M. Immunogenetics of aging. En: Pawelec G. Immunosenescence. New York: Landes Bioscience and Springer Science; 2007, p. 137-53.
8. Yung RL, Julius A. Epigenetics, aging, and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2008;41: 329-35.
9. Naumova E, Pawelec G, Ivanova H, Constantinesco I, Boqunia-Kubic B, Lange A, et al. Fourteenth annual international HLA and immunogenetics workshop: Report on the immunogenetics of aging. *Tissue Antigens*. 2007; 69:304-10.
10. Bonafe M, Olivieri F, Cavallone L, Giogvanetti S, Mayegiani F, Cardelli M, et al. A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *Eur J Immunol*. 2001;31:2357-61.
11. Lio D, Scola L, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Bonafé M, et al. Gender-specific association between -1082 IL-10 promoter polymorphism and longevity. *Genes Immun*. 2002;3:30-3.
12. Foley D, Craig J, Morley R, Olsson C, Dwyer T, Smith K, et al. Prospects for epigenetic epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2009;169:389-400.
13. De Boeck G, Forsyth R, Praet M, Hogendoorn P. Telomere-associated proteins: cross-talk between telomere maintenance and telomere-lengthening mechanisms. *J Pathol*. 2009;217:327-44.
14. Rhie G, Shin M, Seo J, Choi W, Cho K, Kim K, et al. Aging and photoaging-dependent changes of enzymic and non-enzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1212-7.
15. Clark S. Aging as war between chemical and biochemical processes: Protein methylation and the recognition of age-damaged proteins for repair. *Ageing Res Rev*. 2003;2:263-85.
16. Dorshkind K, Montecino-Rodríguez E, Signer R. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol*. 2009;9:53-62.
17. Lamberts SWJ, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997;278:419-24.
18. Quiroga R. Anti-aging medicine as it relates to dermatology. En: Burgess C. Cosmetic dermatology. Heidelberg: Springer; 2005. p. 1-16.
19. Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat M. Skin ageing. *Menopause Int*. 2007;13:60-4.

20. Kennedy C, Bastiaens M, Bajdik C, Willenzw R, Westendorp R, Bavinck J, et al. Effect of smoking and sun on the aging skin. *J Invest Dermatol.* 2003;120:548-54.
21. Frances C, Boisnic S, Hartmann DJ, Dautzenberg B, Branchet MC, Charpentier YL, et al. Changes in the elastic tissue of the non-sun-exposed skin of cigarette smokers. *Br J Dermatol.* 1991;125:43-7.
22. Just-Sarobé M. Hábito de fumar y piel. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:173-84.
23. Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet.* 2001;357:935-6.
24. Castelo-Branco C, Figueras F, Martínez MJ, Varnell JA. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1998;29:75-86.
25. Kadunce DP, Burr R, Gress R, Kanner R, Lyon JL, Zone JJ. Cigarette smoking: Risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med.* 1991;114:840-4.
26. De Hertog SAE, Wensveen CAH, Bastiaens MT, Kielich C, Berkhout M, Westerndorp R, et al. The relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:231-8.
27. Bosset S, Bonnet-Duquennoy M, Barre P, Chalon A, Kurfurst R, Bonte F, et al. Photoageing shows histological features of chronic skin inflammation without clinical and molecular abnormalities. *Br J Dermatol.* 2003;149:826-35.
28. Guzmán E, Langowski JL, Owen-Schaub L. Mad dogs, Englishmen and apoptosis: the role of cell death in UV-induced skin cancer. *Apoptosis.* 2003;8:315-25.
29. Domyati E, Attia S, Saleh F, Brown D, Birk DE, Gasparro F, et al. Intrinsic aging Vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol.* 2002;11:398-405.
30. Bennet M, Robinson M, Baron E, Cooper K. Skin immune systems and inflammation: protector of the skin or promoter of aging? *Symposium Proceedings. J Invest Dermatol.* 2008;13:15-9.
31. Krejci-Papa N, Langdon R. Skin aging in three dimensions. En: Burgess C. Cosmetic Dermatology. Heidelberg: Springer; 2005. p. 133-42.
32. Lin SJ, Kaeberlein M, Andalis AA, Sturz LA, Defosses PA, Culotta VC, et al. Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature.* 2002;418:344-8.
33. Fontana L. The scientific basis of caloric restriction leading to longer life. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:144-50.
34. Yaar M, Gilchrest BA. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. *Clin Geriatr Med.* 2001;17:617-30.
35. Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach II: blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Res Technol.* 2005;11:221-35.
36. Phillips T, Kanj L. Clinical manifestations of skin aging. In: Squier C, Hill MW, editors. *The effect of aging in oral mucosa and skin.* Boca Raton, Florida: CRC Press; 1994. p. 25-40.
37. Latkowski JA, Freedberg IM. Epidermal cell kinetics, epidermal differentiation and keratinization. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* Fifth edition. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 133-43.
38. Elias PM. Stratum corneum architecture, metabolic activity and interactivity with subjacent cell layers. *Exp Dermatol.* 1996;5:191-201.
39. Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest.* 1995;95:2281-90.
40. Martini F. *Fundamentals of anatomy and physiology.* San Francisco: Benjamin-Cummings; 2004.
41. Bleiker TO, Graham-Brown RA. Diagnosing skin disease in the elderly. *Practitioner.* 2000;244:974-81.
42. Duncan KO, Leffell DJ. Preoperative assessment of the elderly patient. *Dermatol Clin.* 1997;15:583-93.
43. Farage M, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Structural characteristics of the aging skin: a review. *Cutan Ocul Toxicol.* 2007;26:343-57.
44. Farage M, Miller K, Berardesca E, Maibach H. Clinical implication of aging skin cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:73-86.
45. Grove GL. Physiologic changes in older skin. *Clin Geriatr Med.* 1989;5:115-25.
46. Baranowski S. Skin tears: the enemy of frail skin. *Adv Skin Wound Care.* 2000;13:123-6.
47. Wolff K, Johnson R, Suurmond R. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology.* 5th edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2005.
48. Loo WJ, Burrows NP. Management of autoimmune skin disorders in the elderly. *Drugs Aging.* 2004;21:767-77.
49. Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2003;20:663-81.
50. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2002;147:640-9.
51. Beauregard S, Gilchrest BA. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol.* 1987;123:1638-43.
52. Braun M, Lowitt MH. Pruritus. *Adv Dermatol.* 2001;17:1-27.
53. Tavadia S, Bianchi J, Dawe RS, McEvoy M, Wiggins E, Hamill E, et al. Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patients. *Contact Derm.* 2003;48:261-5.
54. Fitzpatrick JE. Common inflammatory skin diseases of the elderly. *Geriatrics.* 1989;44:40-6.
55. Jung M, Kelly K, McCullough J. Skin aging: pathogenesis, prevention and treatment. In: Rattan S, Kassem M, editors. *Prevention and treatment of age-related diseases.* Dordrecht, The Netherlands: Springer. 2006. p. 175-92.