

# SAM<sup>®</sup>

Heridas y cicatrización



**Cicatrización  
en el envejecimiento**

Dra. Mónica Ramos



# 11

## SAM® Heridas y cicatrización

### 11. Cicatrización en el envejecimiento

Derechos reservados © 2021 Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN 978-607-572-081-4

Diseñado y producido por:



**Intersistemas, S.A. de C.V.**

Aguilar y Seijas 75  
Lomas de Chapultepec  
11000, Ciudad de México  
Tel. (5255) 5520 2073  
intersistemas@intersistemas.com.mx  
www.intersistemas.com.mx

#### Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en:  
[info@cempro.org.mx](mailto:info@cempro.org.mx)

#### Créditos

Cuidado de la edición: Dra. María del Carmen Ruíz Alcocer

Coordinación de producción: LDG. Edgar Romero Escobar

Diseño: LDG. Edgar Romero Escobar

Formación: LDG. Marcela Solís Mendoza

Hecho en México/Made in Mexico

## Autor

### **Dra. Mónica Ramos**

- Dermatóloga certificada por el Consejo Mexicano de Dermatología
- Subespecialidades en Dermatología pediátrica y Cirugía dermatológica-oncológica
- Director médico y Fundador, Dermika Centro Dermatológico láser
- Profesor de Láser y cosmética en la especialidad de Dermatología del Instituto Dermatológico de Jalisco “Dr. José Barba Rubio”
- Profesor de pregrado en Dermatología en la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey región occidente
- Profesor de la Diplomatura en Terapia Láser en Dermatología, del Colegio Iberolatinoamericano de Dermatología (CILAD)
- Miembro de la junta directiva del CILAD, en la Dirección de Innovación y Tecnología
- Miembro Fundador del Colegio Mexicano de Dermatoscopia e Imagen Cutánea (COMEDIC)
- Miembro del Colegio Médico de Dermatólogos de Jalisco
- Miembro de la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica

## Coautora

### **Dra. Angélica Ruiz Dueñas**

- Dermatóloga certificada por el Colegio Mexicano de Dermatología

# Contenido

## Cicatrización en el envejecimiento

<b>Introducción</b>	<b>6</b>
<b>Cambios en la piel en el envejecimiento</b>	<b>7</b>
<b>Efectos del envejecimiento en la epidermis</b>	<b>8</b>
Efectos del envejecimiento en la dermis	9
Efectos del envejecimiento en la hipodermis	9
<b>Factores asociados al envejecimiento prematuro de la piel</b>	<b>10</b>
Hormonales	10
Glicación y estrés oxidativo	10
Estado nutricional y estrés	11
Radiación ultravioleta y luz azul	11
Medio ambiente y contaminación	12
Tabaquismo	12
Enfermedades y medicamentos	12
<b>Cambios en la cicatrización de heridas en el envejecimiento</b>	<b>14</b>
Hemostasia e inflamación	14
Proliferación	17
Remodelación	18

## 11. Cicatrización en el envejecimiento

Prevención de heridas y cuidados en el envejecimiento	20
Conclusiones	23
Referencias	24
Evaluación	29

# Introducción

**Dra. Mónica Ramos**

El envejecimiento es un proceso natural y gradual en el ser humano en el que ocurren cambios a nivel físico, psicológico y social, en los que incluyen el entorno y las circunstancias socioculturales de cada individuo. La población mundial está envejeciendo gracias a la disminución progresiva de la natalidad y al incremento en la expectativa de vida, a partir de los avances en la salud pública y en la medicina.<sup>1,2</sup> En México, 8% de la población tiene más de 65 años, mientras que la expectativa de vida es de 75 años, de acuerdo con el último censo poblacional realizado en 2020 por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).<sup>3</sup> Lo anterior genera un desafío para el sistema de salud, ya que se deben reforzar las acciones para la prevención y control de enfermedades crónicas para envejecer de manera saludable.<sup>4</sup>

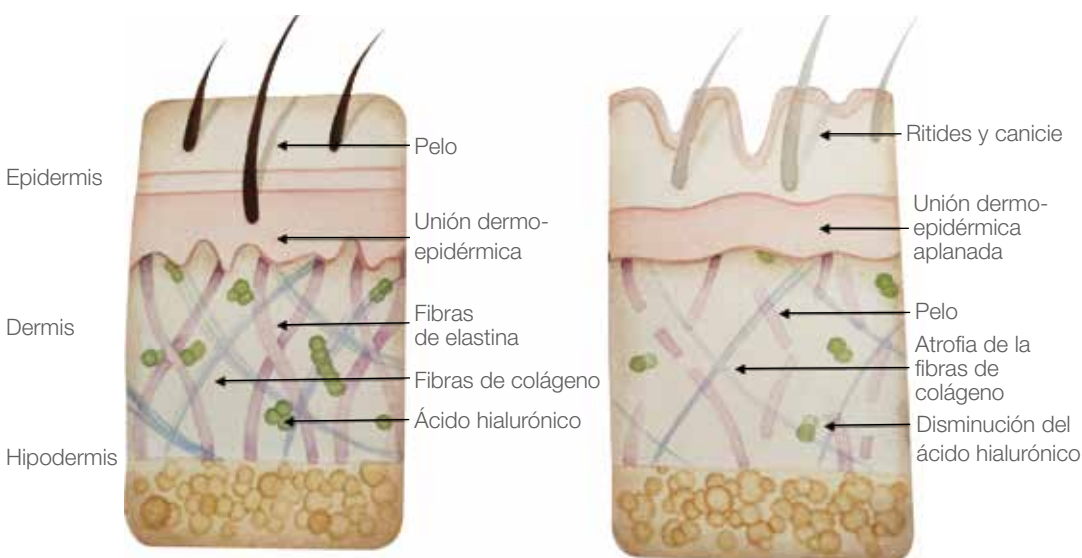
La cicatrización de heridas es más lenta en los adultos mayores como consecuencia de cambios celulares propios del envejecimiento. Otros factores que modifican la cicatrización son: las enfermedades sistémicas, el estado nutricional, el uso de medicamentos, la inmovilización y el tabaquismo. Cabe recordar que las heridas crónicas y con cicatrización difícil reducen la calidad de vida.<sup>5,6</sup>

En este capítulo abordaremos los cambios que ocurren en la piel como consecuencia del envejecimiento, los factores que conducen al envejecimiento prematuro, el proceso de cicatrización en la vejez, y algunas medidas de prevención de heridas, así como su cuidado en el adulto mayor.

# Cambios en la piel en el envejecimiento

## Cambios en la piel en el envejecimiento

La piel es el órgano más grande de nuestro cuerpo y desempeña múltiples funciones vitales entre las que destacan: la protección ante el exterior, la termorregulación, el balance hidroelectrolítico y la capacidad sensorial. A diferencia del resto de aparatos y sistemas, en la piel podemos observar de forma directa las manifestaciones secundarias a enfermedades locales o sistémicas, así como los cambios que sufre con el envejecimiento (**Figura 1**).<sup>7-10</sup> A continuación se describen los principales cambios anatómicos y funcionales que ocurren en la epidermis, dermis e hipodermis y el impacto que genera en la cicatrización (**Cuadro 1**).



**Figura 1.**  
**Cambios en la piel en el envejecimiento**

Fuente: autoría propia.

**Cuadro 1. Cambios cutáneos en el envejecimiento y su impacto directo en el desarrollo de heridas y cicatrización**

Cambios celulares	Deterioro funcional	Impacto en la cicatrización
Disminución de la proliferación de queratinocitos	Disminución de la descamación	Reepitelización retardada
Disminución de células dendríticas	Menor respuesta inmunológica	Riesgo de infecciones y heridas crónicas
Disminución de la migración de macrófagos	Actividad fagocítica reducida	Retraso en la cicatrización de heridas
Disminución de fibroblastos	Reducción de la síntesis de colágeno	Retraso en la reposición y remodelación de colágeno
Atrofia de la epidermis	Mayor fragilidad de la piel	Mayor susceptibilidad a heridas
Reducción de las terminaciones nerviosas	Disminución de la sensación de dolor	Mayor riesgo de traumatismos y heridas
Aplanamiento de la unión dermoepidérmica	Menor intercambio de nutrientes	Disminución de proliferación de células epidérmicas
Microcirculación reducida y desorganizada	Respuesta vascular reducida	Desarrollo de úlceras isquémicas

Fuente: autoría propia.

## Efectos del envejecimiento en la epidermis

La epidermis está conformada por cuatro capas: córnea, granulosa, espinosa y basal, que a su vez están constituidas principalmente por queratinocitos en diferentes estadios de maduración. Los queratinocitos tienen como función principal la restauración del tejido a través de la reepitelización; el ciclo completo de los queratinocitos desde la capa basal hasta la capa córnea dura en promedio 4 a 6 semanas dependiendo de la región anatómica.<sup>11,12</sup> La tasa de reepitelización disminuye conforme el envejecimiento. Holt y colaboradores<sup>13</sup> encontraron que la capacidad de reepitelización de la piel en personas sanas, mayores de 65 años toma 1.9 días más que en personas de 18 a 55 años.

Las células dendríticas son parte de la primera línea de defensa inmunológica mediante la presentación de antígenos.<sup>14</sup> En la senectud, la cantidad de células dendríticas disminuye, lo que aumenta la susceptibilidad del epitelio a infecciones y a retrasos en el proceso de cicatrización.<sup>15</sup>



La unión dermoepidérmica está formada por la interdigitación de las crestas epidérmicas y las papilas dérmicas. En la vejez, esta unión se va aplanando por la retracción de las crestas epidérmicas, lo que reduce el intercambio de nutrimentos y oxigenación de la epidermis por los vasos sanguíneos provenientes de la dermis. Lo anterior disminuye la capacidad proliferativa de la epidermis lo que la hace más frágil y susceptible a heridas.<sup>16-19</sup>

### Efectos del envejecimiento en la dermis

La dermis está compuesta principalmente por fibroblastos que son las células encargadas de producir las fibras de colágeno, elastina y matriz extracelular (ECM) que forman el tejido conjuntivo donde se encuentran inmersos los anexos cutáneos, los vasos sanguíneos y linfáticos y las terminaciones nerviosas.<sup>20</sup>

Con el envejecimiento, los fibroblastos pierden su capacidad de síntesis proteica, por lo que el tejido dérmico no se repara con la velocidad habitual y se degrada gracias a la acción de las metaloproteinasas de la matriz (MMP). Como consecuencia, disminuye la fuerza elástica y tensora del tejido y se forman arrugas. Los cambios metabólicos de los fibroblastos disminuyen la capacidad de regeneración del tejido y aumentan el riesgo de heridas crónicas.<sup>21,22</sup>

La piel envejecida tiene menos vasos sanguíneos dérmicos, por lo que hay menos flujo sanguíneo e intercambio de nutrimentos, así como alteraciones en la termorregulación, lo que provoca una piel más pálida y fría. Además, los pericitos que rodean los vasos sanguíneos disminuyen en número y actividad sintética, lo que lleva a la pérdida de soporte del estroma vascular y explica la susceptibilidad a los hematomas en los ancianos.<sup>20,23,24</sup>

### Efectos del envejecimiento en la hipodermis

Debajo de la dermis se encuentra la grasa subcutánea que sirve como protección, soporte, reserva de energía y es importante en la termorregulación y el aislamiento.<sup>25,26</sup> Durante el envejecimiento, ciertas partes del cuerpo como la cara y el dorso de las manos pierden grasa subcutánea, mientras que otras como el abdomen en los hombres y los muslos en las mujeres tienen una ganancia. Estos cambios provocan que la piel se torne más flácida y modifican notablemente la anatomía.<sup>27,28</sup>

# Factores asociados al envejecimiento prematuro de la piel

Con el paso de los años la piel va perdiendo sus funciones como consecuencia de la interacción de factores intrínsecos y extrínsecos. El primer grupo incluye cambios a nivel celular, hormonal e inmunológico, mientras que el segundo abarca los efectos producidos por la exposición a la radiación ultravioleta, el ambiente y el estilo de vida.<sup>5,29</sup>

## Hormonales

En el envejecimiento disminuyen los niveles hormonales sistémicos y locales, de manera especialmente rápida en las mujeres a partir de la menopausia. Los estrógenos, andrógenos y la dehidroepiandrosterona afectan la cicatrización de heridas. Mientras que los andrógenos son reguladores negativos de la reparación, los estrógenos y la dehidroepiandrosterona aceleran la cicatrización atenuan la inflamación y promueven el depósito de ECM.<sup>30-32</sup> Un estudio reciente basado en microarreglos enfatiza la importancia de los estrógenos como reguladores en la cicatrización, mostrando que las diferencias en la expresión génica entre heridas de hombres jóvenes y mayores están casi exclusivamente reguladas por los estrógenos.<sup>33</sup>

## Glicación y estrés oxidativo

La glicación es una reacción no enzimática que se produce entre un carbohidrato y una molécula con un grupo amino libre, como una proteína; Esta reacción irreversible y acumulativa se produce de forma espontánea en el organismo. Los productos finales de glicación avanzada se acumulan en la ECM de la dermis afectando a proteínas de larga duración como el colágeno y la elastina.<sup>34</sup>

La glicación modifica las propiedades físicas de la piel, haciéndola más rígida y menos elástica. Además, disminuye la actividad de las enzimas que protegen naturalmente contra el estrés oxidativo como la catalasa y la superóxido dismutasa. Mientras que los productos de glicación ocurren en sujetos sanos y contribuyen al envejecimiento corporal, en la hiperglucemia crónica en sujetos diabéticos no controlados, aumenta notablemente la glicación desencadenando mecanismos tóxicos que afectan la salud y provocan envejecimiento prematuro.<sup>35</sup>

### Estado nutricional y estrés

La desnutrición y el estrés psicosocial también deterioran la cicatrización de las heridas.<sup>36</sup> Se ha demostrado que el estrés retrasa la reparación de las heridas al suprimir la producción de IL-1 $\alpha$  e IL-8 en el sitio. La alteración de la respuesta inflamatoria temprana enlentece el proceso de cicatrización de la herida, lo que aumenta el riesgo de infección y el desarrollo de úlceras crónicas.<sup>37</sup>

La desnutrición, que es bastante frecuente en los ancianos, ocasionada por pérdida de piezas dentarias, pérdida del gusto y el olfato, y cambios emocionales y sociales, retrasa la reparación de los tejidos y puede conducir al desarrollo de heridas crónicas.<sup>38</sup>

### Radiación ultravioleta y luz azul

La exposición crónica a la radiación ultravioleta aumenta la producción de enzimas que degradan el colágeno como la collagenasa y la gelatinasa que dañan al colágeno lo que adelgaza la piel y la hace menos resistente.<sup>39</sup>

La capacidad de la piel para volver a su forma original después de ser estirada se debe en gran medida a la elastina. La exposición crónica al sol y la edad provocan elastosis, en la que las fibras de elastina se desordenan y hacen más gruesas, lo que disminuye su capacidad de regresar a las dimensiones originales, por lo que la piel se hace más rígida y con arrugas.<sup>39,40</sup>

La luz azul, que es una parte de la luz visible y cuya longitud de onda es de 412 a 426 nm, favorece la producción de radicales libre en la piel, que enlentece la proliferación de los queratinocitos y retrasan el proceso de cicatrización. A diario estamos expuestos a la luz azul natural y a la que producen los dispositivos electrónicos, como teléfonos inteligentes, computadoras, televisores, luces LED, etcétera.<sup>41</sup>

### Medio ambiente y contaminación

La exposición a la contaminación atmosférica se relaciona con la aparición de signos de envejecimiento cutáneo. El ozono atmosférico es un oxidante potente que afecta las capas superficiales de la piel y reduce los niveles de antioxidantes naturales en la epidermis como las vitaminas E y C. El proceso oxidativo disminuye la capacidad proliferativa y de diferenciación de los queratinocitos.<sup>42,43</sup>

Las condiciones ambientales, como radiación solar, temperatura y humedad modifican los contaminantes y fomentan la interacción entre las moléculas generando compuestos más oxidativos que las moléculas individuales, que interfieren con las funciones celulares y enzimáticas de la piel.<sup>44,45</sup>

### Tabaquismo

El tabaquismo es un factor conductual importante en el envejecimiento prematuro de la piel. El extracto de humo de tabaco altera la producción de colágeno y aumenta la producción de MMP que degradan la ECM y provocan elastosis. Además, el humo del tabaco induce especies reactivas de oxígeno implicadas en el envejecimiento prematuro de la piel y la aparición de un cutis grisáceo.<sup>46,47</sup>

### Enfermedades y medicamentos

Los adultos mayores portadores de enfermedades crónicas, que están sujetos a múltiples tratamientos médicos, son especialmente susceptibles a la cicatrización deficiente y a las heridas crónicas. En Estados Unidos de América (EUA), más del 60 % de las personas mayores de 65 años de edad tiene hipertensión arterial, más del 25 % tiene diabetes tipo 2 y el 17 % toma antipsicóticos. Los medicamentos antihipertensivos, hipoglucemiantes, antidepresivos y antiinflamatorios se prescriben ampliamente y pueden desencadenar solos o en combinación reacciones cutáneas que debilitan aún más la piel de los ancianos como farmacodermias, xerosis o prurito.<sup>48,49</sup>

Los antiinflamatorios sistémicos, particularmente los corticoides, parte del tratamiento de múltiples enfermedades, inhiben la reparación de heridas por sus efectos inmunosupresores, antiproliferativos de fibroblastos y antiangiogénicos.<sup>50</sup> Lo anterior favorece las heridas crónicas que, además, se pueden infectar con facilidad.

En cuanto a las comorbilidades en el paciente geriátrico, la diabetes por sí sola constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de heridas. La neuropatía diabética predispone a traumatismos y heridas que son difíciles de sanar por el daño en la microcirculación, la inmunosupresión y el enlentecimiento del proceso de cicatrización que ocurren como parte de la fisiopatología de la enfermedad.<sup>51-53</sup>

Por otro lado, la insuficiencia venosa y la enfermedad arterial periférica son las principales causas de úlceras en los ancianos, que si no se tratan de manera adecuada deterioran de manera significativa su calidad de vida impactando directamente en su movilidad y autonomía.<sup>54-56</sup>

# Cambios en la cicatrización de heridas en el envejecimiento

La cicatrización normal de heridas es una respuesta inmune innata a la lesión tisular con el objetivo de restaurar la integridad del tejido y la función de barrera de la piel. Se inicia segundos después de la lesión con hemostasia, seguida de tres fases; inflamación, proliferación y remodelación tisular. Los cambios relacionados con la edad son evidentes en todas las fases de la reparación de heridas y pueden llegar a enlentecer el proceso (**Cuadro 2**).<sup>57-59</sup>

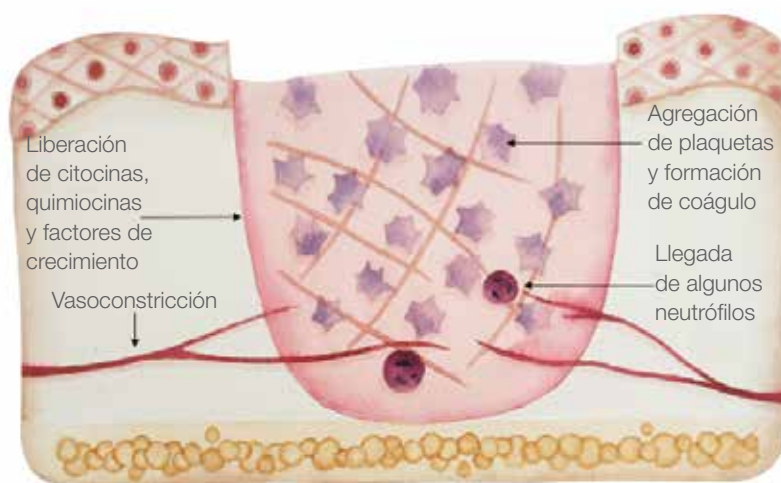
## Hemostasia e inflamación

De forma casi inmediata de que se produce la herida, los vasos sanguíneos lesionados se contraen para reducir la hemorragia y se activa la cascada de la coagulación. Las plaquetas se agregan y se forma un coágulo de fibrina que tapa la herida y sirve como matriz provisional (**Figura 2**). A la par, se inicia la liberación de numerosas citocinas, quimiocinas y factores de creci-

**Cuadro 2.** Alteraciones en la cicatrización de heridas relacionadas con el envejecimiento

Hemostasia	Inflamación	Proliferación	Remodelación
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor adherencia de las plaquetas al endotelio lesionado</li> <li>- Incremento en la agregación y desgranulación de plaquetas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltración temprana de neutrófilos</li> <li>- Afluencia retardada de monocitos</li> <li>- Disminución de la función de los macrófagos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retraso en el depósito del tejido de granulación</li> <li>- Retraso en la reepitelización</li> <li>- Retraso en la angiogénesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit en la reposición de colágeno</li> <li>- Aumento de la degradación de colágeno</li> <li>- Maduración acelerada de la cicatriz</li> </ul>

Fuente: autoría propia.



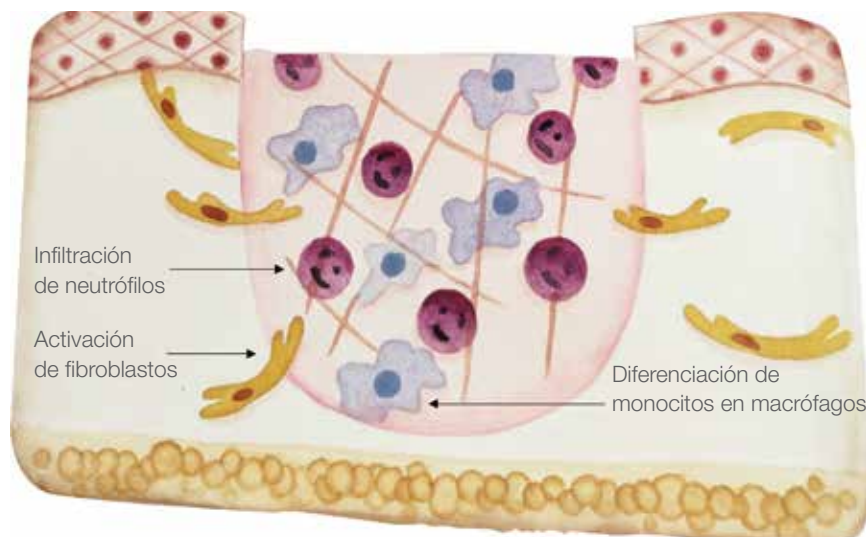
**Figura 2.**

### Fase de hemostasia

Fuente: autoría propia.

miento, incluido el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF) y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que activan a los queratinocitos, fibroblastos y células inmunológicas para iniciar la reepitelización, angiogénesis y síntesis de colágeno. Con el envejecimiento, la adherencia de las plaquetas al endotelio lesionado y la liberación de factores de crecimiento parecen aumentar, lo cual reduce la hemorragia y favorece el inicio de la siguiente fase.<sup>29,59</sup>

La fase inflamatoria se caracteriza por la infiltración secuencial de neutrófilos, monocitos y linfocitos. Los neutrófilos alcanzan su punto máximo a las 24 h; su función principal es limpiar la herida fagocitando el tejido desvitalizado. En 24 a 48 h, los monocitos migran hacia la herida y se diferencian en macrófagos maduros (**Figura 3**). Los macrófagos parecen ser reguladores clave en la cicatrización de heridas ya que: eliminan los desechos y las células apoptóticas, ayudan a combatir infecciones y secretan citocinas y factores de crecimiento que reclutan y activan otras células involucradas en el proceso de reparación. Existen dos tipos de macrófagos; los M1 son proinflamatorios, microbicidas y fagocíticos, en cambio, los M2 son antiinflamatorios y se activan posteriormente para promover la regeneración tisular, la angiogénesis y la síntesis de ECM. El papel de los linfocitos, que son las últimas células inflamatorias en entrar en la herida (13



**Figura 3.**

### Fase de inflamación

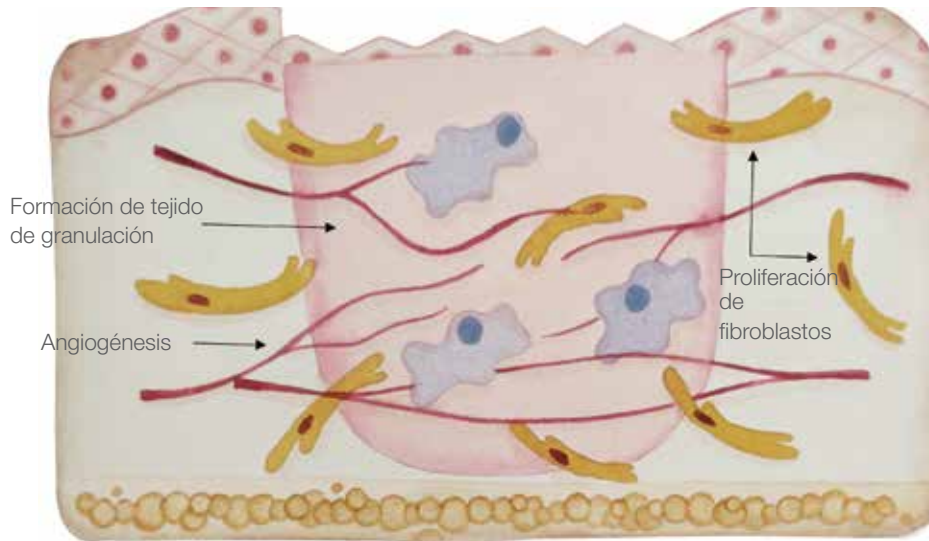
Fuente: autoría propia.

días después de la lesión), no se ha definido claramente. Se piensa que las células T pueden influir en el proceso de cicatrización de heridas mediante interacciones con macrófagos, plaquetas, queratinocitos y fibroblastos y desempeñar un papel en la remodelación tisular a través de la liberación de citocinas.<sup>60-62</sup>

En la vejez, la expresión de la molécula de adhesión, necesaria para la migración de neutrófilos, monocitos y linfocitos al sitio de la herida está alterada, lo que podría afectar la respuesta inflamatoria temprana en la cicatrización de heridas. En un estudio realizado por Ashcroft y colaboradores<sup>63</sup> se observó que hay un aumento de la respuesta de los neutrófilos de forma temprana, pero una afluencia retardada de los monocitos en el grupo de edad avanzada, en comparación con el grupo de jóvenes. Mientras que los neutrófilos no son esenciales para una cicatrización exitosa *per se*, los macrófagos juegan un papel crucial. La disminución de macrófagos retrasa el cierre de las heridas por reducción de la formación de tejido de granulación, angiogénesis y síntesis de colágeno.<sup>64,65</sup> Lucas y colaboradores<sup>65</sup> demostraron que la disminución de macrófagos durante la fase inflamatoria redujo la reepitelización de la herida y la angiogénesis.

En la vejez hay mayor activación de los macrófagos M1 en comparación con los M2, lo que podría explicar el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) -1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral.<sup>66</sup>





**Figura 4.**

### **Fase de proliferación**

Fuente: autoría propia.

## **Proliferación**

La fase proliferativa que se caracteriza por la sustitución de la matriz de fibrina provisional por tejido de granulación comienza dentro de las 72 h posteriores a la lesión y dura aproximadamente 14 días. Los queratinocitos y las células madre epidérmicas que residen en el bulbo del folículo piloso y la capa basal de la epidermis inician la reepitelización de la herida.<sup>67</sup> Los fibroblastos proliferan en respuesta a factores de crecimiento, tales como TGF- $\beta$ , PDGF y factor de crecimiento de fibroblastos y sintetizan componentes de ECM, como colágeno tipo III y tipo I, glicosaminoglicanos y proteoglicanos. Al mismo tiempo, la angiogénesis es inducida por hipoxia; los vasos sanguíneos recién formados invaden la neo-matriz y forman una densa red de capilares para suministrar oxígeno y nutrientes a las células del lecho de la herida. Una vez que se forma el tejido de granulación, algunos fibroblastos se diferencian en miofibroblastos que expresan  $\alpha$ -actina del músculo liso, contraen de la herida y remodelan la ECM en la última fase de la cicatrización (Figura 4).<sup>5,6</sup>

Todas las células involucradas en la fase proliferativa muestran cambios relacionados con la edad; menor capacidad proliferativa y de migración, reducción de la respuesta a los factores de crecimiento y disminución de la secreción de citocinas. Lo anterior en conjunto retrasa el cierre de la herida al disminuir la angiogénesis y el depósito de ECM.<sup>59</sup>

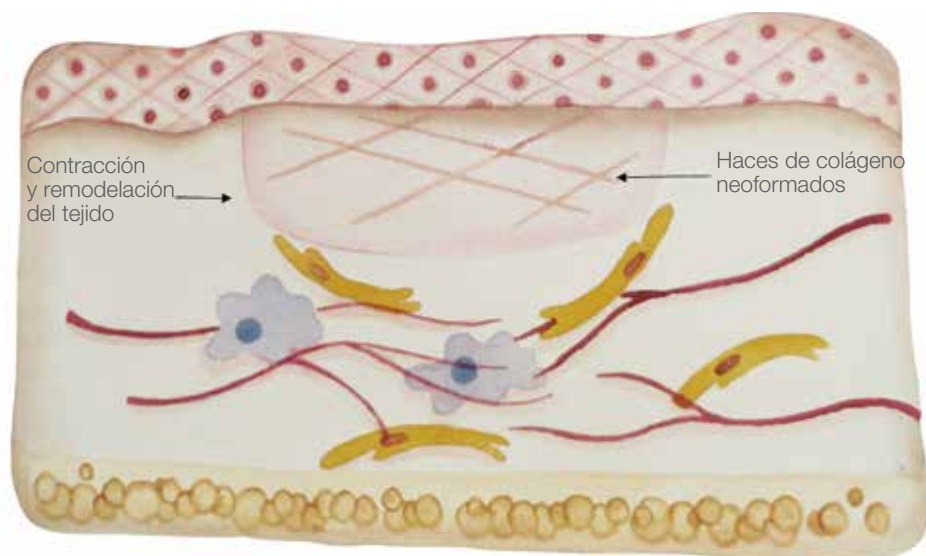
Algunas de estas alteraciones en el envejecimiento pueden atribuirse a una respuesta disminuida a la hipoxia. Debido a la disrupción vascular que ocurre con en la herida, el microambiente inicial es hipóxico. En individuos jóvenes, la hipoxia temporal estimula la cicatrización de heridas al inducir la producción de citocinas y factores de crecimiento que promueven la reepitelización y angiogénesis. En las personas de edad avanzada, sin embargo, la respuesta a la hipoxia parece estar alterada.<sup>68,69</sup> Xia y colaboradores<sup>70</sup> demostraron que la actividad migratoria de los queratinocitos de donantes ancianos se redujo significativamente en condiciones de hipoxia, mientras que se incrementó en los donantes jóvenes. Algunas de estas alteraciones en el envejecimiento pueden atribuirse a una respuesta disminuida a la hipoxia en los ancianos mientras que se incrementó en los jóvenes. Asimismo, los fibroblastos tienen menor capacidad de respuesta a la hipoxia que se asocia con una actividad migratoria deprimida y un retraso en el depósito de componentes de la ECM.<sup>71</sup>

La hipoxia es un potente inductor de la angiogénesis, por lo que no es de sorprender que esta menor respuesta celular a la hipoxia que ocurre en la vejez también provoca retraso en la angiogénesis de la herida.<sup>68</sup> Se ha observado que los ratones seniles muestran niveles reducidos de VEGF como consecuencia de una señalización deprimida de HIF-1 $\alpha$ .<sup>69</sup> En otro estudio reciente, se demostró que la capacidad de señalización de HIF-1 $\alpha$  disminuye con el envejecimiento alterando la movilización de las células angiogénicas derivadas de la médula ósea.<sup>72</sup>

## Remodelación

Alrededor del día 8, el proceso de cicatrización de la herida entra en la fase final de remodelación que puede persistir durante 1 año o más y que es fundamental para restaurar totalmente la funcionalidad del tejido. Durante esta etapa, los componentes de la ECM producidos por los fibroblastos se degradan constantemente por las MMP y se sintetizan de nuevo para aproximarse a la arquitectura del tejido sano (**Figura 5**). La proporción de colágeno tipo III disminuye con el tiempo y es reemplazada por colágeno tipo I que es más resistente. Con la formación de haces de colágeno más grandes y con mayores reticulaciones intermoleculares, la resistencia a la tracción aumenta, pero no llega a más del 80 % en comparación con la piel sana. En esta fase, la densidad microvascular también vuelve a la normalidad mediante la regresión de los capilares recién formados.<sup>67,73-75</sup>

A diferencia de las otras tres fases del proceso de cicatrización se dispone de pocos datos sobre las alteraciones relacionadas con la edad en la

**Figura 5.****Fase de remodelación**

Fuente: autoría propia.

fase de remodelación. El estudio de Ashcroft y colaboradores<sup>59</sup> muestra que hay una regulación positiva de la MMP-2 y la MMP-9 en heridas de ancianos hasta 84 días después de que ocurrió la lesión, y una regulación negativa del inhibidor tisular de metaloproteinasa de matriz. Este desequilibrio entre las MMP y sus inhibidores naturales da como resultado una actividad proteolítica elevada y, en consecuencia, un déficit en la reposición de colágeno. Además, el TGF- $\beta$ 1, que se sabe que aumenta la reposición de colágeno al estimular su síntesis y disminuir su degradación, se reduce significativamente en los ancianos.

Por otro lado, las heridas en la etapa de remodelación de ratones seniles mostraron un retraso en la remodelación del colágeno dando como resultado fibras menos organizadas en comparación con los ratones jóvenes.<sup>76</sup> No obstante, un estudio reciente que analizó las cicatrices de voluntarios sanos entre el primer y doceavo mes después de la lesión mostró un tiempo de maduración más corto y una mejor calidad de la cicatriz en los ancianos en comparación con los jóvenes.<sup>77</sup> Lo anterior parece indicar que, aunque el envejecimiento afecta negativamente la velocidad de cicatrización de las heridas durante las primeras fases, puede acelerar la maduración y mejorar la calidad de la cicatriz si se tiene un cuidado adecuado de la herida. Sin embargo, si la cicatrización de la herida ocurre en condiciones subóptimas, la inmunosenescencia junto con la reepitelización retardada y la disminución en la síntesis de colágeno pueden hacer que la herida sea más susceptible a volverse crónica.<sup>74,76,77</sup>

# Prevención de heridas y cuidados en el envejecimiento

El estilo de vida juega un papel importante en la aparición y progresión de los signos de envejecimiento cutáneo. Es fundamental evitar la exposición solar prolongada sin protección, mantenerse alejado de ambientes contaminados y llevar un estilo de vida saludable. Se recomienda seguir una rutina de cuidado de la piel para mantenerla en óptimas condiciones y con la función de barrera intacta para que sea menos vulnerable a desarrollar heridas. La limpieza de la piel en los ancianos se debe hacer con agentes suaves, agua templada y sin tallar con esponja ni estropajo. Posterior al baño es importante aplicar un buen emoliente para mantenerla hidratada.<sup>30,78,79</sup>

Para acciones más específicas que están destinadas a enlentecer, ocultar o reparar los signos del envejecimiento se pueden emplear productos específicos. El uso de filtros solares químicos y minerales evita que la radiación UVA y UVB penetre y provoque efectos nocivos en la piel.<sup>80</sup>

Para combatir los efectos de la contaminación se puede hacer uso de los antioxidantes, que son compuestos que brindan protección contra los daños inducidos por los radicales libres y los ataques de compuestos electrofílicos. Algunos antioxidantes utilizados en los cosmecéuticos son moléculas químicas (vitamina C, vitamina E, glutatión, coenzima Q10) o moléculas de origen vegetal como carotenoides, flavonoides (flavonas, flavanonas, antocianinas, catequinas), estilbenoides (resveratrol, imbricatín) y polifenoles (ácido elágico, ácido gálico, ácido clorogénico, taninos). Los extractos de plantas (té, orquídeas, escutelaria, regaliz, *ruscus*) también combaten la microinflamación cutánea que promueve el envejecimiento o incluso la senescencia de los fibroblastos.<sup>81,82</sup> Se han utilizado otros tipos de moléculas como retinol, palmitato de retinilo, paeoniflorina, oligosacáridos, fucosídanos hidrolizados, ectoína, ginseng

nósidos, ergotioneína, saponinas triterpenoides y sapogenoles para diversos efectos antienvjecimiento.

Otra sustancia con múltiples beneficios para el organismo son los prebióticos, que son fibras vegetales que promueven el crecimiento de la flora intestinal. Recientemente ha habido un auge en el mercado de productos que contienen probióticos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Vitreoscilla*, *Aquaphilus dolomiae*) que ayudan a fortalecer el equilibrio de la microbiota cutánea y mejoran la función de barrera de la piel. Se sabe que la microbiota mantiene una relación estrecha con las células de la piel y ayuda a liberar señales beneficiosas para su regeneración.<sup>83,84</sup>

Para acelerar la renovación de los queratinocitos y mantener una piel tersa se puede hacer uso de los alfa o beta hidroxiácidos, ya sean naturales o injertados con ácidos grasos de cadena larga o ácidos de frutas (ácido málico, cítrico).<sup>85,86</sup>

Como se mencionó anteriormente, es de suma importancia mantener la piel hidratada para preservar su función de barrera y hacerla menos vulnerable a las heridas. Para ello se pueden usar emolientes que contengan aceites ricos en ácidos grasos poliinsaturados, tocotrienoles y ceramidas o sus precursores. Otro ingrediente clave es el ácido hialurónico ya que, gracias a su gran capacidad para absorber y retener moléculas de agua, ayuda a mantener la piel hidratada y aumenta su capacidad de regeneración. Además, esta sustancia mejora la cicatrización de heridas al contribuir a la formación del tejido de reparación.<sup>87</sup> Actualmente se dispone de algunos apósitos en el mercado que contienen ácido hialurónico y son útiles para la reparación de heridas por segunda intención o de úlceras crónicas.<sup>88,89</sup>

La suplementación dietética con aminoácidos esenciales también podría servir como una estrategia para acelerar la cicatrización de heridas y, por lo tanto, puede ser un enfoque terapéutico simple pero fundamental.<sup>90</sup>

El uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento para acelerar la cicatrización en heridas crónicas parece prometedor. Los resultados de los experimentos que utilizan estos factores han sido favorables en modelos animales; sin embargo, los resultados no han sido tan exitosos en ensayos con humanos. La experiencia clínica general con factores de crecimiento y otros mediadores para acelerar la cicatrización de heridas ha sido desalentadora. Esto no es de sorprender, considerando que la reparación de heridas es el resultado de un conjunto de interacciones complejas entre citocinas, factores de señalización y células. Entre estos factores, solo el factor de crecimiento recombinante derivado de las plaquetas ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de las úlceras diabéticas; sin embargo, existe cierta preocupación por la asociación con malignidad.<sup>91-94</sup>

Finalmente, se ha demostrado de forma reciente que el resveratrol y la metformina ayudan a retrasar el envejecimiento y alivian los cambios patológicos relacionados con la edad en algunos modelos experimentales. Se ha observado que estas sustancias aplicadas de manera local mejoran la vascularización del lecho de la herida por la estimulación de la ruta de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) y restauran la viabilidad celular en los lechos de las heridas.<sup>95</sup> Como enfoque terapéutico se podría considerar el tratamiento local con metformina y resveratrol para prevenir la supresión de AMPK relacionada con la edad y la inhibición del angiogénesis en el lecho de la herida. Estas observaciones abren un nuevo panorama y líneas de investigación que incluyen el uso de fármacos con efectos directos o indirectos en el proceso de cicatrización como parte del tratamiento para heridas crónicas o de difícil manejo.

# Conclusiones

Los trastornos crónicos de la cicatrización de heridas son un problema común en los adultos mayores. Estos se asocian principalmente a enfermedades crónicas como: diabetes, enfermedad arterial periférica e insuficiencia venosa crónica que son frecuentes en la vejez, pero la edad avanzada por sí misma también es un factor de riesgo independiente para el retraso en la cicatrización de heridas.

Los mecanismos subyacentes que conducen a la persistencia de heridas crónicas son múltiples y complejos, por lo que debemos hacer énfasis en realizar medidas que promuevan un envejecimiento saludable y disminuir aquellos factores que aumenten el riesgo de formación de heridas.

### Referencias

1. Gutiérrez-Robledo LM, Ávila-Fematt FM, Montaña-Álvarez M. La geriatría en México. *Residente*. 2010;5:43-48.
2. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2145-2154.
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Censo de Población y Vivienda 2020. Consultado el 20 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/datos/>
4. López-Hernández D, Orozco-Campos N, Chiang Y, Sam ILRP, Blanco-Cornejo M. Need for public health policies in the elderly population: indicators of aging in a Social Security Institute in Mexico. *Gac Med Mex*. 2019;155:S1-S5.
5. Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. *Subcell Biochem*. 2019;91:249-280.
6. Pittman J. Effect of aging on wound healing: current concepts. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2007;34:412-415.
7. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25:92-98.
8. Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19:229-234.
9. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Functional and physiological characteristics of the aging skin. *Aging Clin Exp Res*. 2008;20:195-200.
10. McCullough JL, Kelly KM. Prevention and treatment of skin aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1067:323-331.
11. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*. 2002;12:390-399.
12. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol*. 2012;30:257-262.
13. Holt DR, Kirk SJ, Regan MC, Hurson M, Lindblad WJ, Barbul A. Effect of age on wound healing in healthy human beings. *Surgery*. 1992;112:293-297.
14. Clayton K, Vallejo AF, Davies J et al. Langerhans cells-programmed by the epidermis. *Front Immunol*. 2017;8:1676.
15. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1811.
16. Katoh N, Tennstedt D, Abellan van Kan G, Saint Aroman M, Loir A, Bacqueville D, et al. Gerontodermatology: the fragility of the epidermis in older adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32 Suppl 4:1-20.
17. Lee SH, Jeong SK, Sung SK. An update of the defensive barrier function of skin. *Yonsei Med J*. 2006;47:293-306.
18. Segre JA. Epidermal barrier function and recovery in skin disorders. *Clin Invest*. 2006;116:1150-1158.
19. Choi EH. Aging of the skin barrier. *Clin Dermatol*. 2019;37:336-345.
20. Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. *Skin Res Technol*. 2006;12:145-154.
21. Langton AK, Halai P, Griffiths CEM, Sherratt MJ, Watson REB. The impact of intrinsic ageing on the protein composition of the dermal-epidermal junction. *Mech Ageing Dev*. 2016;156:14-16.
22. Zhang X, Sarkar K, Rey S, Sebastian R, Andrikopoulou E, Marti GP, et al. Aging impairs the mobilization and homing of bone marrow-derived angiogenic cells to burn wounds. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89:985-995.



23. Haydont V, Bernard BA, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev.* 2019;177:150-156.
24. Lugo LM, Lei P, Andreadis ST. Vascularization of the dermal support enhances wound re-epithelialization by in situ delivery of epidermal keratinocytes. *Tissue Eng.* 2011;17:665-675.
25. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metab.* 2018;27:68-83.
26. Montanari T, Pošćić N, Colitti M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. *Obes Rev.* 2017;18:495-513.
27. Wollina U, Wetzker R, Abdel-Naser MB, Kruglikov IL. Role of adipose tissue in facial aging. *Clin Interv Aging.* 2017;12:2069-2076.
28. De Carvalho FG, Justice JN, Freitas EC, Kershaw EE, Sparks LM. Adipose Tissue Quality in Aging: How Structural and Functional Aspects of Adipose Tissue Impact Skeletal Muscle Quality. *Nutrients.* 2019;11:2553.
29. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: histology and physiology of wound healing. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011;19:441-453.
30. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol.* 2006;15:83-94.
31. Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas.* 2017;103:60-64.
32. Falcone D, Richters RJH, Uzunbajakava NE, Van Erp PE, Van De Kerkhof PC. Sensitive skin and the influence of female hormone fluctuations: results from a cross-sectional digital survey in the Dutch population. *Eur J Dermatol.* 2017;27:42-48.
33. Hardman MJ, Ashcroft GS. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome Biol.* 2008;9:R80.
34. Fournet M, Bonté F, Desmoulière A. Glycation damage: a possible hub for major pathophysiological disorders and aging. *Aging Dis.* 2018;9:880-900.
35. Birch-Machin MA, Bowman A. Oxidative stress and ageing. *Br J Dermatol.* 2016;175(Suppl 2):26-29.
36. Hunt ND, Li GD, Zhu M, Miller M, Levette A, Chachich ME, et al. Effect of calorie restriction and refeeding on skin wound healing in the rat. *Age (Dordr).* 2012;34:1453-1458.
37. Gouin JP, Hantsoo L, Kiecolt-Glaser JK. Immune dysregulation and chronic stress among older adults: a review. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15:251-259.
38. Mathus-Vliegen EM. Old age, malnutrition and pressure sores: an ill-fated alliance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:355-360.
39. Muto J. Accumulation of elafin in actinic elastosis of sun-damaged skin: elafin binds to elastin and prevents elastolytic degradation. *J Invest Dermatol.* 2007;127:1358-1366.
40. Schalkwijk J. Cross-linking of elafin/SKALP to elastic fibers in photodamaged skin: too much of a good thing? *J Invest Dermatol.* 2007;127:1286-1287.
41. Nakashima Y, Ohta S, Wolf A. Blue light-induced oxidative stress in live skin. *Free Radic Biol Med.* 2017;108:300-310.
42. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2719-2726.
43. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci.* 2017;85:152-161.
44. Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: a review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83:415-423.

45. Dezest M, Le Behec M, Chavatte L, Desauziers V, Chaput B, Grolleau, JL, et al. Oxidative damage and impairment of protein quality control system in keratinocytes exposed to a volatile organic compounds cocktail. *Sci Rep*. 2017;7:10707.
46. Elliott HR, Tillin T, McArdle WL, Ho K, Duggirala A, Frayling TM, et al. Differences in smoking associated DNA methylation patterns in South Asians and Europeans. *Clin Epigenetics*. 2014;6:4.
47. Jamal BT, Bokhari A, Aljahdali B. The effect of smoking in facial aging among females in Saudi Arabia. *Clin Res Dermatol Open Access*. 2017;4:1-4.
48. Heng YK, Lim YL. Cutaneous adverse drug reactions in the elderly. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:300-307.
49. Young JWS, Shear NH. Cutaneous Drug Reactions in the Elderly. *Drugs Aging*. 2017;34:655-672.
50. Wagner AE, Huck G, Stiehl DP, Jelkmann W, Hellwig-Bürgel T: Dexamethasone impairs hypoxia-inducible factor-1 function. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;372:336-340.
51. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17:917.
52. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018;31:43-48.
53. Megallaa MH, Ismail AA, Zeitoun MH, Khalifa MS. Association of diabetic foot ulcers with chronic vascular diabetic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:1287-1292.
54. Raffetto JD. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. *Surg Clin North Am*. 2018;98:337-347.
55. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *J Clin Med*. 2020;10:29.
56. Rayala BZ. Skin Ulcers: Prevention and Diagnosis of Pressure, Venous Leg, and Arterial Ulcers. *FP Essent*. 2020;499:11-18.
57. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg*. 2004;28:321-326.
58. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev*. 2019;99:665-706.
59. Ashcroft GS, Mills SJ, Ashworth JJ: Ageing and wound healing. *Biogerontology*. 2002;3:337-345.
60. Bonifant H, Holloway S. A review of the effects of ageing on skin integrity and wound healing. *Br J Community Nurs*. 2019;24:S28-S33.
61. Thomas DR, Burkemper NM. Aging skin and wound healing. *Clin Geriatr Med*. 2013;29:11-20.
62. Eming SA, Krieg T, Davidson JM: Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007;127:514-525.
63. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW: Aging alters the inflammatory and endothelial cell adhesion molecule profiles during human cutaneous wound healing. *Lab Invest*. 1998;78:47-58.
64. Mirza R, DiPietro LA, Koh TJ: Selective and specific macrophage ablation is detrimental to wound healing in mice. *Am J Pathol*. 2009;175:2454-2462.
65. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, Roes J, Krieg T, Müller W, Roers A, Eming SA: Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *J Immunol*. 2010;184:3964-3977.
66. Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA: Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1027-1035.
67. Shaw TJ, Martin P: Wound repair at a glance. *J Cell Sci*. 2009;122:3209-3213.
68. Loh SA, Chang EI, Galvez MG, Thangarajah H, El-ftesi S, Vial IN, et al. SDF-1 alpha expression during wound healing in the aged is HIF dependent. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123:655-75S.

69. Swift ME, Kleinman HK, DiPietro LA: Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice. *Lab Invest.* 1999;79:1479-1487.
70. Xia YP, Zhao Y, Tyrone JW, Chen A, Mustoe TA: Differential activation of migration by hypoxia in keratinocytes isolated from donors of increasing age: implication for chronic wounds in the elderly. *J Invest Dermatol.* 2001;116:50-56.
71. Mogford JE, Tawil N, Chen A, Gies D, Xia Y, Mustoe TA: Effect of age and hypoxia on TGFbeta1 receptor expression and signal transduction in human dermal fibroblasts: impact on cell migration. *J Cell Physiol.* 2002;190:259-265.
72. Chang EI, Loh SA, Ceradini DJ, Chang EI, Lin SE, Bastidas N, et al. Age decreases endothelial progenitor cell recruitment through decreases in hypoxia-inducible factor 1alpha stabilization during ischemia. *Circulation* 2007;116:2818-2829.
73. Woodley DT. Distinct Fibroblasts in the Papillary and Reticular Dermis: Implications for Wound Healing. *Dermatol Clin.* 2017;35:95-100.
74. Sgonc R, Gruber J. Age-related aspects of cutaneous wound healing: a mini-review. *Gerontology.* 2013;59:159-164.
75. Ding X, Kakanj P, Leptin M, Eming SA. Regulation of the Wound Healing Response during Aging. *J Invest Dermatol.* 2021;141:1063-1070.
76. Reed MJ, Karres N, Eyman D, Vernon RB, Edelberg JM: Age-related differences in repair of dermal wounds and myocardial infarcts attenuate during the later stages of healing. *In Vivo.* 2006;20:801-806.
77. Bond JS, Duncan JA, Sattar A, Boanas A, Mason T, O'Kane S, et al. Maturation of the human scar: an observational study. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:1650-1658.
78. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:308-319.
79. Herman J, Rost-Roszkowska M, Skotnicka-Graca U. Skin care during the menopause period: non-invasive procedures for beauty studies. *Postepy Dermatol Alergol.* 2012;30:388-395.
80. Flament F, Gautier B, Benize AM et al. Seasonally-induced alterations of some facial signs in Caucasian women and their changes induced by a daily application of a photo-protective product. *Int J Cosmet Sci.* 2017;39:664-675.
81. Genovese L, Corbo A, Sibilla S. An Insight into the Changes in Skin Texture and Properties following Dietary Intervention with a Nutricosmeceutical Containing a Blend of Collagen Bioactive Peptides and Antioxidants. *Skin Pharmacol Physiol.* 2017;30:146-158.
82. Bonté F, Simmler C, Lobstein A, Pellicier F, Cauchard JH. Action of an extract of *Vanda coerulea* on the senescence of skin fibroblasts. *Ann Pharm Fr.* 2011;69:177-181.
83. Guéniche A, Philippe D, Batien P, Blum S, Buyukpamukcu E, Castiel-Higounenc I. Probiotics for photoprotection. *Dermato-Endocrinology.* 2009;1:275-279.
84. Guéniche A, Benyacoub J, Philippe D, Bastien P, Kusy N, Breton L, et al. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery in vitro. *Eur J Dermatol.* 2010;20:731-737.
85. Sunder S. Relevant Topical Skin Care Products for Prevention and Treatment of Aging Skin. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019;27:413-418.
86. McCook JP. Topical Products for the Aging Face. *Clin Plast Surg.* 2016;43:597-604.
87. Damodarasamy M, Johnson RS, Bentov I, MacCoss MJ, Vernon RB, Reed MJ. Hyaluronan enhances wound repair and increases collagen III in aged dermal wounds. *Wound Repair Regen.* 2014;22:521-526.
88. Neuman MG, Nanau RM, Oruña-Sánchez L, Coto G. Hyaluronic acid and wound healing. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18:53-60.

## 11. Cicatrización en el envejecimiento

89. Price RD, Myers S, Leigh IM, Navsaria HA. The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:393-402.
90. Corsetti G, Romano C, Pasini E, Marzetti E, Calvani R, Picca A, et al. Diet enrichment with a specific essential free amino acid mixture improves healing of undressed wounds in aged rats. *Exp Gerontol.* 2017;96:138-145.
91. Zhao XH, Gu HF, Xu ZR, Zhang Q, Lv XY, Zheng XJ, et al. Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: Systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2014;63:1304-1313.
92. Langer V, Rajagopalan S. Evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor as an agent for wound bed preparation in traumatic wounds. *Indian J Plast Surg.* 2012;45:203-208.
93. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008;22:1276-1312.
94. Solchaga LA, Hee CK, Roach S, Snel LB. Safety of recombinant human platelet-derived growth factor-BB in Augment(®) Bone Graft. *J Tissue Eng.* 2012;3:2041731412442668.
95. Vaiserman AM, Lushchak OV, Koliada AK. Anti-aging pharmacology: promises and pitfalls. *Ageing Res Rev.* 2016;31:9-35.

# Evaluación

1. **¿Qué ocurre con la tasa de reepitelización epidérmica en el envejecimiento?**
  - a) Disminuye
  - b) Aumenta
  - c) Permanece igual
  - d) Se desconoce
2. **¿Qué cambios ocurren en la unión dermoepidérmica en la vejez?**
  - a) No suceden cambios
  - b) Hay un aumento de las crestas epidérmicas y papilas dérmicas
  - c) Sufre un aplanamiento
  - d) Hay una infiltración linfocítica
3. **Los siguientes son cambios que ocurren en la dermis en la vejez, EXCEPTO:**
  - a) Disminución de los vasos sanguíneos
  - b) Aumento de la fuerza tensil de las fibras de colágeno
  - c) Mayor degradación de los componentes de la matriz extracelular
  - d) Disminución de la capacidad proliferativa de los fibroblastos
4. **¿Qué efecto tienen los estrógenos en la cicatrización de heridas?**
  - a) No juegan ningún papel importante
  - b) Entorpecen la fase de remodelación de la cicatriz
  - c) Atenúan la inflamación y promueven la síntesis de ECMCORRECTA
  - d) Aumentan la degradación de colágeno y elastina
5. **Las siguientes son las comorbilidades mayormente asociadas al desarrollo de heridas crónicas en los ancianos, EXCEPTO:**
  - a) Osteoporosis
  - b) Insuficiencia venosa
  - c) Enfermedad arterial periférica
  - d) Diabetes mellitus

- 6. ¿Qué cambios suceden en la fase de hemostasia en el envejecimiento?**
- a) Disminución de la agregación y desgranulación de plaquetas
  - b) Mayor adherencia de las plaquetas al endotelio lesionado
  - c) Aumento del tiempo de sangrado en la herida
  - d) Disminución de la liberación de factores de crecimiento
- 7. Los siguientes son cambios que suceden en la fase de inflamación en la vejez, EXCEPTO:**
- a) Afluencia retardada de los monocitos en la herida
  - b) Reducción de la producción de tejido de granulación
  - c) Disminución de la respuesta de los neutrófilos
  - d) Mayor activación de los macrófagos M2
- 8. ¿Qué efectos tiene la hipoxia en la fase de proliferación y cómo se modifica en el envejecimiento?**
- a) Los macrófagos proliferan en respuesta a la hipoxia y no hay cambios en la vejez
  - b) La hipoxia no juega un papel importante en la fase de proliferación
  - c) Los fibroblastos de los ancianos muestran una mayor respuesta a la hipoxia
  - d) La hipoxia promueve la angiogénesis pero en la vejez disminuye
- 9. ¿Qué cambios ocurren en la vejez en la fase de remodelación?**
- a) Maduración acelerada de la cicatriz
  - b) Aumento en la reposición de colágeno
  - c) Disminución de la degradación de colágeno
  - d) Maduración retardada de la cicatriz
- 10. ¿Qué factor de crecimiento ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de úlceras diabéticas?**
- a) Factor de crecimiento epidérmico
  - b) Factor de crecimiento recombinante derivado de las plaquetas
  - c) Factor de crecimiento de células endoteliales vasculares
  - d) Factor de crecimiento transformante  $\beta$



**CELL PHARMA**

