


Fotoenvejecimiento cutáneo y su relación con el cáncer de piel: revisión sistemática

Cutaneous photoaging and its association with skin cancer: a systematic review

Cristhian Hernán Delgado-Villacis¹, Víctor Daniel Calvo-Betancur² ,
Mónica M. Escobar-Franco³

Resumen. Introducción. Un factor fundamental en el envejecimiento de la piel es la exposición acumulativa a la luz solar. Al avanzar el proceso de fotoenvejecimiento, el colágeno y las fibras elásticas experimentan mayores daños, generando patologías asociadas a cáncer. Se plantea como objetivo de esta revisión, analizar la evidencia que existe en relación a las diferentes situaciones del fotoenvejecimiento cutáneo y su asociación con el cáncer de piel. **Metodología.** Se elaboró una revisión sistemática, exploratoria, a través de una búsqueda bibliográfica en gestores de bases de datos en salud. Se seleccionaron 18 artículos completos entre los años 2019 y 2020. **Resultados.** Se agruparon los hallazgos de los artículos en dos matrices de información, la primera que indica los temas principales del fotoenvejecimiento y la relación con los factores asociados a cáncer de piel, y una segunda matriz que presenta la interrelación de la asociación con la conclusión más relevante del artículo. **Conclusiones.** El fotoenvejecimiento es un problema que crece día a día impactando en la vida del ser humano, creando repercusiones a nivel físico y mental que afectan la calidad de vida. Es necesario crear conciencia acerca de los mecanismos de fotoprotección, como el uso de bloqueadores solares, antioxidantes, evitar la luz solar y uso de lentes solares, entre otros; y, en los casos que ya exista algún daño por fotoenvejecimiento, elegir la mejor alternativa e individualizar cada paciente según su tipo de piel y enfermedades asociadas con la edad, para un mejor enfoque de tratamiento, y así impactar de manera positiva en el crecimiento exponencial que existe hoy en día en diversos tipos de cáncer de piel y lesiones precancerosas.

¹ Médico General, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

² Gerente de Sistemas de Información en Salud, Especialista en Estadística Aplicada, MSc en Epidemiología. Docente e Investigador, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia. E-mail: victor.calvo@uniremington.edu.co.

³ Médica, Especialista en Dermatología. Profesora, Universidad de Antioquia, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (AsoColDerma). Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2022;26:335-351. <https://doi.org/10.36384/01232576.603>.

Recibido el 8 de abril de 2022; aceptado el 17 de junio de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022[®].

Palabras clave: fotoenvejecimiento de la piel, neoplasias cutáneas, cáncer cutáneo, melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas.

Abstract. Introduction. A fundamental factor in skin aging is cumulative exposure to sunlight. As the photoaging process progresses, collagen and elastic fibers experience greater damage, generating pathologies associated with cancer. The aim of this review is to analyze the evidence that exists in relation to the different situations of cutaneous photoaging and its association with skin cancer. **Methodology.** A systematic, exploratory review was prepared through a bibliographic search in database managers in health. A total of 18 articles were selected between the years 2019 and 2020. **Results.** The articles information were grouped into two matrix, the first one that indicates the main themes of photoaging and the relationship with the factors associated with skin cancer, and a second matrix that presents the interrelationship of these factors with the most relevant conclusion of the study. **Conclusions.** Photoaging is a problem that grows day by day impacting on human life, creating repercussions on a physical and mental level affecting the quality of life. It is necessary to raise awareness about photoprotection mechanisms such as the use of sunscreen, antioxidants, avoid sunlight, use of solar lenses, among others; and in cases where there is already some damage caused by photoaging, choose the best alternative and individualize each patient according to their skin type and diseases associated with age, for a better treatment approach, and thus positively impact the exponential growth that exists today in various types of skin cancer and precancerous lesions.

Keywords: photoaging, skin aging, skin neoplasms, cutaneous, cancer, melanoma, basal cell.

Introducción

Desde hace muchos años las civilizaciones antiguas buscaban refugio y vestían con elementos protectores para evitar los efectos perjudiciales que el sol provocaba en su piel; más adelante alrededor del siglo XVIII, se generó el concepto de que la exposición solar excesiva era un factor que favorecía el envejecimiento y producía enfermedad, y este nos ha seguido hasta la actualidad, en donde, gracias a los avances tecnológicos, entendemos que el fotoenvejecimiento produce daño en las fibras elásticas y el colágeno, además de alterar el ADN de las células afectadas, favoreciendo patologías asociadas a cáncer.

Se ha reconocido que una de las principales causas de envejecimiento y cáncer de piel es la exposición continua a la radiación solar, pero para poder comprender cómo se desarrolla el fotoenvejecimiento, es importante entender que la piel, principal barrera protectora frente a los rayos UV, está compuesta por tres capas: epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo. La capa más externa, la epidermis, está formada por tres tipos de células básicas: queratinocitos, los cuales producen queratina formando el estrato córneo; los melanocitos, que son los encargados de dar la coloración de la piel por medio de los melanosomas; y, por último, las células de Langerhans, encargadas de la respuesta inmune.

La dermis es la capa intermedia de la piel, su componente principal es el colágeno tipo I, una proteína estructural de todo el cuerpo, sintetizada en mayor medida por los fibroblastos, que, a diferencia de la epidermis, posee vascularización e inervación. Debajo de la dermis se encuentra la última capa llamada panículo adiposo o tejido subcutáneo, que se encarga de proporcionar flotabilidad, funcionando como un depósito de energía y órgano endocrino [1].

El ser humano está expuesto diariamente a los efectos de la luz ultravioleta (UV) que es emitida por el sol, los cuales se subdividen en UVC, UVB y UVA. El 5 % de la radiación del sol que llega a la superficie terrestre son UVB y el 95 % restante UVA, en tanto que los rayos UVC quedan en la atmósfera gracias a la capa de ozono. La luz UVB es la responsable de la mayor parte de los daños biológicos celulares ocasionados por la luz solar, ya que es absorbida por moléculas como el ADN, proteínas y lípidos [2,3].

Un factor fundamental en el envejecimiento de la piel es la exposición acumulativa a la luz solar; al avanzar el proceso de fotoenvejecimiento, el colágeno y las fibras elásticas experimentan mayores daños. Cabe señalar que la producción de colágeno se mantiene gracias a la tensión mecánica dinámica que ejercen las fibras de colágeno intactas sobre los fibroblastos; no obstante, con la edad y especialmente con los daños causados por el sol, el colágeno se va fragmentando cada vez más y produce menor distensión, como consecuencia, el cuerpo responde sintetizando metaloproteasas (enzimas asociadas a la aparición de cáncer) y menos colágeno, esto genera un círculo vicioso de pérdida gradual de colágeno y

disminución del espesor de la piel. En última instancia, debido a la considerable degradación del colágeno y las fibras elásticas, se generan cambios y lesiones en la piel, las cuales pueden evolucionar y convertirse en algunos tipos de cáncer de piel [4].

Los carcinomas de la piel aparecen en personas alrededor de todo el mundo y en todas las razas, y son el melanoma y el no melanoma, estos últimos se clasifican en carcinoma espinocelular o de células escamosas (CE) y en carcinoma basocelular (CBC). La exposición a luz UV es la causa predominante de este tipo de carcinomas, el CBC se ha asociado con episodios intensos e intermitentes de exposición UV y quemaduras solares a cualquier edad, mientras que el CE y la queratosis actínica (QA) se relacionan con la exposición UV prolongada y acumulada junto con un historial de quemaduras solares en la infancia. Se cree que la exposición al sol al principio de la vida parece tener mayor influencia en el riesgo de cáncer cutáneo a una mayor edad [5]. Por otra parte, los carcinomas tipo melanomas, actualmente, se dividen en función de su perfil genético y asociación con la luz UV, ya que los asociados con el daño solar crónico son genéticamente distintos de los que surgen en partes del cuerpo expuestas al sol de forma intermitente. El melanoma en la piel dañada por el sol es una entidad única que incluye el lentigo maligno, el lentigo maligno melanoma y el melanoma desmoplásico. Todos se asocian con una exposición extensa a rayos UV, quemaduras solares, ampollas en la infancia y una tendencia a broncearse mal, teniendo en cuenta otros factores como un tono de piel claro, ojos claros, y cabello rubio o rojizo [1,6].

Clásicamente se han descrito cuatro variantes principales de melanoma

cutáneo primario: melanoma de extensión superficial, el más común, con 60 % a 70 % en poblaciones de piel clara; el melanoma nodular, que representa el 15 % a 20 % de los melanomas y tiene un crecimiento vertical; el melanoma lentigo maligno (LMM), principalmente en pacientes de edad avanzada, en la piel de la cara dañada crónicamente por el sol; y el melanoma lentiginoso acral, que es el predominante en personas con tipos de piel más oscuras.

Una clasificación propuesta más recientemente del melanoma cutáneo, se basa en si se originó en la piel crónicamente dañada por el sol (melanoma CSD) o no (melanoma no CSD). El melanoma CSD surge predominantemente en pacientes de más de 55 años de edad, en áreas de la cabeza, el cuello y las extremidades dorsales expuestas al sol, e histológicamente muestra evidencia de elastosis solar, como el melanoma nodular y el LMM. Por otra parte, los melanomas no CSD, generalmente se originan en áreas de la piel que están expuestas al sol, pero de forma intermitente, como el tronco y las extremidades proximales de individuos más jóvenes (<55 años de edad), y en individuos con numerosos nevus que no presentan elastosis solar marcada, estos serían el melanoma de extensión superficial y los melanomas que surgen de un precursor de nevus benigno, un nevus melanocítico de unión o un nevus displásico. En general, este modelo sugiere que los melanomas no CSD son iniciados por exposición solar intensa e intermitente en pacientes cuyos melanocitos tienen un mayor potencial proliferativo, mientras que los melanomas CSD se inician principalmente por estímulo exógeno de exposición a rayos UV de forma crónica [7,8].

En todo el mundo la incidencia de cáncer de piel no melanoma varía desde las tasas más altas en Australia (1.000/100.000 personas por año para CBC), a las tasas más bajas en partes de África (<1/100.000 personas por año para CBC), en Europa las tasas de incidencia más altas de CBC y CE se han informado en el Reino Unido [9]. A diferencia de estos, el melanoma representa el 1,7 % de los diagnósticos de cáncer a nivel mundial, pero su incidencia está aumentando progresivamente en los países desarrollados, y es más común en hombres mayores blancos, con una edad promedio de diagnóstico de 65 años [10].

El aumento de las tasas de cáncer de piel en la actualidad y su fuerte asociación con el fotoenvejecimiento sigue siendo un tema de gran interés en la población. Por su parte, Estados Unidos representa uno de los mercados más grandes del mundo, y la prevención y tratamiento del daño visible en la piel como resultado de la luz UV son preocupaciones comunes [11], menos del 40 % de los estadounidenses informan practicar una protección adecuada (evitar el sol de 10 a.m. a 4 p.m. y aplicación regular de protector solar de amplio espectro con un SPF >30) [10].

Con respecto al tratamiento, este ha evolucionado en las últimas dos décadas, por ejemplo, el tratamiento fotodinámico es una opción terapéutica práctica y eficaz, especialmente para las queratosis actínicas, consideradas lesiones premalignas, y los cánceres cutáneos superficiales [12]; el uso de retinoides tópicos también tiene un buen impacto para la prevención de cáncer de piel no melanoma y el fotoenvejecimiento [13], asimismo, el uso de filtros solares, los cuales protegen contra las quemaduras del sol, la carcinogénesis, el

fotoenvejecimiento, la fotoimmunodepresión y la fotosensibilidad [14].

Por lo anteriormente expuesto, con esta revisión sistemática se busca analizar la evidencia que existe en relación a las diferentes situaciones del fotoenvejecimiento cutáneo y su asociación con el cáncer de piel.

Metodología

Se elaboró una revisión sistemática, exploratoria, de artículos que citaban el tema de fotoenvejecimiento cutáneo y la relación con cáncer de piel. Se seleccionaron artículos de revisión narrativa y crítica, y se incluyeron artículos publicados en idioma inglés o español con texto completo disponible entre los años 2019 y 2020. Se excluyeron artículos originales, cartas al editor, editoriales, presentación de casos, trabajos de grado, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

El método de búsqueda para la identificación de los artículos se realizó a través de gestores de bases de datos en salud como PubMed, Clinical Key, SciELO y MEDLINE Complete; los términos de búsqueda utilizados fueron descriptores DeCS como fotoenvejecimiento, fotoprotección, piel, cáncer, y MeSH como *photoaging*, *photoprotection*, *skin aging*, *skin*, que además se combinaron con operadores booleanos (Y, O) (**figura 1**).

Se elaboró un instrumento sistematizado que permitió recopilar la información de interés, correspondiente a los artículos seleccionados. Inicialmente, se realizó una lectura de títulos y resúmenes (*abstracts*), lo cual permitió descartar artículos que no estaban relacionados con el tema. Para los artículos de interés se llevó a cabo una

lectura completa, excluyendo aquellos que contenían solo el resumen. Al final se seleccionaron 18 artículos y se incluyeron referencias relacionadas, para un total de 32 referencias incluidas en el presente artículo.

Extracción de datos y análisis

Se siguieron siete pasos recomendados para la selección de los estudios en revisiones sistemáticas [15]: integración de resultados, inspección de títulos y resúmenes, recuperación de los textos completos, vinculación de otros informes, validación del cumplimiento, establecimiento de base de datos de correspondencia y toma de decisión. Posteriormente, se organizó cada uno de los artículos seleccionados en una tabla descriptiva que incluyó el nombre del artículo, el año de publicación, la revista científica y el país de origen; esto permitió construir una matriz de información para distribuir las diferentes temáticas que abordó cada artículo, y ponderar el peso de los resultados de los artículos para su análisis de contenido.

Análisis estadístico de los artículos

El análisis de los manuscritos se hizo por medio de una ficha descriptiva, que contenía los datos generales de identificación del artículo (título, autor, año y revista), la información metodológica y las herramientas de reflexión o conclusión que proporcionó el manuscrito. Los artículos seleccionados se presentaron en una matriz de análisis cruzado, que involucró las temáticas más representativas descritas en los resultados del artículo, donde los aspectos a analizar se presentaron en distribuciones absolutas o relativas.

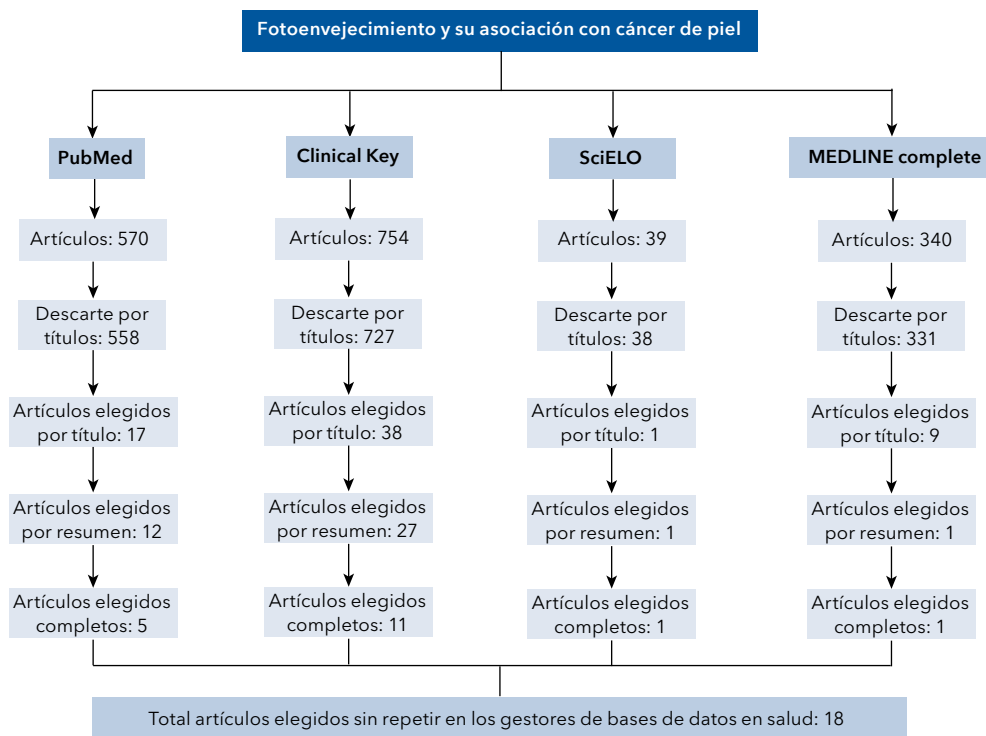


Figura 1. Flujograma de selección de artículos.

Resultados

Caracterización de aspectos generales de los artículos seleccionados

Al reunir la evidencia científica, se realizó una descripción de los aspectos generales de los artículos seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión, donde se identificaron las principales características de los temas abordados para cada artículo. Por medio de una matriz de información se identificó el título del artículo, el año de publicación, el nombre de la revista y su país de origen. En la **tabla 1** se presenta la clasificación biométrica de los artículos seleccionados para su posterior análisis.

Característica temática de los artículos

Se analizaron los componentes temáticos de los artículos, lo cual permitió abordar de manera más clara el contenido del fotoenvejecimiento. Del mismo modo se presentaron temas asociados con el cáncer de piel, donde profundizaban los factores especialmente protectores. En la **tabla 2** se pueden observar los temas del fotoenvejecimiento relacionados con cáncer de piel de mayor a menor frecuencia, y cuáles fueron las estrategias de antienviejecimiento, los enfoques de prevención y efectos de los productos.

La **tabla 3** permite profundizar en la discusión, debido a que se presenta una matriz de interacción y de cruzamiento de los resultados de asociación

Tabla 1. Descripción biométrica de los artículos

Ref.	Título del artículo	Año	Revista	País
[16]	Las plantas como fuente de compuestos fotoprotectores frente al daño en el ADN producido por la radiación ultravioleta	2019	Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Física y Naturales	Colombia
[17]	Neuroendocrine aspects of skin aging	2019	International Journal of Molecular Sciences	Suiza
[18]	Anti-aging and sunscreens: Paradigm shift in cosmetics	2019	Advanced Pharmaceutical Bulletin	India
[19]	Autophagy: Multiple mechanisms to protect skin from ultraviolet radiation-driven photoaging	2019	Oxidative Medicine and Cellular Longevity	Reino Unido
[20]	Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches	2019	International Journal of Molecular Sciences	Suiza
[21]	Liposomal vitamin D3 as an anti-aging agent for the skin	2019	Pharmaceutics	Suiza
[9]	New vision in photoprotection and photorepair	2019	Dermatologic Therapy	Alemania
[22]	Aging of the skin barrier	2019	Clinics in Dermatology	Estados Unidos
[23]	Modern sun protection	2019	Current Opinion in Pharmacology	Reino Unido
[24]	Skin aging: Revisited	2019	Clinics in Dermatology	Estados Unidos
[25]	Skin typing: Fitzpatrick grading and others	2019	Clinics in Dermatology	Estados Unidos
[26]	Skin aging: the dermal perspective	2019	Clinics in Dermatology	Estados Unidos
[27]	What's new in photoprotection: a review of new concepts and controversies	2019	Dermatologic Clinics	Estados Unidos
[28]	Aging in skin of color	2019	Clinics in Dermatology	Estados Unidos
[29]	Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects	2019	Anais Brasileiros de Dermatologia	Brasil
[30]	Premature cell senescence in human skin: Dual face in chronic acquired pigmentary disorders	2020	Ageing Research Reviews	Estados Unidos
[31]	Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging	2020	Ageing Research Reviews	Estados Unidos
[8]	Clasificación WHO de lesiones melanocíticas	2020	Piel	España

Ref: referencia.

con el cáncer de piel, por medio de factores protectores directos e indirectos del fotoenvejecimiento. Por último,

se describe la conclusión más relevante de cada artículo seleccionado en la presente revisión.

Tabla 2. Descripción de los aspectos temáticos de los artículos

Ref.	Temas principales	Temas relacionados como factores protectores o de riesgo para cáncer piel
[16]	<ul style="list-style-type: none"> La fotoprotección y su medición 	<ul style="list-style-type: none"> Las plantas como fuente de compuestos fotoprotectores
[17]	<ul style="list-style-type: none"> Envejecimiento de la piel Estructura de la piel y cambios morfológicos en la edad avanzada Cambios morfológicos en la piel envejecida prematuramente Mecanismos moleculares del envejecimiento de la piel 	<ul style="list-style-type: none"> Factores que afectan el envejecimiento de la piel Estrategias antienvjecimiento
[18]	<ul style="list-style-type: none"> Factores responsables del envejecimiento de la piel Estrés oxidativo en el envejecimiento Prevención del envejecimiento Filtros solares Aspectos de toxicidad 	<ul style="list-style-type: none"> Estrategias para combatir el envejecimiento Antienvjecimiento y protectores solares
[19]	<ul style="list-style-type: none"> Mecanismo de autofagia Fotoenvejecimiento mediado por autofagia y UV Vías de señalización inducidas por UV y modulación de la autofagia 	<ul style="list-style-type: none"> UV dirige la regulación de la autofagia y los factores transcripcionales relacionados con el envejecimiento
[20]	<ul style="list-style-type: none"> Composición de la dermis Cambios en los componentes dérmicos con el envejecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> Enfoques antienvjecimiento
[21]	<ul style="list-style-type: none"> Preparación de VD3 liposomal Optimización de la formulación de liposomas Absorción transdérmica de VD3 	<ul style="list-style-type: none"> VD3 liposomal para prevenir el fotoenvejecimiento
[9]	<ul style="list-style-type: none"> Daño cutáneo mediado por los rayos UV Fotoprotección en el siglo 21 De fotoprotección a fotorreparación 	<ul style="list-style-type: none"> Nuevas estrategias en fotoprotección Fotorreparación en régimen de cuidado diario
[22]	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en la función de la barrera de la piel con el envejecimiento Síntesis de lípidos en la epidermis y procesamiento de lípidos en piel envejecida Hidratación del estrato córneo disminuye en la piel envejecida Barrera antimicrobiana alterada en la piel envejecida 	<ul style="list-style-type: none"> Estrategias terapéuticas para el envejecimiento de la barrera cutánea
[23]	<ul style="list-style-type: none"> Clasificación de agentes fotoprotectores Antioxidantes y enzimas reparadoras de ADN 	<ul style="list-style-type: none"> Papel de la vitamina D Efectos de los productos de protección solar en el medio ambiente y la salud
[24]	<ul style="list-style-type: none"> Comprensión de los mecanismos del envejecimiento de la piel 	<ul style="list-style-type: none"> Manejo del envejecimiento de la piel
[25]	<ul style="list-style-type: none"> Color de piel y fototipos de piel Técnicas objetivas del fototipo de piel Otros sistemas de tipificación de pieles 	<ul style="list-style-type: none"> Fototipos en cáncer de piel

Continúa

[26]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cambio en la demografía ▪ Fibroblastos dérmicos ▪ Dermis juvenil ▪ Envejecimiento en epidermis y dermis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Envejecimiento de la epidermis ▪ Envejecimiento de la dermis
[27]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nuevos conceptos en fotoprotección ▪ Controversias en protectores solares 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fotoliasas en protectores solares ▪ Vitamina D y quemaduras solares ▪ Formas no tópicas de fotoprotección
[28]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Envejecimiento de la piel: patogenia y clínica molecular ▪ Fotoenvejecimiento y color de piel ▪ Prevención y tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Envejecimiento por etnia
[29]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Epidemiología ▪ Características clínicas e histológicas ▪ Clasificación ▪ Diagnóstico ▪ Tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fotoprotección ▪ Prevención
[30]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Senescencia de la piel ▪ Senescencia en diferentes poblaciones celulares de la piel ▪ Metabolismo celular en el envejecimiento de la piel y enfermedades pigmentarias crónicas ▪ Fenotipo secretor asociado a la senescencia en trastornos pigmentarios 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidencias emergentes de terapias regenerativas
[31]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Envejecimiento de la piel ▪ Biomarcadores de senescencia celular y envejecimiento de la piel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estrés oxidativo y envejecimiento de la piel ▪ Autofagia y envejecimiento de la piel
[8]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crecimiento horizontal y vertical ▪ Nomenclatura para lesiones de pronóstico incierto o de bajo riesgo ▪ Clasificación multidimensional del melanoma 	

Ref: referencia; UV: ultravioleta; VD3: vitamina D3.

Discusión

El envejecimiento es un proceso natural que conduce a la acumulación de daños y al deterioro progresivo en las funciones bioquímicas y morfológicas a nivel sistémico; la piel, como todos los demás órganos, sigue el camino del envejecimiento acompañado de una pérdida gradual de células funcionales e integridad fisiológica, influenciado por factores internos (constitutivos) y externos (ambientales) [17]. Se ha evidenciado que los tumores cutáneos malignos, incluidos el melanoma, también aumentan con la longevidad, la

cual se ha establecido como un factor de riesgo importante [26].

Fisiopatología

El daño de la piel debido a la exposición crónica a la luz solar representa hasta el 90 % del envejecimiento visible de la piel, particularmente en personas con tez clara (Fitzpatrick I y II) [25]. El rango espectral ultravioleta de la radiación solar comprende los rayos UVA de onda larga (315 nm a 400 nm), los rayos UVB de onda media (280 nm a 315 nm) y los rayos UVC de onda corta (100

Tabla 3. Matriz de cruzamiento de resultados y conclusión entre los artículos

Ref.	Resultado de asociación	Conclusiones
[16]	La eficacia fotoprotectora y las estimaciones del efecto antigenotóxico de aceites esenciales y extractos obtenidos de especies de plantas	Varias plantas en Colombia contienen compuestos con potencial uso para el desarrollo de bloqueadores solares multifuncionales
[17]	El envejecimiento de la piel y su reversión en la presentación fenotípica mediante el uso tópico de factores seleccionados con actividades neurohormonales locales dirigidas a receptores o enzimas específicos	Factores como la melatonina y sus metabolitos, los secoesteroides no calcémicos y los derivados del lumisterol, se usan debido a su baja toxicidad y sus deseables efectos fenotípicos locales
[18]	Productos antienvjecimiento y protectores solares, y el desarrollo de los mismos para garantizar que los productos de protección solar sean más efectivos y disminuyan el riesgo de efectos adversos	Los compuestos sintéticos están siendo reemplazados gradualmente por compuestos naturales como la nueva fuente de agentes protectores, debido a su mayor eficacia y seguridad
[19]	El proceso celular de autofagia y su efecto sobre el fotoenvejecimiento de la piel causado por la luz solar ultravioleta	La autofagia puede considerarse una nueva vía para retrasar el fotodaño y otros trastornos oxidativos inducidos por los rayos UV como el cáncer de piel
[20]	Los cambios en componentes dérmicos y su relación con los procesos de envejecimiento intrínseco y extrínseco	Enfoques terapéuticos antienvjecimiento como los tópicos, procedimientos basados en energía y los rellenos dérmicos, pueden restaurar las características moleculares del envejecimiento dérmico
[21]	El uso de liposomas como transportadores para administrar vitamina D3 y su eficacia para mejorar la estabilidad y el efecto del tratamiento de la vitamina D3	Los liposomas con vitamina D3 podrían mejorar significativamente la apariencia de la piel y reparar el daño en la histología del fotoenvejecimiento si se usan como agente protector contra el fotoenvejecimiento en el campo del cuidado de la piel
[9]	El uso de estrategias de fotoprotección más fotoreparación y su gran impacto en personas con un alto nivel de exposición solar y en aquellas con mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel	El tratamiento combinado de fotoprotección y fotorreparación con fotoliasa, proporciona una mejoría de la cancerización, y reducción en el número de lesiones premalignas como la queratosis actínica
[22]	Comprensión de los mecanismos patogénicos del envejecimiento de la barrera cutánea y estrategias terapéuticas para la piel envejecida	La fotoprotección es una estrategia antioxidante importante para prevenir el daño a los lípidos y proteínas del estrato córneo
[23]	La eficacia de la protección solar moderna de características polifacéticas y su relación con los efectos nocivos del fotoenvejecimiento	Un enfoque profiláctico guiado a la protección de rayos ultravioleta, luz visible, radiación infrarroja cercana A y protectores solares tópicos con enzimas antioxidantes y reparadoras de ADN, tienen un impacto positivo en la prevención del fotoenvejecimiento e inducción de cáncer

Continúa

[24]	Los nuevos avances en el campo del envejecimiento de la piel y su comprensión para el manejo del fotoenvejecimiento	Es necesario un abordaje individual del paciente según su tipo de piel y enfermedades asociadas con la edad, para un mejor enfoque de tratamiento
[25]	Clasificación de Fitzpatrick y su estimación en la tendencia de una persona a las quemaduras solares y la capacidad de broncearse	El sistema de clasificación del fenotipo de la piel según Fitzpatrick es quizás el método más utilizado de tipificación de piel y es muy útil para predecir el riesgo de fotodaño, cáncer de piel y resultado de procedimientos estéticos
[26]	El fotoenvejecimiento asociado a un aumento en la incidencia de afecciones cutáneas malignas y no malignas en la población del adulto mayor y su repercusión en la morbilidad y mortalidad por enfermedades de piel	Es necesaria la implementación de pautas de detección de cáncer de piel basadas en el riesgo de envejecimiento a nivel internacional con el fin de identificar y prevenir el cáncer
[27]	Fotoprotección multimodal asociada a la educación adecuada del público como estrategia para evitar el desarrollo del fotoenvejecimiento y lesiones malignas y premalignas de piel	Existen nuevas opciones terapéuticas que incluyen agentes fotoprotectores sistémicos, agentes tópicos adicionales con antioxidantes y fotoliasas para prevenir o contrarrestar efectos dañinos de la luz ultravioleta
[28]	La diversidad étnica de pieles y sus diferentes características distintivas del envejecimiento	Es importante que el clínico tenga en cuenta los cambios funcionales y estructurales de la piel étnica para adaptar el tratamiento a las necesidades y solicitudes específicas de la población en envejecimiento
[29]	Reconocimiento y tratamiento oportuno de las queratosis actínicas y su impacto en la calidad de vida del paciente	Las opciones terapéuticas son amplias y la elección de la mejor alternativa debe individualizarse dentro del contexto de cada paciente con el fin de promover la prevención y evitar la progresión de la enfermedad
[30]	La senescencia por envejecimiento normal versus la senescencia prematura inducida por enfermedad asociada con diferentes mecanismos patológicos y enfermedades	La hipopigmentación en la leucopatía y la hipermelanosis en el melasma son dos manifestaciones opuestas de la senescencia de la piel y la consiguiente disminución del control fisiológico de la regulación de la vía biosintética melaninogénica
[31]	Los biomarcadores de la piel y los efectos del estrés oxidativo y la autofagia en el envejecimiento de la piel	Gracias a la monitorización de los biomarcadores del envejecimiento podemos evidenciar grandes diferencias en los indicadores clínicos del fotoenvejecimiento versus el envejecimiento cronológico
[8]	Diferencias clínico patológicas y moleculares de la nueva clasificación WHO para melanomas según su nuevo enfoque multidimensional	La nueva clasificación WHO es una herramienta extraordinaria para llegar a comprender los melanomas y las lesiones precursoras a través de una visión multidimensional, considerando factores clínicos, histopatológicos, genéticos y proteómicos

Ref: referencia.

nm a 280 nm). Los rayos UVC son totalmente absorbidos por la capa de ozono, en tanto que entre el 1 % y 10 % de los rayos UVB y entre el 90 % al 99 % de los rayos UVA, alcanzan la superficie terrestre. Por esto, se considera que solo los rayos UVB y UVA tienen una importancia biológica, ya que tienen efectos nocivos que dependen de su energía e incluyen desde daños leves en la piel como eritema, hasta otros más graves como quemaduras [16,17,27].

La radiación ultravioleta de fuentes naturales y artificiales es el principal factor ambiental del daño cutáneo acumulado por los tejidos durante los años de vida, que generalmente se reporta como fotoenvejecimiento. Bocheva y colaboradores [17] lo describen como una superposición del daño solar en el proceso normal de envejecimiento, que provoca un envejecimiento prematuro de la piel.

Manifestaciones clínicas

Strnadova y colaboradores [26] desglosaron una variedad de manifestaciones clínicas de la elastosis solar, que es el principal cambio estructural de la piel debido al fotoenvejecimiento. Comúnmente, la elastosis solar se manifiesta como una piel amarillenta, engrosada y arrugada, este aspecto visual tiene un impacto sustancial en la estética y salud de los tejidos. Strnadova [26] al igual que Gu y colaboradores [31] resaltan que su aparición se puede utilizar como un biomarcador del envejecimiento cutáneo, además explican que las células senescentes se utilizan cada vez más en la práctica clínica como biomarcadores para evaluar los cambios fisiológicos en el envejecimiento de la piel y enfermedades relacionadas con el envejecimiento, y también para identificar eficazmente los efectos de

las intervenciones [26,31]. Wang [19] y Bocheva y colaboradores [17] explican cómo los rayos UVA y UVB tienen diferentes efectos sobre el envejecimiento de la piel. Los rayos UVA penetran las capas más profundas de la piel como la dermis e incluso el panículo adiposo. El daño generado en estas capas de la piel provoca una reducción significativa en la cantidad de colágeno, y disminución de tamaño y pérdida de alargamiento de los fibroblastos, que en consecuencia provocan el deterioro de las funciones normales de la piel [20]. Sin embargo, la radiación UVA es 1.000 veces menos eficiente en la inducción de daño directo al ADN en comparación con los rayos UVB, no obstante, el componente UVA de la luz solar puede afectar el ADN por otros mecanismos como la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés, *Reactive Oxygen Species*). Por otra parte, la radiación UVB es principalmente un agente que daña el ADN de manera directa, dado que es absorbido por este, produciendo mutaciones durante la división celular que pueden conducir al inicio de la carcinogénesis [19].

Factores de riesgo y protectores

Es importante señalar que el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de piel no melanoma es la radiación UV, en especial las personas con clasificación Fitzpatrick I y II [29]; no obstante, algunos autores concuerdan que personas Fitzpatrick III, aunque presentan menor riesgo, pueden incluso sufrir cáncer de piel.

Por otra parte, también existen diversos procesos celulares los cuales actúan como factores protectores, ya que permiten una vida celular equilibrada; uno de ellos es la autofagia, un proceso celular homeostático vital encargado

de la eliminación de componentes excedentes o dañados, especialmente lípidos y proteínas, además ayuda a reciclar el contenido del citoplasma de las células para promover la supervivencia celular y las respuestas adaptativas durante condiciones adversas como estrés oxidativo y/o genotóxico; la autofagia también puede convertirse en un medio de suministro de nutrientes para mantener una alta tasa de proliferación celular cuando sea necesario [19].

La restricción en la autofagia puede inducir cambios degenerativos como el fotoenvejecimiento. Wang y colaboradores [19] sugieren que la autofagia es capaz de retrasar el proceso de fotoenvejecimiento de la piel causado por los rayos UV, aunque el mecanismo subyacente aún está en debate. La inducción de la autofagia en estas condiciones trata de aliviar los efectos del daño oxidativo del ADN, actuando como un mecanismo supresor tumoral que promueve la eliminación de radicales libres, reparación del ADN y sustratos de proteínas oncogénicas, que promueve la homeostasis celular y prolonga la vida útil y calidad de vida; de ahí que la pérdida de la autofagia conduce a diversas enfermedades celulares, exacerbando el proceso de envejecimiento.

Otro mecanismo celular descrito por Bellei [30], Georgakopoulou [32], y Gu y colaboradores [31], que está involucrado de manera tanto fisiológica como patológica con el envejecimiento, es la senescencia celular, factor protector que permite la detención del crecimiento celular inducido por daño en el ADN, por función inadecuada de mitocondrias, oncogenes activados y estrés oxidativo, con el fin de constituir una ruta alternativa para forzar a las células a salir de su ciclo celular y perder la capacidad de hacer frente a factores de crecimiento o mitógenos,

prohibiendo la proliferación celular aberrante u oncogénica; de esta forma, la senescencia es de vital importancia para suprimir la formación de células cancerosas en el fotoenvejecimiento.

Venkatesh y colaboradores [28] ilustran cómo los efectos del fotoenvejecimiento son muy variables según el origen étnico del paciente, la diferencia más significativa entre la piel étnica (más oscura) y caucásica (más blanca) es el contenido de melanina en la epidermis. La piel de color oscuro generalmente contiene melanosomas más grandes y bien dispersos con un mayor contenido de melanina, en contraste con las personas de piel más clara; lo que les confiere una fotoprotección aumentada y menos signos de fotoenvejecimiento; por otra parte, la piel caucásica contiene pequeñas agregaciones de melanosomas con contenido reducido de melanina, lo que predispone a estos individuos a un fotoenvejecimiento mayor. No obstante, todos los tipos de piel exhibirán en algún momento fotodaño y redistribución de tejidos blandos [28].

Lesiones premalignas y progresión a cáncer de piel

Aunque existen diversos mecanismos de defensa y características del cuerpo humano para evitar o disminuir el daño por el fotoenvejecimiento, la radiación ultravioleta genera una disrupción tan fuerte en la piel, que es el principal factor involucrado en la patogénesis de un sin número de lesiones tanto malignas como premalignas [29].

El riesgo de transformación de las queratosis actínicas en CE es una de las principales preocupaciones. El 60 % de ellas surgen de la lesión diagnosticada clínicamente como queratosis solar en el año anterior [9]. Algunos autores

como Prieto y colaboradores [29,31] consideran que las queratosis actínicas tienen características de malignidad desde su génesis, principalmente por las alteraciones presentadas en los queratinocitos epidérmicos, en donde existe pérdida de la polaridad, pleomorfismo nuclear, maduración irregular y aumento del número de mitosis, esto hace que las lesiones displásicas tengan un potencial de transformación maligna a cáncer de piel no melanoma, especialmente CE [29].

Asimismo, un caso especial es el melanoma lentigo maligno (LMM) que se deriva de un precursor lentigo maligno (LM) *in situ*, que presenta un crecimiento lento, cambiando de marrón a mácula negra con bordes irregulares. Alrededor del 5 % de los LM *in situ* progresan a LMM, que es de tipo infiltrante [7].

Prevención y tratamiento

Con lo descrito anteriormente es imperativa la prevención del fotoenvejecimiento por exposición solar; la estrategia principal es la fotoprotección, y el tratamiento secundario es mediante el uso de antioxidantes exógenos y otros compuestos que no pueden sintetizarse en nuestro cuerpo. La fotoprotección ayuda a prevenir el envejecimiento de la piel, se incluye el uso de protectores solares, ropa protectora y gafas de sol, evitando la radiación nociva del sol, reduciendo así los daños causados por este. Los antioxidantes también ayudan en la prevención y el tratamiento del envejecimiento intrínseco y extrínseco de la piel al actuar como captadores de radicales libres [18].

Shanbhag [18] y Yeaguer [27], al igual que Bi y colaboradores [21] exponen un tipo de fotoprotección llamada colocalciferol (conocido como vitamina

D3), el cual tiene un impacto en la piel al reparar el daño celular producido por los rayos UV que inducen dímeros de pirimidina de ciclobutano. La vitamina D3 es beneficiosa en la atenuación de la respuesta de las quemaduras solares, reduce significativamente dímeros de pirimidina, además, aumenta la expresión de la proteína p53, lo que mejora la reparación del ADN al bloquear la progresión del ciclo celular [21,22]. Los liposomas se utilizaron como portadores de la vitamina D3 para mejorar la estabilidad y potenciar el efecto terapéutico de la vitamina D3, demostrando que podían reparar los daños en la histología del fotoenvejecimiento y promover la producción de nuevas fibras de colágeno, además pudieron mejorar significativamente el aspecto de la piel y repararla [21].

Por otra parte, Fuentes-Lorenzo [16] estudió la bioprospección de extractos y moléculas de origen vegetal con potencial en fotoprotección, ya que las plantas como los terpenos, las flavonas, los carotenoides, las catequinas y las antocianinas son fuente de una gran diversidad de moléculas naturales, que además de ser útiles en la fotoprotección tienen propiedades antimutagénicas, antígenotóxicas o quimiopreventivas; la mayoría han sido utilizadas como un complemento de los filtros solares para reducir el estrés oxidativo producido por la radiación ultravioleta, mitigando varios de sus efectos biológicos adversos, que generan fotoenvejecimiento celular y cáncer de piel. Así, los mecanismos de fotoprotección más comunes de estas moléculas vegetales son la actividad antioxidante frente a las especies reactivas de oxígeno, la absorción directa de fotones (filtros solares), el bloqueo del ciclo celular, la estimulación de mecanismos de reparación del ADN, y la estimulación de la melanogénesis, entre otros.

Si bien el protector solar es el mecanismo más utilizado y reconocido mundialmente para evitar el fotoenvejecimiento, existen algunas controversias con respecto a qué porcentaje SPF es el más efectivo; para ello es necesario tener en cuenta un término llamado eritema inducido por radiación (EIR). Muchos médicos generales e incluso especialistas en Dermatología tienen un concepto erróneo, en el cual se generaliza que los protectores solares con SFP superiores a 30 solo proporcionan una protección adicional mínima [18], y esto se debe a la forma en que el SPF se presenta comúnmente como porcentaje de EIR absorbido, y no como porcentaje de EIR transmitido; este enfoque es engañoso, porque solo los fotones que se transmiten se absorben y tienen efectos biológicos [27].

Podemos analizar un estudio realizado por Yeager y colaboradores [27], el cual compara el porcentaje absorbido de un protector solar SPF-30 (96,7 % EIR absorbido) y uno con el SPF-60 (98,3 % EIR absorbido), la diferencia de porcentajes de EIR absorbido es mínima, sin embargo, si se compara el número de fotones transmitidos cuando se expone a 60 fotones, el protector solar SPF-30 permite que se transmitan 2 fotones, y el protector solar SPF-60 solo 1 fotón, con esto podemos apreciar que los fotones transmitidos se reducen a la mitad a pesar de la pequeña diferencia en el porcentaje de EIR absorbido. Por lo tanto, se puede concluir que un SPF más alto es más beneficioso para la fotoprotección a largo plazo [27].

La OMS recomienda el uso liberal de un protector solar de amplio espectro con al menos SPF-15, para volver a aplicarse cada 2 horas, o después de sudar, nadar, trabajar, jugar o hacer ejercicio al aire libre. Sin embargo, el cumplimiento del uso regular de protector solar es un desafío, principalmente

debido a las malas cualidades cosméticas y al costo de los productos de protección solar [9]. Es indudable que la radiación UV es el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de piel, y que los productos de protección solar han demostrado a lo largo de la historia su beneficio en la prevención. Sin embargo, existe un desafío en la protección solar moderna, y es la cantidad insuficiente de crema aplicada y la falta de comprensión de que el uso de protector solar no debería conducir a una exposición solar extensa [23,24].

Hay datos de que, además de la radiación UV, también la luz visible (VIS) y la radiación infrarroja cercana A (IRA) pueden tener efectos nocivos en la piel, provocando el fotoenvejecimiento e incluso la inducción de cáncer, sin embargo, se necesitan más estudios que diluciden el beneficio de los agentes fotoprotectores contra los rayos VIS e IRA, que además deben ser seguros para el medio ambiente [23].

Por último, estudios e investigaciones se han llevado a cabo para introducir la protección solar en forma de píldoras de administración oral en lugar de reaplicar el protector solar tópico repetidamente; también se está investigando el uso de microorganismos fotosintéticos en protectores solares especialmente las cianobacterias, que tienen muchas ventajas potenciales sobre los actuales protectores solares. Los compuestos sintéticos están siendo gradualmente sustituidos por compuestos naturales como nueva fuente de agentes protectores debido a su mayor eficacia y seguridad [18].

Conclusiones

El fotoenvejecimiento es un problema que crece día a día, impactando en la

vida del ser humano, creando repercusiones a nivel físico y mental, que afectan la calidad de vida del paciente. Es importante entender que el cáncer de piel no melanoma, como el CBC y CE, y los melanomas están asociados a la radiación UV y al fotoenvejecimiento, y una de sus principales acciones preventivas es el uso de filtros solares, en combinación con coadyuvantes como antioxidantes tópicos e inclusive orales, ya que esta estrategia brinda un beneficio superior con respecto al filtro solar solo. Asimismo, se propone la creación de programas de evaluación cutánea dirigidos a las lesiones sospechosas, especialmente para aquellos en riesgo, con la finalidad de reducir la mortalidad por melanoma de manera rentable.

Ahora bien, existen limitaciones para la prevención del fotoenvejecimiento, por ejemplo la cantidad insuficiente de crema aplicada y la falta de comprensión en el uso del protector solar; adicional a esto, es importante mencionar los costos de los productos de protección solar que limitan el acceso a estos; por último, la falta de educación por parte de algunos médicos especialistas de diferentes áreas en relación a la prevención del fotoenvejecimiento, y el desconocimiento de los médicos generales que consideran que el fotoenvejecimiento es un problema de la estética y de la cosmetología, y no lo relacionan clínicamente con la dermatología.

Referencias

- James WD, Elston D, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus I.** Chapter 1. Skin: Basic structure and function. *Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology*. 13th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2019. p. e1-10.
- Rünger TM.** Section thirteen: Disorders due to physical agents. Ultraviolet light. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology: 2-volume set*. 4th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2018. p. 1.536
- González-Púmariega M, Vernhes-Tamayo M, Sánchez-Lamar Á.** La radiación ultravioleta. Su efecto dañino y consecuencias para la salud humana. *Theoria* 2009;18:69-80.
- Wesley NO, Rohrer TE.** Section twenty-two: Cosmetic surgery. Evaluation of beauty and the aging face. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology: 2-volume set*. 4th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2018. p. 1.536.
- Soyer HP, Rigel DS, McMeniman E.** Section eighteen: Neoplasms of the skin. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology: 2-volume set*. 4th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2018. p. 1.872.
- DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels JM.** Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:823-833. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.066>.
- Ostrowski SM, Fisher DE.** Biology of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021;35:29-56. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.08.010>.
- Fernández-Figueras MT.** Clasificación WHO de lesiones melanocíticas. *Piel* 2020;35:141-145. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2019.10.002>.
- Leccia MT, Lebbe C, Claudel JP, Narda M, Basset-Seguín N.** New vision in photoprotection and photorepair. *Dermatol Ther (Heidelberg)* 2019;9:103-115. <https://doi.org/10.1007/s13555-019-0282-5>.
- Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A.** Epidemiology of melanoma. *Med Sci* 2021;9:63. <https://doi.org/10.3390/medsci9040063>.
- Chien AL, Qi J, Grandhi R, Kim N, César SSA, Harris-Tryon T, et al.** Effect of age, gender, and sun exposure on ethnic skin photoaging: evidence gathered using a new photometric scale. *J Natl Med Assoc* 2018;110:176-181. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2017.05.001>.
- Lui H, Richer V.** Section twenty: Physical treatment modalities. Photodynamic therapy. In: Bologna JL, Schaffer JV, L C, eds. *Dermatology: 2-volume set*. 4th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2018. p. 2.341.

13. **Saurat J-H, Sorg O.** Section nineteen: Medical therapy. Retinoids. In: Bologna JL SJ, Cerroni L., ed. *Dermatology: 2-volume set. 4th ed*: Amsterdam, Netherlands; 2018. p. 2.200.
14. **Vincent A.** Section nineteen: Medical therapy. Sunscreens and photoprotection. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology: 2-volume set. 4th ed.* Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2018. p. 2.310.
15. **Castillo-Morales J, Villegas-Baldomero L.** Revisión sistemática: efectividad de las intervenciones para disminuir y controlar la obesidad y el sobrepeso en la población infantil 2000 a 2012. [Trabajo de grado Especialización en Epidemiología]. Bogotá: Universidad CES-Universidad del Rosario 2012.
16. **Fuentes-Lorenzo JL.** Las plantas como fuente de compuestos fotoprotectores frente al daño en el ADN producido por la radiación ultravioleta. *Rev Acad Colomb Cienc Exact Fis Nat* 2019;43:550-562. <https://doi.org/https://doi.org/10.18257/raccefyn.841>.
17. **Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT.** Neuroendocrine aspects of skin aging. *Int J Mol Sci* 2019;20:2798. <https://doi.org/10.3390/ijms20112798>.
18. **Shanbhag S, Nayak A, Narayan R, Nayak UY.** Anti-aging and sunscreens: paradigm shift in cosmetics. *Adv Pharm Bull* 2019;9:348-359. <https://doi.org/10.15171/apb.2019.042>.
19. **Wang M, Charareh P, Lei X, Zhong JL.** Autophagy: Multiple mechanisms to protect skin from ultraviolet radiation-driven photoaging. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:8135985. <https://doi.org/10.1155/2019/8135985>.
20. **Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al.** Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci* 2019;20:2126. <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>.
21. **Bi Y, Xia H, Li L, Lee RJ, Xie J, Liu Z, et al.** Liposomal vitamin D(3) as an anti-aging agent for the skin. *Pharmaceutics* 2019;11:311. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070311>.
22. **Choi EH.** Aging of the skin barrier. *Clin Dermatol* 2019;37:336-345. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.04.009>.
23. **Singer S, Karrer S, Berneburg M.** Modern sun protection. *Curr Opin Pharmacol* 2019;46:24-28. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.12.006>.
24. **Zouboulis CC, Hoenig LJ.** Skin aging revisited. *Clin Dermatol* 2019;37:293-295. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.04.012>.
25. **Gupta V, Sharma VK.** Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clin Dermatol* 2019;37:430-436. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.010>.
26. **Strnadova K, Sandera V, Dvorankova B, Kocdet O, Duskova M, Smetana K, et al.** Skin aging: the dermal perspective. *Clin Dermatol* 2019;37:326-335. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.04.005>.
27. **Yeager DG, Lim HW.** What's new in photoprotection: A review of new concepts and controversies. *Dermatol Clin* 2019;37:149-157. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.11.003>.
28. **Venkatesh S, Maymone MBC, Vashi NA.** Aging in skin of color. *Clin Dermatol* 2019;37:351-357. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.04.010>.
29. **Reinehr CPH, Bakos RM.** Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2019;94:637-657. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.10.004>.
30. **Bellei B, Picardo M.** Premature cell senescence in human skin: Dual face in chronic acquired pigmentary disorders. *Ageing Res Rev* 2020;57:100981. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100981>.
31. **Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y.** Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev* 2020;59:101036. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101036>.
32. **Georgakopoulou EA, Valsamidi C, Veroutis D, Havaki S.** The bright and dark side of skin senescence. Could skin rejuvenation anti-senescence interventions become a "bright" new strategy for the prevention of age-related skin pathologies? *Mech Ageing Dev* 2021;193:111409. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111409>.