

# Usos clínicos de la suplementación oral con péptidos de colágeno en la consulta dermatológica



**José Ferrandis-Luis**

Unidad de Ecografía Cutánea y Medicina Estética.  
Centro de Terapias Biológicas J. Nogales. Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas).

## RESUMEN

Los péptidos bioactivos de colágeno cutáneo obtenidos por hidrólisis selectiva inducen una mejora en la síntesis y remodelación del colágeno cutáneo y la inhibición de su proteólisis por metaloproteinasas, mediante la activación de los macrófagos M2 y tolerancia inmunitaria. Existe evidencia objetivable de que mejoran la hidratación, la elasticidad y la cicatrización cutáneas, incluida la quirúrgica, y los efluvios telógenos. También existen indicios de beneficios en alteraciones de la barrera cutánea, o para optimización del trasplante capilar, especialmente, en sinergia con otros medios de tratamiento, y sin evidencia de efectos adversos asociados.

## INTRODUCCIÓN

La nutricosmética mediante suplementos con péptidos bioactivos de la hidrólisis del colágeno cutáneo (PBCC) se utiliza en diversas situaciones relacionadas con la piel. Su uso ha sido controvertido por diversas causas.

En los últimos años, la evidencia sobre ellos ha ido aumentando en sus usos dermatológicos y der-

moestéticos. A continuación, revisamos y resumimos el estado de conocimiento sobre este tema, las controversias que persisten, y las perspectivas de las aplicaciones potenciales relacionadas con la piel.

## FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS

El colágeno es una glucoproteína fibrosa de gran tamaño, crucial para la estructura y función de la piel, donde puede representar el 50-70 % de su composición; especialmente, el de tipo I (80-90 %) y el de tipo III<sup>1</sup>. El colágeno proporciona resistencia y elasticidad a la matriz extracelular (MEC).

## Síntesis, digestión y absorción del colágeno dérmico

Los fibroblastos producen precursores que en la MEC forman grandes cadenas de colágeno. Su digestión implica la hidrólisis a oligopéptidos, que se absorben sin degradarse a aminoácidos y son distribuidos a los tejidos, incluida la piel. Es posible realizar esta hidrólisis enzimática de forma selectiva.

## Degradación del colágeno cutáneo: papel de las metaloproteinasas de la matriz

Las metaloproteinasas de la matriz (MPP) son 28 subfamilias de endopeptidasas extracelulares dependientes del cinc<sup>2,3</sup>, que descomponen los fragmentos de colágeno desnaturalizado en péptidos más pequeños, proceso esencial en la remodelación de la MEC, y en la homeostasis y reparación cutáneas. La actuación de las MPP es específica según su sustrato.

Las más implicadas en la piel son la MMP-1, la MMP-2 y la MMP-9, y son segregadas como precursores por fibroblastos y otras células cutáneas. Están reguladas a nivel transcripcional y postranscripcional, y son activadas<sup>4</sup> en la MEC:

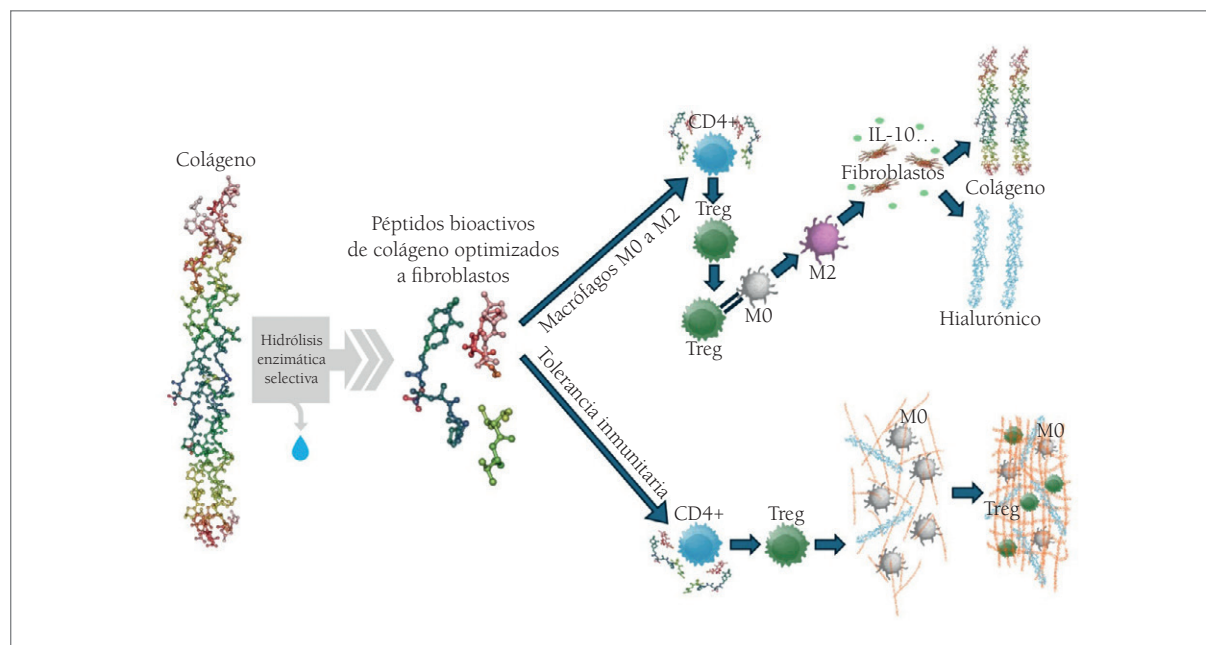
- La regulación positiva de las MPP es transcripcional por micro-ARNm (ácido ribonucleico mensajero), mediada por citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL) 1 y 6, el factor de necrosis tumoral, el factor de crecimiento del endotelio vascular y otros.

- La regulación negativa es postranscripcional, por los llamados *inhibidores de la actividad proteolítica*, que se unen a ellas. Entre ellos, se encuentran los inhibidores tisulares de MPP (TIMP; del inglés, *tissue inhibitors of metalloproteinases*). Un desequilibrio entre expresión de MMP y TIMP conduce a la degradación excesiva de la MEC<sup>5</sup>.

Esta degradación del colágeno por MPP explicaría su remodelación, así como posibles estrategias terapéuticas, incluyendo la nutricosmética oral con PBCC.

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS DE COLÁGENO CUTÁNEO

Los principales mecanismos de acción conocidos de estos péptidos son la **tolerancia inmunitaria**<sup>6</sup> y la activación de macrófagos por la **vía alternativa M2** (fig. 1), además de sus efectos directos sobre los fibroblastos<sup>7</sup>.



**FIGURA 1.** Mecanismos de acción de los péptidos bioactivos de colágeno cutáneo (esquema simplificado).

IL-10: interleucina 10; Treg: linfocitos T reguladores.

## Tolerancia inmunitaria

Es la ausencia de respuesta a un autoantígeno, inducida por exposición previa, en función del contexto en el que se les presenta el antígeno por la participación de otras moléculas conocidas como *coestimuladores*. La ausencia de coestimulación produce falta de respuesta, lo que evita la autoinmunidad. También intervienen en esta inmunorregulación los linfocitos T reguladores (Treg) inducidos (v. fig. 1): la presentación de los PBCC como antígenos, en ausencia de coestimuladores para ellos, produciría falta de respuesta inmunitaria (tolerancia).

## Activación de macrófagos M2

Simplificando, podemos distinguir dos tipos de macrófagos activados, M1 o clásicos, y M2 o alternativos<sup>8</sup>:

- Los M1 se originan durante la respuesta inflamatoria. Se caracterizan por su actividad antiviral, antibacteriana y supresora de tumores.
- Los M2 se activan en ambientes ricos en mediadores antiinflamatorios como IL-10, IL-4 o IL-13, promoviendo la remodelación del colágeno, la elastina y el ácido hialurónico y la reparación del daño, e inhibiendo la respuesta inmunitaria.

## EFFECTOS CUTÁNEOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PÉPTIDOS BIOACTIVOS DE COLÁGENO CUTÁNEO

Se produce sinergia, o potenciación con otros tratamientos para la mejora de salud cutánea<sup>9</sup>, de forma progresiva, multifactorial, y multicapa.

Tienen efectos clínicos sobre: la hidratación y elasticidad, el envejecimiento cutáneo, y la cicatrización de heridas.

## Hidratación y elasticidad

La suplementación oral con PBCC se sigue de mejoría en la hidratación y elasticidad cutáneas<sup>10,11</sup>.

Esto es objetivable cuantitativa y cualitativamente por reflectometría, cutometría, pérdida transepidermica de agua (TEWL; del inglés, *transepidermal water loss*) y escalas subjetivas<sup>12</sup>.

## Envejecimiento cutáneo

El desequilibrio entre síntesis y degradación de colágeno normal induce empobrecimiento y degradación de la MEC, con los subsiguientes signos de envejecimiento. Estos signos se pueden objetivar y cuantificar por ecografía cutánea y aminoran al suplementar con PBCC<sup>13</sup>.

## Cicatrización de heridas

Factores como la presencia de biopelículas crean un entorno colagenolítico en las heridas, disminuyendo la proporción colágeno I/III y comprometiendo su integridad. El colágeno interviene de las siguientes formas en la cicatrización de heridas<sup>14</sup>:

- **Fase inflamatoria:** activa la cascada de coagulación produciendo hemostasia, que detiene el sangrado, e inducen fagocitosis, respuesta inmunitaria e inflamación, impulsando la proliferación de fibroblastos que sintetizan colágeno y MEC.
- **Fase de angiogénesis:** la remodelación de la MEC necesita del desarrollo vascular. La señalización por micro-ARNm induce diferenciación de macrófagos a M2, como hemos mencionado, con efectos antiinflamatorios y, asimismo, proangiogénicos, en los que el colágeno desempeña un papel importante: el colágeno I estimula la angiogénesis, a través de receptores de integrina específicos; por el contrario, los fragmentos de colágeno IV y XVIII son antiangiogénicos, inhibiendo la proliferación y la migración de células endoteliales e induciendo su apoptosis.
- **Fase de remodelación:** el tejido cicatricial final recupera generalmente del 50 al 80 % de la resistencia de la piel normal. La densidad, el tamaño y la orientación de las fibras de colágeno en las cicatrices son determinantes para ello, siendo pa-

ralelas a la superficie epitelial, mientras que, en la piel normal, forman una red tridimensional.

La evidencia actual indica que los PBCC mejoran la cicatrización de heridas<sup>15</sup>. El uso de PBCC, solo o en sinergia con otros tratamientos, está justificado para optimizar la cicatrización de todo tipo de heridas.

## ASOCIACIÓN DE LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS DE COLÁGENO CUTÁNEO CON OTROS PRINCIPIOS ACTIVOS ORALES

Hay evidencia creciente de que formular PBCC en combinación con ciertas vitaminas, antioxidantes como la astaxantina<sup>13</sup> y otros compuestos bioactivos<sup>16</sup> induce mejora significativa en la hidratación y elasticidad cutáneas, reducción de la elastosis y mejora en la organización del colágeno<sup>17</sup>.

## OTROS USOS CLÍNICOS DE LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS DE COLÁGENO CUTÁNEO

### Alopecias. Efluvio telógeno

La proteólisis del colágeno XVII está relacionada<sup>18</sup> con el envejecimiento de las células madre del folículo piloso. Un reciente estudio multicéntrico<sup>19</sup> concluye que un PBCC en concreto combinado con aminoácidos, vitaminas B<sub>5</sub> y B<sub>6</sub> y minerales sobre pacientes con efluvio telógeno se asocia a mejoría significativa en el porcentaje de folículos en fase anágena, lo que avala su indicación clínica.

### Otras condiciones patológicas

Hay estudios preliminares sobre el uso de PBCC como coadyuvantes en el tratamiento de úlceras por

presión, eccema xerótico, dermatitis atópica y celulitis, sin apreciarse eventos adversos en ninguno de dichos estudios, aunque se necesita mayor evidencia para la indicación en estos trastornos y, si procede, determinar las dosis y pautas óptimas.

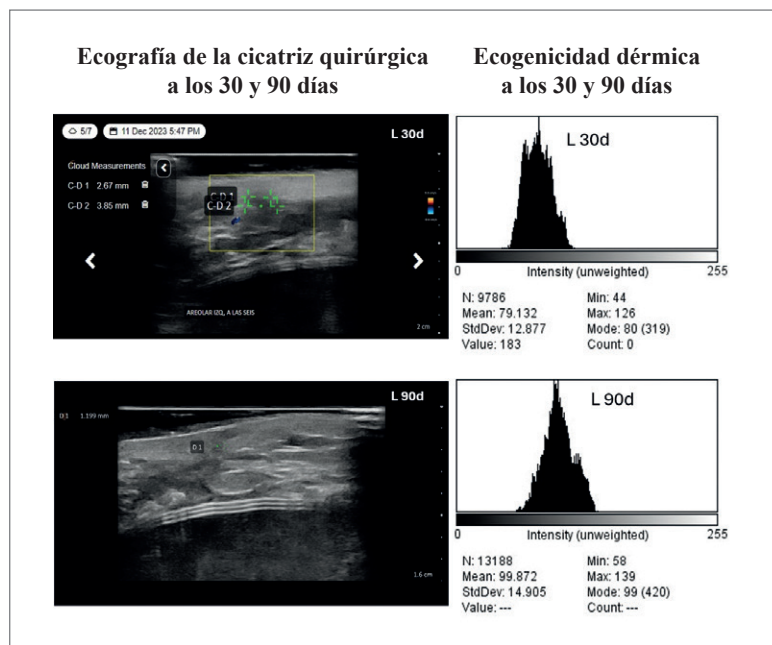
## USOS CUTÁNEOS POTENCIALES DE LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS DE COLÁGENO CUTÁNEO

Todo lo expuesto permite plantearse razonablemente el uso de PBCC en situaciones como:

- **Trasplante capilar:** para la optimización del microentorno de la MEC del cuero cabelludo, previa y posteriormente al trasplante, al objeto de:
  - Optimizar la extracción folicular en la zona donante, al mejorar las propiedades mecánicas de la piel, reduciendo la probabilidad de transección.
  - Promover el recrecimiento folicular en la zona receptora, al aumentar el porcentaje de folículos en fase anágena.
  - Reducir el efecto *shock-loss*, o efluvio postrasplante.
- **Ante cirugías programadas:** con el fin de optimizar la cicatrización, siendo posible monitorizarla en consulta con medios no invasivos (fig. 2).
- Otras circunstancias relacionadas con el aumento de actividad de las MPP, como algunas enfermedades ampollasas.

## EFFECTOS ADVERSOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON COLÁGENO

En los ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas analizados para esta revisión sobre suplementación nutricional con PBCC, no se han descrito efectos adversos debidos a su uso.



**FIGURA 2.** Ejemplo de método de seguimiento ecográfico de la cicatrización cutánea en el posoperatorio de una mastoplastia para evaluar la suplementación con péptidos bioactivos de colágeno cutáneo, llevada a cabo por el autor. A la izquierda, imágenes ecográficas de la cicatriz areolar a los 30 y 90 días. A la derecha, análisis cuantitativo de la intensidad de brillo en la imagen de modo B, mediante *software* de imagen ImageJ. Incremento en los valores de brillo en imagen ecográfica modo B de la cicatriz, relacionado con el aumento de densidad de colágeno de la matriz extracelular, y clínicamente con disminución del edema, siguiendo el método propuesto por el Dr. Fernando Alfageme.

## CONTROVERSIAS EN LA SUPLEMENTACIÓN CON LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS DE COLÁGENO CUTÁNEO

Las causas de controversia científica sobre los PBCC siempre han sido:

- Su uso empírico inicial sin evidencia previa.
- Errores de diseño en algunos estudios.
- Número de pacientes insuficiente en algunos estudios.
- Sospechas de baja biodisponibilidad cutánea.
- Falta de estandarización en los preparados comerciales, dosis y pautas.
- No tomar en consideración los estilos de vida.

Estos sesgos hacen que, si bien la evidencia científica al respecto ha aumentado, sean deseables nuevos estudios del máximo rigor científico sobre sus mecanismos de acción, indicaciones clínicas actuales y potenciales, o su seguridad a largo plazo<sup>20</sup>.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Existe evidencia sobre los efectos biológicos de los PBCC y su eficacia en la prevención y mejora del envejecimiento cutáneo, la optimización de la cicatrización y, de forma preliminar, en el efluvo telógeno. En menor grado, sobre el eccema xerótico y otros trastornos de la barrera cutánea como la dermatitis atópica, pero son necesarios nuevos ensayos de mayor evidencia al respecto.

Los PBCC muestran un excelente perfil de seguridad, sin efectos adversos identificados hasta la fecha en la investigación clínica disponible. Es posible la objetivación cuantitativa y cualitativa en consulta de estos cambios favorables, mediante métodos no invasivos como la ecografía cutánea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meisenberg G, Simmons WH. Principios de bioquímica médica. 4.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
2. Ferranti-Ramos A, Garza-Garza G, Bátiz-Armenta J, Martínez-Delgado G, De la Garza-Álvarez F, Martínez-Menchaca HR, et al. Metaloproteinasas de la matriz extracelular y su participación en el proceso de cicatrización. *MedUIS*. 2017;30(2):55-62.

3. Diller RB, Tabor AJ. The role of the extracellular matrix (ECM) in wound healing: a review. *Biomimetics* (Basel). 2022;7(3):87.
4. Pérez-García LJ. Metaloproteinasas y piel. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95(7):413-23.
5. Choi FD, Sung CT, Juhasz MLW, Mesinkovsk NA. Oral collagen supplementation: a systematic review of dermatological applications. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(1):9-16.
6. Barboza L. La tolerancia inmunitaria. *Av Biomed*. 2013;2(1):40-2.
7. Barati M, Jabbari M, Navekar R, Farahmand F, Zeinalian R, Salehi-Sahlabadi A, et al. Collagen supplementation for skin health: a mechanistic systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(11):2820-9.
8. Mantovani A, Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(7):1478-83.
9. Liang Y, Su W, Wang F. Skin ageing: a progressive, multi-factorial condition demanding an integrated, multilayer-targeted remedy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:1215-29.
10. De Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2021;60(12):1449-61.
11. Pu SY, Huang YL, Pu CM, Kang YN, Hoang KD, Chen KH, et al. Effects of oral collagen for skin anti-aging: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(9):2080.
12. Manzanares S, Arias E, Floriach N, Salleras M, Alfageme Roldán F. Synergistic antiaging and dermal restorative effects of an oral bioactive procollagen and astaxanthin supplement with a topical retinyl palmitate, vitamin C, hyaluronic acid and alpha hidroxy acid based regimen. *J Dermatol Res*. 2021;2(3):1-30.
13. Dias Campos L, De Almeida Santos Junior V, Demuner Pimentel J, Fernandes Carregã GL, Betim Cazarin CB. Collagen supplementation in skin and orthopedic diseases: a review of the literature. *Heliyon*. 2023;9(4):e14961.
14. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing. *Bioengineering* (Basel). 2021;8(5):63.
15. Bagheri Miyab K, Alipoor E, Vaghardoost R, Saberi Isfeedvajani M, Yaseri M, Djafarian K, et al. The effect of a hydrolyzed collagen-based supplement on wound healing in patients with burn: a randomized double-blind pilot clinical trial. *Burns*. 2020;46(1):156-63.
16. Žmitek K, Žmitek J, Rogl Butina M, Pogačnik T. Effects of a combination of water-soluble coenzyme Q10 and collagen on skin parameters and condition: results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Nutrients*. 2020;12(3):618.
17. Czajka A, Kania EM, Genovese L, Corbo A, Merone G, Luci C, et al. Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on joint and general wellbeing. *Nutr Res*. 2018;57:97-108.
18. Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Morinaga H, Fukuda M, Ito M, et al. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science*. 2016;351(6273):aad4395.
19. Arias EM, Floriach N, Moreno-Arias G, Camps A, Arias S, Trüeb RM. Targeted nutritional supplementation for telogen effluvium: multicenter study on efficacy of a hydrolyzed collagen, vitamin-, and mineral-based induction and maintenance treatment. *Int J Trichology*. 2022;14(2):49-54.
20. Rustad AM, Nickles MA, McKenney JE, Bilimoria SN, Lio PA. Myths and media in oral collagen supplementation for the skin, nails, and hair: a review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(2):438-43.