

Tratamiento del envejecimiento cutáneo mediante bioestimulación con factores de crecimiento autógenos (Parte I)

Dr. J. Víctor García Giménez; Dr. J. Antonio González; Nicolás Albanea
Cortesía de: International Journal of Cosmetic Medicine and Surgery (Volumen 7- Número 2)

Introducción

La medicina antienvjecimiento ha cobrado auge, tanto por su continente (denominación y divulgación) como por su contenido (procedimientos diagnósticos, preventivos y terapéuticos).

Hoy todos entendemos que la medicina antienvjecimiento pretende mejorar la calidad de vida durante el proceso fisiológico del envejecimiento, considerando todos sus aspectos, incluso los puramente cosméticos del envejecimiento cutáneo.

Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el envejecimiento activo como el proceso “por el cual se optimizan las oportunidades de bienestar físico, social y mental durante toda la vida, con el objetivo de ampliar la esperanza de vida saludable, la productividad y la calidad de vida en la vejez”. El eje fundamental de este artículo es la optimización. Ésta ocurre en un entorno en que interesan, particularmente, las cuestiones relativas a la belleza y a la propia imagen, aun cuando se redefinan algunos de los patrones clásicos (arquetipos) y se preste especial atención a la piel.

Numerosos avances tecnológicos (el láser, la luz intensa pulsada, la radiofrecuencia, etc.) han posibilitado nuevos abordajes del envejecimiento cutáneo, erróneamente simplistas (“cualquiera” se forma en estas tecnologías), ya que se ha olvidado la complejidad de cualquier acto médico, que incluye la evaluación, el diagnóstico, el establecimiento de las alternativas terapéuticas, el análisis de las ventajas y las desventajas, la elección del tratamiento consensuada con el paciente, el tratamiento, el seguimiento, la detección y la resolución de complicaciones.

Actualmente se comercializan diversos productos, como la toxina botulínica tipo A o los rellenos.

Es necesario, entonces, recuperar una medicina más personalizada, en la que la tecnología represente sólo una ayuda, no todo, y en la que el médico recupere un papel protagónico y utilice recursos que quizás no esté considerando por tenerlos tan cerca.

Antecedentes inmediatos

En los últimos años se han comunicado numerosos tratamientos con plasma rico en plaquetas (PRP) y factores de crecimiento (FC) autógenos.

El plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) se ha utilizado por primera vez en el campo de la cirugía oral. El PRFC en los implantes dentales mejora la osteointegración y, con ella, la estabilidad primaria en la cirugía implantológica.

En el campo de la cirugía ortopédica, numerosos autores promovieron la utilización del plasma rico en plaquetas y de los factores de crecimiento para regenerar las roturas tendinosas. Esta técnica revolucionaria disminuye a la mitad el tiempo de recuperación de los pacientes con lesiones musculares, tendinosas o fracturas óseas. El procedimiento consiste en procesar sangre del paciente para obtener plasma rico en proteínas (factores de crecimiento) que se coloca en la zona por tratar. La zona dañada empieza a cicatrizar a partir de este momento y, a los 7 días, la cantidad de células que actúan en la herida es 4 veces superior a la que actuaría con el procedimiento normal.

En el Xishan Workers Sanatorium de Pekín, China, el neurocirujano Huang Hongyun desarrolló un método que podría ser útil en la reparación medular, pero del que no se conocen ni el mecanismo de acción ni los efectos adversos. Huang Hongyun afirma que este método puede reparar un daño en la médula ósea mediante células procedentes de fetos abortados, inyectadas directamente en la médula y el cerebro del paciente. Según este autor, estas células “son muy especiales, porque pueden mostrar distintos factores de crecimiento y cambiar su propio entorno, lo cual facilita la recuperación de las neuronas y las fibras nerviosas”.

Hace unas semanas, el Instituto Oftalmológico de Alicante, Vissum, presentó una técnica novedosa para regenerar los tejidos en la superficie ocular. Cincuenta y ocho pacientes recuperaron la visión gracias a una solución oftálmica preparada con la sangre del paciente, que favorece la regeneración de los tejidos dañados. Esta solución está compuesta por unas proteínas, denominadas factores de crecimiento, que actúan como mitógenos favoreciendo localmente la proliferación, la migración y la diferenciación de las células corneales.

En Perú, Hernández y Rossani están empleando exitosamente el plasma rico en plaquetas como inductor de reparación en la paniculopatía edematofibroesclerótica.

Finalmente, un estudio realizado en la Universidad de Stanford y publicado en Nature sienta las bases para aislar moléculas del sistema circulatorio, que mejoran los procesos regenerativos. Animales de experimentación de más edad expuestos al sistema circulatorio de otros más jóvenes han mejorado su regeneración muscular y hepática. Según los expertos, factores actualmente no identificados en el sistema circulatorio permiten la regeneración de tejidos en jóvenes o inhiben este proceso en los animales de más edad. Estos resultados indican que se podrían aislar moléculas del sistema circulatorio para preservar la juventud.

Introducción

Se sabe que el envejecimiento cutáneo se produce por degradación celular o de la matriz intercelular, disminución de la vascularización, disfunción de los anejos cutáneos, atrofia grasa, atrofia o relajación muscular y contracción muscular repetida. En estos fenómenos intervienen unos factores fundamentales, el paso inexorable del tiempo y la genética, a través de un conjunto de mecanismos moleculares y celulares propios del envejecimiento.

También se conocen una serie de factores concurrentes, como la exposición al sol, las enfermedades (generales o cutáneas), la situación hormonal, la nutrición, la evolución ponderal, las medicaciones, los hábitos tóxicos y los cuidados cosméticos.

Consecuentemente y según cada individuo, aparecen los signos más evidentes del envejecimiento, como las arrugas, las discromías y la ptosis, y otros menos evidentes, como la textura, el tacto, el tono, el color, el brillo y la luminosidad, que globalmente son determinantes.

Frente al envejecimiento cutáneo, como probablemente frente a cualquier deterioro estético, nos planteamos cuatro grandes grupos de tratamientos: los preventivos, los reconstituyentes, los curativos y los paliativos.

En este artículo nos centramos en los tratamientos reconstituyentes, que definimos como un conjunto de procedimientos para restablecer (a la normalidad) el metabolismo y el funcionalismo cutáneos. El más importante de éstos es la bioestimulación.

Bioestimulación

La bioestimulación es un conjunto de procedimientos para activar biológicamente las funciones anabólicas del fibroblasto, fundamentalmente, la producción de colágeno tipo III, elastina y ácido hialurónico a partir de sus precursores, prolina, lisina y glucosamina, respectivamente (Fig. 1).

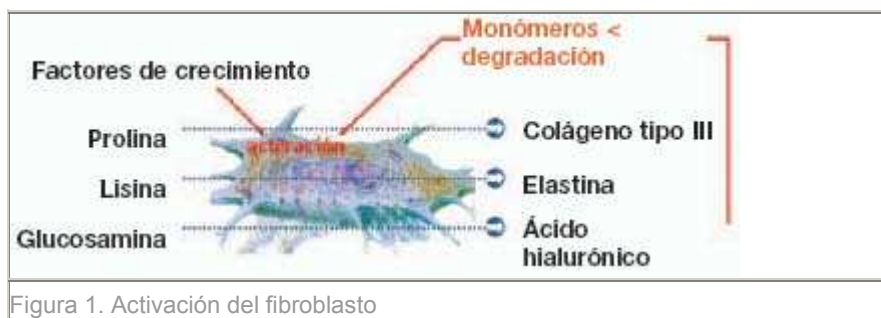


Figura 1. Activación del fibroblasto

La activación adecuada del fibroblasto produce las proteínas conocidas como factores de crecimiento y, en menor medida, los monómeros del ácido hialurónico derivados de su degradación por las hialuronidasas. Para esto resulta fundamental:

- a) El mantenimiento de un pH fisiológico (7,2) para conservar el estado sol (líquido) de la matriz intercelular. Sólo así se pueden asegurar los intercambios celulares adecuados; la hipertermia local fisiológica (36,8-37,2°C) que permite la máxima velocidad de las reacciones biológicas; y
- b) El control de los radicales libres, que no debieran superar las 200-280 U. Carr.

Por lo tanto, los objetivos fundamentales de nuestra propuesta son:

1. Procurar la disponibilidad de precursores;
2. Activar el fibroblasto;
3. Mantener el pH fisiológico tisular y un nivel adecuado de radicales libres; y
4. Calentar fisiológicamente los tejidos por tratar.

Farmacoterapia oral básica

De estas primeras consideraciones deriva la importancia de un tratamiento farmacológico con precursores biológicos y con antioxidantes.

Respecto de los precursores biológicos, recomendamos, como Ceccarelli (Italia), la endomodulación. La endomodulación se basa en la suplementación con sustratos y enzimas, que permite optimizar la formación de productos de reacción, pero no en exceso. Prescribimos a nuestros pacientes una fórmula con prolina, valina, leucina, isoleucina, arginina, ornitina, cinc, manganeso, piridoxina, nicotinamida, vitamina C y silicio.

Respecto de los antioxidantes hemos diseñado una fórmula específica, con coenzima Q-10 (ubiquinona), equinácea, levadura de cerveza, aceite de borraja, extracto de ginseng, aceite graso omega-3, vitaminas E y C y ácido lipoico.

Bioestimulación con precursores por vía intradérmica

Skin B® es un producto diseñado por Ceccarelli que contiene aminoácidos, glucosamina, coenzimas biológicas y fragmentos de ácido hialurónico (monómeros, con la misión de activar al fibroblasto) a un pH de 7,2 para mantener, como corresponde, el pH fisiológico en la dermis. Recientemente ha obtenido la marcación CE como dispositivo médico de la clase III.

Realizamos con Skin B® una infiltración intradérmica en unos puntos perfectamente definidos, desde los cuales se sabe que se produce una difusión suficiente para la cara y el cuello. Se infiltra hasta 0,5 cm³ de la solución en cada punto (Fig. 2).

Realizamos una sesión semanal durante 4 semanas; después 2 ó 3 sesiones quincenalmente y, finalmente, una sesión cada 30-40 días como mantenimiento.



Figura 2. Terapia intradérmica con precursores

Bioestimulación con factores de crecimiento autógenos

Ésta es la parte fundamental de nuestra propuesta.

Según los trabajos de otros autores, los FC son pequeños fragmentos proteicos biológicamente activos del grupo de las citocinas. Éstas se unen a los receptores de membrana para activar (o inhibir) las funciones celulares y determinan la regeneración o el desarrollo celular específico del tejido donde se ubican. Los FC son mediadores biológicos que regulan funciones esenciales en la regeneración/reparación tisular: quimiotaxis (capacidad de producir migración celular dirigida: atraer células); mitosis (división celular); angiogenia; proliferación, diferenciación y regulación celular; síntesis de matriz EC. Debemos aprovechar entonces la actividad terapéutica de los FC (Tabla 1), que pueden producir y almacenar múltiples células y tejidos: plaquetas, fibroblastos, osteoblastos, riñón, glándulas salivares, glándulas lagrimales, etcétera.

Nos hemos centrado en las plaquetas, dado que son relativamente fáciles de obtener y, además, transportan otras proteínas útiles en la regeneración y reparación tisular, unas procedentes de su célula precursora (megacariocito) y otras plasmáticas capturadas por endocitosis en el torrente circulatorio.

	Proliferación preosteoblastos	Proliferación fibroblastos	Quimiotaxis	Síntesis matriz extracelular	Vascularización
PDGF	++	++	+	+	*
TGF	+/-	+/-	+	++	*
EGF	-	++	+	*	-
IGF	++	+	++	++	-
VEGF	*		-	-	++
++ aumenta mucho + aumenta - sin efecto o efecto negativo * efecto indirecto					

Tabla 1. Actividad de los FC plaquetarios (adaptado de E. Anitua)

Investigación experimental

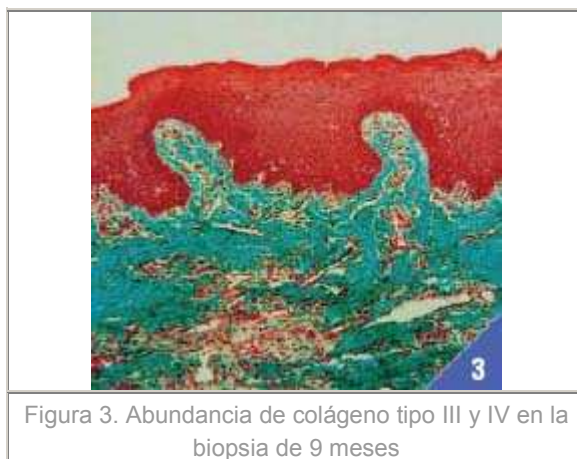
Evaluamos la capacidad biológica de los FC plaquetarios en infiltración intradérmica a fin de utilizarlos posteriormente en el tratamiento.

Nadie dudaba de su utilidad para reparar y regenerar, pero no se sabía qué sucedería en ausencia de lesión, particularmente si se los infiltraba intradérmicamente.

Respetando el RD 223/1988 sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, se estudió a perros durante un año, con protocolos estrictamente definidos y controlados. Se efectuaron extracciones de sangre, se obtuvieron los concentrados de plaquetas, que se reinyectaron, y se realizaron los estudios histológicos.

Los resultados fueron determinantes:

1. La proliferación fibroblástica aumentó debido a la infiltración intradérmica de PRP en ausencia de lesión previa.
2. La síntesis de colágeno tipos III y IV, no cicatricial, y los componentes de la sustancia fundamental aumentaron (Fig. 3).
3. Los resultados anteriores podrían indicar una estimulación del proceso fisiológico de regeneración dérmica en ausencia de lesión previa, es decir, regeneración (tejido nuevo, idéntico al original, y funcional) pero no reparación (desarrollo de una cicatriz).



Obtención de plasma rico en plaquetas

Evaluamos las posibilidades reales de obtener plasma rico en plaquetas (PRP) y, a partir de éste, los FC que nos interesan.

Un sistema para obtener PRP debe:

1. Realizarse con pequeños volúmenes de sangre (20-30 cm³), es decir con extracciones equivalentes a las necesarias para una analítica compleja
2. Permitir que aumenten las concentraciones basales de plaquetas (150.000- 350.000 x mm³) al menos 3 ó 4 veces y que este incremento sea sistemático y reproducible
3. Asegurar la viabilidad plaquetaria
4. Permitir una relación constante entre el conteo de plaquetas y los factores de crecimiento obtenidos posteriormente.

A continuación, nos referimos a los trabajos del doctor Eduardo Anitua (Vitoria, España), a quien debemos considerar uno de los pioneros en el desarrollo de sistemas para la obtención de PRP en España y en la utilización terapéutica de los FC. Coincidimos con este autor en que, generalmente, lo más simple es lo más eficaz, si se hace bien. Hemos desarrollado un protocolo de extracción sanguínea, cuidado y obtención de PRP, que es adecuado y suficiente. Lo describiremos en la segunda parte de este artículo (Fig. 4).

El problema de cualquier sistema es la variable humana implicada. Como en tantas ocasiones, la tecnología puede ayudar a minimizar las complicaciones derivadas de esta variable. En la actualidad, hay al menos seis sistemas patentados para la obtención de PRP.

Obtención de los factores de crecimiento autógenos

Una vez obtenido el PRP, es fundamental lograr la liberación completa y eficaz de los FC y del resto de las proteínas plaquetarias, para lo cual se necesita reproducir el proceso natural de la coagulación, conocido como “desgranulación” de las plaquetas, que ocurre espontáneamente en caso de lesión del endotelio vascular (Fig. 5).



Después de extraer unos 20 cm³ de sangre venosa cuidadosamente en tubos con un anticoagulante especial, se procede a una centrifugación protocolizada. Éste es uno de los elementos fundamentales de todo el procedimiento, como hemos explicado antes.

Al separar por gradientes de densidad, se obtiene la sedimentación de las diferentes fracciones de la sangre (estricta, si el procedimiento se ha realizado correctamente y con equipo adecuado). Los hematíes se concentran en el fondo del tubo; las plaquetas, por encima, en abundante plasma; y los leucocitos, en la zona intermedia (Fig. 6).



Si el procedimiento se ha realizado adecuadamente (debemos insistir en ello), la mayor concentración de plaquetas estará en la zona próxima a los hematíes. Éste es el auténtico PRP que vamos a utilizar.

Para lograr la desgranulación de las plaquetas, debemos proceder a su activación con cloruro cálcico en concentración óptima. Invertimos con esto lo que previamente hicimos con el anticoagulante que impidió la coagulación, quelando los iones calcio.

Al final de este procedimiento, que describiremos en la segunda parte de este artículo, se obtiene el plasma rico en factores de crecimiento autógenos.

Tratamiento con PRFC

En el ámbito de la medicina cosmética y estética, conocemos cuatro formas de utilizar el PRFC:

1. Terapia tópica (en forma de coágulo plaquetario) para reparación cutánea.
2. Terapia subdérmica (infiltración con adipocitos) para relleno de surcos o cicatrices deprimidas, para remodelación local o para reparación en paniculopatía edematofibroesclerótica (celulitis).
3. Terapia intradérmica (a modo de mesoterapia) para bioestimulación cutánea, que nosotros hemos propuesto.
4. Terapia tópica después de la exfoliación química (por pulverización) para bioestimulación cutánea, que también hemos propuesto nosotros (Fig. 7).



Figura 7. Terapia tópica por pulverización

Terapia intradérmica con PRFC

A partir de nuestras investigaciones experimentales y nuestras observaciones clínicas, proponemos dos sesiones anuales (una en caso de pacientes jóvenes con envejecimiento leve), en las que se realicen infiltraciones intradérmicas en toda la cara y el cuello: depósitos de 0,01-0,02 cm³, distanciados a 1 cm. En la segunda parte de este artículo, comentaremos el desarrollo y los pormenores de las sesiones (Fig. 8).

Si es necesario, al menos diez o quince días antes, realizamos una exfoliación superficial-media y una sesión de terapia tópica por pulverización una vez producida la desepidermización.

En la segunda parte de este artículo, presentamos el protocolo completo y la combinación de nuestro procedimiento con otros, como la microdermoabrasión controlada y continuada, la dermocosmética general y específica, etcétera.



Figura 8. Terapia intradérmica con PRFC

Hipertermia local fisiológica

Lo más fisiológico para la bioestimulación es:

1. Lograr una temperatura conveniente en el tejido diana, en este caso la dermis; la ideal es 36,8-37,2°C, porque determina la mayor velocidad de las reacciones biológicas.
2. Mantener esta temperatura el mayor tiempo posible. Logramos esto mediante el método Indiba® (Fig. 9), que permite transformar una energía fría de alta frecuencia relativa (0,5 Mhz) en temperatura interna (similar a la fiebre), por efecto Joule. Los resultados logrados son:
 - 1) Un aumento de la circulación arterial (vasodilatación), que aumenta la oxigenación y disminuye la acidez de los tejidos.
 - 2) Un incremento del drenaje venoso, con aumento de la reabsorción de los catabolitos y disminución del edema en superficies con procesos inflamatorios.
 - 3) Un incremento de la permeabilidad de la membrana celular, lo cual facilita los intercambios metabólicos.
 - 4) Una estimulación del sistema inmunitario y una disminución de los radicales libres.



Figura 9. Equipo de hipertermia local fisiológica

Indicaciones, contraindicaciones y complicaciones

Como ya indicamos al principio, la indicación fundamental de la bioestimulación es el envejecimiento cutáneo y sus signos generales. Siempre se debe considerar la conveniencia de asociar tratamientos complementarios, si se estiman necesarios.

Las contraindicaciones son: 1) las de los procedimientos y/o productos (fármacos, cosméticos, etc.) empleados y 2) las expectativas desmesuradas o de un tratamiento correctivo.

Las complicaciones podrían ser: 1) la contaminación del material biológico y, por lo tanto, el riesgo de infección y 2) las de los distintos tratamientos que configuran el protocolo propuesto.

Evaluación de resultados

La evaluación es fundamentalmente subjetiva. El 95% de los pacientes se manifiesta satisfecho con las mejoras en el aspecto, la textura, la tersura, el tacto, el tono, el brillo, la luminosidad, etc. de la piel tratada.

Los resultados se pueden objetivar al medir y comparar los parámetros, como la corneometría, la higrometría o la sebometría. Actualmente, existen equipos muy sencillos para esta evaluación.

Asimismo, podemos recurrir a la microfotografía de relieves, pero este procedimiento es mucho más sofisticado, ya que la toma de las impresiones cutáneas requiere aprendizaje y la evaluación es siempre externa.

Conclusiones

Creemos sinceramente estar frente a una posibilidad terapéutica revolucionaria, de la que apenas empezamos a constatar los resultados.

A partir de la experiencia clínica en campos diferentes de la medicina (lesiones óseas, musculares y tendinosas, quemaduras, úlceras, injertos cutáneos, etc.) y nuestra modesta experiencia en los primeros 50 pacientes tratados, podemos pronosticar que la bioestimulación con PRP se convertirá en uno de los pilares fundamentales para tratar el envejecimiento cutáneo. En ocasiones, tenemos el mejor remedio tan cerca que nos cuesta verlo.

Bibliografía

- Abrahamsson SO. Similar effects of recombinant human insulin-like growth factor –I and II on cellular activities in flexor tendons of young rabbits: experimental studies in vitro. *J Orthop Res* 1997;15:256-262
- Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529-535.
- Anitua E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery . *Pract Proced Aesthet Dent* 2001;13:487-493
- Anitua E, Andía I. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Ed. Eduardo Anitua, Puesta al Día Publicaciones; 2000
- Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *AM J Surg* 1993;165(6):728-7373
- Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II: Role in normal and chronic wound healing. *Am J Sug* 1993; 166(1):74-81
- Bonn D. The application of cell biology to broken bones. *The Lancet*, 1999;353:650-653
- Byzova TV, Goldman CK, Pampori N, Thomas KA, Bett A, Shattil SJ, Plow EF. A mechanism for modulation of cellular responses to VEGF: activation of integrins. *Molecular Cell*, 2000;6:851-860
- Folkman J, Browder J, Palmblad J. Angiogenesis Research: Guidelines for translation to clinical applications. *Thromb Hemost* 2001;86:23-33
- Howell HT, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile wV, Lynch SE. A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1997;68:1186-1193
- Okazaki R, Sakai A, Uenzo Y, Ootsuyama A, Kunigita N, Nakaruma T, Norimuna Y. Sequential changes of transforming growth factor (TFC)-beta1 concentration in synovial fluid and mRNA expression of TFC-beta1 receptors in chondrocytes after immobilization of rabbit knees. *J Bone Miner Metab* 2001;19:228-235
- Petersen W, Unterhauser F, Pufe Th, Zantop Th, Südkamp NP, Weiler A. The angiogenic peptide vascular endothelial growth factor (VEFC) is expressed during the remodelling of free tendon grafts in sheeps. *ring the remodelling of free tendon grafts in sheeps*. Springer-Verlag; 2003
- Pollard Th. The Future of biomedical research: From the inventory of genes to understanding physiology and the molecular basis of disease. *JAMA* 2002;287(13):1725-1727

- Redd GL, Fitzgerald ML; Polgár J. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the “secrete” life of thrombocytes. *Blood*, 2000;96(10):3334-3342
- Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules’ constituents, secretion and functions. *Platelets* 2001;12:261-273
- Reddi AH. Bone morphogenetic proteins: from basic science to clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(A):1-6
- Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mujika I. Use of autologous plasma rich in growth factors in the treatment of a large nontraumatic avulsion of articular cartilage: a case report. *Med Sci Sport Exer*, 2002
- Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mujika I. Enhanced Achilles tendon healing with autologous plasma rich in growth factors. *KBr J Sports Med*, 2003
- Sandell L, Silva MJ. What’s new in orthopaedic research. *J Bone Joint Surg Am* 83-A (7): 1117-1124
- Uludag H, Gao T, Porter Th, Friess W, Wozney J. Delivery systems for BMPs: factors contributing to protein retention at an application site. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(A):128-135
- Van Der Berg WB, Van Der Kraan PM, Scharstul A, van Beuningen HM. Growth factors and cartilage repair. *Clin Orthop* 2001;391:S244-S250
- Wikesjö U, Sorensen R, Wozney JM. Augmentation of alveolar bone and dental implant osseointegration: clinical implications of studies with rhBMP-2: a comprehensive review. *J Bone Joint Surg Am* 2001:136-145
- Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The platelet-activating factor signalling system and its regulator in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med*, 2000;30:S294-301