

Los Factores de Crecimiento Epidérmico humano y la revitalización cutánea



Dr. R. Alejandro Sánchez Almanza

Medicina Estética y Antienvjecimiento

www.clinicalasalmanza.com.mx

asalmanza@yahoo.com.mx

En la inagotable búsqueda por la fuente de la eterna juventud, nunca antes hubiéramos imaginado que ésta se encuentra en el interior del propio organismo de cada persona y para ser más precisos, en la sangre que permanentemente circula.

Cuando enfrentamos al envejecimiento como un proceso inexorable ocasionado por el paso del tiempo, éste se refleja en la piel, especialmente en el rostro y otras zonas del cuerpo mayormente expuestas al medio ambiente. Estas manifestaciones podemos identificarlas por la pérdida de la luminosidad, la tersura, así como la falta del tono, se hace evidente la aparición de líneas de expresión y arrugas, hasta llegar a desarrollar verdaderos surcos acompañados de la caída de los tejidos.

Además, el proceso de envejecimiento favorece que la piel se torne más delgada, con la consecuente pérdida de la hidratación, atrofia de la musculatura, flacidez de las estructuras de sostén, disminución del tejido graso y reabsorción ósea, dando como resultado la pérdida de la relación contenido continente.

Una de las técnicas más recientes y efectivas para el rejuvenecimiento cutáneo se encuentra en la inyección de la sangre propia, es decir, un trasplante autólogo. Sí, efectivamente, la aplicación de inyecciones de plasma obtenido de la sangre depurada se ha convertido en un extraordinario regenerador celular que devuelve la tersura, la belleza y la juventud a la piel.

El procedimiento es sencillo sólo en apariencia, ya que se requiere de toda una infraestructura, entrenamiento y experiencia para llevarlo a cabo. Se obtiene la fracción de plasma rico en

plaquetas, mismas que son activadas mediante reacciones químicas que les permiten liberar ciertos complejos proteicos conocidos como factores de crecimiento.

A su vez, los factores de crecimiento epidérmico (FCE), son un grupo de polipéptidos biológicamente activos. Los FCE o *Epidermal Growth Factor* (EGF) son una cadena de 53 residuos de aminoácidos, identificados en su secuencia, con un peso aproximado de 6.045 Daltons y que inducen la proliferación de cualquier cultivo de células de origen epidérmico. Sus efectos in vivo, entre los que se encuentran la hiperplasia e hipertrofia cutánea, están dirigidos a la estimulación de tejido de neoformación, lo que se traduce en una proliferación de queratinocitos y fibroblastos, con el consecuente engrosamiento del estrato córneo, además de generar un incremento en el peso seco de la estructura cutánea y un aumento del contenido de DNA, RNA y de las funciones enzimáticas.

Los FCE se encuentran incluidos dentro del grupo de las citocinas. Estas son, a su vez, pequeños fragmentos proteicos (polipéptidos), producidos y segregados por las células como respuesta a un estímulo específico. Cuando las citocinas se unen a los receptores de la membrana celular, la célula se activa e inicia diversos procesos bioquímicos y metabólicos.

El nombre de factores de crecimiento proviene de la influencia que estas sustancias ocasionan sobre el crecimiento y la diferenciación celular. Hasta el momento, se ha evidenciado la existencia de diversos factores de crecimiento, entre los que destacan:

EGF (Epidermal Growth Factor): factor de crecimiento epidérmico.

PIDGF (Platelet derived Growth Factor): factor de crecimiento plaquetario.

IGF (Insulin Growth Factor): factor de crecimiento insulínico.

FGF (Fibroblast Growth Factor): factor de crecimiento de fibroblastos.

TGF (Transforming Growth Factor), factor de transformación del crecimiento.

IL-1 (Interleucina I).

TNF-alfa (Factor de Necrosis Tumoral alfa).

El FCE fué descubierto en 1960 por Cohen y Hevi-Moltacini, quienes lo denominaron así por su capacidad de inducir proliferación en cualquier cultivo de células epidérmicas.

El FCE se identificó accidentalmente, cuando al inyectar extractos de glándula submaxilar de ratón a ratas recién nacidas, presentaron la apertura precoz de los párpados, así como la erupción precoz de los dientes.

En los humanos se produce principalmente en el duodeno, en particular en las glándulas de Brunner, y las glándulas submaxilares, aunque en menor cantidad. Sin embargo, el FCE los podemos encontrar prácticamente en casi todos los fluidos corporales.

Sus receptores se encuentran en las membranas de casi todas las células, excepto en las del sistema hematopoyético.

En la epidermis existe una relación inversa entre el número de receptores para FCE y el grado de diferenciación y/o queratinización epidérmica; la capa basal es la que posee el mayor número de receptores, en relación con la capa córnea, que los posee en menor número.

Entre sus efectos biológicos, se ha comprobado que produce incremento en la proliferación de queratinocitos del epitelio de la cornea, de la glándula mamaria, de células endoteliales y de los fibroblastos (aumentando la síntesis proteica y de GAS's o glucosaminglicanos).

Los efectos benéficos del FCE han sido comprobados a través de numerosos trabajos científicos en modelos animales y en amplios estudios clínicos de diferentes tipos.

Desde el punto de vista clínico se ha observado que la aplicación del FCE, ya sea tópica o inyectado a nivel intradérmico, produce cambios favorables sobre la calidad de la epidermis, caracterizados por una hiperplasia e hipertrofia fisiológica de la epidermis y mediados por el incremento en la proliferación de queratinocitos y de fibroblastos, dando como resultado el engrosamiento del estrato córneo.

Cuando el proceso de envejecimiento fisiológico (cronoenvejecimiento) o por fotodaño (fotoenvejecimiento) afecta la capacidad de la síntesis degradación en el metabolismo colagénico para renovar la piel, el tratamiento con FCE resulta una excelente opción terapéutica para su remodelación, con la consecuente recuperación de su vitalidad. Clínicamente, se observa un incremento en el grosor de la epidermis seguida de la recuperación de la elasticidad; no obstante,

estos cambios no superan *per se* los límites normales de una piel joven, lo que nos permite evidenciar que su papel es meramente regulador.

En la actualidad contamos con algunos productos cosmeceúticos logrados a través de la ingeniería biocelular, en donde se ha logrado sintetizar la producción de FCE a través una técnica de DNA recombinante, mediante la expresión del gen del FCE humano en levaduras. Tal es el caso de algunas formulaciones diseñadas en una base de crema o gel hidrofílico, a base de FCE humano recombinante y adicionadas o no con sulfadiacina de plata, empleadas principalmente en el cuidado de la cicatrización de diversas heridas.

Otra presentación de factores de crecimiento de la que se dispone en la actualidad es una formulación diseñada por Skinmédica denominada Nouricel-MD TNS (Tissue Nutrient System) (disponible en Sánchez Almanza & Asoc.) consistente en citocinas obtenidas de un medio de cultivo de fibroblastos provenientes de prepucios de recién nacidos y enriquecidas con aminoácidos, vitaminas, minerales, antioxidantes y otros nutrientes.

Otras sustancias contenidas en esta formulación son el factor de crecimiento fibroblástico (bFCF (FCF-2), FCF-4, FCF-6, FCK (FCK-7), FCK-9); factor de crecimiento hepático (HCF), factor de crecimiento plaquetario (PDGF AA, PDGF BB, PDGF Rb); factor de crecimiento insulínico (IGF1, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP6); factor de crecimiento transformante (TGFβ1, TGFβ2, TGFβ3); inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP1, TIMP2); factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF); factor de crecimiento placentario (PLGF); proteína ósea morfogenética (BMP7); más de 15 Interleucinas antiinflamatorias tales como la IL-10 y la IL-13; factor estimulante de colonias (GCSF, GM-CSF, M-CSF); colágeno soluble y proteínas de la matriz extracelular.

Tabla 1

Factores de Crecimiento/Citocinas	Funciones de Regeneración Celular
bFGF (FGF-2), FGF-4, FGF-6, KGF (KGF-7) FGF-9 (Fibroblast Growth Factor)	Promueven el desarrollo y reparación celular
HGF (Hepatocyte Growth Factor)	Promueve el crecimiento tisular tridimensional
PDGF AA, PDGF BB, PDGF Rb (Platelet Derived Growth Factor)	Regulan el crecimiento celular y la proliferación de la curación de las heridas
IGF1, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP6 (Insulin Like Growth Factor)	Promueven el crecimiento y multiplicación celular
TGFβ1, TGFβ2, TGFβ3 (Transforming Growth Factor)	Estimulan la formación de colágeno y el crecimiento celular
TIMP1, TIMP2	Inhiben la fragmentación del colágeno y del

(Tissue Inhibitor of Metalloproteinases)	ácido hialurónico
VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor)	Incrementa la neoangiogénesis y la permeabilidad para la nutrición de los tejidos
PLGF (PLACENTA Growth Factor)	Promueve el desarrollo endotelial
BMP7 (Bone Morphogenetic Protein)	Promueve el desarrollo de células nerviosas en el tejido de neoformación
IL1 α , IL1 β , IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, IL11, IL12, IL15, IL16 (Interleukinas)	Inducen el crecimiento celular, Factores de Crecimiento y Citocinas
IL10, IL13 (Interleukinas)	Generan un efecto antiinflamatorio
Leptin	Induce la reepitelización de las heridas y la reparación celular
GCSF, GM-CSF, M-CSF (Colony Stimulating Factor)	Estimulan el desarrollo de neutrófilos y macrófagos

La obtención de FCE humano autólogo, es decir, a partir de los propios tejidos del paciente, es sin duda una de las metodologías más utilizadas, ya que después de un sofisticado proceso de separación de las células de la sangre, se ha podido observar que las plaquetas tienen la capacidad de liberar FCE de optima calidad y, lo más importante, con un alto grado de aceptación en la piel de los pacientes receptores. Además, puede manipularse hasta el grado de generar un verdadero material de relleno que permite bioestimular al tejido receptor al inducir el remodelado in situ del tejido cutáneo, a través de la adhesión selectiva en los receptores de membrana de las células epiteliales y fibroblastos de la dermis, contribuyendo a la seguridad del procedimiento y reduciendo significativamente la posibilidad de efectos secundarios, rechazo e intolerancia.

En el campo de la Medicina Estética cada día se trabaja más arduamente para encontrar los mejores beneficios al utilizar estos factores, concretamente para el tratamiento y prevención del envejecimiento cutáneo. Su aplicación mediante la técnica de mesoterapia (intradermoterapia) especialmente sobre las zonas de conflicto, o bien mezclado con tejido graso obtenido del mismo paciente, permite lograr excelentes resultados, especialmente en el desvanecimiento de surcos, depresión de cicatrices, PEFE y fibrosis.

Dado que una de las manifestaciones más significativas del envejecimiento cutáneo es la aparición de las arrugas, la aplicación de los factores de crecimiento, ya sea solos o combinados con algún otro nutriente, nos permitirá aportar principios activos que van a regenerar tanto la estructura celular como las funciones metabólicas de la matriz extracelular, especialmente la capa basal del estrato córneo, y a nivel de fibroblastos favorecen la síntesis glucosaminoglicanos, con la

consecuente producción de colágenos y elastina, necesarios para sustituir las estructuras alteradas.

En mi experiencia clínica, la aplicación de FCE humano, tanto autólogo como de síntesis de otro origen, ha sido una metodología revolucionaria, una opción de resultados espectaculares para el tratamiento del envejecimiento cutáneo, ya sea como tratamiento único o como complemento de los peelings en todas sus variedades y el cuidado de los mismos.

Los mejores resultados han sido obtenidos tras la práctica de Peelings con ácido glicólico y tricloroacético (TCA) seguidos de la aplicación tópica inmediata y tardía de FCE.

Por lo que se refiere al peeling con ác. glicólico al 70%, utilizo la aplicación tópica de la fracción de plasma pobre en plaquetas, pero con un contenido de FCE autólogo, el cual permite una rápida remodelación del tejido tratado, seguido de la aplicación de Nouricel-MD como cuidado pospeeling. En la aplicación de un peeling con TCA, utilizo un ác. tricloroacético atenuado o saponificado. Una vez aplicado, (TCA al 35 % con igual cantidad de solución moduladora, obteniendo una concentración media final de 15%) y observado el blanqueamiento uniforme deseado de la epidermis como resultado de la coagulación de las proteínas (puede requerir de varias capas o de la aplicación previa de solución de Jessner), se aplica una compresa de agua fría, seguida de una pincelada de FCE obtenido de la fracción de plasma pobre en plaquetas y una capa de gel hidrofílico.

Posteriormente, se aplica una máscara calmante de efecto oclusivo que permite recuperar el factor de humectación natural. El alivio de las molestias es prácticamente inmediato y, cuando retiramos la máscara, la piel se torna de un rosado uniforme. Inmediatamente después se cubre con un gel rico en FCE y protector solar.

En todos los procedimientos realizados (50 hasta el momento), los pacientes han mostrado una especial satisfacción por el resultado, ya que se logra disminuir significativamente el eritema, la sensación de tirantez y el ardor post-peeling. Esta innovación permite la aplicación de concentraciones más elevadas con Ph más bajo con mayor seguridad y por supuesto con menos efectos indeseados.

La evidencia en el remodelado cutáneo es más rápida que sin la utilización de FCE y las molestias son menores. Probablemente la acción de FCE sea mayor cuanto mayor sea la profundidad del peeling, ya que, como hemos comentado, en la capa córnea hay menos receptores celulares para estos factores.

Este mismo principio puede aplicarse con los tratamientos de exfoliación mediante microdermoabrasión con puntas de diamante, o bien posterior a la aplicación de energía lumínica, ya sea mediante laser o luz intensa pulsada.

Conclusión:

Después de múltiples estudios clínicos, podemos afirmar que los factores de crecimiento regulan estratégicamente el proceso de la remodelación del tejido cutáneo y por lo tanto, juegan un rol de gran importancia en el proceso del rejuvenecimiento de la misma, a la vez que se puede afirmar que el paso del tiempo ocasiona una pérdida progresiva de la actividad de los mismos sobre las células de la piel.