

Estrategias antienvjecimiento

Anti-Aging Strategies

Catalina Santa Vélez,¹ Ana María Aristizábal¹ y Camila Pérez Madrid²

¹ Especialista en dermatología, Servicio de Dermatología.

² Especialista en epidemiología, residente de dermatología. Universidad ces, Medellín, Colombia.

RESUMEN

El envejecimiento de la piel es un proceso fisiológico caracterizado por múltiples cambios morfológicos y funcionales, está determinado tanto por factores externos como internos; sin embargo, actualmente existen estrategias preventivas y tratamientos que nos permiten envejecer de manera saludable. En este artículo se hace una revisión de los agentes tópicos más usados, métodos químicos, toxina botulínica, materiales de relleno, dispositivos de luz, entre otros, con el objetivo de reconocer los diferentes mecanismos de envejecimiento cutáneo y las distintas estrategias con que cuenta la medicina hoy en día para combatirlo.

PALABRAS CLAVE: envejecimiento de la piel, senescencia celular, antioxidantes, toxina botulínica.

ABSTRACT

The aging of the skin is a physiological event characterized by multiple morphological and functional changes, determined by external and internal factors; However, there are currently preventive strategies and treatments that allow us to ameliorate aging while being healthy. In this article we perform a review of the most used topical agents, chemical methods, botulinum toxin, fillers, light devices, with the aim of recognizing the different mechanisms of cutaneous aging and the different strategies found in the medical options today to combat this unpleasant physiological event, skin aging.

KEYWORDS: skin aging, cell aging, antioxidants, botulinum toxin.

Introducción

El envejecimiento de la piel es un fenómeno complejo, es un reflejo de lo que pasa en los órganos internos y se le ha dado más importancia en los últimos años debido al aumento en la expectativa de vida.^{1,2}

Muchos pacientes desean que su piel se vea juvenil y saludable ya que esto lleva a grandes beneficios psicológicos, puede afectar su condición ocupacional, su imagen personal, su autoestima y calidad de vida;^{3,4} además, el envejecimiento no sólo tiene que ver con la apariencia física, también tiene implicaciones médicas ya que una piel envejecida no cumple apropiadamente su papel de barrera, tiene alteraciones en la cicatrización y está pre-dispuesta a múltiples enfermedades, incluido el cáncer.⁵

El propósito de este artículo es revisar los diferentes mecanismos de envejecimiento de la piel y las distintas

estrategias que se encuentran hoy en día para prevenir y tratar los efectos de éste.

Materiales y métodos

Para este trabajo se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura a través de la base de datos de Pubmed y SCIELO utilizando palabras clave como envejecimiento de la piel, agentes tópicos antienvjecimiento, toxina botulínica, rellenos, microdermabrasión, antioxidantes, antisolares, usando múltiples combinaciones.

Discusión

Teorías sobre el proceso de envejecimiento

El proceso de envejecimiento se ha estudiado en busca de estrategias para retrasarlo y se han desarrollado diferentes

CORRESPONDENCIA

Dra. Camila Pérez Madrid ■ camilaperezmadrid@hotmail.com ■ Teléfonos: 3117476873, 3006530618, fax: 3527759
Calle 10 A, núm. 22-4, Universidad CES, Medellín, Colombia

teorías. Una de las principales es la teoría de los radicales libres/inflamación, la cual propone que la acumulación de radicales de oxígeno lleva a la oxidación de componentes endógenos y esto causa envejecimiento. Asimismo, la inflamación conduce a sobreproducción de especies reactivas con daño tisular.^{3,6}

Otra teoría es la de las mutaciones somáticas y regulación génica, donde la acumulación de mutaciones genéticas y cambios en la expresión génica llevan a la senescencia.^{3,6}

La teoría mitocondrial expone que defectos en las vías metabólicas llevan a disminuir la producción energética, lo que conduce a disfunción celular.⁶

La teoría del telómero afirma que el acortamiento telomérico lleva a un número limitado de divisiones celulares, tras lo cual hay cese de proliferación celular. La teoría inmune le da un papel fundamental al sistema inmunológico como controlador del proceso de envejecimiento, y que su función defectuosa lleva a cambios incompatibles con la vida, como algunos tipos de cáncer.⁶

La teoría neuroendocrina postula que anomalías en el eje hipotálamo pituitario adrenal conducen a daño en la homeostasis del cuerpo, con disminución en la habilidad de sobrevivir.⁶

Hasta ahora la única estrategia que ha demostrado prolongar la vida es la restricción calórica. Esto lleva a menor incidencia de diabetes, cataratas, enfermedad cardiovascular y renal. Se cree que 2% (1029) de los genes cambian su expresión con el envejecimiento, 921 de éstos lo hacen con la restricción calórica y 947 genes con el uso de resveratrol.⁶

En ratas con restricción calórica comparada con controles alimentados libremente, ambos sin fotoexposición, se encontró aumento en la vasculatura, el tejido conectivo y la actividad del fibroblasto. Se cree que la ingestión calórica baja lleva a menor producción de radicales libres, menos inflamación y disminución en productos con avanzada glicación, ya que se sabe que la diabetes que produce aumento de estos productos es un modelo de envejecimiento acelerado; sin embargo la restricción calórica no es compatible con una vida humana productiva y por esto hay investigaciones que buscan sustancias que logren similar los efectos de la restricción calórica.⁶

Es posible que muchas de estas teorías interactúen en el proceso final de la senescencia, y hay factores extrínsecos e intrínsecos que afectan este proceso biológico complejo. Entre los factores intrínsecos se encuentran los aspectos genéticos, hormonales y metabólicos. Los factores extrínsecos incluyen la radiación ultravioleta (UV) (que contribuye hasta en 80% al proceso del envejecimiento), la polución, la radiación ionizante, el tabaquismo, los patro-

nes de sueño, la posición al dormir, así como el uso de químicos y tóxicos. Todo esto lleva a alteraciones fisiológicas y estructurales en cada capa de la piel y en su apariencia.¹

Vías moleculares del envejecimiento cutáneo

Uno de los principales factores extrínsecos es el fotodaño. Los rayos UV (UVB y UVA) generan radicales libres que aumentan la actividad de la colagenasa (a través del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), incrementando la fragmentación del colágeno y disminuyendo el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), lo que a su vez disminuye la formación de fibras colágenas.^{5,7} Esto se ha demostrado histológicamente *in vivo* con niveles aumentados de ARN mensajero (ARNm) de colagenasa e incremento en su actividad después de la exposición UV, y disminución de la expresión del gen de procolágeno I después de esta misma exposición. Así, el fotodaño lleva a fotoenvejecimiento permanente que se caracteriza por déficit de colágeno, exceso de colagenasa y micro y macrocicatrices. A nivel histológico también se ha evidenciado que la piel con fotodaño crónico presenta aumento de colágeno fragmentado, disminución en el procolágeno y crecimiento del ARNm de colagenasa.^{5,7}

El envejecimiento intrínseco, por el contrario, se caracteriza porque es un proceso continuo no cicatricial donde con el tiempo la piel se vuelve delgada, frágil y las arrugas son finas. Se cree que a través de los años la acumulación de radicales libres también lleva a aumento de la colagenasa y disminución en la formación de colágeno (inducido por disminución en el TGF- β).^{5,7} Con inmunohistoquímica se ha demostrado aumento de la proteína colagenasa en la piel envejecida *in vivo*, incremento de su actividad, aumento del colágeno fragmentado y disminución del TGF- β a nivel de ARNm y disminución de procolágeno I en pieles de pacientes mayores de 80 años comparado con controles de 18-30 años.^{5,7}

La vía final de estos mecanismos lleva a una disminución en la tensión mecánica de la piel, que a su vez conduce a una reducción del TGF- β , aumento en la colagenasa y disminución en la síntesis de procolágeno, un ciclo destructivo que se perpetúa a sí mismo.^{5,7,8}

La piel cuenta con mecanismos antioxidantes endógenos enzimáticos, entre éstos la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y la catalasa; y no enzimáticos, como el ácido úrico, el glutatión, la bilirrubina, la albúmina y factores nutricionales como algunas vitaminas y fenoles.^{1,2}

Histología de la piel con envejecimiento

Los cambios epidérmicos observados en la piel expuesta al sol son atipia celular, pérdida de la polaridad, aumento

en la melanogénesis y disminución en el número y función de las células de Langerhans. En la dermis, fibras elásticas amorfas, desorganización en los vasos, inflamación, aumento en los glicosaminoglicanos (GAGs) y proteoglicanos;⁴ sin embargo, los GAGs que hacen parte de la matriz dérmica y que atraen agua se asocian a material elástico anormal y, por ende, no funcionan efectivamente.¹

Presentación del envejecimiento visible

La degradación en el colágeno y la matriz extracelular llevan a laxitud, ríttides, atrofia dérmica, epidérmica y aumento en el tamaño de los poros. Los cambios en la textura se caracterizan por sequedad, deshidratación y hay discromías debido a hiperpigmentación, léntigos solares y telangiectasias.⁹ Éstos son los hallazgos más comunes del envejecimiento, pero es importante señalar que la piel envejecida intrínsecamente se caracteriza por la atrofia y las arrugas finas, la piel fotoenvejecida de forma prematura presenta arrugas gruesas, laxitud, cambios pigmentarios marcados, comedones, aumento en las queratosis seborreicas, queratosis actínicas, lesiones malignas y telangiectasias.¹⁴

El grado de fotodaño se clasifica de acuerdo con la escala de Glogau, que tiene cuatro categorías y dependiendo del grado del daño se recomienda el tratamiento anti-envejecimiento.¹⁰ En el grado 1, típico de personas entre los 20 y 30 años no hay arrugas ni cambios pigmentarios, o éstos son mínimos; el grado 2 se caracteriza por las arrugas dinámicas, en general se presenta en personas de los 30 a 40 años, hay escasos léntigos solares y se comienzan a percibir líneas de expresión; en el grado 3 hay arrugas estáticas, se encuentra en pacientes de 50 años o mayores, hay discromías y telangiectasias; y en el grado 4, pacientes de 60 años o más, se observan arrugas, fotoenvejecimiento severo con lesiones premalignas, piel laxa, amarilla y no hay piel normal.¹¹

La interacción entre los cambios dérmicos, la pérdida del tejido celular subcutáneo, la pérdida ósea, la acción de los músculos de la cara y la gravedad llevan a cambios en la morfología y el contorno de la cara,¹ es decir, el rostro presenta flacidez, pérdida de volumen malar, caída de los ángulos de la boca, pérdida en la definición de la mandíbula y bandas cervicofaciales.¹²

Estrategias anti-envejecimiento

Si actuamos sobre cada uno de los mecanismos moleculares del envejecimiento, o las consecuencias visibles de éste, podemos corregir y/o prevenir los daños causados. Así, los protectores solares previenen el fotodaño; los antioxidantes previenen el daño causado por los radicales li-

bres, que son los que inician la cascada del envejecimiento; los retinoides aumentan la producción de colágeno; los láser inducen producción de colágeno, y los rellenos corrigen la pérdida de volumen y además aumentan la tensión mecánica llevando a incremento de TGF- β y aumento en la producción de colágeno.⁵ Además la toxina botulínica disminuye las arrugas hiperdinámicas, la luz intensa pulsada (IPL) mejora las telangiectasias y la hiperpigmentación, los despigmentantes también mejoran las hiperpigmentaciones y los hidratantes mejoran la textura de la piel.¹

El envejecimiento es un evento natural que no puede evitarse; el paradigma del “envejecimiento exitoso” en el cual se basa la dermatología estética preventiva pretende minimizar los signos del envejecimiento y lograr que éste sea saludable, para ello cuenta con terapias tópicas, sistémicas y procedimientos mínimamente invasivos.¹ Sin embargo, debido a los múltiples factores que influyen en este proceso, entre los que se encuentran factores inmunes, genéticos, emocionales y la salud general de la persona, es fundamental recordarle a los pacientes la importancia de la prevención con un estilo de vida sano y hábitos saludables.¹

Agentes tópicos

Entre los agentes tópicos se encuentran los medicamentos, los cosméticos y los cosmeceúticos. Los medicamentos son aquellos que “pretenden ser usados en el diagnóstico, cura, tratamiento o prevención” y “afectan estructuras o funciones del cuerpo”.¹³ Un cosmético “pretende ser fro-tado, aplicado, salpicado o rociado en el cuerpo humano para la limpieza, embellecimiento, promover la atracción o alterar la apariencia de la piel”.¹³

En dermatología, un grupo de productos con características de estas dos categorías, y llamado por primera vez por Kligman “cosmeceúticos”, se caracterizan porque contienen ingredientes biológicamente activos que persiguen fines estéticos pero, al mismo tiempo, tienen una alta capacidad bioquímica sobre la piel y muchos se usan para atenuar el paso del tiempo.¹³

Hoy en día, las industrias cosmética y farmacéutica ofrecen una gran variedad de productos cosmeceúticos, lo que puede ser difícil para los consumidores e incluso para los dermatólogos. Como médicos, los dermatólogos se han entrenado para escoger tratamientos basados en la evidencia, por lo que para que los medicamentos entren al mercado deben haber pasado por múltiples ensayos clínicos. Y aunque hay vasta evidencia para demostrar que algunos agentes químicos tienen eficacia anti-edad, como los antisolares y los retinoides, o por ejemplo la hidroqui-

nona al revertir los cambios pigmentarios producidos por el fotoenvejecimiento, la mayoría de los cosmeceúticos no han pasado por este tipo de evaluaciones.¹³ Por esto, Thornfeldt sugiere tener en cuenta los siguientes consejos a la hora de evaluar los cosmeceúticos: primero, que el ingrediente activo tenga un mecanismo de acción biológico racional; segundo, que la concentración sea conocida y que se sepa que se correlaciona con el efecto terapéutico; y tres, la formulación final debe tener un ingrediente activo estable que penetre el estrato córneo.¹³ Las compañías farmacéuticas están respondiendo a la insistencia de los dermatólogos por dar evidencia, y hay una tendencia al aumento de más y mejores ensayos clínicos.¹³

Los tratamientos tópicos tienen una gran ventaja debido a que no son invasivos, pero cuentan con un periodo de latencia de tres a seis meses antes de que cualquier cambio visible se pueda notar, además requieren mantenimiento constante y pueden causar irritación y son costosos.³

Vehículos de los agentes tópicos

Se cree que el vehículo hidratante es responsable de 50 a 70% del efecto percibido en los cosmeceúticos.¹⁴ Los más usados son el petrolato, la dimeticona y la glicerina. El petrolato disminuye la pérdida transepidérmica de agua en 99% y restaura la barrera del estrato córneo al aumentar la producción de lípidos intracelulares, como esfingolípidos, esteroides y ácidos grasos libres.¹⁵ De esta manera puede ayudar en la apariencia de la piel, especialmente reduciendo las líneas causadas por deshidratación, además empareja la superficie áspera de los corneocitos que están descamando, dando una apariencia lisa.¹⁵ Sin embargo, su desventaja es que es una sustancia grasosa, por lo que en muchos productos estéticos se prefiere el uso de dimeticona, ya que es hipoalergénica, no comedogénica, hace parte de la familia de las siliconas y es la base de los hidratantes que dicen ser libres de grasas.¹⁵ La glicerina es un humectante que atrae agua y se ha visto que puede modular las acuaporinas en la epidermis.¹⁵

Protectores solares

La protección de los rayos UV disminuye la formación de radicales libres y reduce el fotoenvejecimiento: la formación de arrugas y los cambios pigmentarios.¹ La fotoprotección debe incluir medidas físicas como no salir a horas pico de sol, usar ropa adecuada, sombrero, sombrilla, gafas, además de aplicar protectores solares tópicos y en algunos pacientes completar la protección con productos sistémicos.¹⁶

Los protectores solares deben tener una amplia protección UVA y UVB para prevenir el fotoenvejecimiento.^{16,17}

Se ha visto que los protectores solares disminuyen los niveles de ARNm de colagenasa inducidos por UVB.⁵

Antioxidantes

Los antioxidantes contrarrestan la oxidación celular y el daño por radicales libres de múltiples maneras. Los donantes de electrones (antioxidantes primarios) son el ácido ascórbico, el resveratrol, los polifenoles del té, la vitamina E, glutatión, silybin, ácido ferúlico, idebenone, extracto de caféto arábigo (*Coffea arabica*). Entre los quelantes de iones metálicos (antioxidantes secundarios) están el ácido ascórbico, silybin, cafeína, resveratrol; y también están los que facilitan la acción de otros antioxidantes, como el ácido ascórbico, la vitamina E y el glutatión. Se ha visto una acción sinérgica entre el uso de antisolares y antioxidantes como protectores del colágeno y la matriz extracelular.¹⁸ Otros antioxidantes usados con propiedades antienvjecimiento son el ácido alfa lipoico y la coenzima Q10.³ Entre los más importantes se encuentran las vitaminas C, B3 y E, ya que por su tamaño molecular tienen la habilidad de penetrar la piel.¹

La vitamina C, o ácido ascórbico, es un cofactor para enzimas estabilizantes del colágeno, las hidroxilasas de prolina y lisina. Activa la transcripción y estabiliza el ARNm de procólgeno, reduce la síntesis de colagenasa, le dona electrones a las especies reactivas de oxígeno y disminuye el eritema posinflamatorio y el eritema inducido por rayos UV. Su actividad se observa con concentraciones de entre 5 y 10%. Además las vitaminas C y E actúan sinérgicamente.^{9,19}

La niacinamida (vitamina B3) regula la regeneración y el metabolismo celular y se usa en una concentración de 5% como agente antienvjecimiento. En algunos estudios se ha observado mejoría en la laxitud de la piel, eritema y pigmentación después de tres meses de tratamiento tópico.¹

La vitamina E, o tocoferol, tiene efecto antiinflamatorio y antiproliferativo en concentraciones entre 2 y 20%. Le da una textura lisa a la piel ya que tiene la habilidad de humedecer el estrato córneo, acelerar la epitelialización y contribuye a la fotoprotección de la piel. Su efecto no es tan marcado como el observado con las vitaminas C y B3.¹

Los polifenoles del té verde antes de la exposición a rayos UV incrementa la dosis de eritema mínimo, disminuye el número de células de Langerhans y reduce el daño al ADN en la piel. Otros compuestos botánicos antioxidantes son las isoflavonas de soya.¹⁵

Reguladores celulares

Retinoides: éstos incluyen el ácido retinoico, retinol, retinaldehído y los ésteres de vitamina A. El ácido retinoico

puede causar irritación, sin embargo el retinol y el retinaldehído se convierten en ácido retinoico en la piel produciendo similares beneficios tópicos con un menor riesgo de irritación.⁹

Los retinoides aumentan notablemente la producción de TGF- β y de procolágeno I, además disminuyen la producción de colagenasa con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al vehículo. Se ha demostrado que inducen hiperplasia epidérmica y aumento de K167, un índice de proliferación en los queratinocitos.⁵ Además aumentan el ARNm del colágeno I y III, incrementan la elastina, glucosaminoglucanos, disminuyen los niveles de elastasa y producen descamación con aumento del recambio celular.²⁰

Tienen un efecto positivo no sólo en el envejecimiento extrínseco sino también en el intrínseco.³ Reducen signos de envejecimiento como las arrugas, la pérdida de elasticidad de la piel y mejoran la pigmentación.¹

Péptidos: son compuestos sintéticos con dos o más aminoácidos conectados con enlaces peptídicos. Realizan funciones blanco en la piel cuando se aplican tópicamente. El acetil hexapéptido 8 es un péptido que afecta los neurotransmisores e inhibe las proteínas de fusión de membranas-complejo SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*). El péptido de cobre es un transportador que aumenta la producción de colágeno y elastina. Entre los péptidos señal se encuentran el palmitoil pentapéptido 4 que estimula la producción de colágenos tipo I y II y fibronectina, el palmitoil oligopéptido que activa los fibroblastos dérmicos y disminuye la producción de elastasa, el palmitoil tetrapéptido 7 que es derivado de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y reduce la producción de IL-6 y la inflamación, y el palmitoil triapéptido 38 que estimula la producción de colágenos tipo I y IV y de ácido hialurónico.^{21,22}

Inhibidores de metaloproteinasas de matriz: en este grupo se encuentran compuestos como los retinoides, la vitamina E, el aloe vera, las isoflavonas de soya, el resveratrol, el betacaroteno, el ácido ascórbico y la epigallocatequina gallata (EGCG).⁹

Aclarantes

Entre estos compuestos contamos con la hidroquinona, la cual inhibe la unión del cobre con la tirosinasa y media citotoxicidad específica contra los melanocitos. Se recomienda su uso en concentraciones menores de 4%, ya que tiene múltiples efectos adversos agudos y crónicos.¹⁰ Entre los agudos se encuentra la dermatitis de contacto con hiperpigmentación postinflamatoria, y algunos de los efectos

crónicos que hay que tener en cuenta son la ocronosis y la leucopatia en confeti, que son efectos permanentes.¹⁰

El ácido kójico quela el cobre a la tirosinasa disminuyendo el número de melanosomas y dendritas, se recomienda en dosis de 2 a 4%; el ácido láctico suprime la formación de tirosina; el ácido ascórbico convierte la dopaquinona en levodopa (L-DOPA) previniendo la formación de melanina; el retinol suprime la actividad de la tirosinasa, disminuye el número de melanosomas e inhibe la transferencia de melanosomas; el ácido azelaico inhibe la tirosinasa, tiene efecto antiproliferativo y citotóxico en los melanocitos pero no en las células circundantes; la arbutina suprime la actividad de la tirosinasa e inhibe la maduración del melanosoma; el resorcinol inhibe la conversión de la tirosina a L-DOPA.²³

Hidratantes

Los hidratantes se dividen en humectantes –los cuales atraen agua– y los oclusivos –que disminuyen la pérdida transepidérmica de agua–. Entre los humectantes se encuentran el ácido hialurónico, el colágeno, la miel, la glicerina y la úrea; entre los oclusivos están el petrolato, las siliconas, la niacinamida y el aceite de oliva.²⁴

Aunque mejoran la textura de la piel, hay controversia en cuanto a su papel como agentes antienvjecimiento a largo plazo.³

Otros

En los cosmeceúticos existen un sinnúmero de agentes que dicen tener propiedades antienvjecimiento, como la lavanda, el ginseng, el ginkgo biloba (contiene isoflavonas), el árnica, la alantoína, entre otros.¹⁰

La genistéina previene la activación de EGF-R y el aumento del ARNm de la colagenasa inducidos por rayos UV *in vivo*.⁵ Algunos cosmeceúticos ofrecen beneficios con cremas de estrógeno que pueden disminuir la atrofia cutánea y la pérdida de colágeno, pero no hay suficientes estudios científicos que apoyen esto.³ Es posible que con el avance de la tecnología factores de crecimiento, citoquinas o telomerasa, estén disponibles en el futuro y tengan un potencial antienvjecimiento.¹ El maquillaje además puede ayudar a disimular algunas arrugas, surcos e incluso lograr un efecto perceptivo mejorando los contornos del rostro.⁴

Agentes sistémicos

Protectores solares

El *Polypodium leucotomos* protege de fototoxicidad por rayos UVB y UVA, protege contra erupción solar polimorfa y

urticaria solar. Además es antioxidante y antiinflamatorio. Tiene un SPF equivalente a 3-8.^{25,26}

Nutricéuticos

Se cree que el consumo oral puede ser más efectivo que el tópico, y algunos estudios indican que es posible retrasar el envejecimiento y mejorar la apariencia de la piel a través de ciertos suplementos nutricionales. La fuente más importante de antioxidantes se encuentra en la alimentación, por lo que una dieta rica en antioxidantes, fibra y proteína es claramente beneficiosa para el cuerpo y la piel.⁸

En un estudio con 716 mujeres se encontró que una dieta rica en grasas no saturadas se asociaba a un aumento en la elasticidad de la piel.⁸

Los antioxidantes sistémicos más conocidos son las vitaminas C y E (de forma tópica, esta última también ejerce un efecto emoliente), los carotenoides y el ácido ferúlico. La vitamina C se encuentra en frutas y vegetales; la vitamina E en nueces, carne y aceite vegetal; los carotenoides en frutas de color como los tomates, la naranja y la papaya. También se recomiendan los ácidos grasos esenciales omega 3 que se encuentran en el aguacate, el salmón, el atún y las nueces.¹⁴

La coenzima Q10 que también actúa como antioxidante, regenera la vitamina E y participa en las vías metabólicas productoras de energía, se encuentra en suplementos nutricionales o en alimentos como las anchoas, el salmón, las nueces, las sardinas, el brócoli, el puerco y la espinaca.⁸

El resveratrol que se usa tópico y sistémicamente, se encuentra en las uvas, los cacahuates y el vino tinto. Tiene efecto no sólo antioxidante sino también antiinflamatorio y antiproliferativo.¹⁰

Hormonas

Se sabe que con la edad disminuyen los niveles de múltiples hormonas, entre éstas la hormona del crecimiento, la melatonina, la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la DHEA, los estrógenos y la testosterona. Se ha visto que la aplicación de hormona del crecimiento puede disminuir los signos del envejecimiento biológico.¹

La melatonina se secreta en la noche y se ha observado que al disminuir su producción en los pacientes mayores, se correlaciona con alteraciones en los ciclos del sueño, también se ha visto que está reducida en pacientes con tumores comparada con controles sanos. Además tiene una relación directa con el peso corporal y se sabe que tiene una influencia favorable en el envejecimiento.¹

Se considera que la terapia de remplazo hormonal con estrógenos o progesterona tiene efectos antienvjecimien-

to, sin embargo también se le relaciona con un aumento en el riesgo cardiovascular y de cáncer de mama.¹⁸

Procedimientos

Peelings químicos

Los peelings químicos son un método de ablación química de ciertas capas de la piel que inducen, a través de la regeneración y la reparación, mejoría en la apariencia de la epidermis y la dermis, cuyo resultado es una piel más homogénea y firme. Además los agentes queratolíticos usados, como el ácido salicílico o los betahidroxiácidos, remueven el exceso de estrato córneo y pueden actuar como hidratantes (ácidos glicólico y láctico).⁴ Los peelings se clasifican en tres categorías: los superficiales (alfa, beta y lipohidroxiácidos, el ácido tricloroacético, ATA, 10-30%, ácido glicólico 50-70%, ácido salicílico 20-30% o ácido pirúvico 40-70%, solución de Jessner 14%, ácido láctico 14%, resorcinol y ácido salicílico) que exfolian las capas de la epidermis sin ir más allá de la capa basal; los peelings de profundidad media (ATA 30-50%) llegan hasta la dermis reticular superior; y los peelings profundos (ATA mayor 50% y fenol 45-80%) penetran hasta la dermis reticular inferior.¹⁰

La profundidad depende no sólo de la sustancia, sino también de la concentración y el tiempo de aplicación.¹⁰ Se recomienda la combinación de varios agentes. Por ejemplo, para una penetración mayor se puede combinar Jessner con ATA 35%, o ácido glicólico 70% con ATA 35%, o ácido salicílico 25% con ATA 25%.¹⁰

Se han reportado múltiples modificaciones después de varias semanas: la arquitectura epidérmica se normaliza, los melanocitos se distribuyen uniformemente, los queratinocitos contienen gránulos de melanina distribuidos de forma homogénea; aparece una banda de colágeno subepidérmica y se observan nuevas fibras elásticas paralelas a las de colágeno. Los peelings superficiales causan epidermólisis y exfoliación, los medios producen coagulación de proteínas de membrana y destruyen algunas células vivas de la epidermis, y los profundos provocan coagulación de proteínas y restauran la arquitectura epidérmica.²⁷

La profundidad de los peelings se correlaciona con los posibles efectos adversos, como la hiperpigmentación, infecciones (especialmente herpéticas), quistes de milium y cicatrices.²⁸

Se ha reportado aumento de los glicosaminoglicanos, contenido de fibras colágeno, fibras elásticas y reorganización de fibras colágenas, pero el mecanismo de su efecto no se ha dilucidado completamente.²⁹⁻³³

Cirugía menor

La escisión simple de tumores benignos que pueden relacionarse con el envejecimiento, como hiperplasias sebáceas o queratosis seborreicas, puede contribuir a mejorar la apariencia de la piel.³⁴

Microdermoabrasión

La microdermoabrasión es un procedimiento simple y seguro en el que se utilizan cristales de óxido de aluminio o cloruro de sodio para exfoliar la piel.³

El trauma superficial activa la reparación de la barrera de la piel durante las primeras 24 horas del procedimiento y estimula los fibroblastos para que produzcan colágeno, además se ha demostrado que induce la producción de procolágeno I.³⁵ El tratamiento semanal es el más efectivo y mejora las líneas de expresión, la textura de la piel, los tamaños del poro y cicatrices de acné. Los riesgos mas frecuentemente reportados son infección, sangrado e hiperpigmentación.³

Toxina botulínica

Con el tiempo, la acción de los músculos faciales modifica varias capas de la piel, produciendo líneas de expresión y arrugas. La toxina botulínica, producida por bacterias anaeróbicas Gram positivas del género *Clostridium botulinum*, genera una denervación química que relaja músculos selectivos y así mejora las arrugas hiperdinámicas. La parálisis inicia entre 24 y 48 horas después de la aplicación, pero el resultado final se observa completamente hasta después de dos semanas. La duración del efecto es

de tres a seis meses con variaciones individuales. Se usa comúnmente para las líneas glabellares, las llamadas “patas de gallo” y las frontales (figura 1), pero hoy en día se está usando también para moldear el contorno de la cara, subir los ángulos de la boca y disminuir las bandas plasmiales.³⁶⁻³⁸ Múltiples estudios han demostrado mejoría marcada de líneas de expresión y arrugas en pacientes tratados con toxina botulínica vs. placebo con altos porcentajes de satisfacción del paciente.²⁸

La dosis es esencial para producir los efectos deseados, y se sabe que la cantidad usada para los tratamientos dermatológicos es 25-100 veces menor que la dosis letal 50, por lo que se considera un tratamiento seguro. Hay varias preparaciones comerciales que difieren en la cepa de la bacteria que la produce, los métodos de purificación, las dosis de algunos componentes y las propiedades.³⁶

El conocimiento profundo y la evaluación de la anatomía y la fisiología de los músculos a tratar son fundamentales. La dosis depende del músculo, el género, el área y los factores individuales.^{37,39}

Las contraindicaciones incluyen trastornos neuromusculares o neuropáticos, coadministración con aminoglicósidos, enfermedades inflamatorias de la piel en el área de inyección, hipersensibilidad a la toxina, embarazo o lactancia, edad menor de 12 años u ocupaciones donde la expresión facial deba estar inalterada. En general los efectos adversos son localizados y temporales; efectos adversos serios o sistémicos son raros e incluyen náusea, rash y síntomas similares a influenza.^{36,39}



Figura 1. Imagen clínica de una paciente antes y después del tratamiento con toxina botulínica en líneas glabellares, “patas de gallo” y líneas frontales.

El desarrollo de anticuerpos contra la toxina se asocia a menor eficacia y se relaciona con aplicaciones muy seguidas del producto.

Los efectos de este tratamiento son transitorios y las inyecciones repetidas son necesarias para lograr un efecto a largo plazo.³⁶

Materiales de relleno

Los rellenos son productos que se inyectan por debajo de la piel para mejorar las características físicas y aumentar el tejido blando.³

Mientras que la toxina botulínica elimina las arrugas dinámicas, los rellenos mejoran las arrugas estáticas, pueden moldear los contornos de la cara y restaurar el volumen (figura 2).³ Éstos se clasifican en temporales, semipermanentes (duración de uno a dos años) y permanentes (duración de más de dos años).

A pesar de la satisfacción subjetiva de los pacientes en muchos estudios, del incremento del grosor de la piel y la mejoría en arrugas a diferentes escalas, faltan datos sobre la eficacia a largo plazo debido a que los pacientes se realizan intervenciones cosméticas subsecuentes.⁴⁰

Temporales

Grasa autóloga: el tejido adiposo es una fuente ideal de células madre estromales, y al cultivarlo y transplantarlo se logran resultados a largo plazo, ya que estas células madre se pueden diferenciar en fibroblastos o adipocitos restaurando el volumen perdido. Alrededor de 32% del volumen inyectado permanece después de 16 meses.¹²

Colágeno: el colágeno bovino se ha usado durante más de dos décadas como biomaterial. Entre sus efectos adversos están la hipersensibilidad, las equimosis, la reactivación de herpesvirus, la infección bacteriana y la necrosis local.²⁸ El colágeno humano tiene menos inmunorreactividad, se usa para arrugas superficiales y tiene una duración de tres a siete meses. Se han reportado reacciones nodulares a éste, las cuales han resuelto con tracolimus 0.1%. También está el colágeno porcino.²⁸

Ácido hialurónico: este ácido se ha usado para líneas nasolabiales, mesolabiales, aumento del volumen de los labios y líneas glabellares con porcentajes altos de satisfacción de los pacientes.²⁸

Se ha visto que en pieles fotoenvejecidas los fibroblastos se encuentran colapsados comparados con pieles foto-protegidas, y que esto se debe a la pérdida en la tensión mecánica del fibroblasto, la cual se puede restaurar con la inyección de materiales de relleno. Se ha observado que pieles fotoenvejecidas y envejecidas tratadas con ácido hialurónico aumentan la producción de procolágeno I *in vivo*.⁵ También hay evidencia de que las inyecciones de ácido hialurónico estimulan los fibroblastos para que produzcan inhibidor tisular de metaloproteínasa de matriz I (TIMP-1), modulan las células inflamatorias, la interacción entre los proteoglicanos de la matriz extracelular e incluso pueden neutralizar radicales libres. Debido a que el colágeno tiene una vida media de 15 años, se cree que las inyecciones repetidas con ácido hialurónico pueden llevar a una producción duradera y acumulación de colágeno.⁵



Figura 2. Imagen clínica de una paciente antes y después del tratamiento con ácido hialurónico, se logró mejorar arrugas estáticas y restaurar el volumen.

El ácido hialurónico natural tiene una vida media de uno a dos días antes de sufrir degradación enzimática. Sin embargo, se puede modificar a través de entrecruzamientos para mejorar su resistencia. Los rellenos reticulados con tecnología no animal (producido por la bacteria *Staphylococcus equine*) son bien tolerados y raramente producen reacciones inmunológicas. Su duración es de tres a 12 meses y los ácidos hialurónicos modernos difieren en el tamaño de las partículas, entrecruzamientos, concentración, la presencia o no de anestésico en cada jeringa y sus diferentes indicaciones e idoneidad para distintas partes de la cara.^{41,42}

Las técnicas de aplicación son innumerables y dependen del tamaño molecular del ácido hialurónico usado y las áreas a tratar. Las áreas más comúnmente tratadas son los surcos nasogenianos, las líneas de marioneta, el área perioral para rejuvenecimiento o para incrementar el volumen de los labios y la pérdida de tejido en el área malar (figura 2).⁴³⁻⁴⁵

Semipermanentes

Hidroxiapatita de calcio: este tipo de relleno es semipermanente y provee una matriz para la formación de tejido nuevo estimulando la producción de colágeno alrededor de las microesferas. Las partículas de hidroxiapatita de calcio se degradan con el tiempo y son eliminadas a través del sistema renal, son biocompatibles con la composición del hueso con poca antigenicidad y reacción a un cuerpo extraño. Además no se ha observado actividad osteoblástica.^{46,47}

Ácido poli-L-láctico: se caracteriza porque inicia un proceso de hidratación, pérdida de cohesión y peso molecular y solubilización a través de la fagocitosis por macrófagos llevando a microesferas de ácido láctico, las cuales estimulan la producción de colágeno y generan una reacción granulomatosa con formación de tejido conectivo fibroso alrededor del cuerpo extraño, causando fibroplasia dérmica y así alcanza su efecto cosmético.⁴⁸

Permanentes

Aunque en principio pueden parecer ideales porque no hay necesidad de repetir los tratamientos y retoques, el proceso del envejecimiento facial es dinámico y, por ende, los procedimientos correctivos permanentes pueden parecer poco naturales y ser menos estéticos a medida que pasa el tiempo.²⁸

Las microesferas de polimetilmetacrilato y la silicona pura pertenecen a este grupo.²⁸

Plasma rico en plaquetas

Este plasma es rico en múltiples factores de crecimiento, como en factor de crecimiento derivado de plaquetas

(PDGF), el TGF- β , el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento similar a insulina (IGF) ya que se secretan de los gránulos de las plaquetas activadas. Se cree que éstos pueden regular procesos de migración celular, proliferación, diferenciación y promover la acumulación de matriz extracelular.⁴⁹

Dispositivos de luz

Láseres, IPL, radiofrecuencia: el tratamiento de la piel fotoenvejecida se ha dividido en el tratamiento de vasos ectásicos y eritema, pigmentación irregular y cambios pilosebáceos (tipo I) y mejoría en la senescencia dérmica y subcutánea (tipo II).⁵⁰

Los dispositivos ablativos son el láser CO₂ y erbio:YAG y los no ablativos incluyen neodimium:YAG, radiofrecuencia, IPL, fototermólisis fraccionada o fotomodulación LED.³

Ablativos: el *resurfacing* con láser produce ablación de toda la epidermis, estimulación de neocolágeno, remodelación extensa, regeneración celular y de uniones intracelulares, pero tienen un tiempo de recuperación largo con múltiples efectos adversos, como eritema, hipo o hiperpigmentación, infección y riesgo de cicatriz.⁵¹ El láser CO₂ se considera el estándar de oro para el *resurfacing* de la cara con mejoría hasta de 50% del tono de piel y severidad de las arrugas. Sin embargo, la mejoría puede demorar un mes o más y tiene complicaciones importantes.³⁵

No ablativos: los dispositivos para el tratamiento de irregularidades vasculares y/o pigmentarios son aquellos que emiten luz a longitudes de onda de 532, 585, 595, 755, 800 y 1064 nm, y los dispositivos de luz pulsada intensa (IPL) que tienen como cromóforo la hemoglobina y/o melanina.⁵⁰

Los láser que emiten a 1320, 1450 y 1540 que usan el agua intracelular como cromóforo blanco se usan para el fotorejuvenecimiento tipo II al igual que el láser de colorante pulsado (PDL) que usa la oxihemoglobina.⁵⁰

Las modalidades no ablativas son más débiles que los métodos ablativos, sin embargo, se observa mejoría en las arrugas y también producen formación de fibras colágenas.⁵⁰

La radiofrecuencia produce una corriente eléctrica que genera calor a través de la resistencia en la dermis y el tejido celular subcutáneo. El mecanismo de acción es a través de la contracción de fibras colágenas y la reparación que resulta en producción de neocolágeno. Requiere mantenimiento anual. Sin embargo, faltan estudios a largo plazo para analizar este método de rejuvenecimiento.³

La IPL requiere múltiples sesiones, y debido a que es difícil seleccionar la longitud de onda apropiada para el filtro, la fluencia y la duración del pulso hay riesgo de

efectos adversos, como daño térmico no específico que puede llevar a cambios pigmentarios o a crecimiento de pelo paradójico. El cromóforo es la melanina y hemoglobina, por lo que su principal utilidad es en la hiperpigmentación y eritema asociados al fotoenvejecimiento.³⁵

La fotomodulación LED tiene un efecto de estimulación celular no térmica que requiere baja energía, luz de banda estrecha, con una secuencia y duración específica de pulsos y lleva a una apariencia más lisa de la epidermis porque estimula la producción de colágeno superficial.³

Fraccionados: debido a los múltiples efectos adversos ocasionados por los láseres ablativos, se han introducido láseres CO₂, erbio glass o erb:YAG fraccionados para disminuirlos. Estos dispositivos emiten luz de manera pixelada creando zonas microtérmicas en la dermis. Esto es seguido por una repuesta de reparación que lleva a reepitelialización y remodelación dérmica.³² Se sugiere que los mecanismos moleculares subyacentes inducidos por estos dispositivos alteran las proteínas de choque térmico, el TGF beta, las metaloproteinasas y el ácido hialurónico.¹

Terapia fotodinámica: esta terapia requiere de un fotosensibilizante, ácido 5-aminolevulínico (ALA) o metil aminolevulinato (MAL), el cual se debe dejar durante un periodo

de incubación, se acumula en células con fotodaño (lo que le confiere especificidad y selectividad a la técnica) y después funciona como cromóforo de la luz. Múltiples estudios han demostrado fotorejuvenecimiento significativo (figura 3).^{35,53}

Conclusión

Aunque es imposible detener el paso del tiempo, el envejecimiento de la piel va más allá de lo estético y puede afectar en gran medida la calidad de vida de los pacientes, por lo que es de suma importancia conocer los diferentes mecanismos de envejecimiento cutáneo y familiarizarse con las distintas estrategias antienvjecimiento que existen hoy en día. Además, es fundamental que el médico entienda los deseos y expectativas del paciente para lograr orientarlo hacia una modalidad terapéutica que lleve a los mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A *et al*, Skin anti-aging strategies, *Dermatoendocrinol* 2012; 4(3): 3083-19.
2. Höhn A, Weber D, Jung T *et al*, Happily (n)ever after: aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence, *Redox Biol* 2016; 11: 482-501.
3. Vedamurthy M, Antiaging therapies, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72(3): 183-6.



Figura 3. Evolución clínica de paciente con terapia fotodinámica. Las imágenes 1 y 2 fueron tomadas antes del tratamiento; la imagen 3 inmediatamente después del tratamiento; y las imágenes 4, 5 y 6 muestran la evolución clínica del paciente luego de la terapia.

4. Ramos-e-Silva M y Da Silva Carneiro SC, Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin, *J Cosmet Dermatol* 2007; 6(1): 40-50.
5. Voorhees J, Aging skin: mechanism based rejuvenation, conferencia presentada en marzo de 2012.
6. Draelos Z, Theories of aging with grace, conferencia presentada en marzo de 2012.
7. Quan T, Little E, Quan H *et al*, Elevated matrix metalloproteinases and collagen fragmentation in photodamaged human skin: impact of altered extracellular matrix microenvironment on dermal fibroblast function, *J Invest Dermatol* 2013; 133(5): 1362-6.
8. Pontius AT y Smith PW, An antiaging and regenerative medicine approach to optimal skin health, *Facial Plast Surg* 2011; 27(1): 29-34.
9. Linder J, Cosmeceutical treatment of the aging face, conferencia presentada en marzo de 2012.
10. Puizina-Ivić N, Mirić L, Carija A *et al*, Modern approach to topical treatment of aging skin, *Coll Antropol* 2010; 34(3): 1145-53.
11. Puizina-Ivić N, Skin aging, *Acta Dermatoven APA* 2008; 17(2): 47-53.
12. Goldman A y Wollina U, Facial rejuvenation for middle-aged women: a combined approach with minimally invasive procedures, *Clin Interv Aging* 2010; 5: 293-9.
13. Bruce S, Cosmeceuticals for the attenuation of extrinsic and intrinsic dermal aging, *J Drugs Dermatology* 2008; 7(2 Suppl): s17-22.
14. Draelos Z, Nutraceutical science, skin and aging, conferencia presentada en marzo de 2012.
15. Draelos Z, Active agents in common skin care products, *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(2): 719-24.
16. Lim HW, Aging gracefully: prevention with novel sunscreens, conferencia presentada en marzo de 2012.
17. Maier H, Schauburger G, Brunnhofer K y Hönigsmann H, Change of ultraviolet absorbance of sunscreens by exposure to solar-simulated radiation, *J Invest Dermatol* 2001; 117(2): 256-62.
18. Dreher F y Maibach H, Protective effects of topical antioxidants in humans, *Curr Probl Dermatol* 2001; 29: 157-64.
19. Nusgens BV, Humbert P, Rougier A *et al*, Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis, *J Invest Dermatol* 2001; 116(6): 853-9.
20. Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M *et al*, Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin, *J Invest Dermatol* 2000; 114(3): 480-6.
21. Blanes-Mira C, Clemente J, Jodas, G *et al*, A synthetic hexapeptide (argireline) with antiwrinkle activity, *Int J Cosmet Sci* 2002; 24(5): 303-10.
22. Lupo MP y Cole AL, Cosmeceutical peptides, *Dermatol Ther* 2007; 20(5): 343-9.
23. Badreshia-Bansal S y Draelos ZD, Insight into skin lightening cosmeceuticals for women of color, *J Drugs Dermatology* 2007; 6(1): 32-9.
24. Draelos ZD, Therapeutic moisturizers, *Dermatol Clin* 2000; 18(4): 597-607.
25. González S, Pathak MA, Cuevas J *et al*, Topical or oral administration with an extract of polygodium leucotomos prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin, *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13(1-2): 50-60.
26. Kullavanijaya P y Lim HW, Photoprotection, *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(6): 937-58; quiz 959-62.
27. Fartasch M, Teal J y Menon GK, Mode of action of glycolic acid on human stratum corneum: ultrastructural and functional evaluation of the epidermal barrier, *Arch Dermatol Res* 1997; 289(7): 404-9.
28. Ogden S y Griffiths TW, A review of minimally invasive cosmetic procedures, *Br J Dermatol* 2008; 159(5): 1036-50.
29. Behin F, Feuerstein SS y Marovitz WF, Comparative histological study of mini pig skin after chemical peel and dermabrasion, *Arch Otolaryngol* 1977; 103(5): 271-7.
30. Vagotis FL y Brundage SR, Histologic study of dermabrasion and chemical peel in an animal model after pretreatment with Retin-A, *Aesthetic Plast Surg* 1995; 19(3): 243-6.
31. Han SH, Kim HJ, Kim SY *et al*, Skin rejuvenating effects of chemical peeling: a study in photoaged hairless mice, *Int J Dermatol* 2011; 50(9): 1075-82.
32. Butler PE, González S, Randolph MA *et al*, Quantitative and qualitative effects of chemical peeling on photo-aged skin: an experimental study, *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(1): 222-8.
33. Nelson BR, Fader DJ, Gillard M *et al*, Pilot histologic and ultrastructural study of the effects of medium-depth chemical facial peels on dermal collagen in patients with actinically damaged skin, *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(3): 472-8.
34. Bowler PJ, Impact on facial rejuvenation with dermatological preparations, *Clin Interv Aging* 2009; 4: 81-9.
35. Doherty SD, Doherty CB, Markus JS y Markus RF, A paradigm for facial skin rejuvenation, *Facial Plast Surg* 2009; 25(4): 245-51.
36. Frampton JE y Easthope SE, Botulinum toxin A (botox cosmetic): a review of its use in the treatment of glabellar frown lines, *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(10): 709-25.
37. Paula de Sa Earp A y Marmur ES, The five D's of botulinum toxin: doses, dilution, diffusion, duration and dogma, *J Cosmet Laser Ther* 2008; 10(2): 93-102.
38. Klein AW, Botox for the eyes and eyebrows, *Dermatol Clin* 2004; 22(2): 145-9.
39. Camargo CP, Costa CS, Gemperli R *et al*, Botulinum toxin for facial wrinkles, *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Issue 9. Art. No.: CD011301. DOI: 10.1002/14651858.CD011301.
40. Sturm LP, Cooter RD, Mutimer KL *et al*, A systematic review of dermal fillers for age-related lines and wrinkles, *ANZ J Surg* 2011; 81(1-2): 9-17.
41. Gold MH, Use of hyaluronic acid fillers for the treatment of the aging face, *Clin Interv Aging* 2007; 2(3): 369-76.
42. Alam M, Gladstone H, Kramer EM *et al*, ASDS guidelines of care: injectable fillers, *Dermatologic Surg* 2008; 34(Suppl 1): S115-48.
43. Sclafani AP, Soft tissue fillers for management of the aging perioral complex, *Facial Plast Surg* 2005; 21(1): 74-8.
44. Weinkle S, Injection techniques for revolumization of the perioral region with hyaluronic acid, *J Drugs Dermatology* 2010; 9(4): 367-71.
45. Sarnoff DS y Gotkin RH, Six steps to the "perfect" lip, *J Drugs Dermatology* 2012; 11(9): 1081-8.
46. Lizzul PF y Narurkar VA, The role of calcium hydroxylapatite (radiesse) in nonsurgical aesthetic rejuvenation, *J Drugs Dermatology* 2010; 9(5): 446-50.
47. Tzikas TL, A 52-month summary of results using calcium hydroxyapatite for facial soft tissue augmentation, *Dermatologic Surg* 2008; 34(1): 9-15.
48. Burgess CM y Quiroga RM, Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy, *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2): 233-9.
49. Kim DH, Je YJ, Kim CD *et al*, Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast, *Ann Dermatol* 2011; 23(4): 424-31.
50. Dierickx CC y Anderson RR, Visible light treatment of photoaging, *Dermatol Ther* 2005; 18(3): 191-208.
51. Biesman BS, Fractional ablative skin resurfacing: complications, *Lasers Surg Med* 2009; 41(3): 177-8.
52. Hantash BM, Bedi VP, Kapadia B *et al*, In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device, *Lasers Surg Med* 2007; 39(2): 96-107.
53. Shamban AT, Current and new treatments of photodamaged skin, *Facial Plast Surg* 2009; 25(5): 337-46.