

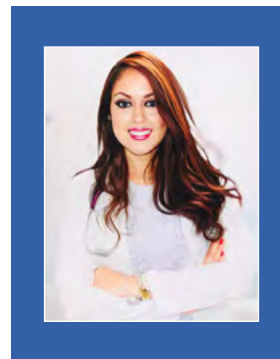
## Tejero García, Paloma<sup>1</sup>; Mota Antigua, Sheila<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doctora en Medicina. Socia de honor de la SEME. Presidenta de la AMECLM. Directora médica de Tclinic. Directora del Máster en Medicina Estética, Universidad de Alcalá de Henares (Madrid).  
E-mail: palomatejero@tclinic.es

<sup>2</sup>Médico estético. Presidenta de la ADOMELL. Miembro de honor de la AMEPA. Co-coordinadora del Máster Internacional en Medicina Estética y Longevidad, Universidad de Alcalá de Henares (Madrid).  
E-mail: drasheilamota@yahoo.com  
Fecha de publicación: 08/11/2022



Dra. Paloma Tejero García



Dra. Sheila Mota Antigua

## Bioestimulación. ¿Qué hay de nuevo?

### Biostimulation - What's new?

#### RESUMEN

La piel sufre cambios, en la función y forma de sus componentes, inducidos por procesos intrínsecos y extrínsecos. Desde la medicina estética, se define el término "bioestimulación" como el conjunto de procedimientos dirigidos a estimular, principalmente, los fibroblastos para mejorar el aspecto de la piel.

La comprensión de la fisiología de los fibroblastos, el control de la inflamación y el conocimiento de técnicas y materiales destinados a tal fin se hace imprescindible. Son muchas las preguntas que surgen en torno a la bioestimulación, lo que sugiere la necesidad de seguir avanzando en la comprensión de las claves del envejecimiento de la piel.

El objetivo de este artículo es inducir a la reflexión y al pensamiento crítico sobre los procedimientos y materiales utilizados para la bioestimulación, que permita entender mejor los procesos que se provocan en la piel cuando es objetivo de tratamientos que pretenden mejorar su aspecto y calidad.

**Palabras clave.** Bioestimulación. Biorrevitalización. Fibroblasto. Matriz extracelular. Colágeno. Ácido hialurónico. Hidroxiapatita cálcica. Ácido poliláctico. Policaprolactona.

#### ABSTRACT

Function skin changes are induced by intrinsic and extrinsic processes. In aesthetic medicine, the term "biostimulation" is defined as the set of procedures aimed at stimulating mainly fibroblasts to improve the appearance of the skin.

Understanding fibroblast physiology, control of inflammation and knowledge of techniques and materials for this purpose is essential. Many questions arise around biostimulation, suggesting the need for further progress in understanding the keys to skin aging.

The aim of this article is to induce critical thinking and discussion about the procedures and materials used for biostimulation, in order to better understand the processes that are elicited in the skin when it is the target of treatments that aim to improve its appearance and quality.

**Keywords.** Biostimulation. Biorevitalization. Fibroblast. Extracellular matrix. Collagen. Hyaluronic acid. Calcium hydroxylapatite. Polylactic acid. Polycaprolactone.

#### INTRODUCCIÓN

Palmieri *et al*, en 2017, definieron la **bioestimulación** como una técnica propia de la medicina estética consistente en inyectar en la dermis diferentes fármacos como nucleótidos, antioxidantes y precursores de glucosaminoglicanos para mejorar la función anabólica de los fibroblastos dérmicos, es decir, activar la síntesis de proteínas, la replicación y la producción de componentes de la matriz extracelular (MEC) [1]. La **biorrevitalización** la definieron

como una terapia comúnmente utilizada en medicina estética para mejorar la calidad de la piel mediante la inyección intradérmica de ácido hialurónico (AH), solo o agregado a otras moléculas. En este caso, el AH no está destinado a rellenar arrugas o proporcionar volumen, sino a lograr la optimización de la MEC [2]. Estos autores, después de diferentes estudios, concluyen afirmando que una mejor comprensión de la biología de los fibroblastos sería la clave para conseguir una mejor comprensión de las aplicaciones clínicas de BS y BR.

La MEC dérmica proporciona fuerza y elasticidad a la piel. La MEC consiste principalmente en fibrillas de colágeno tipo I, producidas por los fibroblastos. La unión de los fibroblastos a las fibrillas de colágeno genera fuerzas mecánicas que regulan la morfología y función celular. Con el envejecimiento, la fragmentación del colágeno reduce la unión de los fibroblastos a la MEC y las fuerzas mecánicas, lo que provoca que los fibroblastos reduzcan sus funciones, incluida la producción de colágeno [3].

El fibroblasto produce también AH. El AH de la piel se entrecruza con otras proteínas de la MEC, incluido el colágeno, lo que mejora la solidez de la misma, dotándola de una función amortiguadora [4]. Clínicamente, el deterioro de la función de los fibroblastos, junto con la reducción de la síntesis de colágeno, se traduce en atrofia, arrugas y fragilidad de la piel envejecida. Dado que bioestimar y biorrevitalizar poseen un carácter sinérgico cabe preguntarse si los términos bioestimar, revitalizar, redensificar o regenerar significan lo mismo. De igual modo puede plantearse si se consigue con los bioestimuladores una estimulación real del fibroblasto para aumentar la producción de colágeno tipo I, o se puede decir que lo que se origina es un proceso reparativo que tiene mucho que ver con la cicatrización tisular.

Son cuestiones que deben estar en la mente de todos los médicos estéticos que pretendan mejorar las condiciones de una piel envejecida, sea debida a condiciones genéticas, al paso de los años o a determinados factores exógenos, como el tabaquismo o el exceso de sol. Sea por unos u otros factores, la piel va perdiendo sus propiedades características, su elasticidad, color y estructura. En estos cambios participan la pérdida de colágeno y elastina, el cambio de sus propiedades y la interacción de los componentes de la MEC.

## BIOESTIMULACIÓN

El objetivo del tratamiento bioestimulador es obvio que consiste en estimular el fibroblasto, al tiempo que trata de mantener las mejores condiciones para el espacio extracelular. No obstante, los fibroblastos de la piel no son iguales en los diferentes niveles. Haydon *et al* afirman que la dermis de la piel humana contiene subpoblaciones de fibroblastos en los que la caracterización es crucial debido al papel que juegan en la biología de la MEC [5,6].

En general, se ha observado que la piel en edad adolescente tiene mayor respuesta a los factores de crecimiento. En los adultos, la producción de proteínas se relaciona con la respuesta a la inflamación aguda, y se sabe que la unión dermohipodérmica produce hormonas y factores de crecimiento posee una buena red vascular y cuenta con abundantes células pluripotenciales mesenquimales,

capaces de diferenciarse en fibroblastos [7,8]. Sin embargo, la piel envejecida expresa principalmente proteínas relacionadas con el proceso de osificación, mineralización ósea y desarrollo del tejido conectivo, lo que puede ser una de las razones de la falta de elasticidad mecánica de la piel de este grupo de pacientes [9]. A lo anterior cabe añadir que el tejido graso subcutáneo tiende a reducirse con el envejecimiento, en particular en la cara. Lo que puede suponer que los progenitores de los adipocitos dérmicos y el resto de las células implicadas en la respuesta antimicrobiana disminuye según avanza la edad, estando mediada por el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [10].

Según Fitzgerald *et al*, un bioestimulador es una sustancia con la capacidad de producir un efecto celular o una respuesta tisular temporal [11]. No obstante, antes de producir el efecto buscado, de bioestimulación, la respuesta del organismo a cualquier inyección de cualquier material es la inflamación, y ese grado de respuesta inflamatoria inducida será variable en función del biomaterial, la cantidad usada, la ubicación o plano de inyección, las características del paciente y el método de inyección en el tejido [11].

## DISCUSIÓN

El objetivo que normalmente se persigue cuando se inyecta un material calificado como bioestimulador es reparar, bioestimar y/o regenerar la zona tratada, en este caso será la piel. La búsqueda en PubMed sobre bioestimulación cutánea (*collagen biostimulators*) arroja resultados sobre artículos que, en su mayor parte, hacen referencia al uso de hidroxiapatita cálcica y policaprolactona como inductores de formación de colágeno, o también a determinados láseres. Sin embargo, si se especifica "*collagen biostimulators AND hyaluronic acid*" aparece un solo artículo. Antes, se ha referido que la estimulación del fibroblasto no es el único objetivo, pues es igualmente importante lograr una óptima MEC y mejorar, a través de este mecanismo, las condiciones cutáneas.

En la actualidad, se puede hacer uso de diferentes técnicas y combinación de materiales para alcanzar un tratamiento bioestimulador que implique a las células, citoquinas y péptidos de señalización que tienen por misión mantener la piel en óptimas condiciones. Habría que considerar diferentes bioestimuladores:

1. Mecánicos, como el caso del *microneedling* [12].
2. Fotónicos: láseres, fuentes de luz y LEDs [13].
3. Materiales de relleno: ácido hialurónico, ácido poli-L-láctico, policaprolactona, hidroxiapatita de calcio, hilos de ácido poliláctico y de polidioxanona [14,15].
4. Autólogos: grasa y PRP [16].

La bioestimulación con productos de síntesis inyectables es preciso hacer hincapié en el AH, ya que provoca un estímulo directo del fibroblasto al mejorar las fuerzas mecánicas en la MEC [3,17]. Además, juega un papel sobre la regulación de la inflamación, al unirse a receptores a receptores de membrana, como CD 44, CD 168 o RHAMM (*Receptor for Hyaluronan Mediated Motility*). Por último, interactúa con componentes de la MEC, como los proteoglicanos [18]. La incorporación de polinucleótidos, aminoácidos, antioxidantes, vitaminas y minerales busca completar, más si cabe, la interacción con el tándem fibroblastos-MEC [17].

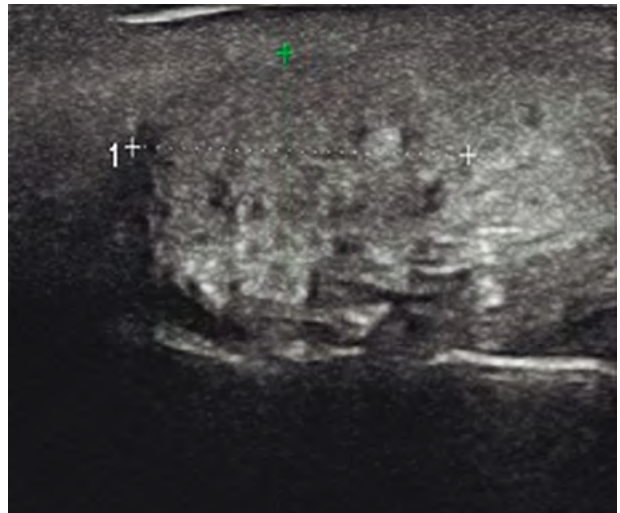
Los denominados inductores de neocolágeno inyectables, tal como se nos presentan: hidroxapatita cálcica, policaprolactona o ácido poliláctico son capaces de inducir modificaciones en la estructura de los tejidos (Figuras 1 y 2). Lo que debe hacer reflexionar al médico estético sobre si el nuevo colágeno formado es un colágeno cicatricial o reparador más que un colágeno regenerador [19]. Es posible que parte de la bioestimulación que se provoca al inyectar determinados materiales, no se trate más que de un engaño o simulación provocado sobre la piel para cerrar una herida que no existe [20].

El ser humano tiene 28 tipos de colágenos diferentes y 42 genes que codifican cadenas de colágeno. Algunos de los colágenos más abundantes forman fibrillas; otros forman extensas redes o tienen funciones más especializadas [21]. Caer en la idea simplista de que estimulación del colágeno es única y sobre un solo tipo es un craso error. Cuando se trata de modular el envejecimiento mediante cualquier tipo de tratamiento es preciso controlar el grado de inflamación que se produce, para que sea mínimo: la cantidad y calidad del producto, la velocidad de inyección y el plano cutáneo son importantes cuando se persigue estimular y reparar, evitando así provocar el inicio de un proceso que conduzca a la fibrosis.

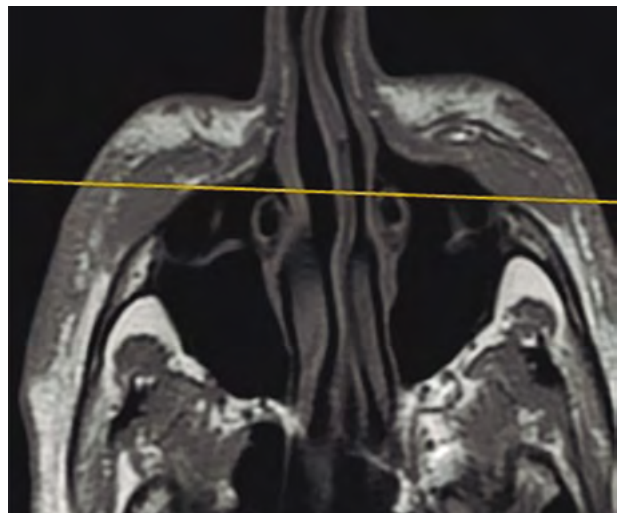
El trabajo con los *fillers* debe realizarse en diferentes niveles de la piel, adecuando a cada nivel el material de relleno más apropiado, si se desea optimizar la funcionalidad de los fibroblastos. Es obligatorio conocer de forma exhaustiva el mecanismo de acción de todo producto que se inyecte, así como su posible respuesta tisular. Igualmente se debe conocer al paciente y realizarse una historia clínica completa. De igual modo, es preciso aumentar la habilidad práctica a través de la actualización de conocimientos reglados. Sin olvidar que la investigación básica y clínica deben ir de la mano para implementar nuevos protocolos e investigar la mejor interacción de productos inyectables, actuales o por llegar, que cumplan con los términos de bioestimulación y biorrevitalización antedichos.

La investigación en envejecimiento no cesa. López-Otín *et al*, en 2013, ya propusieron que el proceso de envejecer

puede integrar hasta nueve características concomitantes, tales que la inestabilidad genómica, el desgaste de los telómeros, las alteraciones epigenéticas, la pérdida de proteostasis, la desregulación de los nutrientes, la disfunción mitocondrial y la senescencia celular, agotamiento de células madre y comunicación intercelular alterada [22]. Desde entonces, mucho se insiste en actuar para un envejecimiento lo más saludable posible [23,24]. En este contexto no sería entendible actuar de modo adecuado en el organismo, a través de la prevención y el control de las múltiples situaciones que tienden a envejecerlo y, de otra parte, agredirlo a nivel cutáneo [25].



**Figura 1 .** Ecografía cutánea mostrando borrado del límite dermo-hipodérmico, con hipodermis ecogénica y engrosada, tras realizar un implante de hidroxapatita cálcica.  
Cortesía de la Dra. Susana Bordegaray.



**Figura 2 .** Resonancia magnética del mismo paciente, que confirma la afectación del tejido evidenciada en la ecografía.  
Cortesía de la Dra. Susana Bordegaray.

Existiendo una amplia diversidad de posibles mecanismos biológicos, todavía queda un largo camino por recorrer antes de descubrir todas las claves del envejecimiento de los tejidos. Incluso dentro de un solo tejido, como es la piel, esta complejidad es notoria, como se ha visto como se informó para los fibroblastos de la piel, en los trabajos de Haydon *et al* ya mencionados [5,9].

## CONCLUSIONES

El término bioestimulación debe comprender el conjunto de procedimientos y técnicas que, a través de la estimulación de fibroblastos, mantiene, optimiza y repara el tejido tratado sin inducir fibrosis ni cicatrización.

La respuesta tisular a cualquier agresión es la inflamación; los materiales de relleno actúan como cuerpo extraño, iniciando un proceso inflamatorio que, si es controlado y autolimitado, dará lugar al efecto de bioestimulación deseado; pero si se cronifica o la respuesta inflamatoria es excesiva se producirá un efecto adverso.

Las herramientas disponibles para tratar el envejecimiento cutáneo son muchas, desde la fotomodulación del PRP o la combinación de materiales a diferentes niveles, y deben adaptarse a la edad y condiciones de cada paciente, procurando que la respuesta inflamatoria permanezca bajo control.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1). Palmieri A, Avantaggiato A, Cura F, Papalia R, Casale M, Bressi F, Scapoli L. Effect of biostimulation on oral fibroblast: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Dec 27;31(4 Suppl 2):139-145.
- (2). Palmieri A, Avantaggiato A, Cura F, Casale M, Lopez MA, Bressi F, Scapoli L. Biorevitalization: an in vitro study on gingival fibroblast. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Dec 27;31(4 Suppl 2):147-153.
- (3). Quan T, Wang F, Shao Y, Rittié L, Xia W, Orringer JS, Voorhees JJ, Fisher GJ. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2013 Mar;133(3):658-667. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.364>
- (4). Anderegg U, Simon JC, Averbek M. More than just a filler - the role of hyaluronan for skin homeostasis. *Exp Dermatol*. 2014 May;23(5):295-303. <https://doi.org/10.1111/exd.12370>
- (5). Haydont V, Neiveyans V, Perez P, Busson É, Lataillade J, Asselineau D, Fortunel NO. Fibroblasts from the Human Skin Dermo-Hypodermal Junction are Distinct from Dermal Papillary and Reticular Fibroblasts and from Mesenchymal Stem Cells and Exhibit a Specific Molecular Profile Related to Extracellular Matrix Organization and Modeling. *Cells*. 2020 Feb 5;9(2):368. <https://doi.org/10.3390/cells9020368>
- (6). Woodley DT. Distinct Fibroblasts in the Papillary and Reticular Dermis: Implications for Wound Healing. *Dermatol Clin*. 2017 Jan;35(1):95-100. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.07.004>
- (7). Klein J, Permana PA, Owecki M, Chaldakov GN, Böhm M, Hausman G, Lapière CM, Atanassova P, Sowiński J, Fasshauer M, Hausman DB, Maquoi E, Tonchev AB, Peneva VN, Vlachanov KP, Fiore M, Aloe L, Slominski A, Reardon CL, Ryan TJ, Pond CM, Ryan TJ. What are subcutaneous adipocytes really good for? *Exp Dermatol*. 2007 Jan;16(1):45-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.00519.1.x>
- (8). Klar AS, Zimoch J, Biedermann T. Skin Tissue Engineering: Application of Adipose-Derived Stem Cells. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9747010. <https://doi.org/10.1155/2017/9747010>
- (9). Haydont V, Bernard BA, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev*. 2019 Jan;177:150-156. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.006>

- (10). Zhang LJ, Chen SX, Guerrero-Juarez CF, Li F, Tong Y, Liang Y, Liggins M, Chen X, Chen H, Li M, Hata T, Zheng Y, Plikus MV, Gallo RL. Age-Related Loss of Innate Immune Antimicrobial Function of Dermal Fat Is Mediated by Transforming Growth Factor Beta. *Immunity*. 2019 Jan 15;50(1):121-136.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.11.003>
- (11). Fitzgerald R, Vleggaar D. Facial volume restoration of the aging face with poly-L-lactic acid. *Dermatol Ther*. 2011 Jan-Feb;24(1):2-27. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01375.x>
- (12). Brito P. Rejuvenecimiento facial con ácido mandélico tras microdermoabrasión versus microneedling. *Medicina Estética*. Sep 2019;60(3):21-28. <https://doi.org/10.48158/MedicinaEstetica.060.03>
- (13). Lins RD, Dantas EM, Lucena KC, Catão MH, Granville-Garcia AF, Carvalho Neto LG. Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. *An Bras Dermatol*. 2010 Nov-Dec;85(6):849-55. English, Portuguese. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962010000600011>
- (14). Flores I, Martínez-Carpio P, Alcolea JM. Eficacia y seguridad de los tratamientos faciales con ácido poliláctico. Revisión sistemática. *Medicina Estética*. Jun 2021;67(2):16-24. <https://doi.org/10.48158/MedicinaEstetica.067.02>
- (15). Avantaggiato A, Martinelli M, Palmieri A, Pascali M, Bertuzzi G, Carinci F. Hyaluronic acid: The use of its precursor in skin bio-stimulation. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015 Jul-Sep;29(3):647-54
- (16). Relvas A, Vasconcelos MT, Navarro MJ, Tejero P, Pino A, Anitua E. Uso combinado del plasma rico en factores de crecimiento en líquido y gel para el rejuvenecimiento cutáneo: un estudio piloto. *Medicina Estética*. Jun 2021;67(2):25-33. <https://doi.org/10.48158/MedicinaEstetica.067.03>
- (17). Mayol E, Fernández JM, Alcolea JM. Estudio clínico de una técnica de hidratación personal: MAY-3. *Medicina Estética*. Sep 2020;64(3):45-54. <https://doi.org/10.48158/MedicinaEstetica.064.07>
- (18). Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells*. 2020 Jul 21;9(7):1743. <https://doi.org/10.3390/cells9071743>
- (19). Meisenberg G, Simmons H. *Principios de Bioquímica Médica*. 4ª ed. 2018. Elsevier.
- (20). De Boule K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Apr 15;8:205-14. <https://doi.org/10.2147/CCID.S80446>
- (21). Tavakoli S, Kisiel MA, Biedermann T, Klar AS. Immunomodulation of Skin Repair: Cell-Based Therapeutic Strategies for Skin Replacement (A Comprehensive Review). *Biomedicines*. 2022 Jan 6;10(1):118. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010118>
- (22). López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- (23). Di Giosia P, Stameria CA, Giorgini P, Jamialahamdi T, Butler AE, Sahebkar A. The role of nutrition in inflammaging. *Ageing Res Rev*. 2022 May;77:101596. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101596>
- (24). Pokorski M, Barassi G, Bellomo RG, Prospero L, Crudeli M, Saggini R. Bioprogresive Paradigm in Physiotherapeutic and Antiaging Strategies: A Review. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1116:1-9. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2018\\_281](https://doi.org/10.1007/5584_2018_281)
- (25). Tigges J, Krutmann J, Fritsche E, Haendeler J, Schaal H, Fischer JW, Kalfalah F, Reinke H, Reifemberger G, Stühler K, Ventura N, Gundermann S, Boukamp P, Boege F. The hallmarks of fibroblast ageing. *Mech Ageing Dev*. 2014 Jun;138:26-44. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.03.004>