

## EDITORIAL

### Exosomas: la nueva moda en medicina estética

#### Exosomes: the new trend in aesthetic medicine



#### Martínez-Carpio, Pedro Antonio

Doctor en Medicina y Cirugía (Universidad de Barcelona).  
Coordinador de Proyectos Científicos del Máster en Medicina Estética y del Bienestar (Universidad de Barcelona).  
Unidad de Investigación Clínica, IMC-Investiláser, Sabadell (Barcelona).  
**Recepción:** 03/10/2023. **Revisión:** 11/10/2023.  
**Aceptación:** 16/10/2023. **Publicación:** 31/10/2023.

*Los exosomas se están convirtiendo en un producto estrella en medicina estética, aunque faltan estudios clínicos bien diseñados y controlados que avalen su eficacia.*

*Exosomes are gaining popularity in aesthetic medicine, despite a dearth of robust, controlled clinical trials to substantiate their effectiveness.*

Cada vez más centros médico-estéticos comienzan a ofrecer tratamientos con exosomas, especialmente para rejuvenecimiento facial y tratamiento de la alopecia, generalmente con publicidades prometedoras de excelentes resultados sin las necesarias evidencias. Se aplican de forma tópica o en microinyecciones hacia el interior de la dermis, en tratamientos ambulatorios, con incorporación inmediata a las actividades sociales. En internet pueden leerse múltiples justificaciones de utilización por parte de médicos responsables de clínicas que suelen emplear un marketing científico especulativo, que sugiere excelentes resultados para rejuvenecimiento cutáneo, crecimiento del pelo, incluso atenuación de pigmentaciones solares y seniles.

Aunque algunos estudios preclínicos muestran ciertas potencialidades terapéuticas, no existe, a fecha de hoy, ninguna demostración clara de eficacia en pacientes para ninguna indicación de los exosomas. Sin embargo, la investigación clínica de estas vesículas extracelulares (VE) en medicina regenerativa y antienvjecimiento puede tener interés, pues existen razones para pensar que podrían ser eficaces en rejuvenecer la piel y reparar lesiones cutáneas [1-5].

Los exosomas naturales son minúsculas VE, de tamaño variable (alrededor de 100 nm), que las células animales y humanas liberan al medio para comunicarse entre ellas. Contienen numerosas moléculas bioactivas, como proteínas, factores de crecimiento, ARN, lípidos y otras moléculas que transmiten información a las células vecinas. En terapia regenerativa, los exosomas de células madre mesenquimales (CMM) podrían transferir "señales rejuvenecedoras" a las células seniles o dañadas; es decir, podrían transferir proteínas y material genético que favoreciesen la regeneración y reparación celular de tejidos dañados y/o envejecidos mediante regulación paracrina. También podrían promover la producción de colágeno, mejorar la elasticidad de la piel, incluso, quién sabe, si tendrían eficacia suficiente para reducir

objetivamente líneas finas y arrugas de la piel. Ciertamente, los exosomas transportan factores de crecimiento y otras moléculas, que *in vitro* demuestran capacidad regenerativa y reparadora cutánea. Esto hace necesario comenzar ensayos clínicos para conocer los verdaderos resultados que se pueden obtener en los pacientes, en condiciones experimentales estandarizadas y controladas [1,3].

Determinados estudios en fibroblastos comprueban que exosomas de distintos tipos participan de forma destacada en regular la actividad celular, favoreciendo la remodelación y los depósitos de colágeno. Así pues, preparados de diferentes casas comerciales se presentan como eficaces para evitar la formación de cicatrices, estimular la curación de heridas o el crecimiento del pelo y disminuir los signos de envejecimiento cutáneo [3]. Por ello resulta tan importante conocer las características de los exosomas o VE en el momento de escoger el preparado comercial a utilizar. No es un asunto sencillo, pero disponemos de algunas revisiones que ayudan a tomar decisiones en el momento de seleccionar un exosoma o vesícula extracelular de determinado fabricante para efectuar un ensayo clínico [2-5].

En este momento la FDA ha autorizado productos con exosomas (VE) para aplicación tópica, pero en ningún caso está autorizada la microinyección. Es posible que en EE. UU. los exosomas inyectados sean regulados como medicamentos y productos biológicos bajo la sección 351 de la Ley de Servicios de Salud Pública (*Public Health Service*, PHS) y la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (*Food & Drug Corporation*, FDC), aunque no se conocen pautas de tratamiento específicas por la inexistencia de ensayos clarificadores.

Se necesitan estudios que demuestren la seguridad, eficacia, pureza y potencia de cada preparado comercial. Es decir, como sucede habitualmente en la práctica de la medicina estética, la investigación clínica de los exosomas inyectados se está efectuando sin los necesarios datos de seguridad y de forma descontrolada, que cuanto menos precisa un seguimiento. Según informes muy recientes, más de 30 empresas internacionales tienen productos de VE en fase de investigación, que pueden categorizarse en tres tipos básicos: VE de células madre, VE de células modificadas genéticamente para sobre expresar un componente terapéutico de interés y los denominados sistemas de fusión, en los que las VE se combinan con nanopartículas lipídicas sintéticas [3].

Los preparados comercializados, y disponibles, en este momento para aplicaciones en pacientes tienen peculiaridades diferentes en cuanto a su naturaleza y características (Exovex®, ASCE®, XoGlo®, ReBellaXO®, XoFlow®, ExoSCRT®, AnteAge®, Vitti Cosmetics Cryo®, Elevai® y otros que ofrecen menor información). Proceden de CMM obtenidas de placenta, tejido adiposo, médula ósea, cordón umbilical y otros tejidos de origen vegetal, como la rosa damascena. La dosis de VE generalmente se expresa en billones/ml o en porcentaje [3]. Cada fabricante argumenta las ventajas de su producto respecto a sus competidores y ofrecen una información más o menos detallada, aunque a menudo deficitaria, de cada preparado. Ninguno de estos preparados ha demostrado eficacia y seguridad en inyección intradérmica, ni tampoco eficacia clara en aplicación tópica.

Por los motivos anteriores, cualquier médico que inyecte exosomas debe ser consciente de que está efectuando un ensayo clínico para el cual debería solicitar autorización. Casi nadie lo hace, aunque de momento no se han observado complicaciones importantes a corto plazo. Nos movemos en un terreno de investigación de partida difícil porque no existe un método estandarizado para el aislamiento, almacenamiento e identificación de los exosomas. El origen, aislamiento, purificación e identificación de los exosomas son ampliamente heterogéneos y sus mecanismos de acción específicos son, en su mayoría, desconocidos. Por ejemplo, varias técnicas de aislamiento descritas incluyen la ultracentrifugación, la filtración basada en el tamaño, la cromatografía de exclusión por tamaño, la precipitación con polímeros y complejas técnicas de combinación, de muy difícil valoración [3]. Aunque los estudios preclínicos en cultivos celulares, ratones y animales parecen mostrar efectos prometedores, esto no implica obtener mejorías clínicas en las indicaciones para las cuales se aplican en pacientes [3]. Los ensayos clínicos disponibles son controvertidos y sometidos a intereses comerciales.

Dado que las técnicas de aislamiento y purificación de VE no están estandarizadas, junto al hecho de que no se dispone de ensayos clínicos controlados de suficiente calidad que permitan definir la dosis, la eficacia y la seguridad en los pacientes, no parece probable que a corto plazo puedan autorizarse las inyecciones de VE para usos médico-estéticos.

Como suele suceder en el ámbito de la medicina estética, los experimentos descontrolados en pacientes preceden a las investigaciones clínicas regladas. Miles de pacientes ya han sido intervenidos en todo el mundo sin clara veracidad sobre los resultados obtenidos y sin las garantías de seguridad propias de los productos autólogos como puede ser el PRP. Son tratamientos que, de momento, no se deberían aconsejar para uso generalizado, pues parecen de perfil poco eficiente (coste-beneficio cuestionable) y deberían restringirse para efectuar ensayos clínicos controlados en muestras amplias que permitan tomar decisiones de futuro. Decenas de ensayos clínicos, por lo general deficitarios y financiados por la industria, publicados en determinadas revistas, intentan demostrar la bondad de los exosomas. Todos acaban diciendo que se necesitan ensayos bien reglamentados para saber si son eficaces y seguros para rejuvenecimiento cutáneo y/o tratar la alopecia.

La pregunta final podría ser: ¿para qué se quieren dichos ensayos si la moda de los exosomas no tiene marcha atrás? No tiene marcha atrás porque la industria y muchos médicos ya se han preocupado de afianzarlos en el mercado, pues son de fácil aplicación y de momento los pacientes parecen estar contentos. Pero no olvidemos que muchos pacientes también están contentos cuando se les da un placebo y un buen trato [6].

## BIBLIOGRAFÍA

- (1). Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, Buzas K, Casal E, Cappello F, Carvalho J, Colás E, Cordeiro-da Silva A, Fais S, Falcon-Perez JM, Ghobrial IM, Giebel B, Gimona M, Graner M, Gursel I, Gursel M, Heegaard NH, Hendrix A, Kierulf P, Kokubun K, Kosanovic M, Kralj-Iglic V, Krämer-Albers EM, Laitinen S, Lässer C, Lener T, Ligeti E, Linē A, Lipps G, Llorente A, Lötval J, Manček-Keber M, Marcilla A, Mittelbrunn M, Nazarenko I, Nolte-t Hoen EN, Nyman TA, O'Driscoll L, Olivan M, Oliveira C, Pállinger É, Del Portillo HA, Reventós J, Rigau M, Rohde E, Sammar M, Sánchez-Madrid F, Santarém N, Schallmoser K, Ostfeld MS, Stoorvogel W, Stukelj R, Van der Grein SG, Vasconcelos MH, Wauben MH, De Wever O. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*. 2015 May 14;4:27066. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27066>
- (2). Vyas KS, Kaufman J, Munavalli GS, Robertson K, Behfar A, Wyles SP. Exosomes: the latest in regenerative aesthetics. *Regen Med*. 2023 Feb;18(2):181-194. <https://doi.org/10.2217/rme-2022-0134>
- (3). Olumesi KR, Goldberg DJ. A review of exosomes and their application in cutaneous medical aesthetics. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Oct;22(10):2628-2634. <https://doi.org/10.1111/jocd.15930>
- (4). Lee JH, Won YJ, Kim H, Choi M, Lee E, Ryoou B, Lee SG, Cho BS. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Promote Wound Healing and Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 21;24(13):10434. <https://doi.org/10.3390/ijms241310434>
- (5). Zhang B, Gong J, He L, Khan A, Xiong T, Shen H, Li Z. Exosomes based advancements for application in medical aesthetics. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Dec 20;10:1083640. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1083640>
- (6). Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):726-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67177-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67177-2)