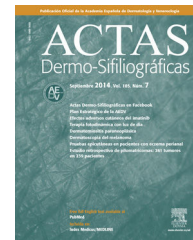




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Perspectivas de futuro en láseres, nuevas tecnologías y nanotecnología en dermatología



P. Boixeda^{a,e,*}, F. Feltes^b, J.L. Santiago^c y J. Paoli^d

^a Unidad de Láser, Servicio de Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^d Universidad de Gotemburgo, Gotemburgo, Suecia

^e Clínica Biolaser La Moraleja, Madrid, España

Recibido el 6 de abril de 2014; aceptado el 20 de julio de 2014

Disponible en Internet el 3 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Láser;
Avances;
Nuevas técnicas en dermatología;
Tráser;
Nanotecnología;
Nanodermatología

KEYWORDS

Lasers;
Advances;
New techniques in dermatology;
Traser;
Nanotechnology;
Nanodermatology

Resumen Presentamos una revisión actualizada en materia de avances en la aplicación de la tecnología al proceso diagnóstico y terapéutico en dermatología. Respecto a las técnicas de diagnóstico, realizamos una breve reseña sobre la tomografía de coherencia óptica, la microscopia láser multifotónica, la espectroscopia, la termografía y la resonancia magnética nuclear de 7 tesla, siendo que estas últimas también prometen incorporarse al arsenal diagnóstico en el futuro. En cuanto a los avances en terapéutica, la aplicación de tecnologías basadas en la luz, como el láser, ven ampliar sus aplicaciones con nuevas dianas y longitudes de onda, además de desarrollarse dispositivos de uso casero. Comentamos también el uso de plasma, ultrasonidos, radiofrecuencia, *traser*, fotoestimulación y administración transepidérmica de fármacos con fines terapéuticos. Finalmente, mencionamos los aspectos básicos de la nanotecnología y su proyección futura en el campo de la dermatología.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Future Prospects in Dermatologic Applications of Lasers, Nanotechnology, and Other New Technologies

Abstract We review novel technologies with diagnostic and therapeutic applications in dermatology. Among the diagnostic techniques that promise to become part of dermatologic practice in the future are optical coherence tomography, multiphoton laser scanning microscopy, Raman spectroscopy, thermography, and 7-T magnetic resonance imaging. Advances in therapy include novel light-based treatments, such as those applying lasers to new targets and in new wavelengths. Devices for home therapy are also appearing. We comment on the therapeutic uses of plasma, ultrasound, radiofrequency energy, total reflection amplification of spontaneous

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pboixeda@gmail.com (P. Boixeda).

emission of radiation, light stimulation, and transepidermal drug delivery. Finally, we mention some basic developments in nanotechnology with prospects for future application in dermatology.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Tradicionalmente, el proceso diagnóstico se ha basado en la información procedente de una anamnesis y de una exploración física minuciosas. El médico se servía de sus sentidos para explorar al paciente y obtener información objetiva de su estado de salud. El estetoscopio, el primer instrumento diseñado para mejorar sus habilidades diagnósticas, fue inventado en 1816 por el doctor René Laënnec¹. A partir del siglo XIX, con el desarrollo de la anatomía patológica se generalizó la toma de biopsias de los órganos enfermos. En 1895, el físico alemán Wilhelm Röntgen descubrió los rayos X y su potencial en medicina tras radiografiar accidentalmente la mano de su mujer. Antes de que acabara el siglo XIX y junto al descubrimiento del radio, en 1898, por el matrimonio Curie, comenzaron a usarse las radiaciones ionizantes en patologías diversas². Desde entonces, la aplicación de los últimos descubrimientos en física, química y biología molecular ha configurado el desarrollo tecnológico de la medicina occidental. En dermatología, la introducción del estudio histopatológico mejoró notablemente el proceso diagnóstico. Aunque la piel es un órgano fácilmente accesible a la inspección ocular y a la toma de biopsias, en los últimos años existe una demanda creciente de nuevas técnicas para el diagnóstico *in vivo* y en tiempo real, que puedan acoplarse con procesos terapéuticos mínimamente invasivos y con una toxicidad aceptable. En este sentido, la dermatoscopia tiene un sitio consolidado, y la microscopia confocal se abre camino en la práctica habitual. El futuro abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente dermatológico pasa por un enfoque multidisciplinar y la aplicación de los avances en física, química y biología molecular, que complementen o incluso superen a técnicas tan útiles hoy en día como la luz pulsada y la terapia fotodinámica. En la presente revisión comentamos las técnicas diagnósticas y terapéuticas que aún no tienen aplicación rutinaria en la práctica asistencial, a excepción de los equipos de uso doméstico para tratamientos cosméticos, en virtud de que marcan una tendencia que creemos importante destacar (tabla 1).

Diagnóstico

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) se usó inicialmente para valorar la retina. Esta técnica de imagen permite medir la intensidad de la luz reflejada por el tejido mediante un proceso denominado interferometría de baja coherencia. Utiliza luz infrarroja (1.300 nm) y, a diferencia de la microscopia láser confocal de reflectancia (MLCR), ofrece

Tabla 1 Tecnologías en desarrollo para el diagnóstico y la terapéutica en dermatología

Diagnóstico

Tomografía de coherencia óptica

Microscopia láser multifotónica

Espectroscopia Raman

Termografía

Resonancia magnética nuclear 7 tesla

Terapéutica

Nuevas dianas en laserterapia

Glándulas sebáceas

Lípidos

Glándulas sudoríparas

Pigmentos exógenos y tatuajes

Bacterias y hongos

Inmunoterapia

Cáncer de piel no melanoma

Nuevas longitudes de onda en laserterapia

1.565 nm

Thulium 1.940 nm

Otras energías

Plasma

Ultrasonidos

Radiofrecuencia fraccionada

Traser

Fotoestimulación

Traser: *total reflection amplification of spontaneous emission of radiation.*

imágenes virtuales de «secciones verticales» al plano en el que incide el haz de luz y tiene una mayor resolución en profundidad (hasta 2 mm). Sin embargo, la OCT tiene menor resolución lateral que la MLCR (resolución lateral 10-15 μ), que le impide distinguir estructuras celulares y detalles citológicos³⁻⁸.

Microscopio láser multifotónico

Esta técnica está basada en la existencia de propiedades de autofluorescencia de la piel. El microscopio láser multifotónico (MLMF) produce una excitación de fluoróforos endógenos dérmicos y epidérmicos (melanina, queratina y NADH) que, normalmente, son excitados por longitudes de onda en el espectro de la luz ultravioleta. Sin embargo, el MLMF utiliza un láser de femtosegundos (1 fs = 1×10^{-15} s) con luz en el espectro del infrarrojo cercano, que posee menor dispersión que la luz visible. El alto número de fotones emitidos por este láser en una fracción de tiempo tan corta permite que en ocasiones incidan 2 fotones de luz

infrarroja prácticamente a la vez en una misma molécula fluorófora de la piel. Estos fluoróforos se comportan como si recibieran un solo fotón en el espectro ultravioleta, excitándose y emitiendo luego fluorescencia de luz en el espectro de luz visible, que es detectada por el sistema óptico del microscopio.

De forma similar a la MLCR, el MLMF obtiene imágenes de alta resolución a nivel celular e intracelular en un plano horizontal a la superficie cutánea. La mayoría de los estudios con esta técnica en dermatología se han hecho *ex vivo*, pero ya existen en el mercado sistemas para el estudio de la piel *in vivo*⁹⁻¹¹.

Espectroscopia Raman

La espectroscopia Raman (ER) es un método para la identificación de la composición química de una muestra, mediante el uso de un láser. Con ello podemos clasificar las lesiones cutáneas en función de su composición molecular. En la piel, se ha demostrado su capacidad de diferenciar lesiones malignas con una sensibilidad superior al 90%, aunque con menor especificidad¹²⁻¹⁴. La ER proporciona información sobre la composición bioquímica del tejido analizado, pero ofrece escasa información sobre su estructura y su situación anatómica. No obstante, combinada con OCT que proporciona la información espacial complementaria, se consigue un análisis morfológico y bioquímico conjunto. Debido a que las células neoplásicas tienen diferente huella espectroscópica respecto del tejido sano, la ER podría ser útil en delinear márgenes quirúrgicos en la cirugía de Mohs¹⁵⁻¹⁶.

Termografía

La termografía se ha empleado en medicina con fines diagnósticos, utilizando la información procedente de imágenes infrarrojas del cuerpo humano. Esta técnica determina las áreas del cuerpo que presentan un flujo sanguíneo irregular, por aumento o por defecto, lo cual se traduce en cambios de temperatura. Se ha utilizado, por ejemplo, en el herpes zoster y en el seguimiento de hemangiomas¹⁷⁻¹⁹.

Resonancia magnética nuclear 7 tesla

La resonancia magnética nuclear (RMN) proporciona imágenes anatómicas de alta resolución de forma no invasiva. La resolución de imagen permite diferenciar el estrato córneo, la epidermis y la dermis²⁰. El uso de la RMN en dermatología pertenece aún al campo de la experimentación, a pesar de que ya en los años noventa del siglo pasado multitud de publicaciones indicaban su uso potencial. Sin embargo, la capacidad de producción de campos magnéticos no superaba los 3 tesla (T), lo cual se traducían en una pobre definición de las imágenes, dada la baja señal generada por las células de la capa córnea y de la dermis en la resonancia convencional²¹. Parte de la investigación actual se ha centrado en el empleo de diversos contrastes, como, por ejemplo, el contraste de transferencia de magnetización (MT). Este permite evaluar especialmente la interacción

de las diferentes capas del tejido cutáneo con los fluidos intersticiales²².

Recientemente se han desarrollado equipos de RMN que utilizan imanes que aumentan la potencia del campo magnético creando «campos magnéticos» *ultra highfield* (UHF) por encima de 3 T, cuya resolución alcanza niveles similares o incluso superiores a los histológicos. Actualmente la limitación de esta técnica es principalmente económica y de infraestructura, puesto que las instalaciones necesarias para albergar un equipo capaz de generar semejante campo magnético son de gran tamaño y extremadamente costosas.

Terapéutica

Dispositivos láser y nuevas dianas

Durante años, la terapia láser dermatológica se ha dirigido a 3 «dianas» o cromóforos clásicos (hemoglobina, melanina y agua) que nos ha permitido tratar con éxito distintas lesiones vasculares y pigmentadas, eliminar folículos pilosos, tratar cicatrices de acné y algunos signos de envejecimiento cutáneo. No obstante, podríamos ampliar nuestras dianas terapéuticas y actuar no solo a nivel de estructuras macroscópicas, como folículos pilosos o vasos sanguíneos, sino en estructuras subcelulares y organelas citoplasmáticas²³.

Glándulas sebáceas

Recientemente se han estudiado con mayor precisión cuáles son las longitudes de onda más eficaces en el tratamiento de las glándulas sebáceas, que están implicadas de forma directa en la fisiopatología del acné. Mediante un láser de electrones libres, que permite sintonizarlo en cualquier longitud de onda del espectro electromagnético, encontramos picos de absorción en las glándulas sebáceas a 1.210, 1.728, 1.760, 2.306 y 2.346 nm. En el rango de los 1.700 nm, con pulsos de 100-125 ms, este láser ha logrado un daño térmico selectivo para las glándulas sebáceas.

La terapia fotodinámica (TFD) también ha logrado cierto grado de inhibición de las glándulas sebáceas con un efecto beneficioso para las lesiones inflamatorias de acné. Para prevenir un daño excesivo en los queratinocitos, se ha ensayado con éxito la exposición a luz roja (635 nm) o azul (420 nm) de baja potencia durante la incubación con ácido aminolevulínico (ALA), previniendo así la acumulación masiva de protoporfirina IX. Esta protoporfirina es responsable del daño citotóxico en los queratinocitos al realizar la exposición a luz roja de alta energía. El empleo de TFD con luz roja o azul de baja potencia se ha llamado «terapia fotodinámica de fotoinhibición» (iTFD)²⁴.

Lípidos

Entre los diferentes picos de absorción para los distintos lípidos cutáneos destaca la longitud de onda de 1.210 nm, que junto a la utilización de sistemas de enfriamiento epidérmico, ha mostrado un daño térmico selectivo del tejido celular subcutáneo. A esta longitud de onda se produciría una «fototermostimulación» (PSP por sus siglas en inglés), que es un nuevo concepto terapéutico. La PSP tendría la capacidad de estimular los adipocitos y las células mesenquimales del tejido

celular subcutáneo para el tratamiento del cuadro estético conocido como «celulitis» e incluso de grandes lipomas. También se han obtenido resultados satisfactorios mediante el uso de fibras que, situadas lateralmente bajo la superficie cutánea, emiten láser de 1.440 nm a nivel de la unión dermohipodérmica²⁵.

Glándulas sudoríparas

Diversas longitudes de onda (Nd:YAG, diodo 924/927 nm, diodo 800 nm) se están utilizando para destruir las glándulas sudoríparas ecrinas en la hiperhidrosis axilar. También se aplican sistemas de radiofrecuencia y ultrasonidos para dañar térmicamente estas glándulas. En 2011, la FDA aprobó un dispositivo para tratar mediante microondas la hiperhidrosis axilar²⁶⁻³¹.

Pigmentos exógenos y tatuajes

Los láseres de pulsos ultracortos (picosegundos) parecen ser superiores a los que operan con pulsos de nanosegundos en la eliminación del pigmento, especialmente con pigmentos difíciles de eliminar con los sistemas actuales, como el azul y el verde³²⁻³⁶. Estos dispositivos utilizan longitudes de onda ya conocidas: el láser de alejandrita y el de neodimio:Yag para los colores negro, azul y verde, el láser Nd:Yag a 532 nm para el rojo, el amarillo y el naranja.

Bacterias, hongos y otros patógenos cutáneos

Existen estudios que muestran que someter a *T. rubrum* durante 2 min a 42,5 °C puede inactivarlo. Sin embargo, no se pueden extrapolar las conclusiones de este ensayo *in vitro* a las condiciones de la práctica clínica. Se han utilizado láseres de Nd:Yag pulsados y *Q-switched*, así como láseres a 1.320, 870 y 930 nm en el tratamiento de la onicomiosis³⁷⁻⁴¹. También existen estudios con terapia fotodinámica que han demostrado su utilidad incluso en casos de onicomiosis por hongos no dermatofitos, que suelen responder muy mal al tratamiento farmacológico clásico^{42,43}.

Láser en inmunoterapia

La eficacia que los láseres vasculares han demostrado en algunos estudios en patologías como el lupus eritematoso, la psoriasis o la rosácea inflamatoria, podrían deberse no solo a su acción sobre los vasos, sino que se sospecha la implicación de algunos mecanismos de modulación inmunológica^{44,45}.

Cáncer de piel no melanoma

Publicaciones recientes muestran la eficacia de los láseres vasculares en el tratamiento del carcinoma basocelular⁴⁶⁻⁵⁰. Sin embargo, se postula que esta técnica podría tener el riesgo de que las posibles recidivas muestren un crecimiento multifocal, de modo parecido a lo que ocurre con las recidivas después de la crioterapia.

Dispositivos láser y nuevas longitudes de onda

Entre los avances más recientes se encuentra el descubrimiento de la potencial aplicación de «viejas» longitudes de onda para el tratamiento de «nuevas dianas». Por ejemplo, el láser de alejandrita de pulso largo, que se ha utilizado preferentemente en depilación, puede ser usado en el tratamiento de lesiones vasculares⁵¹. Asimismo, se investiga en

la combinación de tratamientos láseres y fármacos antiangiogénicos como un tratamiento prometedor en un futuro próximo. Un ejemplo es el láser de colorante pulsado combinado con rapamicina tópica en malformaciones capilares.

Nuevas longitudes de onda

- 1.565 nm. Se ha aprobado un láser fraccionado no ablativo que emite luz infrarroja a 1.565 nm con mayor penetración que a 1.540 o 1.550 nm, aunque todavía es pronto para saber si es más eficaz que los anteriores.

- Láser *Thulium 1940 nm*. El láser fraccionado no-ablativo a 1.940 nm es una nueva longitud de onda con mayor coeficiente de absorción por el agua que en otras longitudes de onda no-ablativas (1.410-1.550 nm), aunque menor que los láseres ablativos.

Otras formas de administrar energía

Plasma

Se ha definido al plasma como el cuarto estado de la materia. El plasma está constituido por un gas altamente ionizado que se convierte en un material radiante. De hecho, el 99% de la materia visible del universo es plasma. Algunos ejemplos incluyen las estrellas, la aurora boreal y los relámpagos.

Los plasmas también se clasifican como plasmas fríos o calientes. Los *plasmas fríos* se pueden utilizar para producir un daño térmico controlado de la piel con formación de nuevo colágeno y remodelación de la arquitectura dérmica para tratamientos de rejuvenecimiento. También se ha utilizado dispositivos de plasma frío para mejorar la cicatrización de heridas, para producir hemostasia y para el tratamiento de dermatosis infecciosas y de la dermatitis atópica, entre otras. A día de hoy, se usan de forma rutinaria principalmente en dermatología cosmética para rejuvenecimiento^{52,53}.

Ultrasonidos

Además de sus aplicaciones diagnósticas, los ultrasonidos podrían tener nuevos usos en el campo terapéutico. En los últimos años se ha desarrollado la ultracavitación para lipoescultura corporal por sonografía⁵⁴ y la destrucción selectiva de glándulas sudoríparas como tratamiento de la hiperhidrosis axilar^{55,56}.

Por otro lado, se han publicado artículos que subrayan la utilidad de los ultrasonidos para favorecer la penetración transcutánea de diversos fármacos mediante el efecto conocido como *sonoforesis*, mejorando así su biodisponibilidad⁵⁷⁻⁶⁵. Otros usos terapéuticos se basan en la posibilidad de focalizar los ultrasonidos a diferentes profundidades en el espesor de la piel. Por ejemplo, los ultrasonidos pueden producir el calentamiento de la dermis y un efecto de tensado dérmico por su acción sobre el colágeno, en terapias de rejuvenecimiento.

Radiofrecuencia

Los costes de fabricación de los aparatos de radiofrecuencia son menores que los de los dispositivos con láseres, haciéndolos por tanto más accesibles. Dentro de las novedades en esta área, se están utilizando *radiofrecuencias fraccionadas*, que producen microlesiones en la superficie de la piel similares a las producidas por los láseres fraccionados

de CO₂. Se acompañan de un dispositivo con un cilindro rodante, o *roller*, que se desliza sobre la superficie cutánea. También existen sistemas que emiten la radiofrecuencia fraccionada a través de un sistema de *agujas* que permite introducir la energía en planos tisulares más profundos⁶⁶⁻⁷⁰.

Tráser

El concepto «tráser» proviene del acrónimo *total reflection amplification of spontaneous emission of radiation* y fue una idea de Morgan Gustavsson. Se trata de utilizar colorantes fluorescentes, que son excitados mediante una fuente energética, generalmente lumínica, que se libera de forma súbita como el flash de una cámara fotográfica. El colorante fluorescente absorbe en una longitud de onda precisa, excitándose y reemitiendo posteriormente en otra banda estrecha (pico) de fluorescencia con una longitud de onda cercana (fenómeno de Stokes Shift). Este pico de intensidad dependerá del colorante fluorescente seleccionado. El tráser no es un láser (no tiene resonador óptico e induce una luz no coherente ni colimada), ni tampoco es una luz pulsada (no utiliza filtros). El tráser es un sistema más simple que aquellos, lo que abarata los costes de fabricación. Además, utiliza colorantes baratos, no tóxicos y duraderos, por lo que es una tecnología muy atractiva para su desarrollo futuro.

Utilizando distintos colorantes el tráser es sintonizable en múltiples bandas de luz pulsada, desde el UVA hasta el infrarrojo cercano. Se ha experimentado con diversos colorantes, como la sulforodamina 640 nm, que emite un pico de 658 nm y se ha mostrado eficaz en depilación, y el pirrometano 556 nm, que emite fluorescencia con un pico de 543 nm y es útil para tratamientos vasculares. Ya existen estudios clínicos e histológicos sobre su utilidad en estas 2 aplicaciones. Podría tener usos médicos, domésticos e industriales. En un futuro próximo comprobaremos si esta tecnología es capaz de sustituir en un solo equipo a la tecnología láser⁷¹.

Equipos de uso doméstico (*home devices*)

A diferencia de los apartados anteriores, en donde la mayoría de las técnicas comentadas se encuentran todavía en desarrollo y aún no aplicadas a la práctica asistencial habitual, presentamos aquí una breve reseña sobre los equipos de uso doméstico. En los últimos años ha habido una invasión en el mercado de estos dispositivos para el tratamiento de problemas dermoestéticos. La mayoría de ellos se han dirigido a 5 áreas terapéuticas:

- 1) Depilación (Epila[®], Silkin[®], Gillette[®], Phillips[®], Boots[®], Palomar[®], Tria Beauty[®]...).
- 2) Rejuvenecimiento (Palovia[®], Solta[®], Syneron[®]...).
- 3) Acné (Blue light[®], Omnilux[®]...).
- 4) Estimulación capilar.
- 5) Celulitis.

A pesar de tener precios asumibles para el público general, su eficacia es mucho menor que la de los equipos profesionales, por lo que no los reemplazan. No obstante, pueden ser de utilidad en muchos casos. Aún no está del todo establecido su perfil de seguridad, y además este está

condicionado fuertemente por el nivel de instrucción del paciente en el uso del mismo⁷²⁻⁷⁵.

Fotoestimulación

Los *light emitting diodes* (LED) actúan mediante la estimulación de los fibroblastos dérmicos, que aumentan la síntesis de procolágeno. Aunque existen muchos estudios a nivel de experimentación animal, apenas hay estudios controlados con medicina basada en la evidencia que demuestren su eficacia. Sí que está contrastada la eficacia de la TFD con LED en dermatología, que se está utilizando en fotorrejuvenecimiento, eritema, cicatrices, acné y alopecia. Respecto a esta última, empieza a haber más estudios y ya están comercializados diversos sistemas de emisión con LED en gorras, cascos y peines o cepillos⁷⁶⁻⁷⁸.

Administración transepidérmica

Los láseres fraccionados ablativos de CO₂ permiten abrir la barrera epidérmica mediante la formación de canales dermoepidérmicos, que pueden ser utilizados para introducir biomoléculas (antioxidantes, ácido hialurónico y proteínas), fármacos (retinoides), fotosensibilizantes para TFD y células madre para terapias regenerativas. Existen sistemas para acelerar e incrementar la penetración de fármacos y biomoléculas mediante sistemas de compresión por ultrasonidos. De igual forma, a través de estos canales dermoepidérmicos también podríamos extraer sustancias intradérmicas⁷⁹⁻⁸¹.

Soldado de tejidos

Existen múltiples estudios donde se demuestra la posibilidad de «soldar» tejidos mediante técnicas de soldado fotomecánico por «adhesivos» activados por luz, logrando alcanzar temperaturas de unos 60 °C. Esta técnica podría mejorarse mediante nanotecnología, que permite el diseño de nanofibras y nanopartículas (NP), habiéndose utilizado en la piel, y en los tejidos nervioso y vascular⁸²⁻⁸⁵.

Nanotecnología

La nanotecnología consiste en la manipulación de la materia en una escala atómica y molecular. Debemos a la imaginación de Richard Feynman, premio Nobel de Física en 1965, sus bases conceptuales. En su célebre conferencia de 1959 («*There is plenty of room at the bottom*») describió la posibilidad de procesos de síntesis de materiales mediante la manipulación directa de los átomos. Aunque existe una gran expectación sobre el desarrollo y las posibles aplicaciones de nuevas tecnologías diseñadas a escala nanométrica, todavía asistimos a los primeros pasos de esa esperada revolución técnica. La nanotecnología se basa en las ventajas que ofrece la fabricación de materiales a escala nanométrica (entre 1 y 100 nanómetros) (fig. 1), que es la escala de las biomoléculas. Cuando trabajamos con un material a escala nanométrica, muchas de sus propiedades ópticas, mecánicas, magnéticas, eléctricas y químicas cambian. Esto se debe a que las partículas interactúan más con el medio que las rodea al aumentar exponencialmente su relación volumen-superficie, lo que hace que las leyes de la física

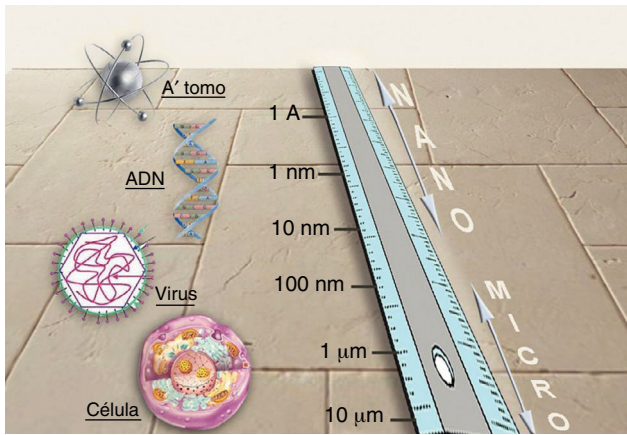


Figura 1 Comparación del tamaño de objetos nanométricos en el contexto de las ciencias biológicas.

cuántica se adapten mejor para predecir sus propiedades que las leyes de la física clásica. Mediante nanotecnología seremos capaces de crear nuevos materiales, que abren un campo enorme de aplicaciones en medicina y en la vida cotidiana: diagnósticos más precoces y nuevos tratamientos para el cáncer; microprocesadores y ordenadores más rápidos; teléfonos móviles flexibles; materiales más duros y flexibles; baterías; nuevos tejidos industriales (autolimpiables, invisibles al ojo humano, con gran resistencia y elasticidad), y otras aplicaciones industriales en las que se está trabajando en la actualidad.

Nanotecnología y ciencias de la salud: nanomedicina

La *nanomedicina* busca la aplicación de los conocimientos nanotecnológicos en el ámbito sanitario. Ya somos capaces de diseñar NP capaces de funcionar de modo coordinado como biosensores que diagnostiquen, monitoricen y traten la enfermedad en estadios precoces, y por tanto, cuando es curable. Los investigadores en esta área preconizan una

nueva era para la medicina (fig. 2), que lograría la cronificación y, quizás, la curación de enfermedades como el cáncer, la diabetes, la aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer o la infección por VIH. En el trasfondo de estas ideas subyace la esperanza de crear una «medicina personalizada» capaz de ajustar un régimen terapéutico a cada paciente en cada momento evolutivo de su enfermedad. Desde sus inicios, la *nanomedicina* ha imaginado revolucionar la terapéutica mediante nanoestructuras, que actuarían como vehículos para transportar fármacos hasta sus dianas moleculares, aumentando su eficacia y disminuyendo la toxicidad de los mismos⁸⁶⁻⁹⁰.

Nanopartículas

Existen NP orgánicas (liposomas o dendrímeros) e inorgánicas (puntos cuánticos, nanoesferas, nanotubos de carbono y NP metálicas). La estructura de una NP inorgánica está constituida, fundamentalmente, por un núcleo (*core*) y una cubierta (*shell*). Cada uno de estos compartimentos ofrece distintas posibilidades para el diseño de medios de contraste, transporte y liberación selectiva de fármacos.

Cubierta

La cubierta define las características ópticas, magnéticas, electrónicas y de fluorescencia de la partícula. Su cubierta nos permite recubrirla con materiales fluorescentes para identificar su presencia, lo que tiene utilidad diagnóstica y terapéutica. Si en esta cubierta situamos determinados anticuerpos monoclonales con afinidad hacia uno o varios receptores celulares específicos, podríamos direccionar la NP con precisión a un órgano, un tejido e incluso a un tipo celular diana (células neoplásicas, infectadas por virus o bacterias intracelulares, poblaciones de células inflamatorias concretas, etc.). También se puede recubrir la superficie de las NP con moléculas para aumentar su estabilidad y evitar la degradación y su captación por macrófagos, aumentando la vida media y la biodisponibilidad del fármaco asociado a estas NP⁹¹ (fig. 3).

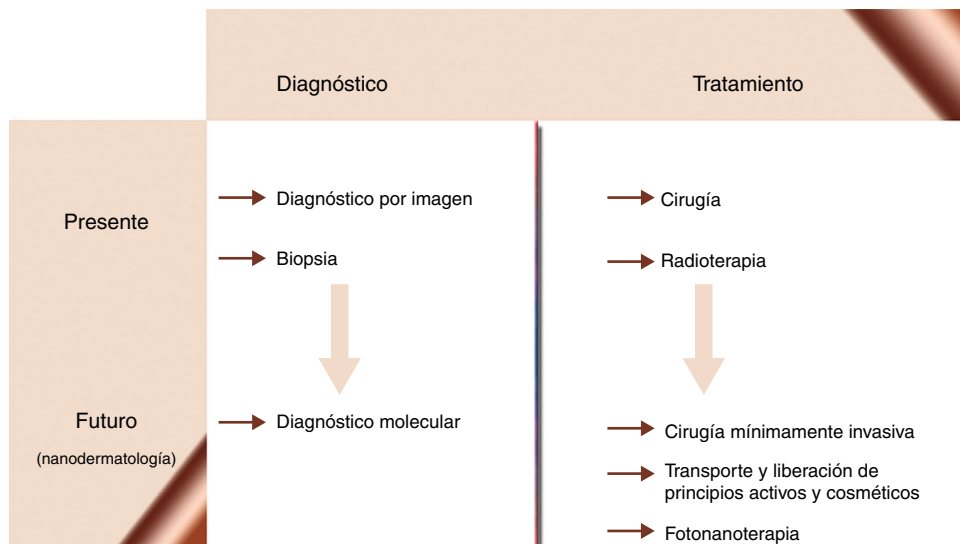


Figura 2 Áreas de la aplicación de la nanomedicina en dermatología.

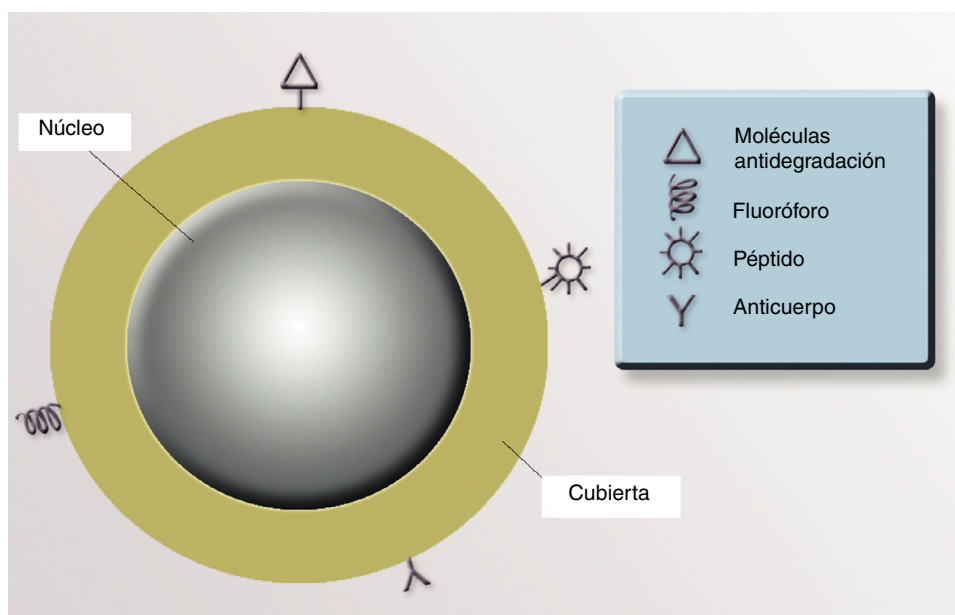


Figura 3 Posibles modificaciones de la superficie de las nanopartículas.

Núcleo

El núcleo de las NP nos permitiría transportar fármacos, virus modificados, proteínas, material genético, vacunas o cosméticos que actuarían en el lugar preciso (fig. 4).

Dispositivos nanométricos con uso diagnóstico

Los *puntos cuánticos* (*quantum dots*) son cristales de varios nanómetros de diámetro formados por materiales semiconductores como CdSe, CdTe, InP o InAs. El confinamiento cuántico, es decir, el confinamiento espacial de las partículas con carga (electrones) del nanocristal, determina las propiedades ópticas, eléctricas y térmicas especiales del punto cuántico.

La principal aplicación de los *puntos cuánticos* en las ciencias biomédicas consiste en su uso como marcadores fluorescentes de moléculas en células y tejidos. Iluminadas mediante un láser producirán una intensa fluorescencia que nos permitirá la búsqueda de tumores. Tras su inyección en tumores de ratones, se han utilizado para definir el ganglio centinela y logrando una mayor exactitud en su mapeo⁹²⁻⁹⁸. Esto puede ser útil para el marcado selectivo de células tumorales (con anticuerpos específicos del tumor) facilitando asimismo la cirugía de Mohs, para el diagnóstico precoz de tumores o para la terapia fotodinámica, ya que pueden generar radicales de O₂ sin necesidad de una molécula fotosensibilizante. Por tanto, los *puntos cuánticos* actuarían como nuevos agentes activos en terapia

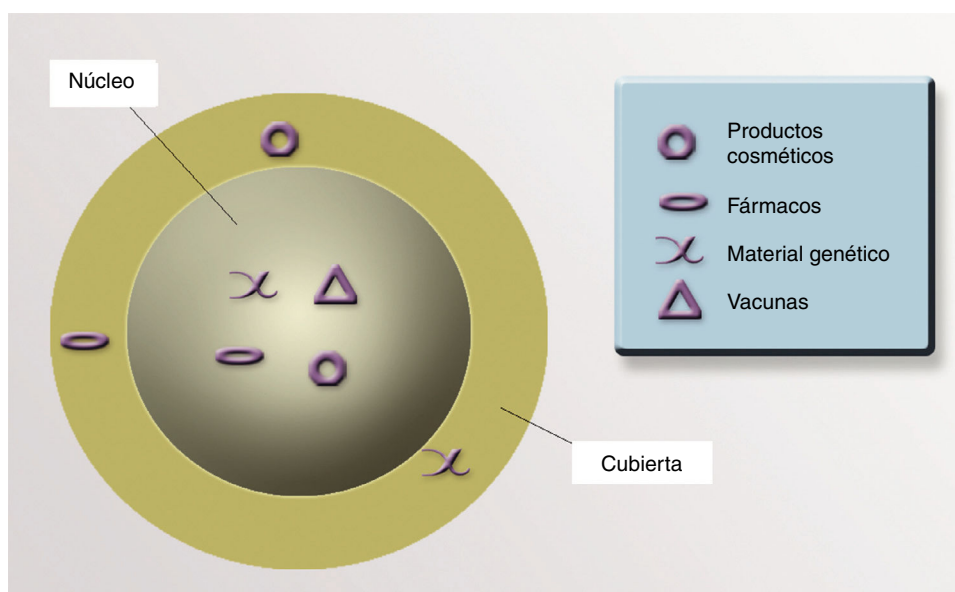


Figura 4 Esquema de un nanosistema de transporte.

fotodinámica. Sin embargo, existe una limitación importante debido a que desconocemos la toxicidad de estas NP, que —no lo olvidemos— están constituidas por metales pesados⁹⁹.

Sistemas de transporte y liberación de fármacos

Otra solución que ofrece la *nanomedicina* es el desarrollo de sistemas de transporte y liberación controlada de fármacos. La idea consiste en utilizar nanoestructuras que transporten el fármaco y, solamente cuando han reconocido la diana, lo liberen como respuesta a un estímulo determinado. De este modo se reduce la toxicidad en los tejidos sanos y se incrementa la efectividad terapéutica.

Nanoemulsiones

Constituyen un sistema muy prometedor de administración de fármacos en dermatología¹⁰⁰. Sus aplicaciones incluyen, entre otras, la administración en forma de nanoemulsiones de antioxidantes, antiinflamatorios no esteroideos, fotosensibilizantes para terapia fotodinámica, antimicrobianos y fotoprotectores. A nivel de fotoprotección tópica ya se comercializan fotoprotectores físicos, con óxido de titanio y hierro; al ser transparentes, evitan la dispersión de la luz incidente, mejorando la aceptación del paciente y su adherencia.

Nanopartículas

La NP transporta el fármaco y lo libera cuando reconoce la diana en respuesta a un cierto estímulo, conllevando una enorme selectividad y precisión terapéutica. Los vehículos de estos fármacos pueden ser liposomas, nanopartículas poliméricas o dendrímeros (fig. 5). Un ejemplo de ello

podría ser la encapsulación del minoxidil en liposomas para aumentar su absorción en los folículos pilosebáceos aumentando su biodisponibilidad en la raíz de los mismos. Ya se comercializan soluciones con vitaminas antioxidantes en el interior de liposomas, que aumentan su biodisponibilidad a nivel dérmico y evitan su oxidación al contacto con el aire. De igual modo pueden encapsularse sustancias antiandrogénicas, finasterida, o retinoides, que podrían reducir así los efectos secundarios derivados de su administración sistémica¹⁰¹⁻¹⁰⁷.

Fotoablación con nanopartículas metálicas

Las propiedades fototérmicas de las nanoestructuras metálicas las convierten en candidatas para su uso en el tratamiento ablativo con láser. Dirigiendo un láser de una longitud de onda adecuada se consigue la excitación plasmónica de la superficie metálica de una nanoestructura formada por una cubierta metálica sobre una superficie de vidrio, produciendo calor. Esta tecnología podría revolucionar las terapias basadas en fuentes de luz, principalmente con luz roja o cercana al infrarrojo, que tiene una capacidad de penetración de varios centímetros en el espesor de los tejidos.

Mediante las moléculas de superficie adecuadas (anticuerpos) podrían seleccionarse dianas moleculares concretas que permitirían la destrucción térmica selectiva de las células tumorales y/o el soporte vascular de un tumor cutáneo. En terapéutica, podríamos dirigir un láser o una fuente de luz a un área cualquiera de la superficie cutánea y actuar sobre poblaciones celulares que carecen de un cromóforo clásico. Se han utilizado NP de oro conjugadas con anticuerpos anti-EGFR en el tratamiento del carcinoma escamoso en ratones, destruyendo las células tumorales con la mitad de la energía que precisaría una célula benigna. También en

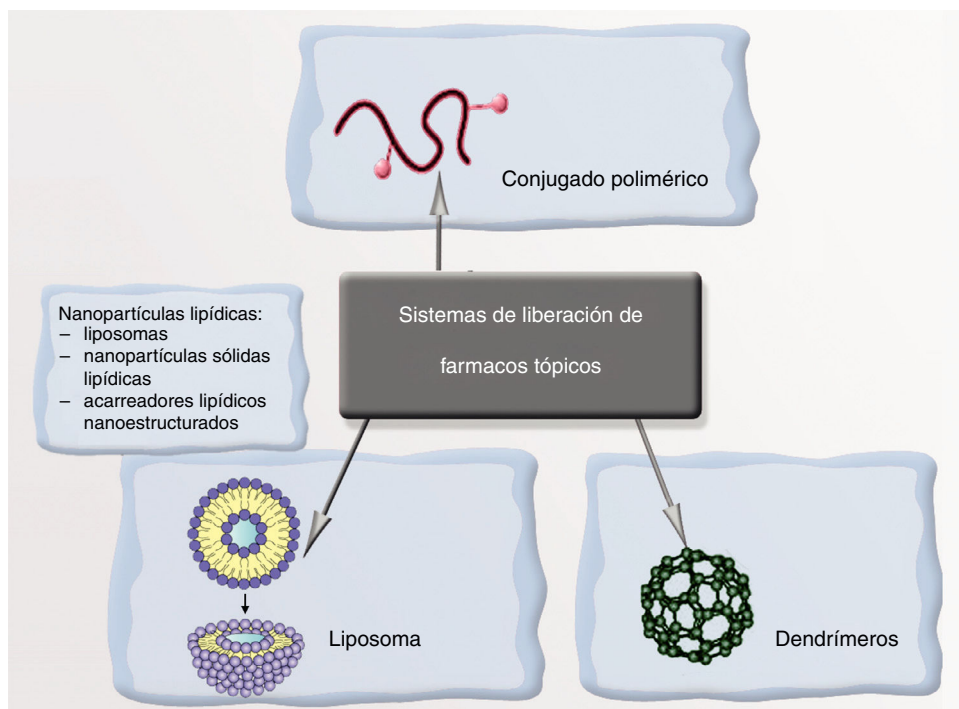


Figura 5 Nanosistemas para el transporte y liberación de principios activos en dermatología.

ratones, se ha conseguido una ablación fototérmica selectiva de melanomas con NP de oro agregadas a un péptido que se dirige al receptor de la melanocortina tipo 1 que se encuentra sobreexpuesto en el melanoma maligno¹⁰⁸⁻¹¹³.

Los *nanotubos de carbono*, que pertenecen a la familia de los fullerenos y consisten en láminas de grafito plegadas en una estructura tubular, también absorben la luz en el espectro cercano al infrarrojo y son capaces de generar calor. Como en el caso de las NP, podríamos aprovechar que se acumulan en el estroma de los tumores debido a su mayor permeabilidad a través de vasos capilares formados para nutrir al tumor, y tras aplicar un láser u otra fuente de iluminación se podría destruir un tumor por fotoablación¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Otro campo interesante para explorar es el de las lesiones vasculares cutáneas, como telangiectasias y malformaciones capilares. Si se diseñan nanoestructuras metálicas capaces de acumularse en su periferia o sobre su revestimiento endotelial, también se podría emplear la fotoablación gracias a las propiedades plasmónicas de su superficie tras ser irradiada con una fuente lumínica de energía.

Biosensores nanométricos

Una NP puede actuar como un biosensor que permitiría un ajuste de la dosis y del régimen terapéutico, reduciendo la toxicidad sistémica sin renunciar a conseguir el máximo efecto terapéutico.

Como ya habrá podido deducir el lector, la investigación en las aplicaciones biomédicas de la nanotecnología ofrece un campo lleno de posibilidades para mejorar nuestras técnicas de diagnóstico, monitorización y terapéutica, que también revolucionará la dermatología en las próximas décadas.

Nuevas toxicidades

El desarrollo de nuevas tecnologías es indisoluble de la aparición de nuevas toxicidades para pacientes y personal sanitario. Existen estudios por cromatografía con espectroscopia de masas del humo que se produce tras la depilación láser, donde se ha demostrado la presencia de más de 14 sustancias potencialmente tóxicas como la metilpiridina, el dietilftalato o el trimetildisulfuro, entre otras¹¹⁷.

La difusión y la demanda creciente de nuevas tecnologías con aplicaciones terapéuticas y, sobre todo, en el campo de la cosmética hacen que estas técnicas se apliquen ampliamente y casi de forma indiscriminada en todo tipo de lesiones dermatológicas antes de que se conozcan bien las posibilidades reales de cada técnica y sus efectos secundarios.

La alta reactividad de las NP también podría alterar otros mecanismos biológicos distintos a los que se habían determinado en su diseño, lo que se ha dado en llamar *nanotoxicidad*. Además, también podrían convertirse en nuevos irritantes y alérgenos. Los puntos cuánticos poseen metales pesados, por lo que podrían tener efectos citotóxicos, especialmente si no se los diseña con un recubrimiento hidrofílico. Por otro lado, permanecen semanas o meses dentro de las células y no conocemos casi nada de cómo se metabolizan o cuáles son sus rutas de excreción. De hecho, algunas partículas no biodegradables podrían permanecer indefinidamente en el organismo, pudiendo causar una

activación permanente del sistema inmune en un intento de eliminarlas y, quizá, desencadenando enfermedades autoinmunes. Resultan claves para determinar el perfil de seguridad¹¹⁸:

- 1) La vía de entrada al organismo.
- 2) El tamaño de la NP (más tóxicas cuanto más pequeñas).
- 3) Su biocompatibilidad.
- 4) Su biodegradabilidad.

Por tanto, en nuestra opinión y en la de los expertos, todavía deben realizarse estudios más exhaustivos para asegurar su seguridad.

Los avances en la ciencia y la técnica se abren paso poco a poco en la práctica habitual de los dermatólogos, y los conceptos y términos que hoy nos son extraños puede que sean mañana el estándar de los métodos diagnósticos y terapéuticos. Hemos querido hacer una breve reseña sobre algunos avances que se están dando, todavía en el campo experimental o con aplicaciones limitadas, pero que en el futuro podrían complementar o hasta reemplazar a técnicas presentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Izaskun Ocerin Guerta por permitirnos usar los gráficos de su autoría.

Bibliografía

1. Roguin A, Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): The man behind the stethoscope. *Clin Med Res*. 2006;4:230-5.
2. Scatliiff JH, Morris PJ. From Roentgen to magnetic resonance imaging: The history of medical imaging. *N C Med J*. 2014;75:111-3.
3. Gambichler T, Plura I, Kampilafkos P, Valavanis K, Sand M, Bechara FG, et al. Histopathological correlates of basal cell carcinoma in slice and enface imaging modes of high-definition optical coherence tomography. *Br J Dermatol*. 2014;170:1358-61.
4. Boone MA, Norrenberg S, Jemec GB, del Marmol V. High-definition optical coherence tomography imaging of melanocytic lesions: A pilot study. *Arch Dermatol Res*. 2014;306:11-26.
5. Banzhaf CA, Themstrup L, Ring HC, Welzel J, Mogensen M, Jemec GB. In vivo imaging of *Sarcoptes scabiei* infestation using optical coherence tomography. *Case Rep Dermatol*. 2013;5:156-62.
6. Alawi SA, Kuck M, Wahrlich C, Batz S, McKenzie G, Fluhr JW, et al. Optical coherence tomography for presurgical margin assessment of non-melanoma skin cancer — a practical approach. *Exp Dermatol*. 2013;22:547-51.
7. Sattler E, Kästle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt*. 2013;18:061224.
8. Gambichler T, Jaedicke V, Terras S. Optical coherence tomography in dermatology: Technical and clinical aspects. *Arch Dermatol Res*. 2011;303:457-73.

9. Paoli J, Smedh M, Ericson MB. Multiphoton laser scanning microscopy — a novel diagnostic method for superficial skin cancers. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;190–5.
10. Prow TW. Multiphoton microscopy applications in nanodermatology. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2012;4:680–90.
11. Paoli J, Smedh M, Wennberg AM, Ericson MB. Multiphoton laser scanning microscopy on non-melanoma skin cancer: morphologic features for future noninvasive diagnostics. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1248–55.
12. Smith L, Macneil S. State of the art in non-invasive imaging of cutaneous melanoma. *Skin Res Technol.* 2011;17:257–69.
13. Lademann J. Optical methods of imaging in the skin. *J Biomed Opt.* 2013;18:61201.
14. Calin MA, Parasca SV, Savastru R, Calin MR, Dontu S. Optical techniques for the noninvasive diagnosis of skin cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139:1083–104.
15. Khan KM, Krishna H, Majumder SK, Rao KD, Gupta PK. Depth-sensitive Raman spectroscopy combined with optical coherence tomography for layered tissue analysis. *J Biophotonics.* 2014;7:77–85.
16. Freudiger CW, Pfannl R, Orringer DA, Saar BG, Ji M, Zeng Q, et al. Multicolored stain-free histopathology with coherent Raman imaging. *Lab Invest.* 2012;92:1492–502.
17. Park J, Jang WS, Park KY, Li K, Seo SJ, Hong CK, et al. Thermography as a predictor of postherpetic neuralgia in acute herpes zoster patients: A preliminary study. *Skin Res Technol.* 2012;18:88–93.
18. Mikulska D, Maleszka R, Parafiniuk M. The usefulness of thermography as a diagnostic method in dermatology on the basis of clinical trials in 2001-2005. *Ann Acad Med Stetin.* 2006;52:91–7.
19. Garcia-Romero MT, Chakkittakandiyil A, Pope E. The role of infrared thermography in evaluation of proliferative infantile hemangiomas. Results of a pilot study. *Int J Dermatol.* 2014;53:216–7.
20. Aubry S, Leclerc O, Tremblay L, Rizcallah E, Croteau F, Orfali C, et al. 7-Tesla MR imaging of non-melanoma skin cancer samples: Correlation with histopathology. *Skin Res Technol.* 2012;18:413–20.
21. Sharma R. Microimaging of hairless rat skin by magnetic resonance at 900 MHz. *Magn Reson Imaging.* 2009;27:240–55.
22. Mirrashed F, Sharp JC. In vivo morphological characterization of skin by MRI micro-imaging methods. *Skin Res Technol.* 2004;10:149–60.
23. Fabi SG, Metelitsa AI. Future directions in cutaneous laser surgery. *Dermatol Clin.* 2014;32:61–9.
24. Sakamoto FH, Doukas AG, Farinelli WA, Tannous Z, Anderson R. Introduction of I-PDT: A new phenomenon able to reduce side-effects of photodynamic therapy (PDT) with Ala and Ala Derivatives. *Lasers Surg Med.* 2010;42 Suppl 22:30.
25. DiBernardo BE. Treatment of cellulite using a 1440-nm pulsed laser with one-year follow-up. *Aesthet Surg J.* 2011;31:328–41.
26. Kotlus BS. Treatment of refractory axillary hyperhidrosis with a 1320-nm Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2011;13:193–5.
27. Goldman A, Wollina U. Subdermal Nd-YAG laser for axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg.* 2008;34:756–62.
28. Bechara FG, Georgas D, Sand M, Stücker M, Othlinghaus N, Altmeyer P, et al. Effects of a long-pulsed 800-nm diode laser on axillary hyperhidrosis: a randomized controlled half-side comparison study. *Dermatol Surg.* 2012;38:736–40.
29. Johnson JE, O'Shaughnessy KF, Kim S. Microwave thermolysis of sweat glands. *Lasers Surg Med.* 2012;44:20–5.
30. Glaser DA, Coleman 3rd WP, Fan LK, Kaminer MS, Kilmer SL, Nossa R, et al. A randomized, blinded clinical evaluation of a novel microwave device for treating axillary hyperhidrosis: The dermatologic reduction in underarm perspiration study. *Dermatol Surg.* 2012;38:185–91.
31. Nestor M, Hyunhee P. Randomized, double-blind, controlled pilot study of the efficacy and safety of micro-focused ultrasound for the treatment of axillary hyperhidrosis. American Society for Laser Medicine and Surgery Conference; 2013 Abril 4-6. Boston: American Society for Laser Medicine and Surgery; 2013.
32. Ibrahim OA, Sakamoto FH, Anderson RR. Picosecond laser pulses for tattoo removal: A good, old idea. *JAMA Dermatol.* 2013;149:241.
33. Sierra R, Mirkov M. Impact of pulse duration from nanoseconds to picoseconds on the thermal and mechanical effects during laser interaction with tattoo targets. American Society for Laser Medicine and Surgery Conference; 2013 Abril 4-6. Boston: American Society for Laser Medicine and Surgery; 2013.
34. Saedi N, Metelitsa A, Petrell K, Arndt KA, Dover JS. Treatment of tattoos with a picosecond alexandrite laser: A prospective trial. *Arch Dermatol.* 2012;148:1360–3.
35. Brauer JA, Reddy KK, Anolik R, Weiss ET, Karen JK, Hale EK, et al. Successful and rapid treatment of blue and green tattoo pigment with a novel picosecond laser. *Arch Dermatol.* 2012;148:820–3.
36. Luebberding S, Alexiades-Armenakas M. New tattoo approaches in dermatology. *Dermatol Clin.* 2014;32:91–6.
37. Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli MG, Richert B, Fritz K. The effect of switched Nd:YAG 1064nm/532nm laser in the treatment of onychomycosis in vivo. *Dermatol Res Pract* (artículo en Internet) 2013 [consultado 28 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3875102>
38. Ortiz AE, Avram MM, Wanner MA. A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. *Lasers Surg Med.* 2014;46:117–24.
39. Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M, Hiruma M. Treatment of onychomycosis using a 1064 nm Nd:YAG laser. *Med Mycol J.* 2013;54:333–9.
40. Gupta AK, Simpson FC. Laser therapy for onychomycosis. *J Cutan Med Surg.* 2013;17:301–7.
41. Nenoff P, Grunewald S, Paasch U. Laser therapy of onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12:33–8.
42. Calin MA, Parasca SV. Light sources for photodynamic inactivation of bacteria. *Lasers Med Sci.* 2009;24:453–6042.
43. Souza LW, Souza SV, Botelho AC. Distal and lateral toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. *An Bras Dermatol.* 2014;89:184–6.
44. Chen X, Wu MX. How effective could laser-based approaches be in assisting dendritic cell immunotherapy? *Immunotherapy.* 2012;4:983–5.
45. Truchuelo MT, Boixeda P, Alcántara J, Moreno C, de las Heras E, Olasolo PJ. Pulsed dye laser as an excellent choice of treatment for lupus tumidus: A prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1272–9.
46. Jalian HR, Avram MM, Stankiewicz KJ, Shofner JD, Tannous Z. Combined 585 nm pulsed-dye and 1,064 nm Nd:YAG lasers for the treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med.* 2014;46:1–7.
47. Minars N, Blyumin-Karasik M. Treatment of basal cell carcinomas with pulsed dye laser: A case series. *J Skin Cancer* (artículo en Internet) 2012 [consultado 27 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532878/>
48. Tran HT, Lee RA, Oganessian G, Jiang SB. Single treatment of non-melanoma skin cancers using a pulsed-dye laser with stacked pulses. *Lasers Surg Med.* 2012;44:459–67.
49. Ballard CJ, Rivas MP, McLeod MP, Choudhary S, Elgart GW, Nouri K. The pulsed dye laser for the treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Med Sci.* 2011;26:641–4.
50. Konnikov N, Avram M, Jarell A, Tannous Z. Pulsed dye laser as a novel nonsurgical treatment for basal cell carcinomas:

- response and follow up 12-21 months after treatment. *Lasers Surg Med.* 2011;43:72-8.
51. Tierney EP, Hanke CW. Alexandrite laser for the treatment of port wine stains refractory to pulsed dye laser. *Dermatol Surg.* 2011;37:1268-78.
 52. Heinlin J, Morfill G, Landthaler M, Stolz W, Isbary G, Zimmermann JL, et al. Plasma medicine: Possible applications in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:968-76.
 53. Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Morfill G, Landthaler M, Shimizu T, et al. Plasma applications in medicine with a special focus on dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1-11.
 54. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmur ES. Ultrasound in dermatology: Principles and applications. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:478-87.
 55. Commons GW, Lim AF. Treatment of axillary hyperhidrosis/bromidrosis using VASER ultrasound. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33:312-23.
 56. Garcia J. Treatment of axillary hyperhidrosis/bromidrosis using VASER ultrasound. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34:120.
 57. Escobar-Chávez JJ, Bonilla-Martínez D, Villegas-González MA, Rodríguez-Cruz IM, Domínguez-Delgado CL. The use of sonophoresis in the administration of drugs throughout the skin. *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12:88-115.
 58. Issa MC, de Britto Pereira Kassuga LE, Chevrand NS, do Nascimento Barbosa L, Luiz RR, Pantaleão L, et al. Transepidermal retinoic acid delivery using ablative fractional radiofrequency associated with acoustic pressure ultrasound for stretch marks treatment. *Lasers Surg Med.* 2013;45:81-8.
 59. Trelles MA, Martínez-Carpio PA. Attenuation of acne scars using high power fractional ablative unipolar radiofrequency and ultrasound for transepidermal delivery of bioactive compounds through microchannels. *Lasers Surg Med.* 2014;46:152-9.
 60. Trelles MA, Leclère FM, Martínez-Carpio PA. Fractional carbon dioxide laser and acoustic-pressure ultrasound for transepidermal delivery of cosmeceuticals: A novel method of facial rejuvenation. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37:965-72.
 61. Suh DH, Oh YJ, Lee SJ, Rho JH, Song KY, Kim NI, et al. A intense-focused ultrasound tightening for the treatment of infraorbital laxity. *J Cosmet Laser Ther.* 2012;14:290-5.
 62. Chan NP, Shek SY, Yu CS, Ho SG, Yeung CK, Chan HH. Safety study of transcutaneous focused ultrasound for non-invasive skin tightening in Asians. *Lasers Surg Med.* 2011;43:366-75.
 63. Escobar-Chávez JJ, Bonilla-Martínez D, Villegas-González MA, Revilla-Vázquez AL. Electroporation as an efficient physical enhancer for skin drug delivery. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:1262-83.
 64. Azagury A, Khoury L, Enden G, Kost J. Ultrasound mediated transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;72:127-43.
 65. Park D, Park H, Seo J, Lee S. Sonophoresis in transdermal drug deliveries. *Ultrasonics.* 2014;54:56-65.
 66. Harth Y, Frank I. In vivo histological evaluation of non-insulated microneedle radiofrequency applicator with novel fractionated pulse mode. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:1430-3.
 67. Shin MK, Park JM, Lim HK, Choi JH, Baek JH, Kim HJ, et al. Characterization of microthermal zones induced by fractional radiofrequency using reflectance confocal microscopy: A preliminary study. *Lasers Surg Med.* 2013;45:503-8.
 68. Cho SI, Chung BY, Choi MG, Baek JH, Cho HJ, Park CW, et al. Evaluation of the clinical efficacy of fractional radiofrequency microneedle treatment in acne scars and large facial pores. *Dermatol Surg.* 2012;38:1017-24.
 69. Lolis MS, Goldberg DJ. Radiofrequency in cosmetic dermatology: A review. *Dermatol Surg.* 2012;38:1765-76.
 70. Seo KY, Kim DH, Lee SE, Yoon MS, Lee HJ. Skin rejuvenation by microneedle fractional radiofrequency and a human stem cell conditioned medium in Asian skin: A randomized controlled investigator blinded split-face study. *J Cosmet Laser Ther.* 2013;15:25-33.
 71. Zachary CB, Gustavsson M. TRASER-Total Reflection Amplification of Spontaneous Emission of Radiation. *PLoS One.* 2012;7:e35899.
 72. Metelitsa AI, Green JB. Home-use laser and light devices for the skin: an update. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30:144-7.
 73. López-Estebarez JL, Cuerda E. Medical-cosmetic devices for home use: Present and future considerations. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:223-9.
 74. Wheeland RG. Permanent hair reduction with a home-use diode laser: Safety and effectiveness 1 year after eight treatments. *Lasers Surg Med.* 2012;44:550-7.
 75. Thaysen-Petersen D, Bjerring P, Dierickx C, Nash JF, Town G, Haedersdal M. A systematic review of light-based home-use devices for hair removal and considerations on human safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:545-53.
 76. Lanzafame RJ, Blanche RR, Bodian AB, Chiacchierini RP, Fernandez-Obregon A, Kazmirek ER. The growth of human scalp hair mediated by visible red light laser and LED sources in males. *Laser Surg Med.* 2013;45:487-95.
 77. Kim WS, Calderhead RG. Is light-emitting diode phototherapy (LED-LLLT) really effective? *Laser Ther.* 2011;20:205-15.
 78. Avci P, Gupta GK, Clark J, Wikonkal N, Hamblin MR. Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss. *Lasers Surg Med.* 2014;46:144-51.
 79. Beltraminelli H, Dietrich N, Hunziker T. Fractional transepidermal delivery: a histological analysis. *Dermatology.* 2011;223:321-4.
 80. Lee WR, Shen SC, Al-Suwayeh SA, Yang HH, Li YC, Fang JY. Skin permeation of small-molecule drugs, macromolecules, and nanoparticles mediated by a fractional carbon dioxide laser: The role of hair follicles. *Pharm Res.* 2013;30:792-802.
 81. Lavon I, Kost J. Ultrasound and transdermal drug delivery. *Drug Discov Today.* 2004;9:670-6.
 82. Gabay I, Abergel A, Vasilyev T, Rabi Y, Fliss DM, Katzir A. Temperature controlled two-wavelength laser soldering of tissues. *Lasers Surg Med.* 2011;43:907-13.
 83. Tabakoğlu HO, Gülsoy M. In vivo comparison of near infrared lasers for skin welding. *Lasers Med Sci.* 2010;25:411-21.
 84. Schöni DS, Bogni S, Bregy A, Wirth A, Raabe A, Vajtai I, et al. Nanoshell assisted laser soldering of vascular tissue. *Lasers Surg Med.* 2011;43:975-83.
 85. Esposito G, Rossi F, Matteini P, Scerrati A, Puca A, Albanese A, et al. In vivo laser assisted microvascular repair and end-to-end anastomosis by means of indocyanine green-infused chitosan patches: a pilot study. *Lasers Surg Med.* 2013;45:318-25.
 86. Nasir A. Nanotechnology and dermatology: Part I—potential of nanotechnology. *Clin Dermatol.* 2010;28:458-66.
 87. Gupta S, Bansal R, Gupta S, Jindal N, Jindal A. Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4:267-72.
 88. DeLouise LA. Applications of nanotechnology in dermatology. *J Invest Dermatol.* 2012;132:964-75.
 89. Basavaraj KH. Nanotechnology in medicine and relevance to dermatology: Present concepts. *Indian J Dermatol.* 2012;57:169-74.
 90. Blecher Paz K, Friedman A. Nanotechnology and the diagnosis of dermatological infectious disease. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:846-51.
 91. Papakostas D, Rancan F, Sterry W, Blume-Peytavi U, Vogt A. Nanoparticles in dermatology. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:533-50.
 92. Walther C, Meyer K, Rennert R, Neundorf I. Quantum dot-carrier peptide conjugates suitable for imaging and delivery applications. *Bioconj Chem.* 2008;19:2346-56.

93. Michalet X, Pinaud FF, Bentolila LA, Tsay JM, Doose S, Li JJ, et al. Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. *Science*. 2005;307:538–44.
94. Pons T, Pic E, Lequeux N, Cassette E, Bezdetnaya L, Guillemin F, et al. ACS cadmium-free CuInS₂/ZnS quantum dots for sentinel lymph node imaging with reduced toxicity. *ACS Nano*. 2010;4:2531–8.
95. Ravizzini G, Turkbey B, Barrett T, Kobayashi H, Choyke PL. Nanoparticles in sentinel lymph node mapping. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2009;1:610–23.
96. Tez S, Tez M. Topical application of luminescent nanoparticles for sentinel lymph node imaging. *Surg Innov*. 2008;15:334–5.
97. Wu Y, Li YH, Gao XH, Chen HD. The application of nanoemulsion in dermatology: An overview. *J Drug Target*. 2013;21:321–7.
98. Ballou B, Ernst LA, Andreko S, Harper T, Fitzpatrick JA, Waggoner AS, et al. Sentinel lymph node imaging using quantum dots in mouse tumor models. *Bioconjug Chem*. 2007;18:389–96.
99. Kim S, Lim YT, Soltesz EG, De Grand AM, Lee J, Nakayama A, et al. Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nat Biotechnol*. 2004;22:93–7.
100. Collins A, Nasir A. Nanotechnology and dermatology: Benefits and pitfalls. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146:115–26.
101. Tsujimoto H, Hara K, Tsukada Y, Huang CC, Kawashima Y, Arakaki M, et al. Evaluation of the permeability of hair growing ingredient encapsulated PLGA nanospheres to hair follicles and their hair growing effects. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17:4771–7.
102. Shim J, Seok KH, Park WS, Han SH, Kim J, Chang IS. Transdermal delivery of minoxidil with block copolymer nanoparticles. *J Control Release*. 2004;97:477–84.
103. Jain B, Singh B, Katare OP, Vyas SP. Development and characterization of minoxidil-loaded liposomal system for delivery to pilosebaceous units. *J Liposome Res*. 2010;20:105–14.
104. Kumar R, Singh B, Bakshi G, Katare OP. Development of liposomal systems of finasteride for topical applications: Design, characterization, and in vitro evaluation. *Pharm Dev Technol*. 2007;12:591–601.
105. Münster U, Nakamura C, Haberland A, Jores K, Mehnert W, Rummel S, et al. RU 58841-myristate-prodrug development for topical treatment of acne and androgenetic alopecia. *Pharmazie*. 2005;60:8–12.
106. Bernard E, Dubois JL, Wepierre J. Importance of sebaceous glands in cutaneous penetration of an antiandrogen: Target effect of liposomes. *J Pharm Sci*. 1997;86:573–8.
107. Li L, Hoffman RM. Topical liposome delivery of molecules to hair follicles in mice. *J Dermatol Sci*. 1997;14:101–8.
108. Pitsillides CM, Joe EK, Wei X, Anderson RR, Lin CP. Selective cell targeting with light-absorbing microparticles and nanoparticles. *Biophys J*. 2003;84:4023–32.
109. Dickerson EB, Dreaden EC, Huang X, el-Sayed IH, Chu H, Pushpanketh S, et al. Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice. *Cancer Lett*. 2008;269:57–66.
110. El-Sayed IH, Huang X, el-Sayed MA. Selective laser photothermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles. *Cancer Lett*. 2006;239:129–35.
111. Wei L, Xiong C, Zhang G, Huang Q, Zhang R, Zhang JZ, et al. Targeted photothermal ablation of murine melanomas with melanocyte-stimulating hormone analog-conjugated hollow gold nanospheres. *Clin Cancer Res*. 2009;15:876–86.
112. You J, Zhang G, Li C. Exceptionally high payload of doxorubicin in hollow gold nanospheres for near-infrared light-triggered drug release. *ACS Nano*. 2010;4:1033–41.
113. Chatterjee DK, Fong LS, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:1627–37.
114. Rastogi V, Yadav P, Bhattacharya SS, Mishra AK, Verma N, Verma A, et al. Carbon nanotubes: An emerging drug carrier for targeting cancer cells. *J Drug Deliv*. 2014;2014:670815.
115. Mundra RV, Wu X, Sauer J, Dordick JS, Kane RS. Nanotubes in biological applications. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;28C:25–32.
116. Zhang H, Hou L, Jiao X, Yandan J, Zhu X, Hongji L, et al. In vitro and in vivo evaluation of antitumor drug -loaded aptamer targeted single-walled carbon nanotubes system. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014. En prensa.
117. Chuan G, Farinelli W, Avram M, Anderson RR. Smoke plume from hair laser removal. Gas-chromatography analysis. American Society for Laser Medicine and Surgery Conference; 2013 April 4-6. Boston: American Society for Laser Medicine and Surgery; 2013.
118. Keck C, Müller R. Nanotoxicological classification system (NCS) — A guide for the risk-benefit assessment of nanoparticulate drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;84:445–8.