

11212 4
2ey



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UNIDAD DE DERMATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

EFICACIA Y SEGURIDAD DE RETINALDEHIDO
0.05% CREMA VS. ACIDO RETINOICO AL 0.05%
CREMA EN EL FOTOENVEJECIMIENTO CUTANEO.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. LAURA CARMEN JUAREZ MALDONADO



MEXICO, D. F.

211107 1999



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

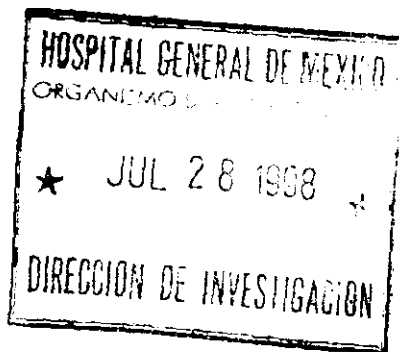
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

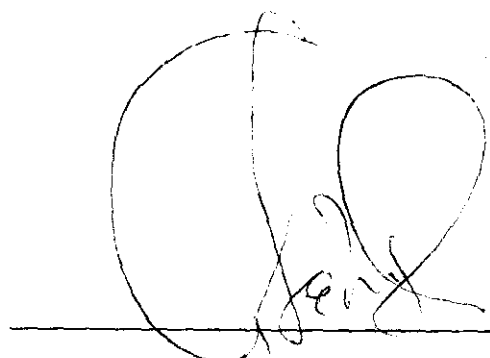
EFICACIA Y SEGURIDAD
DE RETINALDEHIDO 0.05% CREMA
VS.
ACIDO RETINOICO AL 0.05% CREMA
EN EL FOTOENVEJECIMIENTO CUTANEO

Este trabajo de tesis de postgrado en Dermatología
fue aprobado por parte de la Unidad de Epidemiología
Clínica con el registro

DIC / 97 / 109 / 02 / 040

Fue revisado y aceptado para impresión por la Dra.
Gladys León Dorantes, Jefe del Servicio de
Dermatología del Hospital General de México y
médico de la Unidad de Epidemiología.



A handwritten signature in black ink, consisting of several large, overlapping loops and a vertical line, positioned above a horizontal baseline.

Dra. Gladys León Dorantes

Tutora de Tesis

Jefe del Servicio de Dermatología

Jefe del Curso Universitario de Postgrado

A handwritten signature in black ink, featuring a large, rounded loop on the left side and several horizontal strokes, positioned above a horizontal baseline.

Dr. Jorge Peniche Rosado

Adjunto del Curso Universitario de Postgrado

INDICE

◆ Dedicatorias	1
◆ Agradecimientos	2
◆ Resumen	3
◆ Parte I	5
● Antecedentes	5
Introducción	5
Definición	5
Aspectos Históricos	5
Epidemiología	6
Etiología	6
Patogénesis	7
Manifestaciones clínicas	9
Histopatología	10
Tratamiento	11
◆ Parte II	17
● Acido Retinoico	17
● Retinaldehido	20
◆ Parte III	23
● Objetivos	24
● Material y Método	25
● Resultados	34
● Discusión	49
● Conclusiones	50
● Bibliografía	51
◆ Anexo	

DEDICATORIAS

A mi madre:

Porque desde pequeña me has enseñado a luchar por lo que quiero, sin dejarme vencer por los problemas por más difícil que sean y por el amor que siempre me brindas cuando más lo necesito.

A mi padre:

Que desde pequeña me enseñaste que el estudio nos abre las puertas en todos sentidos de nuestra vida y por demostrarme que estas conmigo en todo momento.

A mi hermana Erika:

Por enseñarme la fortaleza y madurez que una mujer puede tener ante problemas.

A mi hermano Jorge:

Que admiro por su perseverancia e inteligencia, gracias por demostrarme cuanto cariño tienes para mí, te quiero mucho.

A mi abuelita:

Una mujer llena de vitalidad y de bondad, que nunca abandona a los que quieres, por consentirme y quererme tanto.

A Roxana y Lidia:

Amigas incondicionales, que siempre están conmigo en las buenas y en las malas.

A ti Flor:

Compañera y amiga, que sufrimos los tropiezos juntas, dándonos las manos para seguir adelante y lograr el éxito.

A Claudia, Araceli y Nancy:

Amigas de quienes aprendí muchas cosas en el transcurso de mi residencia. Gracias.

AGRADECIMIENTO

A mis maestros:

- ◊ Dra. Gladys León:
Por su apoyo y orientación.
- ◊ Dr. Jorge Peniche y Dr. Amado Saúl:
Por compartir con cariño sus conocimientos de la Dermatología y su honestidad para ejercer la especialidad.
- ◊ Dr. Eugenio Carrasco:
Por su amistad e iniciar el gusto de la Dermatología en mis clases de pregrado.

Doctores:

- ◊ Esperanza Martínez:
Por ser una persona muy agradable y dispuesta a enseñar en todo momento.
- ◊ Amelia Peniche e Ivón Arellano:
Por su apoyo en todo momento.
- ◊ Susana Canalizo:
Gracias por su confianza y apoyo.
- ◊ Patricia Mercadillo:
Por darme clases tan didácticas en mi especialidad.

Q. F. B.:

- ◊ Alejandro Bonifaz:
Por su gran "chispa", originalidad y amistad.

RESUMEN

INTRODUCCION:

El paso del tiempo en la piel determina cambios que denominamos cronosenvejecimiento mientras que la irradiación concomitante de la luz ultravioleta agrega otros cambios llamados fotoenvejecimiento. Ambos procesos contribuyen a un aspecto inestético o "no deseado" de la piel predominantemente de la cara, considerada ésta como la primera imagen que *el individuo ofrece*. Por lo anterior se han tratado de desarrollar diversas terapéuticas eficaces para este tipo de problema. Lógicamente el fotoenvejecimiento es el que ofrece posibilidades de corrección. Si bien existen procedimientos de tipo invasivos como la cirugía y las demoexfoliaciones, resulta más conveniente contar con tratamientos tópicos eficaces, más seguros y prácticos por ende. El desarrollo del uso de los derivados sintéticos de la vitamina A, como lo es el ácido retinoico revolucionó en su momento este tipo de terapéutica. Si bien la eficacia del ácido retinoico en el tratamiento del fotoenvejecimiento es buena, sus efectos adversos tales como eritema, descamación, prurito y/o ardor han limitado su empleo. En búsqueda de un tópico mejor tolerado se desarrolló en Francia el Retinaldehído. Este nuevo retinoide tópico, en estudios clínicos europeos ha demostrado una buena eficacia acompañada de mínimos efectos secundarios. El presente estudio se diseñó para comparar la eficacia y seguridad en una población de pacientes mexicanos en virtud de las diferencias que se pueden observar en pieles tipo III y IV las cuales son predominantes en nuestro medio, así como las diferentes condiciones climáticas.

OBJETIVO:

Fue comparar la eficacia y la seguridad del retinaldehído y el ácido retinoico al 0.05% sobre las arrugas del rostro.

DISEÑO:

Se realizó un estudio controlado, aleatorio, doble ciego, comparando dos grupos paralelos, usando retinaldehído al 0.05% crema y ácido retinoico al 0.05% crema.

MATERIAL Y METODO:

Se incluyeron 50 pacientes femeninos de la consulta externa del Hospital General de México, tratándose 24 con retinaldehído crema y 26 con ácido retinoico 0.05% crema, con una edad promedio de 45.63 para el retinaldehído y de 46.85 años para el ácido retinoico. Todas ellas con un fototipo de piel II, III, IV o V (de acuerdo a la clasificación de Fitzpatrick), sin dermatosis previa, arrugas con intensidad mayor de 2 (de acuerdo a la escala de un fotograduador), siendo la mayoría con tipo de piel mixta y seca en ambos grupos. La forma de aplicación fue una vez al día por las noches en cara, por las mañanas un protector solar, valorándose las pacientes en forma

clínica con control de iconografía, al inicio, 4a., 8a. y 12a. semanas de tratamiento.

RESULTADOS:

Se observó la eficacia por el investigador y por las pacientes, con reducción de las arrugas con el retinaldehído de 41% y con el A.R. 30.8%. Presentaron efectos indeseables, como eritema, con el retinaldehído en 8.3% y con A.R. en 46.2%, descamación con retinaldehído en 8.3% y A.R. en 73.1%, prurito en 23.1% con A.R. y ninguno con retinaldehído. Ardor en 53.8% de las pacientes tratadas con A.R. y en 8.3% de pacientes con retinaldehído. Todos estos efectos estuvieron presentes en las 4 primeras semanas de tratamiento, desapareciendo paulatinamente para la octava semana de tratamiento. La tolerancia global evaluada objetivamente por los pacientes fue buena en ambos grupos, siendo 54.2% con retinaldehído y 46.2% con A.R., no considerandola ningún paciente mala, sin embargo cabe señalar que hubo una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la recurrencia mayor de efectos indeseables con el ácido retinoico en comparación con el retinaldehído.

CONCLUSIONES

El retinaldehído al 0.05% en crema aplicado durante 12 semanas tiene una eficacia similar al ácido retinoico 0.05% crema en la reducción de arrugas y mejoría cosmética del fotoenvejecimiento cutáneo con una frecuencia significativamente menor de efectos indeseables locales y mejor tolerancia.

P A R T E I

ANTECEDENTES

FOTOENVEJECIMIENTO CUTANEO

INTRODUCCION

El envejecimiento de la población es un hecho real y progresivo, claramente más notorio en los países industrializados. Las causas se relacionan con la caída de la natalidad, la disminución de la morbilidad y las corrientes migratorias. La mayor supervivencia y el enorme interés de las personas por evitar las manifestaciones decadentes del envejecimiento cutáneo intrínseco y del fotoenvejecimiento hacen que cada vez estén aumentando más las consultas dermatológicas por estos motivos, así como un mayor aporte económico para la investigación sobre la prevención del envejecimiento y dermatosis por sus diferentes causas.

DEFINICION

El envejecimiento es un proceso fisiológico, universal y unidireccional, en donde los cambios son cuantitativamente distintos y la intensidad del envejecimiento es más o menos elevada dependiendo del órgano afectado de un mismo individuo. (1)

ASPECTOS HISTORICOS

El fotoenvejecimiento de la piel fue descubierto por dermatólogos del siglo XIX como Unna y Dubreuilh, que describieron los efectos dañinos de la luz solar sobre la piel expuesta al sol de granjeros y marineros cuando se comparaba su piel con la de trabajadores de interior. Los estudios de Harold Francis Blum marcan, desde finales de los años treinta, un nuevo énfasis en la fotodermatología y las alteraciones producidas por la luz. Al inicio de la década de los sesenta Miescher muestra las alteraciones histológicas que se producen en la piel por la exposición a la radiación ultravioleta (RUV) y en 1966 Sayre introduce el término fotoenvejecimiento ("photoaging"). (2) En los últimos 20 años diferentes teorías que pretenden armonizarse en la consideración de factores genéticos, inmunitarios y claro está, ambientales. (3)

EPIDEMIOLOGIA

El envejecimiento de la población es un hecho real y progresivo, claramente más notorio en los países industrializados. Debido a la mayor supervivencia y el enorme interés de las personas por evitar las manifestaciones decadentes del envejecimiento cutáneo intrínseco y del fotoenvejecimiento, se ha estudiado en base a esto para tener mejores tratamientos. (4)

Se sabe que el 90% de los daños cutáneos, son causados por la exposición solar, siendo el factor más importante en el envejecimiento. (1)

ETIOLOGIA

Algunos autores consideran que son dos sus causas fundamentales: el paso del tiempo (envejecimiento intrínseco), y los factores externos que aceleran el envejecimiento intrínseco (envejecimiento extrínseco). (1)

El envejecimiento intrínseco presenta cambios clínicos, fisiológicos e histológicos que ocurren con el paso del tiempo, comenzando al nacer y acelerándose en las últimas décadas de la vida. Estos cambios irreversibles están influenciados por factores genéticos y hormonales, siendo esto el cronoenvejecimiento. En contraste el envejecimiento extrínseco, dado por la exposición solar, es responsable de alteraciones específicas dermoepidérmicas susceptibles de prevención y de reversibilidad. (16)

Se define al envejecimiento cutáneo intrínseco como el conjunto de modificaciones morfológicas, funcionales y semiológicas que acaecen en la piel de una persona y que forman parte del envejecimiento general de la misma, pudiendo progresar a diferente velocidad de unas personas a otras. (4)

El fotoenvejecimiento es un proceso que se suma al envejecimiento cutáneo intrínseco y que es consecuencia de la exposición a las condiciones medioambientales y fundamentalmente a las radiaciones solares. La duración total y el grado de exposición durante toda la vida son factores capitales de la degradación de la piel. (4,5)

Son varias las teorías que intentan explicar la existencia del envejecimiento. (1)

Teoría del programa (Hayflick)	Las células tienen una duración determinada, con una capacidad de multiplicación limitada.
Teoría de los errores (Orgel)	La acumulación de errores en la copia del genoma provoca la interrupción del ciclo de proliferación.
Teoría gerontológica de los radicales libres (Gerschman y Haman)	Producido por un ligero desequilibrio existente entre las oxidaciones no controladas y las defensas antioxidantes.
Teoría mitocondrial (Pesari y Minot)	El envejecimiento es un efecto secundario del intenso metabolismo aerobio de las células.

Entre los factores extrínsecos tenemos la acción de tóxicos, especialmente el tabaco y el alcohol en nuestro medio, los trastornos metabólicos propios de la edad avanzada y los déficits vitamínicos y de oligoelementos frecuentes por dietas inadecuadas entre los ancianos.(6,7)

PATOGENESIS

La patogenia del fotoenvejecimiento consta de varios factores que interaccionan entre sí. Están implicados en este proceso complejo la disregulación genética, cambios de actividad enzimática, la inflamación y alteraciones membranosas y estructurales, siendo probable la participación de efectos tanto directos como indirectos de los RUV sobre los fibroblastos dérmicos. (8)

No está claro si los cambios del fotoenvejecimiento están causados por el efecto directo de RUV sobre los fibroblatos haciendo que produzcan elastina anormal, colágeno, enzimas proteolíticas y sustancia basal, o si el estado de inflamación crónica con activación de enzimas y acúmulo de mastocitos y neutrófilos provoca cambios en el colágeno y la elastina. (9)

RUV induce la síntesis proteica, incluyendo citoquinas, a través de fotoproductos del ADN. (8,9) Citoquinas como FNT alfa, interleucinas (IL) 1, 6 y 10 causan inflamación y actúan directamente sobre los fibroblastos para alterar su actividad. IL1, 6 y FNT alfa inducen un incremento en glicosaminoglicanos (GAGs) por los fibroblastos in vitro y son inducidos en queratinocitos por UVB. TGF beta también incrementa la producción de elastina in vitro. (8,10,11)

Uno de los defectos más importantes de la vejez intrínseca cutánea reside en la disminución en el número de células de Langerhans (CL), lo que ya explica los serios defectos de las respuestas de medicación celular de los sujetos viejos. Si a ello le añadimos la depleción de las CL provocada por la radiación ultravioleta, el cuadro de inmunodepresión en el anciano queda definido. También se presenta alteración de linfocitos y otras células, como: los linfocitos B con disminución de Neo-Anticuerpos (Ac) de alta afinidad, disminución de la expresión de B7-2 y aumento de auto-Ac. En los linfocitos T con aumento de los linfocitos T de memoria, disminución de linfocitos T "naive", de la producción IL-2 y de receptor para IL-2. En células accesorias con disminución del procesamiento y presentación antigénica, del tráfico dendrítico y del número de CL. (12)

Las moléculas de tirosina y triptófano en las moléculas proteicas absorben a longitudes de onda superiores a 290 nm y pueden actuar como cromóforos a estas longitudes de onda. Los queratinocitos y fibroblastos cultivados liberan ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana en respuesta a UVB, con activación de la vía de la ciclooxigenasa, inflamación y aumento de permeabilidad vascular. Los antioxidantes inhiben tanto la fotooxidación de membrana como el fotoenvejecimiento. (8)

El ácido transurocánico (UCA) absorbe a longitudes de onda superiores a 290 nm y rápidamente se isomeriza a cis-UCA que está relacionado con la inmunosupresión inducida por RUV y está implicado en el proceso de fotoenvejecimiento. (8)

El colágeno tipo III está aumentado y el cociente I/III está disminuido en humanos. La hidroxiprolina y la prolina están aumentadas en piel expuesta al sol por una síntesis disminuida (8) o más bien por un aumento de la degeneración del colágeno. (13) La elastina está aumentada de forma dramática y es anormal (8,10), los RNAm de la elastina se encuentran cuadruplicados en los fibroblastos aislados de la piel fotoenvejecida en contraste con los aislados de piel cubierta, esto parece ser se debe a un aumento en la actividad del promotor de la elastina. (13) Las longitudes de onda óptimas para la inducción de arrugas, elastosis, acúmulo de GAGs y de ácido hialurónico, así como para la degeneración del colágeno, son 295-300 nm y la del grosor epidérmico es de 285 nm, consistente con el ADN como cromóforo. (8)

Además de la elastina y la fibrilina, las fibras elásticas normales contienen versicán, el cual se encuentra aumentado en zonas de elastosis solar. En cultivos de fibroblastos aislados de piel fotoenvejecida se ha encontrado los RNAm del versicán aumentados, lo que podría explicar el aumento de los GAGs en piel fotoenvejecida. (13)

MANIFESTACIONES CLINICAS

Algunos, piensan que sólo cabe valorar una forma de envejecimiento de la piel, basándose en que únicamente merecen tal título los efectos insoslayables por el momento provocados por el paso del tiempo, sin embargo el fotoenvejecimiento o dermatoheliosis actúa como la superposición del daño solar a este inevitable envejecimiento intrínseco. (6)

El envejecimiento intrínseco o envejecimiento cronológico muestra laxitud y profundización de las líneas de expresión atribuibles al paso del tiempo como consecuencia del envejecimiento. Los signos clínicos son pérdida de elasticidad, adelgazamiento y profundización de las líneas de expresión. (14)

La piel es menos turgente, con cuadrillaje más marcado y presenta arrugas finas y aumento de las líneas de expresión, (6) (arrugas finas de superficie en áreas periorbitarias, surcos profundos en piel de frente y cara posterior de cuello). (9,14) Además está laxa y pierde elasticidad, de manera que muestra cierta dificultad para volver a la posición inicial tras su estiramiento. Los vasos sanguíneos disminuyen y además como consecuencia de la pérdida del sostén dérmico y de diversas alteraciones en sus paredes tienden a dilatarse, por lo que se incrementa la presentación clínica de lesiones ectásicas, tales como lagos venosos, puntos rubí, etc. También los capilares tienden a romperse por mínimos traumatismos, apareciendo lesiones purpúricas. Los cambios epidérmicos, con tendencia a la atrofia y aplanamiento del límite dermoepidérmico, motivan una mayor transparencia de la piel, que aparece seca y con tendencia a la descamación y al prurito, (6) principalmente en cara, mejillas y área periorbitaria, cuello, zona del escote sobre la región del esternón. (10) Por disminución en el número y función de los melanocitos la piel tiene tono claro y hay una disminución progresiva del número de nevus, siendo escasos en mayores de 70 años. (6,9)

Desde el punto de vista funcional existe una clara reducción de la capacidad de respuesta inflamatoria, mayor propensión a las infecciones y alargamiento del tiempo para la reparación de heridas. (6)

En el helioenvejecimiento la piel se encuentra áspera, con la superficie rugosa y a menudo presenta áreas con cierto eritema, infiltración y formación de una escamocostra superficial propias de lesiones premalignas (queratosis y queilitis actínicas) y malignas (carcinoma basocelular y espinocelular). Es frecuente ver áreas hiperpigmentadas. (6,15)

La mímica es muy importante en su aparición, que ocurre afectando de manera progresiva a la frente, ojos, mejillas, zonas preauriculares, cuello, dorso de manos y labios. Hay pseudocicatrices estelares, probablemente por mínimos traumatismos. (6)

El daño solar crónico da características denominadas como variantes o síndromes elastósicos actínicos o solares, habiendo cutis romboidalis en nuca, la elastoidosis a quistes y comedones de Favré-Racouchot, y el Milium coloide. Con menor frecuencia puede observarse la denominada placa actínica comedoniana, el elastoma de Dubreuilh, las bandas elastósicas solares y otras. (6,9)

HISTOPATOLOGIA

Los cambios crónicos del fotoenvejecimiento se acompañan de alteraciones histológicas a nivel de la epidermis y de la dermis. (16)

El envejecimiento intrínseco da atrofia de la epidermis, la dermis es también atrófica, con disminución de su espesor o del grosor de sus fibras constituyentes. En la piel fotodañada hay arrugas que dan depresiones y elevaciones sobre la superficie de la epidermis, principalmente entre las crestas, las profundas con formación de depresiones por encima de un surco de dermis papilar adelgazada. (16)

Hablando del envejecimiento extrínseco se han observado diferencias estadísticamente significativas con respecto a los cambios de la epidermis, dependiendo del área anatómica estudiada, es así que en la cara hay más cambios que en los brazos por ser el sitio más expuesto al sol, viendose un estrato corneo compacto, engrosamiento de la capa granular y una atipia gradual de los queratinocitos. Uno de los cambios más importantes en la piel de la cara es un aumento de los melanófagos en la dermis superficial. También hay una fibrosis perifolicular con grado variable de infiltrado inflamatorio perifolicular. (17)

La proliferación de melanocitos inducida por los rayos ultravioleta también afectarán desigualmente la carga melánica de las células queratinocíticas vecinas y tributarias, además de resaltar a los melanocitos anormales que también aparecerán hiperpigmentados. (16)

La elastosis solar provoca la degeneración basofílica de la dermis reticular superior, hay edema y engrosamiento, con subsecuente homogenización, de las fibras del tejido conjuntivo de la dermis superior. Debe diferenciarse con el milium coloide y en la amiloidosis. (16)

En la dermis superficial se observa la vasculopatía actínica, afectando las arteriolas, en la pared arteriolar que mira hacia la superficie puede aparecer engrosada, la membrana elástica interna aparece fragmentada y desorganizada. Pueden ocurrir microcalcificaciones tempranas en esta membrana interna. Se asocia a lo anterior la fibroplasia de la íntima que está en la vecindad de los cambios solares más intensos descritos arriba. (16)

El proceso de la dermatoheliosis se caracteriza por un infiltrado linfocítico perivascular, asociado a fibrosis perifolicular, presencia de mastocitos y melanófagos en la dermis y adelgazamiento de la pared vascular de vénulas y capilares grandes (telangiectasias). (16,17)

Cuando se presenta un tumor asociado al fotoenvejecimiento, la histopatología es característica del tumor presente. Los tumores epiteliales debidos principalmente por mutaciones del ADN, causadas generalmente por la exposición a RUV (18), son léntigo solar, la queratosis liquenoide, la queratosis seborreica, la queratosis actínica, el queratoacantoma, el carcinoma basocelular, el carcinoma escamocelular, la enfermedad de Bowen y el carcinoma de células de Merkel. Las neoplasias melanocíticas como el melanoma maligno *in situ* (lentigo maligno) y el melanoma invasivo. Y las neoplasias del tejido conectivo como el fibrohistiocitoma maligno superficial (fibroxantoma atípico) y el angiosarcoma. (16)

Podemos resumir los cambios histopatológicos de la siguiente forma:

Epidemis

- *Envejecimiento intrínseco*. Disminuye su grosor y su resistencia.
- *Envejecimiento extrínseco*. Aumenta su grosor

Dermis

- *Envejecimiento intrínseco*. Forma de las fibras elásticas normales, disminuyen los GAGs y escasez de fibroblastos.
- *Envejecimiento extrínseco*. Proceso degenerativo de los folículos pilosos, fibras elásticas amorfas, aumentan los GAGs, hay numerosos fibroblastos y aumenta el tamaño de las glándulas sebáceas.

Anexos cutáneos

- Despigmentación del cabello, pérdida de cabello, paso de cabello terminal a vello, alteraciones de las láminas ungueales y disminución del tamaño glandular. (1)

TRATAMIENTO

La fotoprotección será siempre la primera medida dentro del esquema terapéutico de estos pacientes, es importante mencionar la necesidad de utilizar productos con una protección mínima (FPS) de 15 frente a los UVB y al menos 7 frente a los UVA, insiendiendo al paciente que aplique el producto 30 minutos antes de salir a la calle por la mañana, repitiendo la aplicación a las 3 horas si continúa exponiéndose al sol. Subrayar el empleo de sombreros o gorras en los pacientes con áreas de alopecia androgenética. (19)

La fotoprotección puede ser llevada a cabo mediante atenuación de la radiación por procesos de absorción, dispersión, reflectancia o mediante la inhibición de reacciones fotodinámicas que ocurren en presencia de oxígeno y resultan en la producción de especies reactivas de oxígeno y radicales libres. Se pueden usar agentes tópicos o de administración sistémica. (20)

Los fotoprotectores solares tópicos pueden ser divididos en agentes fotoprotectores químicos y físicos. Los primeros participan activamente en las reacciones fotoquímicas absorbiendo fotones de longitud de onda específica procedentes de la RUV y, por tanto, pueden ser considerados agentes fotosensibilizadores. Entre estos tenemos: UVB (PABA y sus ésteres), cinamatos, salicilatos, antranilatos, *Polypodium leucotomos*; UVA (acrilatos, antranilatos, benzofenonas, dibenzoilmetanos). Los agentes químicos también pueden actuar por atrapamiento de especies reactivas de oxígeno como la vitamina C, β -caroteno y *Polypodium leucotomos*. Los agentes físicos, se han considerado como agentes químicamente inertes que actúan como agentes dispersores, como: melanina, óxido de zinc y cloruro férrico. Otros actúan por reflexión como en óxido de zinc y el dióxido de titanio. Todos estos, menos el cloruro férrico tienen absorción de fotones incidentes, lo cual es recientemente demostrado. (20)

Las pantallas solares son muy efectivas en su efecto fotoprotector frente a la RUVB, pero no así frente a la RUVA, ya que los agentes fotoprotectores químicos en esta región absorben fundamentalmente los fotones en el rango 320-360 nm. (20)

El fotoprotector ideal deberá proteger ambas: la respuesta inflamatoria fotoinducida y la supresión del sistema inmune. Debemos considerar, por tanto, los siguientes hechos:

- a) el FPS está directamente relacionado con la protección frente al eritema, pero necesariamente con la protección frente a la fotoinmunosupresión.
- b) la RUVA es un agente causal importante de la fotoinmunosupresión local, y
- c) una buena protección frente al disconfort provocado por la quemadura solar puede conllevar exposiciones prolongadas al sol y consecuentemente mayores dosis de RUVA.

Las reacciones adversas a las pantallas químicas incluyen dermatitis de contacto, tanto irritante como alérgica, y reacciones fototóxicas y fotoalérgicas, estas pueden estar producidas por los filtros químicos, siendo los ingredientes más comunes PABA, benzofenonas, cinamatos y dimetoxidibencilmetano. Los excipientes en estos productos también pueden producir reacciones similares, incluyendo las fragancias y preservativos. (20)

Los agentes fotoprotectores físicos, por otro lado, no son capaces de producir sensibilización por contacto, fototoxicidad o fotoalergia. En estas reacciones adversas se debe sospechar los excipientes como agentes causales de las mismas. (20)

Por lo tanto podemos decir que los requisitos para el agente protector ideal son:

1. Ausencia de efectos colaterales.
2. Accesibilidad universal en todo el tegumento cutáneo.
3. Protección frente a la quemadura solar y a la inmunosupresión fotoinducida.
4. Prevención de las consecuencias de la exposición crónica a la radiación solar, incluyendo el fotoenvejecimiento cutáneo y el cáncer cutáneo fotoinducido.

Una vez indicada la fotoprotección debemos exponer al paciente las opciones terapéuticas que disponemos (cremas de ácido retinoico, glicólico, peelings, láser, etc.). (19)

Alfa-hidroxiácidos

Se han considerado como agentes "milagrosos" en el tratamiento de la piel envejecida, siendo la máxima novedad en la industria cosmética en los últimos años. (19) Numerosos representantes de este grupo (ácido láctico, ácido glicólico (AG), ácido mandélico, ácido málico, ácido pirúvico, etc) se han utilizado en dermatología algunos de estos productos, en especial el AG por la renovación celular epidérmica que produce. El AG actúa sobre el estrato córneo afectando a sus enlaces iónicos y a su estabilidad, permitiendo su desprendimiento. Se cree que podría influir también en la biosíntesis de GAGs y otros productos intercelulares cuya segregación cuadyuvaría a la eliminación de la conocida como "arruga fina". (1)

Diferentes estudios no controlados refieren que la aplicación prolongada de AG, de 3 a 6 meses, produce una desaparición de la arruga fina, disminución de las de mayor tamaño y aclaramiento de zonas pigmentadas. (1) En el tratamiento del fotoenvejecimiento usamos el ácido glicólico (8-20%), en crema o gel con un efecto más a largo plazo, como en forma de peelings superficiales del 30 al 70%, con un efecto más inmediato e intenso. (19,21) El pH de la preparación es de gran importancia tanto en la actividad de la preparación como en el efecto irritante que produce; así, para una misma concentración, a menor pH conseguimos más actividad, pero también más irritación. (19)

Cuando existe una pronunciada hiperpigmentación (lentigo, melasma, etc.), la incorporación de hidroquinona (2-4%) mejora notablemente la efectividad de los tratamientos mencionados. Este inhibidor del sistema tirosin-tirosinasa melanina, clásico en dermatología, se incorpora a dosis reducidas. (1)

Vitamina E

La vitamina E, liposoluble, acompañante habitual de la vitamina A, tiene una acción antioxidante. Es su acción neutralizante de los radicales libres la que se busca al recomendar su administración oral. Su acción por vía tópica se ha visto en emulsión aceite/agua de tocoferol al 5% aplicada en zona periférica ocular, reduciendo las líneas faciales y las arrugas. Otro estudio con una emulsión agua/aceite de tocoferol al 2% demostró una mayor efectividad que el placebo en mejorar la aspereza y sequedad producidas por la RUV. (1)

Vitamina C

La vitamina C, hidrosoluble, es un cofactor fundamental para la hidroxilación de varios aminoácidos que intervienen en la estructuración y funcionalismo del colágeno. Esta es efectiva para el envejecimiento cutáneo con administración oral y por aplicación tópica inhibiendo radicales de oxígeno. Actúa como un fotoprotector, no como filtro solar, retrasando los efectos de fotoenvejecimiento producidos por los RUVB y la puvaterapia sobre la piel. (1)

Aceite rosa mosqueta

Este aceite es, junto con el aceite de borraja, el que presenta mayor contenido de ácidos grasos insaturados. Su elevado aporte beneficia la acción de las prostaglandinas en todas sus funciones tisulares. Si bien, faltan trabajos que determinen de manera más específica su mecanismo de acción. (1)

Peeling

Tanto los peelings superficiales de ácido glicólico (30-70%) como los medios de ácido tricloroacético (20-35%), como la combinación de ambos, se han mostrado de gran utilidad en el tratamiento de la piel fotoenvejecida, con resultados espectaculares en cortos intervalos de tiempo, presentando además un gran margen terapéutico. (19,22)

Dermoabrasión

Se puede usar la abrasión mediante papel de lija ("dermosanding"), práctica en la eliminación de arrugas medias y profundas localizadas en el área peribuca. Consiste en "lijar" bajo lentes macroscópicas las arrugas, llegando a una profundidad suficiente para eliminar la arruga. (19)

Láser

La última generación de láser para el rejuvenecimiento ("resurfacing lasers") está constituida por los láser de CO₂ ultrapulsados. Con estos láser conseguimos una penetración controlada en la piel, permitiéndonos, según el número de pasadas por la zona a tratar, llegar a la profundidad deseada en función del tipo de lesión. Con esta última generación de láser se ha disminuido significativamente la duración del eritema secundario al tratamiento, pasado de los 3 a 5 meses de los anteriores a tan sólo 15-21 días. Sin embargo como efectos secundarios posibles tenemos el ya mencionado eritema, la hiperpigmentación residual, que pueden tardar de 6 a 9 meses en desaparecer. (23,24) Entre los inconvenientes de esta técnica resalta el elevado precio del aparato junto a la necesidad de anestesia local y sedación del paciente antes de aplicar el láser.

Técnicas de relleno

Consisten en inyectar una sustancia bajo la piel para que eleve o rellene esa zona, empleándose para corregir arrugas, depresiones, así como cicatrices de acné. (19) La historia de estas técnicas se remota al siglo XIX y desde entonces se han utilizado múltiples materiales, desde la parafina o la lanolina hasta los actuales. (25)

El material de relleno ideal debe cumplir una serie de cualidades tales como fácil de obtener, duradero, eficaz, no modificable por el tejido huésped, no tóxico, no inmunogénico, no carcinogénico y fácil de implantar, sin embargo todavía no existe ningún material que reúna todas estas características. (25)

Actualmente hay diversos materiales de relleno: (25)

- Colágeno bovino.
- Matriz gelatinosa (Fibre).
- Microlipoimplante.
- Colágeno autólogo.
- Silicona líquida.

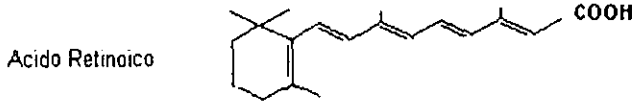
- Microesferas de PMMA (Artecoll).
- Gore-tex.
- Acido hialurónico.
- Aloimplantes dérmicos (AlloDer).
- Sistema reparador de proteínas (PRS).

Los implantes con ácido hialurónico parece que van a suplantarse a los de colágeno, debido a la ausencia de reacciones inmunológicas y a sus mejores resultados a largo plazo. También destacar las ventajas de las microlipoinyecciones de grasa autóloga, que consisten en extraer grasa, generalmente del abdomen, e inyectarla en la zona de la cara deprimida o en cualquier otra zona de la piel del mismo enfermo. La duración del efecto conseguido varía según el área, alcanzando en algunas zonas los 6 años, como en la frente, donde el hueso está directamente debajo de la piel. (19)

A pesar de que todos estos tratamientos son efectivos para el fotoenvejecimiento, continúa siendo hasta nuestros días los retinoides tópicos los más usados y que presentan buenos resultados, siendo los más comunes el Acido Retinoico y el de última generación, el Retinaldehído.

P A R T E II

ACIDO RETINOICO



El ácido retinoico (AR) sigue constituyendo el pilar fundamental en el tratamiento del envejecimiento cutáneo. Derivado de la vitamina A efectúa su irrupción terapéutica al comenzar la década de 1970. Su marcada acción queratolítica hizo que fuera el acné, la psoriasis y otros trastornos de la queratinización sus primeras utilidades terapéuticas. Fue la mejoría en el aspecto de la piel circundante de los pacientes tratados por aquellas afecciones, lo que despertó el interés por la acción del AR en tratamientos cutáneos prolongados. (1)

La vitamina A o all-trans retinol es un regulador fisiológico importante del crecimiento normal, visión, reproducción, y diferenciación y proliferación. La acción de la vitamina A es mediado por all-trans ácido retinoico, el cual es biosintetizado hacia retinol por dos reacciones oxidativas, esto se ha encontrado en extracto nuclear de queratinocitos humanos. Los receptores nucleares de retinoides dependen del gen de activación para all-trans retinol, siendo mediado a través de la conversión al all-trans ácido retinoico, el cual actúa en el núcleo para activar los receptores nucleares del ácido retinoico. (26,27,28)

Los retinoides actúan en la proliferación, diferenciación, queratinización celular, producción de sebo y reacciones inflamatorias e inmunológicas y preventivo en trastornos neoplásicos.

Los efectos antiproliferativos se pueden deber por una reducción en la síntesis de ADN y ARN, reducen los niveles de transición para la fase G1 a fase S de la replicación celular.

Aumentan la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenosa en la piel normal. Actúan en la biosíntesis de glicoproteínas, glucolípidos y GAGs. Provocan un cambio en la transferencia del glicosil y monosil lo que induce una proliferación celular secundaria a las alteraciones de la membrana celular epidérmica.

El aumento en la síntesis de GAGs extracelular en la epidermis particularmente ácido hialurónico, en la presencia de retinoides puede ser la causa del resultado de cambios observados en las propiedades de adhesividad de las células epidérmicas.

Los retinoides inhiben la actividad de la ornitín descarboxilasa (ODC), la cual es importante para la regulación en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, siendo este uno de los mecanismos para la formación de neoplasias.

Un fin importante es la reducción en el tamaño de los desmosomas y causa una disminución en los tonofilamentos provocando una importante exfoliación.

Varias investigaciones sugieren que la actividad de los retinoides es mediada por proteínas intracelulares (42,43) así como a nivel del ARN mensajero (44,45,46), tal como las proteínas celulares de transporte ("binding proteins") del AR (CRABP) y del retinol (CRBP) en forma similar a la que ocurre con las hormonas esteroideas. La localización primaria de la CRABP es en la epidermis, en menos proporción en la dermis y CRBP se encuentra en concentración similar en epidermis y dermis.

However, Di Giovanna et al. determinan que CRABP se distribuye uniformemente en la epidermis, mientras que CRBP esta en grandes cantidades en epidermis inferior que la superior.

Experimentos en animales indican que a dosis bajas de retinoides se reducen los niveles de CRBP en diferentes tejidos y de CRABP en piel. Un estudio realizado por Madliphvel et al detecta CRABP en epidermis y la unidad foliculosebacea, teniendo menos afinidad por el 13-cis ácido retinoico que por el AR.

Se han realizado múltiples estudios para demostrar la eficacia de este medicamento en el fotoenvejecimiento, tratando de determinar sus efectos clínicos, fisiológicos en mejora del aspecto de la piel, así como sus efectos colaterales y contraindicaciones. En ellos se confirman las primeras apreciaciones: (1,29,30)

- **Efectos clínicos**

- Reducción de las arrugas finas.
- Reducción de las pigmentaciones intensas.
- Disminución de la predisposición a la queratosis actínica.
- Reducción de la apertura de poros foliculares.

- **Efectos fisiológicos**

- Epidermis**

- Adelgazamiento del estrato córneo.
- Engrosamiento de las capas granulosa y espinosa.
- Aumento del recambio celular.

- Dermis**

- Aumento de la síntesis de colágeno.
- Aumento de la angiogénesis.

Folículos

➤ Disminución de tapones córneos.

Los efectos epidérmicos son más acusados e inmediatos. La reducción de la capa córnea en un 30% obedece a la "acción primaria" inmediata y perceptible del AR. La capa granulosa y espinosa aumenta en 40% de forma que se corrige el desequilibrio que se produce en el envejecimiento tanto extrínseco como intrínseco. El incremento del recambio celular, la homogeneización de la forma y tamaño celular y la redistribución del pigmento completan el profundo cambio que sobre la epidermis produce el AR. (1)

Los efectos dérmicos son más lentos y requieren una aplicación prolongada. El incremento en la síntesis de colágeno con la aparición de bandas de éste en la zona subepidérmica disminuye la tendencia a la elastosis. Se ha observado un aumento en la procólágena I y por lo tanto de la colágena I en los fibroblastos. (31) La aparición de pequeños vasos sanguíneos en la dermis papilar y reticular completa la "acción secundaria", más en profundidad del AR para lo que se requieren períodos de, al menos, 4 meses. (1) Esto sugiere que el tratamiento causa crecimiento de las células endoteliales, hipertrófia o ambas. (31)

En la formulación se adicionana antioxidantes y en ocasiones alguna sustancia destinada a mitigar el eritema y la inflamación que pueden provocar. La indometacina demuestra eficacia en la disminución de efectos secundarios sin merma de la acción propia del AR. Otros principios activos postulados a tal fin son: alantofina, extracto de centella asiática e ictiol. Este último, eficaz pero con inconvenientes de índole estética. (1)

Para evitar el efecto irritante recomendamos la aplicación progresiva, tanto en el tiempo de exposición como en la concentración del preparado, así como individualizar el tratamiento. En general, y sobre todo en personas con fototipo claro o piel muy sensible, se debe comenzar con una concentración del 0.025%. Si no hay gran irritación se puede pasar a concentraciones mayores de 0.05% y 0.1%. (31) No se debe olvidar la fotoprotección, ya que el AR induce una mayor sensibilidad de la piel al sol. El beneficio parece ser máximo a los 6 a 10 meses, si bien se requiere un tratamiento continuado para mantener la mejoría. El gel de adapaleno al 0.1%, de reciente aparición en el mercado, parece ser tan eficaz como el retinoico tópico, pero con menor capacidad irritante que este último, sin embargo también tiene que aplicarse paulatinamente. (19)

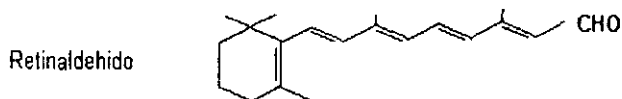
El AR puede emplearse en zonas distintas a la cara, como cuello, tórax, hombros y manos, si bien suele ser más irritante y relativamente menos efectivo. (19)

Si bien no se han publicado estudios de degradación del AR en diferentes vehículos, la sensibilidad mencionada del AR hace aconsejable dar períodos de caducidad cortos (1-2 meses) a las fórmulas, siendo más sensibles las oscilaciones de concentración en las dosis reducidas que en las superiores. (1)

En algunas ocasiones, se formula con ácido cis-retinoico (isotretinoína), isómero geométrico de la vitamina A ácida (ácido trans-retinoico). La isotretinoína actúa como el resto de retinoides, regulando la proliferación y diferenciación de las células epiteliales (1)

El tratamiento con este medicamento por vía oral tiene efectos teratogénicos durante el embarazo para el producto, bien comprobados. (32,33) Por lo anterior se han realizado múltiples estudios con el fin de determinar si este medicamento con aplicación tópica provoca efectos teratogénicos, no encontrando ninguno de estos efectos, y determinando que la absorción es mínima, a pesar de aplicar por largos periodos de tiempo como 1 año (30,34), no teniendo alteraciones significativas externas ni viscerales. (33) Un estudio realizado con ratas embarazadas aplicando tretinoína en crema a una concentración de 0.5%, se observó que los productos tenían cambios morfológicos, lo cual indica que a mayor dosis, es más el riesgo de tener efectos teratogénicos. (35,36)

RETINALDEHIDO



La mayor parte se utiliza el AR más que los metabolitos naturales del retinol, en razón de su mayor actividad. Sin embargo, los efectos indeseables relacionados con la aplicación del ácido retinoico por vía tópica limitan su uso. Entre estos metabolitos, el retinaldehído, aldehído derivado del retinol, está considerado como el estadio intermedio en el metabolismo de la vitamina A por los queratinocitos. (37)

Un estudio acerca de la distribución de los retinoides naturales y sintéticos en la piel no ha podido demostrar la existencia del retinaldehído: su concentración se sitúa por debajo de los límites de detección de las técnicas clásicas por cromatografía líquida de alta resolución. (37)

Los queratinocitos humanos transforman el retinol en retinaldehído, y después en AR, en el curso de 2 etapas enzimáticas que ponen en juego deshidrogenasas; la rapidez de la primera reacción, que es reversible, es el factor limitante de la conversión de retinol en AR.

El retinaldehído puede ser convertido por vía enzimática en AR, o bien en retinol, por los queratinocitos humanos, tanto "in vivo", como "in vitro" (38,39), la velocidad de conversión depende del estado de diferenciación de los queratinocitos, esto probablemente en razón de su

transformación bajo la influencia de la retinaldehído-deshidrogenasa presente en las células epidérmicas; es así como los queratinocitos en curso de diferenciación son capaces de convertir el retinaldehído en AR con una velocidad mayor que la observada en queratinocitos no diferenciados. (38,40,41)

Al aplicar retinaldehído a diferentes concentraciones (0.1 y 0.05%) se ha observado un aumento significativo del AR mensajero de la CRABP II, así como de la proteína misma, la inducción es ligeramente más acusada que tras la aplicación de retinol pero más débil que la inducida por el AR. (43,44,46,47,48) El aumento de la inducción de la CRABP-II inducida por el retinaldehído a una concentración de 0.05% alcanza casi un 75% del valor obtenido con la misma cantidad de AR utilizado por vía tópica; ésto demuestra que a partir de una cierta meseta no hay correlación cuantitativa entre la tasa de CRABP-II, y la tasa de AR exógeno que entra en la célula. (48,49)

Además, el retinaldehído puede formar bases de Schiff con los grupos amino libres de las proteínas epidérmicas o con los aminoácidos presentes en la superficie de la piel. (50)

Se ha usado el retinaldehído en crema para el fotoenvejecimiento en concentraciones de 0.1% o/y a 0.05% aplicando cada 24 hrs. durante más de un año y a veces por 3 años, observándose una reducción de parámetros de rugosidad a nivel de las arrugas de los párpados ("patas de gallo") se revela como un parámetro interesante indicando el efecto alisador del producto. La observación clínica muestra que las arrugas profundas y finas se atenúan. También se observa una reducción del enrojecimiento del rostro por lo que se puede utilizar en pacientes con dermatosis inflamatorias (50) y aumento de la uniformidad del tono de la piel. (37)

Como efectos secundarios menores, fundamentalmente en el curso del primer mes, ligera descamación y prurito, siendo leves por lo que no se interrumpe su aplicación. (37)

Los índices de hidratación y de sebo muestran algunas modificaciones pero ningún cambio importante en el curso del tratamiento: los valores siempre están en los límites normales de la fisiología. (37)

El color amarillo-anaranjado del retinaldehído se debe a un pico de absorción situado alrededor de los 400 nm., mientras que el retinol y el ácido retinoico absorben a longitudes de onda más débiles. Esto lleva consigo una cierta coloración de la piel tratada, que puede ser debida a la acumulación de retinaldehído en las capas más externas de la epidermis, tras una aplicación prolongada.

El retinaldehído puede ofrecer una alternativa de tratamiento del fotoenvejecimiento, ya que tiene algunas ventajas como su acción en la misma vía que el AR, la ausencia de irritación en la piel, la poca reacción ante las RUV, con lo que los pacientes no interrumpen el tratamiento, siendo este continuo y por lo tanto con mejores resultados.

En México no se han realizados estudios para determinar la tolerabilidad de este producto en pieles latinoamericanas que por un lado tiene diferente tipo de piel además de habitar en condiciones climáticas diferentes como lo es un mayor tiempo a la exposición solar, en comparación con pieles europeas.

En este estudio, se trata de comparar la eficacia y la seguridad del retinaldehído crema al 0.05% con un producto de referencia dosificado al 0.05% de AR en pacientes mexicanos, con el fin de tener un nueva alternativa en el tratamiento del fotoenvejecimiento.

P A R T E I I I

EFICACIA Y SEGURIDAD DE RETINALDEHIDO 0.05% CREMA VS. ACIDO RETINOICO AL
0.05% CREMA EN EL FOTOENVEJECIMIENTO CUTANEO

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Comparar la eficacia y la seguridad del retinaldehído y de un producto de referencia dosificado al 0.05% de ácido retinóico sobre las arrugas del rostro.

MATERIAL Y METODO

Plan experimental

Este fue un estudio:

- Controlado
- Aleatorio
- Doble ciego comparando dos grupos paralelos

Centro

Dicho ensayo se realizó en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

Número de pacientes

Un total de 50 pacientes reclutados para dicho estudio.

La asignación del tratamiento a cada uno de los pacientes se efectuó en forma aleatoria.

Reclutamiento de los pacientes

Los investigadores nos encargamos de reclutar a la totalidad de los pacientes dentro del mes después de la visita para la puesta en marcha del estudio.

Modo de empleo

Los pacientes se aplicaron sobre el rostro la crema que se les entregó, por la noche durante 12 semanas. La aplicación del producto fue espaciada (1 día de 2 ó 1 día de 3) incluso interrumpida momentáneamente o definitivamente (salida del ensayo) en caso de irritación cutánea. Dicha aplicación se asoció con la aplicación de una crema de día (la crema habitual del paciente) al igual que el uso de un producto solar (FPS 20) para las exposiciones prolongadas.

Ninguno de estos productos ni ningún maquillaje se aplicaron los días de visita. Un instructivo se entregó a los pacientes al comienzo del estudio.

CRITERIO DE SELECCION DE LOS PACIENTES

Criterios de inclusión

- **Mujeres de 35 a 65 años que presentaron un fotoenvejecimiento en el rostro de intensidad superior o igual a 2, que fue determinado por la intensidad de las arrugas. Dicha intensidad se calculo con la ayuda de la escala del fotograduador:**
 - 0 = ausencia
 - 2 = ligera
 - 4 = moderada
 - 6 = moderada a severa
 - 8 = severa
- **Mujeres que usaban un anticonceptivo fiable, colocado con más de dos meses de anterioridad o que no se encontraban en periodo de actividad genital.**
- **Tipo de piel: fototipos II, III, IV o V según la clasificación de Fitzpatrick.**
- **Consentimiento escrito por el paciente.**

Criterios de no inclusión

- **Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o que se rehusaran a utilizar un método anticonceptivo fiable si estaban en periodo de actividad genital.**
- **Pacientes que tenían arrugas en el rostro de intensidad inferior a 2.**
- **Pacientes que presentaban un fototipo I o VI según la clasificación de Fitzpatrick.**
- **Pacientes que presentaban una afección dermatológica en el rostro que podía interferir con la evaluación (psoriasis, dermatitis atópica, etc.).**
- **Pacientes que tenían una afección dermatológica en el rostro cuyo tratamiento pudiera interferir con la evaluación (acné, rosácea, dermatitis seborreica, etc.).**
- **Pacientes que tuvieron cancer de piel (cáncer basocelular o espinocelular) dentro de los 12 meses que precedieran a su entrada al estudio.**
- **Pacientes que presentaban una deficiencia inmunitaria, cualquiera que fuera su causa (quimioterapia, trasplante, SIDA, etc.).**

- Pacientes que planeaban someterse a sesiones de rayos ultravioleta en un consultorio o baños de sol durante el periodo de estudio.
- Pacientes que hayan sido tratados con isotretinoína por vía general (Roaccutane) o hayan tomado por vía oral una dosis superior a los 5,000 UI por día de vitamina A en los 30 días anteriores al comienzo del estudio y pacientes tratados con etretinato (Tigason) o acetretino (Soriatane) dentro de los 2 años anteriores al comienzo del ensayo.
- Pacientes que hayan utilizado retinoides tópicos en el rostro por un periodo superior o igual a 1 mes dentro de los 6 meses anteriores al comienzo del estudio.
- Pacientes que hayan utilizado peelings químicos, exfoliantes o cualquier otra sustancia abrasiva en el rostro en los 45 días anteriores a su entrada al estudio.
- Pacientes que hayan sido inyectados en el rostro con colágeno (Zyderm, Zyplast) dentro del año anterior al comienzo del estudio.
- Pacientes que hayan tenido implantes de silicón o cualquier otra sustancia inyectada en el rostro.
- Pacientes que se hayan sometido a un "lifting" facial en los 5 años anteriores al comenzar el ensayo.
- Pacientes que dejaron de participar o no fueron capaces de seguir con las dificultades del estudio.

Tratamiento médico asociado

Aunque no se conoce ninguna interacción medicamentosa entre la utilización del retinaldehído o del AR por vía tópica y de otras drogas, quedaron prohibidos los siguientes tratamientos durante el estudio ya que podían interferir con la evaluación clínica.

Administración oral o tópica de retinoides (incluyendo los cosméticos que tubieran una dosis de vitamina A superiores a 5,000 UI por día)

- Administración oral de β -carotenos (oenobiol, minactive, etc.)
- Puvaterapia u otras formas de fototerapias
- Utilización de esteroides por vía sistémica durante más de 14 días acumulativos

- Aplicación de esteroides por vía tópica en el rostro. Sin embargo, se autorizo a discreción del investigador la utilización de una crema que tubiera 1% de hidrocortisona, siempre y cuando no se utilizara por más de 8 días consecutivos o 28 días acumulativos
- Utilización de fluororacilo por vía tópica
- Utilización de cremas que contengan ácidos alfa hidroxilicos en el rostro (ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzílico, ácido sacárico, ácido glucónico, etc.)
- Utilización de peelings químicos, exfoliantes o cualquier otra sustancia abrasiva en el rostro

Se autorizo un tratamiento sistémico necesario por razones médicas, el cual no afectara los parámetros del estudio.

Si, en el transcurso del estudio, se tenia que efectuar un tratamiento que afectara la evaluación, el investigador y el promotor debian decidir si el paciente podía seguir en el estudio.

Todo medicamento concomitante y complemento vitamínico, cualquiera que sea su forma de administración, se notifico dentro del libro de observación previsto para dicho efecto.

Se aplicaron una crema de día sobre el rostro todas las mañanas (la crema habitual del paciente o una crema de día proporcionada por el Instituto de Investigación).

No se aplicaron ningún emoliente, ninguna crema de día ni maquillaje en los días de visita.

Procedimientos de elegibilidad y de inclusión de los pacientes

- La historia médica del paciente, incluyendo tratamientos anteriores de fotoenvejecimiento
- Examen físico y dermatológico
- La intensidad de los 2 parámetros de las arrugas
- Obtención del consentimiento escrito
- Recolección del ritmo habitual de exposiciones solares en el rostro para cada paciente. La exposición solar en los meses de verano fue evaluada con la ayuda de la siguiente escala:

ligera:

0 a 2 horas al día

moderada: 3 a 5 horas al día
intensa: 6 horas o más al día

- **Recolección de información relacionada con el comportamiento tabáquico del paciente dentro del año anterior al estudio**
 - número de cigarros al día
 - número de años de tabaquismo
- **asignación de un número fortuito al paciente**
- **entregar el producto a utilizar con demostración de la primera aplicación por parte del investigador**

CRITERIOS DE EFICACIA

Ningún producto cosmético se debía aplicar en el rostro el día de la evaluación. Incluso, todas las evaluaciones se hicieron bajo condiciones de iluminación idénticas en cada examen.

Criterio principal de eficacia

Conteo de arrugas por parte del investigador.

Después de 8 y 12 semanas de tratamiento o en el momento de terminar el ensayo, el investigador valoró las arrugas según una escala de 9 puntos (0 a 8) las arrugas con la ayuda de un fotografiador que ilustra 5 de los 9 puntos.

La evaluación de las arrugas se hizo en las regiones sub-palpebrales y de la patas de gallo (fotografiador).

Criterios secundarios de eficacia

Evaluación del cambio de las arrugas realizada por el paciente:

Después de 8 y 12 semanas de tratamiento o en el momento de terminar el ensayo, la paciente fue interrogada por el investigador con el fin de juzgar el efecto global del producto a prueba en las arrugas, en comparación con el inicio del tratamiento. Dicha evaluación se efectuó con ayuda de la siguiente escala de categorías en 4 puntos:

- mejora importante
- mejora ligera
- ningún cambio
- agravación

La respuesta dada por la paciente se anotó en el libro de observaciones.

CRITERIOS DE SEGURIDAD

Seguridad local

Evaluación hecha por el investigador

La seguridad se evaluó por el investigador en el momento de las visitas de control, es decir, después de las semanas 4, 8 y 12 de tratamiento.

Se valoró en cada visita el eritema, la descamación, el prurito y la sensación de quemazón con una escala de intensidad de 4 niveles (ausencia, ligero, moderado, severo).

Frecuencia de la aplicación

Igualmente, el investigador estaba informado sobre la seguridad local entre las visitas de control. La utilización de retinoides tópicos pudo inducir irritaciones locales en el rostro (eritema, descamación, sensación de quemazón y prurito). En general, una irritación ligera desapareció al reducir la frecuencia de utilización de la crema a una aplicación cada 2 días e incluso hasta cada 3 días. En caso de irritación moderada o severa, se interrumpió la aplicación de la crema sobre la zona irritada hasta que desapareciera totalmente la irritación. Sin embargo, una interrupción de la aplicación del producto superior o igual a 21 días consecutivos provocará la salida del paciente del ensayo.

En resumen, un espaciamento en el ritmo de la aplicación a 1 vez cada 2 días, 1 vez cada 3 días o una interrupción temporal o definitiva (salida del ensayo) se aconsejó a los pacientes según la severidad de la irritación cutánea. La frecuencia de la aplicación se documentó en la sección del libro de observación destinada a dicho punto.

Evaluación global realizada por los pacientes

Al final de las 8 y 12 semanas de tratamiento, los pacientes se interrogaron con el fin de dar su estimación en relación con la seguridad global del producto que utilizaron. La escala fue la siguiente:

- muy buena: ningún signo de irritación durante todo el estudio
- buena: irritación rara, de intensidad ligera
- media: irritación sobrevenida más de dos veces al mes y de intensidad más fuerte y que sobrevino de 1 a 2 veces por mes

- mala: irritación intensa sobrevenida más de 2 veces por mes
- muy mala: irritación intensa y muy frecuente

Efectos no deseados y enfermedades intercurrentes

Todos los efectos no deseados en el transcurso del estudio se anotaron en la sección del libro de observación previsto para dicho concepto. Un efecto no deseado comprende todas las modificaciones en el estado del paciente sobrevenidas a partir del inicio del tratamiento, incluyendo las enfermedades intercurrentes. El término "tratamiento" hace referencia a los dos retinoides estudiados.

Todos los efectos no deseados y las enfermedades diferentes a las irritaciones cutáneas locales debieron ser evaluadas durante todo el estudio. Estos efectos no deseados pudieron ser descubiertos al preguntar al paciente si había notado el más mínimo cambio en su estado de salud desde su visita anterior. La descripción de dichos efectos se realizaron con precisión en la sección del libro de observación destinada para dicho concepto. La intensidad de cada uno de estos efectos se evaluó al utilizar la escala siguiente:

- ligera: problemas de salud que no interrumpan la actividad diaria habitual
- moderada: problemas de salud que reduzcan o afecten la actividad diaria habitual
- severa: problemas de salud que provoquen una incapacidad para trabajar o para realizar una actividad normal

Efectos graves no deseados, los cuales debieron ser reportados inmediatamente

Un efecto grave no deseado es un evento que altero significativamente la continuidad del estudio (hospitalización, sobredosificación, embarazo, secuela o invalidez permanente o parcial, muerte).

PRODUCTOS COMO OBJETO DE ESTUDIO

- *Fórmulas*

Ystheal crema

Composición:

- Retinaldehído 0.05%
- Triglicéridos
- Aceites minerales
- Ceras minerales
- Eter de Lanolina
- Fenoxetanol
- Parabenos
- Acetato de vitamina E
- H₂O
- Colorantes

Excipiente Ystheal crema

- Triglicéridos
- Aceites minerales
- Ceras minerales
- Eter de Lanolina
- Fenoxetanol
- Parabenos
- Acetato de vitamina E
- H₂O
- Colorantes

Producto de referencia

- Acido Retinoico 0.05%

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes del sexo femenino de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México durante el periodo comprendido entre el 18 de abril de 1997 al 18 de mayo del mismo año (reclutamiento); completándose el seguimiento el 31 de julio. En el grupo que recibió retinaldehído al 0.05% crema quedaron 24 pacientes y 26 en el de AR al 0.05% crema. En cada grupo de tratamiento, tres de los pacientes no terminaron el tratamiento y en el grupo con AR un paciente se excluyó por efectos adversos (eritema, descamación y ardor severos).

Variables demográficas

Edad.

El grupo con retinaldehído tuvo una edad promedio de 45.63 años (D.E.: 6.81) y un rango de 35 a 60 años; el grupo con AR, 46.85 años (D.E.: 6.25) y un rango de 36 a 62 años.

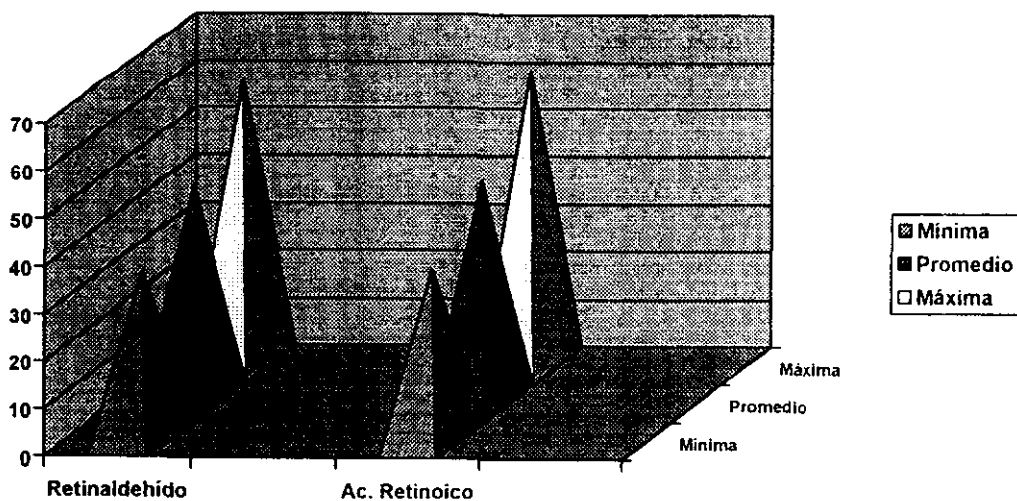
Tabla 1. Promedio \pm desviación estándar.

EDAD	RETINALDEHIDO	ACIDO RETINOICO
Rango (años)	35 a 60	36 a 62
Promedio	54.63	46.85
D.E.	6.81	6.25

Gráfica 1

HISTOGRAMA DE LA VARIABLE EDAD

Grupo de Retinaldehído y Acido Retinoico



Fototipo.

En el grupo con retinaldehído se incluyeron 6 pacientes (25%) con piel Tipo II, 5 (20.8%) con Tipo III, 15 (62.5%) con Tipo IV y solo 1 (4.2%) con Tipo V. En el grupo con AR al Tipo II correspondieron 1 (3.8%) paciente, al Tipo III, 15 (57.8%), al Tipo IV, 9 (34.6%) y al Tipo V, 1 (3.8%) paciente. No se incluyó ningún paciente con Fototipo I.

Tabla 2. Clasificación de pacientes según el fototipo tratados con Retinaldehído

FOTOTIPO	PACIENTES (número)	PORCIENTO (%)
Tipo I	0	0
Tipo II	6	25
Tipo III	5	20.8
Tipo IV	15	62.5
Tipo V	1	4.2

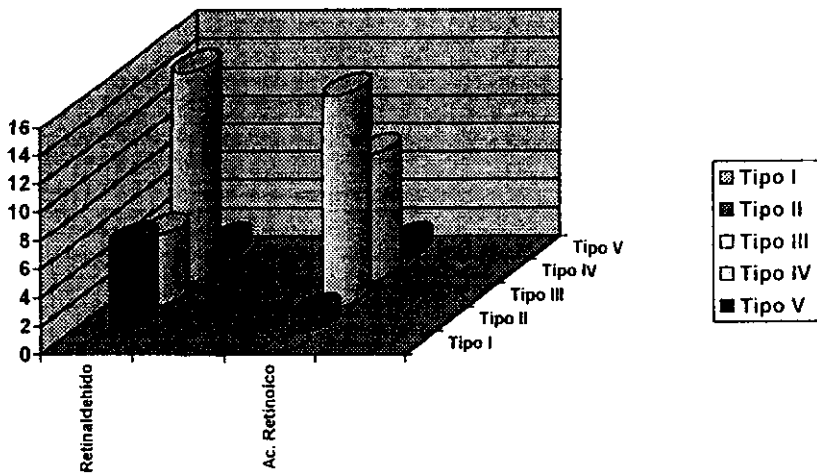
Tabla 3. Clasificación de pacientes según el fototipo tratados con Acido Retinoico

FOTOTIPO	PACIENTES (número)	PORCIENTO (%)
Tipo I	0	0
Tipo II	1	3.8
Tipo III	15	57.8
Tipo IV	9	34.6
Tipo V	1	3.8

Gráfica 2

HISTOGRAMA DE LA VARIABLE FOTOTIPO

Grupo de Retinaldehído y Acido Retinoico



Tipo de piel.

El grupo con retinaldehído incluyó 6 pacientes (25%) con piel seca, 5 (20.8%) con piel normal, 10 (41.7%) con piel mixta y 3 (12.5%) con piel grasa.

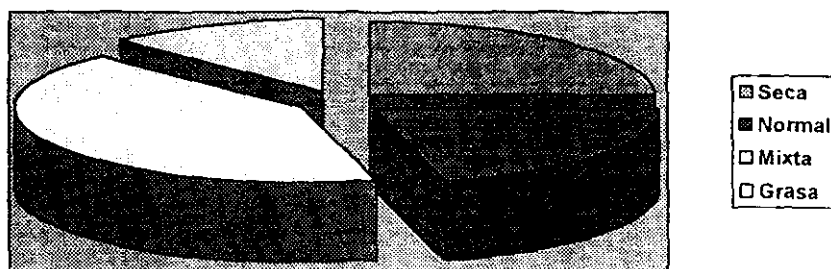
Tabla 4. División de pacientes por el tipo de piel, tratada con Retinaldehído.

TIPO DE PIEL	PACIENTES (número)	PORCIENTO (%)
Seca	6	25
Normal	5	20.8
Mixta	10	41.7
Grasa	3	12.5
Total	24	100

Gráfica 3

HISTOGRAMA DE LA VARIABLE TIPO DE PIEL

Grupo de Retinaldehído



En el grupo con AR 7 (27%) tuvieron piel seca, 3 (11.4%) piel normal, 12 (46.2%) piel mixta y 4 (15.4%) piel grasa.

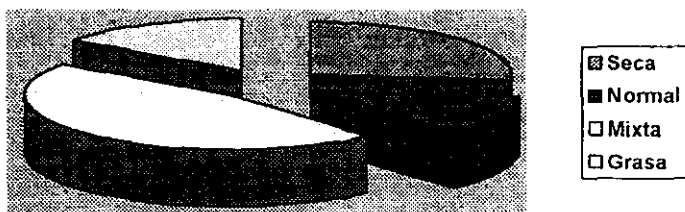
Tabla 5. División de pacientes por tipo de piel, que aplicaron Acido Retinoico

TIPO DE PIEL	PACIENTES (número)	PORCIENTO (%)
Seca	7	27
Norma.	3	11.4
Mixta	12	46.2
Grasa	4	15.4
Total	26	100

Gráfica 4

HISTOGRAMA DE LA VARIABLE TIPO DE PIEL

Grupo de Acido Retinoico



En ninguna de las variables anteriores se encontró una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento.

Eficacia.

a) Conteo de arrugas por parte del investigador.

Se consideró reducción a la disminución del puntaje inicial con respecto al puntaje final (semana 12) con el fotografiador.

En el grupo con retinaldehído 10 (41.7%) tuvieron reducción del puntaje en comparación con el grupo con AR en que 8 (30.8%) la tuvieron. En 11 (45.8%) y 14 (53.8%) respectivamente el puntaje permaneció igual. Tres (12.5%) en el grupo de retinaldehído y 4 (15.4%) no tuvieron puntuación final por no haber terminado el estudio.

Tabla 6. Eficacia del tratamiento con Retinaldehído, por el número de arrugas, observadas por el investigador.

	PACIENTES (número)	PORCIENTO (%)
Reducción	10	41.7
Igual	8	45.8
No valorables	3	12.5
Total	21	100

Tabla 7. Eficacia del tratamiento con Acido Retinoico, por el número de arrugas valorada por el investigador.

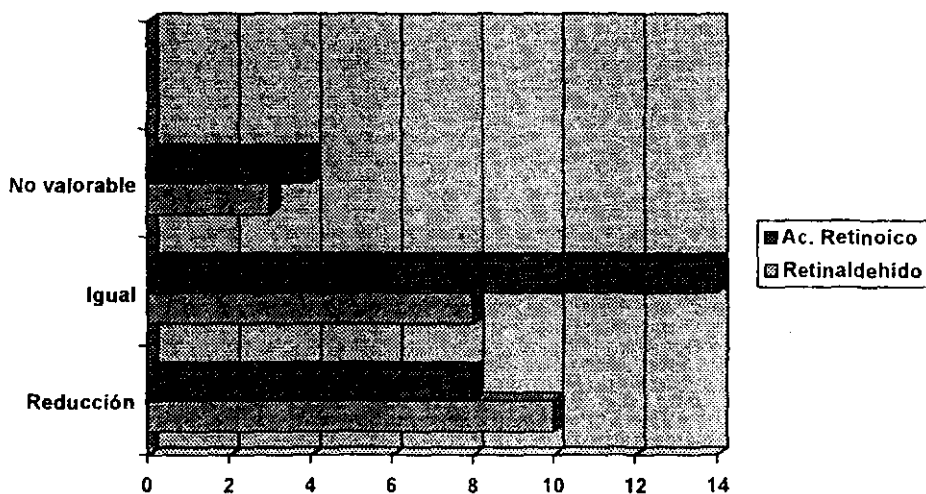
	PACIENTES (número)	PORCIENTO (%)
Reducción	8	30.8
Igual	14	53.8
No valorable	4	15.4
Total	26	100

Gráfica 5

DISTRIBUCION COMPARATIVA DE LA EFICACIA DEL RETINALDEHIDO

Y ACIDO RETINOICO POR EL NUMERO DE ARRUGAS VALORADA POR EL INVESTIGADOR

b) Evaluación del cambio de las arrugas realizada por el paciente.



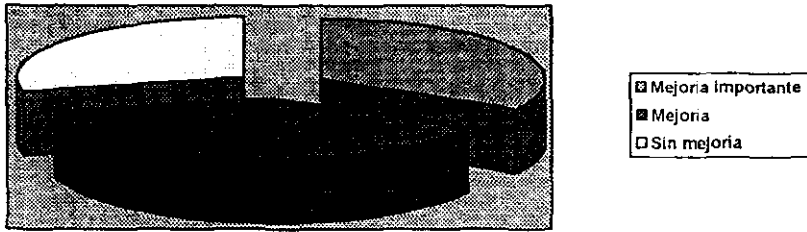
En el grupo con retinaldehído 7 (29.2%) consideraron una mejoría importante. 8 (33.3%) mejoría y 6 (25%) no observaron cambios. En el grupo con AR, 7 (26.9%) con mejoría importante, 6 (23.1%) mejoría y 9 (34.6%) sin cambios.

Tabla 8. Evaluación por el paciente del cambio de las arrugas con tratamiento de Retinaldehído y Acido Retinoico.

	RETINALDEHIDO		ACIDO RETINOICO	
	Número	%	Número	%
Mejoría importante	7	29.2	7	26.9
Mejoría	8	33.3	6	23.1
Sin cambios	6	25	9	34.6

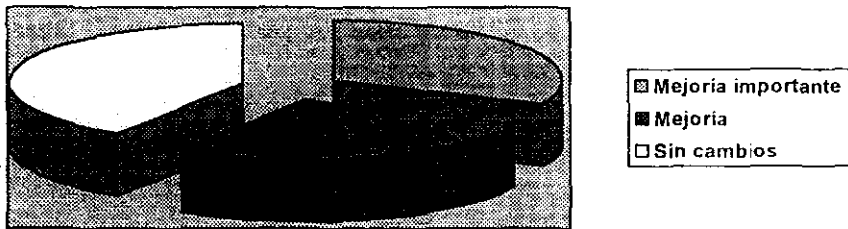
Gráfica 6

HISTOGRAMA DE LA APRECIACION POR EL PACIENTE DEL CAMBIO DE LAS ARRUGAS CON EL TRATAMIENTO CON RETINALDEHIDO.



Gráfica 7

HISTOGRAMA DE LA APRECIACION POR EL PACIENTE DEL CAMBIO DE LAS ARRUGAS CON EL TRATAMIENTO CON ACIDO RETINOICO



Si bien en el conteo de arrugas y evaluación con el fotografoador se encontró una diferencia de 10.9% entre el grupo de retinaldehído y de AR, ésta no llega a ser estadísticamente significativa. Así mismo en la evaluación subjetiva la mejoría leve y marcada parece ser superior en el grupo con retinaldehído (62.5% vs. 50%), ésta no alcanzó a ser significativa. (Anexo)

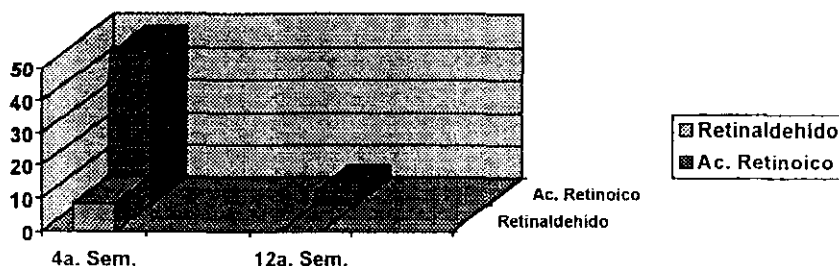
Seguridad.

Efectos indeseables

En cuanto a eritema de intensidad variable, éste se observó en el 46.2% (12) de los pacientes con AR a la 4ta. semana, desapareciendo para la 8va. semana en su mayoría y persistiendo en un caso (3.8%) a la semana 12. En contraste, el grupo con retinaldehído solo en 2 casos (8.3%) se observó eritema leve hasta la semana 4. La diferencia entre los grupos es altamente significativa ($p=0.000$). (Anexo)

Gráfica 8

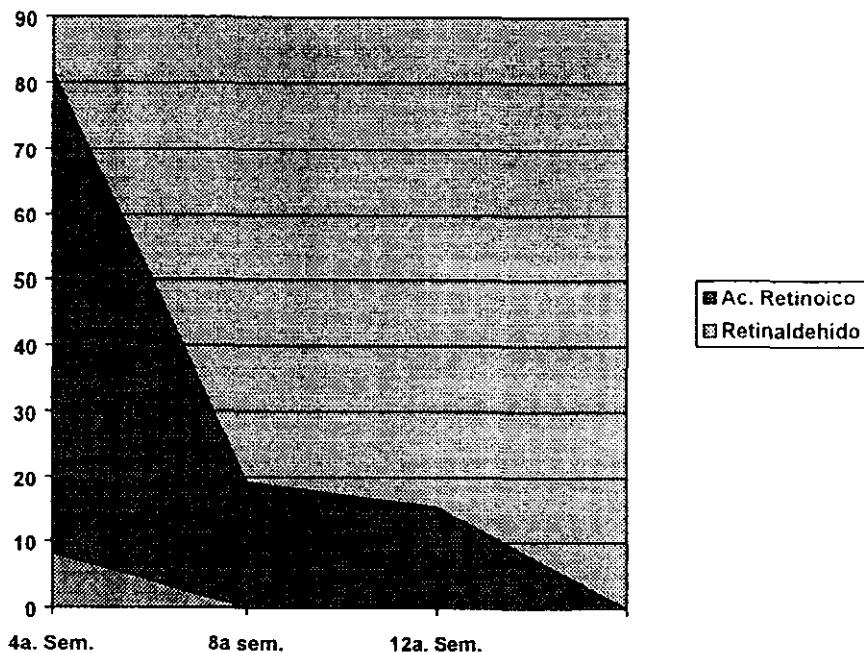
PORCENTAJE DE PACIENTES CON ERITEMA, CON RETINALDEHIDO Y ACIDO RETINOICO



La descamación de intensidad variable se observó en 73.1% (19) de los pacientes con AR a la 4ta. semana persistiendo en 19.2% (5) a la 8va. semana y en 15.4% (4) hasta la 12va. semana. En el grupo con retinaldehido solo se observó en dos casos (8.3%) de intensidad leve y solo hasta la 4ta. semana.

Gráfica 9

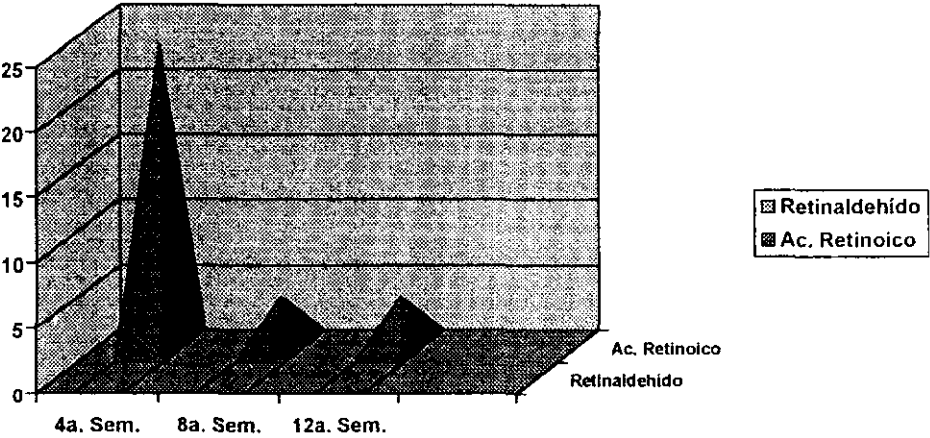
PORCENTAJE DE DESCAMACION DE PACIENTES TRATADOS CON RETINALDEHIDO Y ACIDO RETINOICO



El prurito de intensidad variable se refirió en 23.1% (6) de los casos con AR, persistiendo en un caso (3.8%) en la 8va. y 12va. semanas. En ningún paciente con retinaldehído se refirió este sintoma.

Gráfica 10

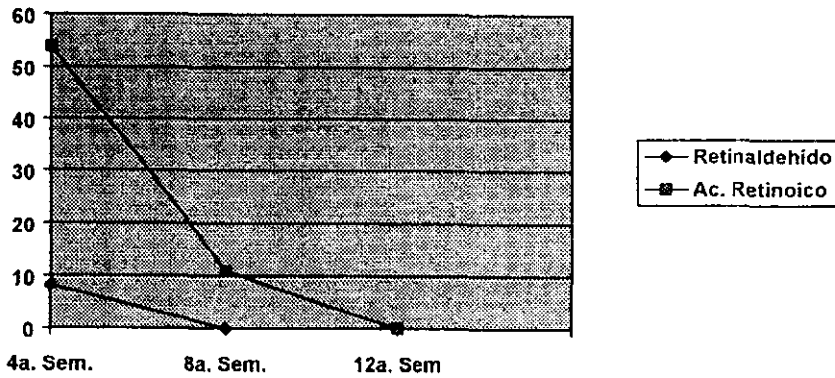
PORCENTAJE DE PRURITO EN PACIENTES CON RETINALDEHIDO Y ACIDO RETINOICO



Ardor o sensación de quemazón de diferente intensidad estuvo presente en 53.8% (14) de los pacientes con AR y persistió en 11.5% (3) de los casos hasta la semana 8. En un caso este síntoma fue motivo de exclusión. En el grupo con retinaldehído solo dos casos, 8.3% refirieron ardor leve a la semana 4, desapareciendo posteriormente.

Gráfica 11

PORCENTAJE DE ARDOR AL TRATAMIENTO CON RETINALDEHIDO Y ACIDO RETINOICO.

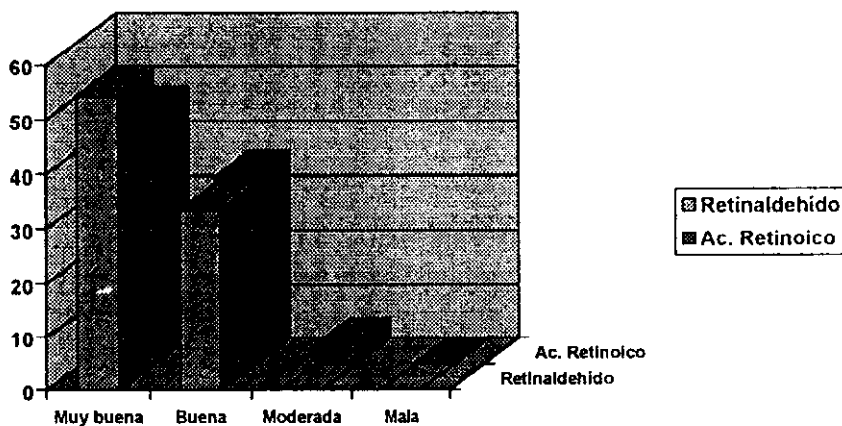


Tolerancia global

Se consideró muy buena en 54.2% (13) pacientes con retinaldehído y 12 (46.2%) de los pacientes con AR; buena en 33.3% (8) y 34.6% respectivamente. Esto significó una diferencia de 87.5% para el retinaldehído y de 80.8% para el AR. Un solo paciente del grupo de AR consideró una tolerancia moderada y ninguno mala o muy mala.

Gráfica 12

COMPARACION DE TOLERANCIA CON RETINALDEHIDO Y ACIDO RETINOICO.



DISCUSION

Los tratamientos con Acido Retinoico tópico para el fotoenvejecimiento tienen buenos resultados, sin embargo los efectos secundarios que presentan en ocasiones provocan que los pacientes no lo apliquen regularmente, o bien lo interrumpan.

Es importante tener diferentes tipos de tratamiento para el fotoenvejecimiento, siendo entonces el Retinaldehído una alternativa más, siendo éste un medicamento relativamente nuevo y del cual no se había realizado anteriormente ningún otro estudio en nuestro país.

A pesar de que en nuestra población predomina el tipo de piel III y IV (de acuerdo a la clasificación de Fitzpatrick), lo cual corroboramos, comparado con el tipo de piel que predomina en países europeos, los resultados son similares a los observados en diferentes estudios, como el de Ochando y col. (37), realizado en Francia o el de Saurat y col. (45) hecho en Ginebra.

Así mismo la observación clínica durante las 12 semanas de tratamiento muestra una disminución del grado de las arrugas de las pacientes, siendo esto similar al que se presenta con el ácido retinoico, lo cual es equiparable con otros estudios comparativos como el de Didierjean y col. (39) y que confirman su efecto terapéutico del retinaldehído en el fotoenvejecimiento.

Durante este período de estudio, se observaron algunos efectos secundarios menores, fundamentalmente en las primeras cuatro semanas de tratamiento, con ligero eritema descamación y ardor, siendo estos ligeros, no provocando la interrupción de la aplicación del retinaldehído, teniendo entonces una buena tolerancia, por lo que consideramos es una alternativa eficaz en el tratamiento de pieles con fotoenvejecimiento.

CONCLUSIONES

- 1) El retinaldehído al 0.05% en crema aplicado durante 12 semanas tiene una eficacia similar al ácido retinoico al 0.05% crema en la reducción de arrugas.
- 2) El retinaldehído al 0.05% crema da una mejoría cosmética del fotoenvejecimiento cutáneo similar a la producida por el ácido retinoico.
- 3) El retinaldehído al 0.05% crema tiene una frecuencia significativamente menor de efectos indeseables locales y mejor tolerancia que el ácido retinoico.

BIBLIOGRAFIA

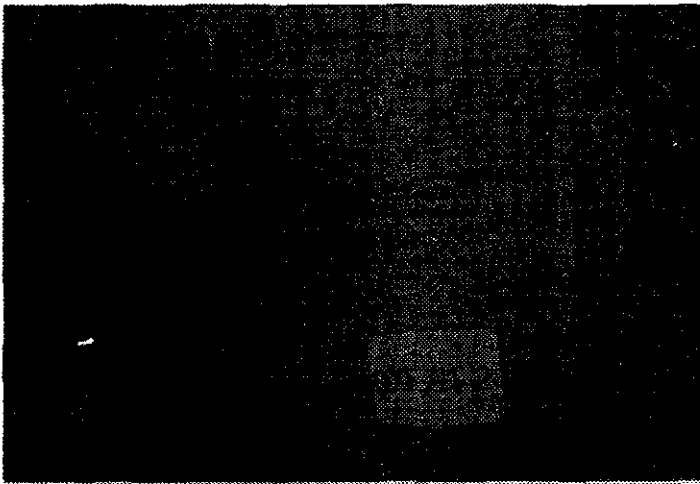
1. Márquez V.M., Llambí M.F., Umbert M.P. and Faulí T.C. Tratamiento tópico del envejecimiento cutáneo. *Piel* 1994; 9: 258-62.
2. Stüttgen G. Historical observations. *Clin Dermatol* 1996; 14: 135-42.
3. Rodríguez S.L. El efímero aliado: sol y piel en el siglo XX. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 106-8.
4. López B.E., González S. Fotoenvejecimiento. Introducción. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 105-106.
5. Heule F. The improvement of the consequences of cutaneous aging. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994; 3: 224.
6. Bosch G.R. Manifestaciones clínicas del envejecimiento cutáneo: cuál por helio y cuáles por cronoenvejecimiento?. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 108-11.
7. Taylor C.R., et al. Photoaging / Pjotodamage and photoprotección. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1-15.
8. Ibbotson S.H. La patogénesis del fotoenvejecimiento. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 119-23.
9. Browder J.F., Beers B. Photoaging. Cosmetic effects of sun damage. *Photoagin* 1993; 8: 74-92
10. Philips N. Expresión alterada de fibras de colágeno y elásticas en piel fotoenvejecida. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 129-37.
11. Bernstein E.F., et al. Ultraviolet Radiation Activates the Human Elastin Promoter in Transgenic Mice: A Novel In Vivo and In Vitro Model of Cutaneous Photoaging. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 269-73.
12. Villarrubia V. El envejecimiento inmunológico de la piel. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 117-18.
13. Bernstein E., Ledo E. Efectos del fotoenvejecimiento sobre la matriz dérmica extracelular. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 124-27.
14. Pathak M. Fotoenvejecimiento o dermatoheliosis. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 131-37.
15. Lober C., Fenske N. Photoaging and the skin: Differentiation and clinical response. *Geriatrics* 1990; 45: 36-42.

16. Cabello I., González-Serva A. Histopatología contrastada del fotonevejecimiento y del envejecimiento cronológico. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 111-17.
17. Bhawan J., et al. Histopathologic Differences in the Photoaging Process in Facial Versus Arm Skin. *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 224-30.
18. Glichrest B.A., Garmyn M., Yaar M. Aging and Photoaging Affect Gene Expression in Cultured Human Keratinocytes. *Arch Dermatol* 1994; 130: 82-6.
19. Muñoz P., Schepers G. Terapia del fotoenvejecimiento. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 138-40.
20. González S., González E. Prevención del fotoenvejecimiento cutáneo mediante el uso sistematizado de agentes fotoprotectores. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 151-53.
21. Ditre, C.M., et al. Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: A pilot clinical, histologic and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 33: 187-95.
22. Matarasso C.L., Glogau R.G., Markey A.D. Wood's lamp for superficial chemical peels. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 988-92.
23. Ross E. Puesta al día en el uso de láser para rejuvenecimiento cutáneo. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 147-49.
24. Carruther J., Crruthers A. Handout for Skin Resurfacing Course. AAD 1997.
25. Roó R., López B. Técnicas de relleno en el tratamiento del envejecimiento cutáneo intrínseco / fotoenvejecimiento. *Dermatol Cosmet* 1997; 7: 141-47.
26. Kurtandsky S., et al. Biological Activity of All-trans Retinol Requires Metabolic Conversion to All-trans Retinoic Acid and Is Mediated through Activation of Nuclear Retinoid Receptors in Human Keratinocytes. *J Biol Chem* 1994; 269: 32821-27.
27. Devendra M., Mildred S. Tretinoin: A review of the nonclinical developmental toxicology experience. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S47-S59.
28. Harvey J., et al. A physiologically based pharmacokinetic model for retinoic acid and its metabolites. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S77-S85.
29. Griffiths C., et al. Topical tretinoin (retinoic acid) treatment of hyperpigmented lesions associated with photoaging in Chinese and Japanese patients: A vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 76-84.

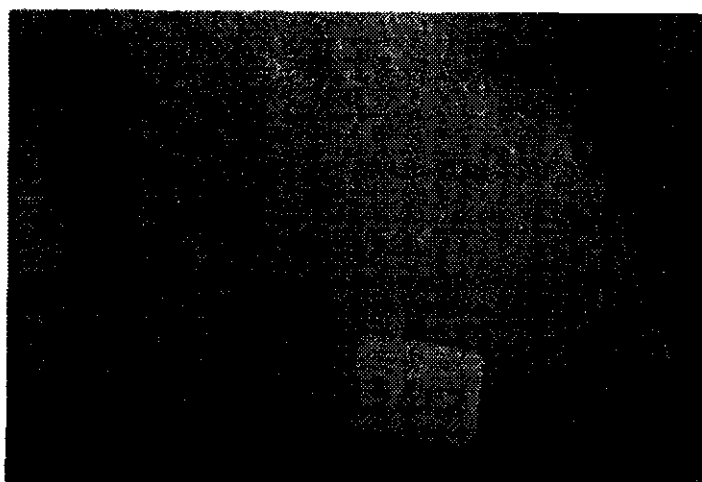
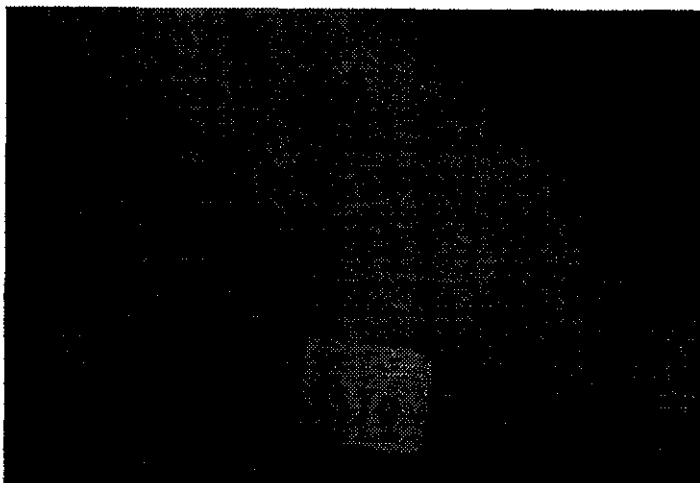
30. Gilchrist B., Treatment of photodamage with topical tretinoin: An overview. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S27-S36.
31. Griffiths C., et al. Two Concentrations of Topical Tretinoin (Retinoic Acid) Cause Similar Improvement of Photoaging but Different Degrees of Irritation. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1037-44.
32. Gilchrist B., Lewis B. Introduction. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S25-S26.
33. Seegmiller R., et al. A developmental toxicity study of tretinoin administered topically and orally to pregnant Wistar rats. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S60-S66.
34. Latriano L., et al. The percutaneous absorption of topically applied tretinoin and its effect on endogenous concentrations of tretinoin and its metabolites after single doses or long-term use. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S37-S46.
35. Christian M., et al. A developmental toxicity study of tretinoin emollient cream (Renova) applicably to New Zealand white rabbits. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S67-S76.
36. Marshall J. A risk assessment of topical tretinoin as a potential human developmental toxin based on animal and comparative human data. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S86-S90.
37. Ochando N., et al. *Evaluación clínica y paracínica de los efectos del retinaldehído por vía tópica en el fotoenvejecimiento cutáneo.* *Nouv Dermatol* 1995; 13: 2-8.
38. Siegenthaler G., Gornowski-Sunek D., Saurat J.H. Metabolism of natural retinoids in psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 47s-48s.
39. Didierjean L., et al. *Topical Retinaldehyde Increases Skin Content of Retinoic Acid and Exerts Biologic Activity in Mouse Skin.* *J Invest Dermatol* 1996; 107: 714-19.
40. Siegenthaler G., Saurat J.H. Natural retinoids: metabolism and transport in human epidermal cells in *Retinoids: 10 years on*, eds Saurat J.H., Ckarger Basel 1991: 56-68.
41. Siegenthaler G., Saurat J.H., Ponc M. Retinol and retinal metabolism. Relationship to the state of differentiation of cultured human keratiocytes. *Biochem J* 1990; 268: 371-78.
42. Siegenthaler G., Saurat J.H. A slab gel electrophoresis technique for the measurement of plasma retino-binding protein, cellular retinol-binding and retinoic acid-binding proteins in human skin. *Eur J Biochem* 1987; 166: 209-14.
43. Siegenthaler G., et al. Expression of CRABP-I and -II in human epidermal cells. Alteration of relative protein amounts is linked to the state of differentiation. *Biochem J* 1992; 287: 383-89.

44. Didierjean L., Durant B., Saurat J.H. Cellular retinoic acid-binding protein type mRNA is overexpressed in human psoriatic skin as shown by in situ hybridization. *Biochem Res Commun* 1991; 80: 204-8.
45. Saurat J., et al. Topical Retinaldehyde on Human Skin: Biologic Effects and Tolerance. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 770-74.
46. Crabb J., et al. *Topological and Epitope Mapping of the Cellular Retinaldehyde-binding Protein from Retina*. *J Biol Chem* 1991; 266: 16674-83.
47. Hirschel-Scholz S., Siegenthaler G., Saurat J.H. Ligand-specific and non-specific in vivo modulation of human epidermal cellular retinoic acid binding protein (CRABP). *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 220-27.
48. Eider J.T., Cromie M.A., Griffiths C.E.M., Chambon P., Voorhees J.J. Stimulus-selective induction of CRABP-II mRNA: a marker for retinoic acid action in human skin. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 356-59.
49. Saurat J., et al. Topical Retinaldehyde on Human Skin: Biologic Effects and Tolerance. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 770-74.
50. Viguera A., Villa M.J., Goñi F.M. A Water-soluble Polylysine-Retinaldehyde Schiff Base. *J Biol Chem* 1990; 265: 2527-32.

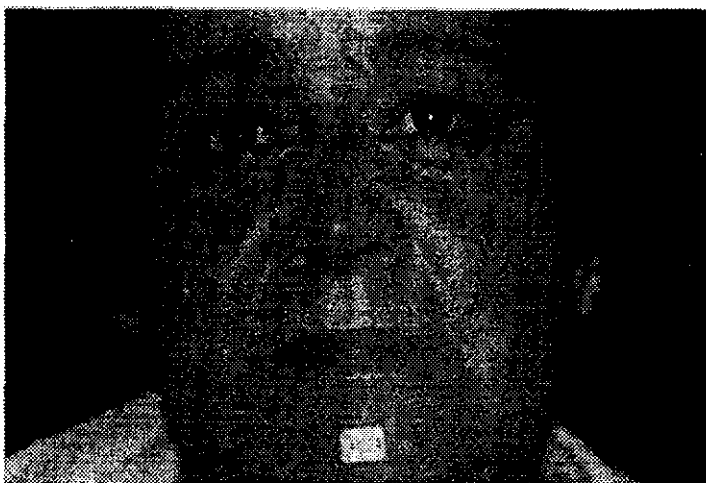
TRATAMIENTO CON ACIDO RETINOICO A LA 0 Y
12 SEMANAS



TRATAMIENTO CON RETINALDEHIDO A LA 0 Y
12 SEMANAS



ERITEMA PRESENTE CON ACIDO RETINOICO



LEVE ERITEMA CON RETINALDEHIDO



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA