

11212

7
2ij



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA**

**ISOTRETINOINA ORAL EN EL TRATAMIENTO
DEL FOTOENVEJECIMIENTO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
D E R M A T O L O G I A
P R E S E N T A :**

DRA. ANA ISABEL RAMIREZ COVARRUBIAS

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

**DR. FERNANDO MONTES DE OCA MONROY,
DRA. SILVIA ALICIA HONDA FUJIMURA
DR. ANTONIO YSITA MORALES**



IMSS

MEXICO, D. F.

1999.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

280211



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.

Dr. Arturo Robles Páramo
Jefe de Educación e Investigación ^{hospital} Medico ^{Sialidades}

LEONARDO DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

Dr. Fernando Montes de Oca Monrroy
Titular del curso

Dra. Ana Isabel Ramírez Covarrubias

Protocolo de investigación. No. 97-690-0136

FACULTAD
DE MEDICINA
MAYO 24 2000
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
REVR

ASESORES DE TESIS



Dra. Silvia Alicia Honda Fujimura



Dr. Fernando Montes de Oca Monroy



Dr. Antonio Ysita Morales

SUMMARY

TITLE: Oral value the clinical and paraclinical effects of oral Isotretinoin in the treatment of photo-aging.

DESIGN OF THE RESEARCH: a therapeutic essay, open, comparative, double blind and randomly.

MATERIAL AND METHODOLOGY: Twenty patients were included and divided in two groups. They fulfilled the criteria of inclusion with homogenization of the patients. Group A was give 80 mg. Of Oral Isotretinoina in two doses a week. Group B was given 300 mg. Of Oral Calcided Magnesia in two doses a week. Hygienic and cosmetic products were standardized by a moistening cream and a solar screen with zinc oxide. At the beginning and at the end of the treatment, histopatologic and iconographic studies were performed; as well as lab exams, hematic biometry, blood tests, serical electrolytes, hepatic function and cleansing of creatinine in a twenty-four hour urine sample.

RESULTS: A clinical improvement was observed in the cases which were studied (numbers of affected zones with wrinkles, the inttensity of wrinkles, erythema, and the telangiectasia, number of affected zones with erythema, shinc, uniformity and softness) However, when the Mann Whitney test was performed in order to compare both groups, some statistically significant differences were observed with a $P= 0.05$ in the intensity of the wrinkles in the fourth month of the treatment and softness in the third month of the treatment. Statistically significant differences were not observed in the histological parameter.

CONCLUSIONS:

Oral Isotretinoina compared with placebo induces chaces in the appcarance of the skin and it is well tolerated, however there were no statistically significant differences.

KEY WORDS: Isotretinoina, photoaging.

OBJETIVO:

RESUMEN

Título: Isotretinoína oral en el tratamiento del fotoenvejecimiento

Objetivos: Valorar los efectos clínicos y paraclínicos de la isotretinoína oral en el fotoenvejecimiento.

Diseño del estudio: Ensayo terapéutico, abierto, comparativo, doble ciego, randomizado.

Material y Método: Se incluyeron 20 pacientes divididos en 2 grupos que cumplieron los criterios de inclusión con homogeneización de los pacientes.

Al grupo A se le administró 80mg de isotretinoína oral en dos tomas por semana. Al grupo B Magnesia calcinada 300mg oral 2 tomas por semana. Los productos de higiene y cosméticos se estandarizaron a base de una crema humectante y una pantalla solar con óxido de zinc.

Se les realizó estudio histopatológico e iconográfico al inicio y al final del tratamiento, así como exámenes de laboratorio, biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático y depuración de creatinina en orina de 24 horas.

Resultados: Se observó mejoría clínica en todos los parámetros estudiados (numero de zonas afectadas de arrugas, intensidad de las arrugas, así como del eritema, de las telangiectasias, número de zonas afectadas de eritema, brillo, uniformidad, suavidad). Sin embargo cuando se realizó la prueba de Mann Whitney para comparar ambos grupos solo se observaron diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0.05$ en la intensidad de las arrugas en el cuarto mes de tratamiento y en suavidad a partir del tercer mes de tratamiento. En los parámetros histológicos no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: La Isotretinoína oral en comparación con placebo induce cambios en la apariencia de la piel y es bien tolerada, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Palabras claves: isotretinoína, fotoenvejecimiento.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La piel humana esta compuesta de dos componentes principales: La epidermis avascular y la dermis vascularizada subyacente. La epidermis consta de cuatro capas diferentes: estrato corneo, granuloso, espinoso y basal; en la palma y las plantas normalmente hay una zona adicional llamada estrato lucido.

La dermis esta compuesta esencialmente de colágena, fibras elásticas y sustancia básica incluyendo glucosaminoglicanos. Los fibroblastos, las células predominantes de la dermis sintetizan el colágeno, elastina y sustancia fundamental¹.

El envejecimiento de la piel tiene dos componentes diferentes, uno el intrínseco: aquellos cambios clínicos, histológicos y fisiológicos que se producen en la piel de todo el cuerpo con el paso del tiempo, tiene un origen genético². Estudios recientes han demostrado que el envejecimiento intrínseco únicamente produce anomalías importantes en la función epidérmica que son revelados solo cuando la barrera de la piel esta perturbada. Estas alteraciones incluyen una anomalía profunda en la integridad del estrato corneo y en la homeostasis de la permeabilidad de la barrera y después de la interrupción de la misma. 3

El segundo componente del envejecimiento cutáneo es debido a la radiación actínica, responsable del termino patológico, piel envejecida. La exposición a la radiación ultravioleta especialmente UVB (290-320 nm) es la principal lesión ambiental responsable del fotoenvejecimiento. Las longitudes de onda mas largas de la radiación ultravioleta, o UVA (320-400 nm), también participan en el fotoenvejecimiento especialmente de la dermis, y puede actuar de forma sinérgica con UVB en el fotoenvejecimiento y la fotocarcinosis². Las radiaciones ultravioletas son ricas en energia por lo que se involucran primariamente en muchas radiaciones normales o anormales de la piel. Las radiaciones ultravioletas comprendidas entre (290-320nm) son las productoras del eritema actínico o solar y las colocadas por arriba de los 320 no están relacionadas con problemas de fotosensibilidad⁴.

Desde el punto de vista clinico, la piel fotoenvejecida aparece arrugada y tiene una superficie nodular, con frecuencia llena de manchas. Las arrugas son ásperas con surcos, y la piel se presenta engrosada debido a la acumulación de material elastótico, clinicamente llamada elastosis solar, en cambio la piel

con fotoenvejecimiento crónico no tiene un aspecto clínico particular, con una superficie lisa, sin manchas, con cierta pérdida de elasticidad.

Las manifestaciones clínicas se refieren habitualmente como arrugas, piel flácida y surcos, las menos comunes son la sequedad, la rosácea, la queratosis, los nevos en araña, las venas varicosas superficiales, pterigión, ectropión, arco senil, ritides y finalmente se desarrollan tumores precáncerosos (queratosis actínica) y cánceres (carcinoma baso celular y carcinoma epidermoide).

Glogau ha preparado una clasificación útil que ayuda al dermatólogo a tratar directamente el rostro envejecido.

La clasificación se divide en cuatro categorías y se basa principalmente en la edad, intensidad de los cambios causados por el fotoenvejecimiento crónico de la piel.

Tipo I:

Sin arrugas, fotoenvejecimiento prematuro, cambios pigmentarios leves, sin queratosis, mínimas arrugas. Paciente joven, década de los veinte o treinta, sin maquillaje o mínimo.

Tipo II

Arrugas con el movimiento, fotoenvejecimiento de prematuro a moderado, lentigo senil precoz visible, queratosis palpable, invisible empiezan a aparecer líneas de la sonrisa paralelas. Edad del paciente, a finales de los treinta o cuarenta años. Habitualmente lleva algún maquillaje.

Tipo III

Arrugas en reposo, fotoenvejecimiento avanzado, discromia y telangiectasias obvias, queratosis visible, arrugas incluso cuando no se mueve. Edad del paciente: cincuenta años o mayor. Siempre lleva mucho maquillaje.

Tipo IV

Solo arrugas fotoenvejecimiento intenso, piel amarilla – grisácea. neoplasias cutáneas previas, toda la piel arrugada, sin piel normal. Edad del paciente: década de los sesenta o setenta. No puede llevar maquillaje.

La radiación ultravioleta lesiona básicamente los queratinocitos, los melanocitos, y los fibroblastos cutáneos debido a la producción de radicales libres, esto es átomos, iones o moléculas con un electrón diferente. Los radicales libres superóxido así formados producen ruptura del ADN, lesión de los lípidos de la membrana celular e interfieren con las enzimas.

Las diferencias más profundas entre el envejecimiento y el fotoenvejecimiento se encuentra en la dermis. La dermis envejecida de forma crónica tiene cantidades menores de material eosinófilo y los fibroblastos aparecen más pequeños. Esto contrasta con la dermis fotoenvejecida que tiene una banda amplia de material eosinófilo (zona Grenz) justo por debajo de la epidermis². El cambio histopatológico predominante en la elastosis solar es la acumulación de material elastótico en la dermis reticular superior y media. Este material se ha llamado así, debido a que se tiñe en forma positiva para fibras elásticas como la de Verhoeff- Van Gieson, demostrándose en estudios bioquímicos recientes que la elastina es el principal componente de la elastosis solar, y que también contiene microfibrillas relacionadas a la elastina, fibronectina, fibrillina, y varios glicoprotoglucanos tales como decorin y versican.

Debido a que todas estas macromoléculas son sintetizadas por los fibroblastos cultivados, es concebible que la activación de la maquinaria biosintética de los fibroblastos dérmicos resulten en la acumulación de sus componentes. Se debe enfatizar que el examen de la ultra estructura del material elastótico no revela la presencia de fibras elásticas normales de morfología característica. En su lugar se detectan estructuras elásticas organizadas al azar con apariencia granular, con ausencia de fibras elásticas normales. Así la acumulación de material elastótico solar no es funcional para proveer la elasticidad y resistencia a la piel⁵.

Es bien conocido el delicado balance entre la dieta de la vitamina "A" (ácido retinoico) y la embriogénesis normal. La ingesta excesiva de vitamina durante la gestación produce toxicidad en el desarrollo embriofetal en varias especies de animales incluyendo el humano⁶. En particular, el efecto de la vitamina "A" sobre el tejido epitelial ha llamado mucho la atención debido a que se ha demostrado que la deficiencia de la vitamina "A" conduce a hiperqueratosis de la piel y metaplasia escamosa de las membranas mucosas⁷.

El ácido retinoico tiene una clara influencia sobre el crecimiento y la diferenciación del epitelio humano, aunque su mecanismo de acción no ha

sido todavía bien establecido. Su uso terapéutico ha sido limitado por un efecto irritante cuando se aplica tópicamente y por los efectos tóxicos que acompañan a su administración oral⁸. Esto condujo a estudiar las posibilidades de utilización de un metabólico natural retinoide (Vitamina "A"), el retinaldehído, considerado como el estado intermedio en el metabolismo de la vitamina "A" por los queratinocitos.

Un estudio acerca de los retinoides naturales de la piel no ha demostrado la existencia del retinaldehído⁹. Esto estimuló la investigación de nuevos componentes derivados del ácido retinoico, los cuales pueden tener un mayor efecto terapéutico junto con baja o nula toxicidad. Estos compuestos han sido llamados retinoides y los derivados aromáticos sintéticos son uno de los que producen una mayor respuesta clínica y un menor número de efectos colaterales en los trastornos de la queratinización⁸. Estos compuestos se produjeron por el cambio de una de las tres unidades principales de la vitamina "A": Grupo polar terminal (isotretinoína); Grupo cíclico terminal (etretinato); cadena polienica lateral (arotinoide). Estas son algunas veces referidas como retinoides de primera, segunda y tercera generación. Ensayos clínicos en dermatología en 1960 con all-trans ácido retinoico (tretinoína) no fueron muy prósperos, la tretinoína no fue mejor o menos tóxica que la vitamina "A". La atención se tornó a la isotretinoína (13-cis ácido retinoico) sintetizado en 1955. Los estudios se hicieron inicialmente con isotretinoína principalmente en los Estados Unidos de Norteamérica. Afortunadamente, Peck y su grupo en el Instituto Nacional de Salud llevaron a cabo un protocolo que permitió a la isotretinoína ser ensayada en un amplio rango de enfermedades de la piel. En 1976 ellos reportaron buen resultado en trastornos de la queratinización tales como ictiosis y enfermedad de Darier. Este éxito inicial fue el inicio de protocolos de estudio multicéntricos para esas enfermedades. Deck y cols. reportaron (1979) el tratamiento exitoso del acné severo con isotretinoína¹⁰. Estudios clínicos bien controlados han establecido actualmente una clara efectividad de los retinoides sintéticos por vía oral⁷.

Entre los efectos colaterales, la sequedad e inflamación de la cara son más frecuentes con isotretinoína, en general éstos se relacionan con la dosis y son más severos a dosis de 1 mg/kg./día. Un efecto colateral no común es el desarrollo de la granulación tisular exuberante en pacientes con lesiones de acné quístico preexistente que son tratados con isotretinoína. El fármaco es teratogénico pero no mutagénico. La mujer en edad reproductiva debe

abstenerse de actividad sexual o usar contracepción efectiva durante el tratamiento con esta droga, la isotretinoína tiene vida media corta, así el control natal (contracepción puede ser discontinuado después de por lo menos un mes o un periodo menstrual normal). Se ha visto hiperostosis esquelética con el uso crónico de isotretinoína. Aunque se ha observado elevación moderada de la enzima hepática en el 10 % de los pacientes, no se ha visto toxicidad hepática significativa, tal como se ha visto con vitamina "A" a largo plazo.

Son comunes las elevaciones de triglicérido séricos, las cuales son marcadas en pacientes de alto riesgo tales como aquellos con historia familiar de hiperlipemia, diabetes mellitus, ingestión elevada de alcohol, obesidad o un incremento previo en niveles de triglicérido. Aunque estos efectos colaterales pueden ser de poca importancia en aquellos pacientes que toman dosis diarias de 1 mg/kg./día. la isotretinoína por unos meses, la consecuencia de hipertrigliceridemia es reversible al suspender la droga¹⁰. Una característica de la isotretinoína aunque inexplicable es su diversidad de efectos biológicos. Esto incluye regulación de la diferenciación epitelial, efectos antineoplásicos en vivo y en vitro, incremento de la síntesis de la colágena, aumento de la velocidad de cicatrización de heridas, inmunomodulación, inhibición de la remoción tumoral, efectos antiinflamatorios, y alteración de la membrana celular. Estas acciones son mas claramente expresadas en la piel y ha sido terapéuticamente ventajosa en un número extraordinario de enfermedades cutáneas. El estímulo para el estudio del efecto de la isotretinoína para el fotoenvejecimiento de la piel creció de observaciones hechas de mujeres post-adolescentes con acné resistente, después de tratamiento con tretinoína tópica, ellas frecuentemente describieron una piel más suave y con menos arrugas; esta mejoría ha sido documentada tanto en el plan histológico como el fisiológico: Se observa una hiperplasia epidérmica y epidermopoyesis, modificación de la dispersión de la melanina y cambios de colágena en la dermis papilar^{9,11}. En 1986, Kligman y col. reportaron que la crema tretinoína (Retin A), la cual se ha usado por mas de 20 años en el tratamiento del acné vulgar producía una piel menos arrugada y más atractiva en pacientes ancianos¹². Por otro lado, la crema emoliente de tretinoína, una formulación específicamente desarrollada para el tratamiento de la piel fotoenvejecida, ha sido investigada extensamente, una década después desde que se descubrió que esta es efectiva en la reversión de los signos de daño solar atribuible a la radiación ultravioleta¹³.

MATERIAL Y METODO

Sé trata de un estudio terapéutico, abierto, prospectivo, comparativo doble ciego, rdbdomizado, basado en la evaluación a distintos tiempos de parámetros cutáneos a nivel de rostro.

Se seleccionaron 20 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, previo consentimiento por escrito, se dividieron aleatoriamente en dos grupos.

Al grupo I se le administro 40 mg. de isotretinoína oral en una sola toma 2 veces por semana durante un periodo de seis meses. Los productos de higiene se estandarizaron a base de un producto (cold crem) así como pantalla solar (descrita previamente) para usarse cada 3 hrs. Durante el día con indicaciones precisas de fotoprotección (uso de sombrilla o sombrero, ropa adecuada).

Al segundo grupo se le dio placebo (Magnesio calcinada) 2 tomas por semana durante 6 meses , así como el resto de medidas que se les indico al grupo anterior.. Todos los pacientes tuvieron un control mensual durante 6 meses, así como toma de biopsia inicial y al final del tratamiento con control iconográfico respectivo.

1) Evaluación clínica. Se examinaron a cada paciente en 0, 4, 8, 12, 16, y 20 semanas, para la evaluación de las siguientes variables:

A) El número de zonas afectadas de arrugas a nivel del rostro empleando una escala de 0 a 4 donde 0= ninguna zona afectada, 1= una zona afectada, 2= dos zonas afectadas, 3= tres zonas afectadas y 4= cuatro zonas afectadas.

B) Intensidad de las arrugas, utilizando una escala de 0 a 3 donde: 0= intensidad nula, 1= intensidad ligera, 2= intensidad moderada y 3= intensidad severa. Las arrugas finas y profundas se evaluaron en las regiones frontal, periorbitaria y peribucal.

C) Eritema. Utilizando una escala cualitativa idéntica a la utilizada para evaluar la intensidad de las arrugas.

D) Telangiectasias, utilizando una escala similar a la anterior.

E) Numero de zonas afectadas de eritema a nivel del rostro empleando una escala de 0 a 4 utilizando una escala similar a la utilizada en el número de zonas afectadas de arrugas.

F) Color de la piel.

1.- Sin brillo y radiante

2.- Uniformidad del tono de la piel. Fue juzgada homogénea cuando ninguna diferencia de color o brillo se observó en la cara y heterogénea en el caso contrario.

G) Suavidad. La cual se midió clínicamente a nivel del rostro con una escala de 0 a 3 donde 0 = Suave, 1 = Discretamente áspera, 2 = Moderadamente áspero y 3 = Muy áspera.

2).- Evaluación histológica . Los criterios que se tomaron en cuenta son:

- a) Atipia celular la cual se valoro según 0 = Con atipias y 1 = Sin atipias
- b) El patrón de ondulación de la unión dermoepidermica la cual se evaluo 0 = Ausencia del patrón de ondulación dermoepidermica y 1 = Presente el patrón de ondulación dermoepidèrmica.
- c) La presencia de pigmento en dermis.
- d) El número y calidad de fibras elásticas empleando una escala de 0 a 3 donde 1 = Escasa cantidad de fibras elásticas, 2 = Moderada cantidad de fibras elásticas y 3 = Adecuada cantidad de fibras elásticas así como 0 = Fibras elásticas fragmentadas y 1 = Normales
- e) Daño actinico. El cual se valoro 0 = Presente y 1= Ausente
- f) Hiperpigmentacion de la capa basal. La cual se valoro 0 = presente y 1= Normal.
- g) Anexos empleando una escala de 0 a 2 donde 0 = Atròficos, 1= Hipotròficos y 2 = Normales

3).- Se les realizaron exámenes de laboratorio, biometria hemática, química sanguínea, electrolitos sericos y prueba de funcionamiento hepático al inicio y posteriormente cada dos meses durante el tratamiento.

De 20 pacientes que se incluyeron solo 16 terminaron el estudio 2 lo suspendieron por motivos personales al primero y quinto mes respectivamente y los otros dos ya no acudieron a revisión al primero y quinto mes de tratamiento respectivamente. De las 16 pacientes que terminaron el estudio 8 se incluyeron en el grupo A (isotretinoína oral)

Y 8 En el grupo B (placebo con 300g de magnesía calcinada)

Su rango de edad oscilo entre 45-59 años, con una media de 54.46

En la clasificación de Glogau para tratar el rostro envejecido todas se encontraron en el tipo III.

RESULTADOS

Los efectos del tratamiento con isotretinoína oral vs placebo según los parámetros estudiados con la prueba de Friedman en forma individual fueron.

- A) Numero de zonas afectadas de arrugas. Con una mejoría para el grupo A de 18.48% en 2 pacientes a partir del segundo y tercer mes de tratamiento y para el grupo B de 9.87% en un paciente a partir del quinto mes de tratamiento.
- B) Intensidad de las arrugas. Con una mejoría para el grupo A de 58.48% en 8 pacientes a partir del tercero, cuarto y quinto mes de tratamiento.
- C) Intensidad del eritema. Para el grupo A se presentó una mejoría del 59.43% en los 8 pacientes a partir del segundo y tercer mes del tratamiento y para el grupo B de 57.81% en 8 pacientes a partir del segundo, tercero y cuarto mes de tratamiento.
- D) Intensidad de las telangiectasias. Con una mejoría para el grupo A de 43.4% en 6 pacientes a partir del tercer y cuarto mes de tratamiento y para el grupo B de 65.23% observándose en 7 pacientes a partir del segundo y tercer mes de tratamiento.
- E) Numero de zonas afectadas de eritema. Con una mejoría para el grupo A de 66.7% presentándose esta en los 8 pacientes a partir del segundo y tercer mes de tratamiento; y para el grupo B de 52.97% en 6 pacientes a partir del segundo y tercer mes de tratamiento.
- F) Color de la piel. En donde se valoró si se encontraba I) Sin brillo o radiante presentándose una mejoría para el grupo A de 51.78% en 7 pacientes a partir del tercer mes de tratamiento y para el grupo B de 47.58% en 6 pacientes a partir del tercer mes de tratamiento. II) Si la piel es uniforme o heterogénea, encontrándose una mejoría para el grupo A de 34.81% presentándose esta en 5 pacientes a partir del segundo y tercer mes de tratamiento y para el grupo B de 19.33% en 2 pacientes a partir del cuarto mes.
- G) Suavidad. Observándose una mejoría para el grupo A de 66.61% en los 8 pacientes a partir del segundo mes de tratamiento y para el grupo B de 60.31% en los 8 pacientes a partir del tercer mes de tratamiento.
Sin embargo cuando se realizó la prueba de Mann Whitney y Chi cuadrada para comparar ambos grupos sólo se presentó diferencia estadísticamente significativamente menor del 0.05% en los parámetros de intensidad de las arrugas en el cuarto mes de tratamiento y en suavidad a partir del segundo mes de tratamiento.

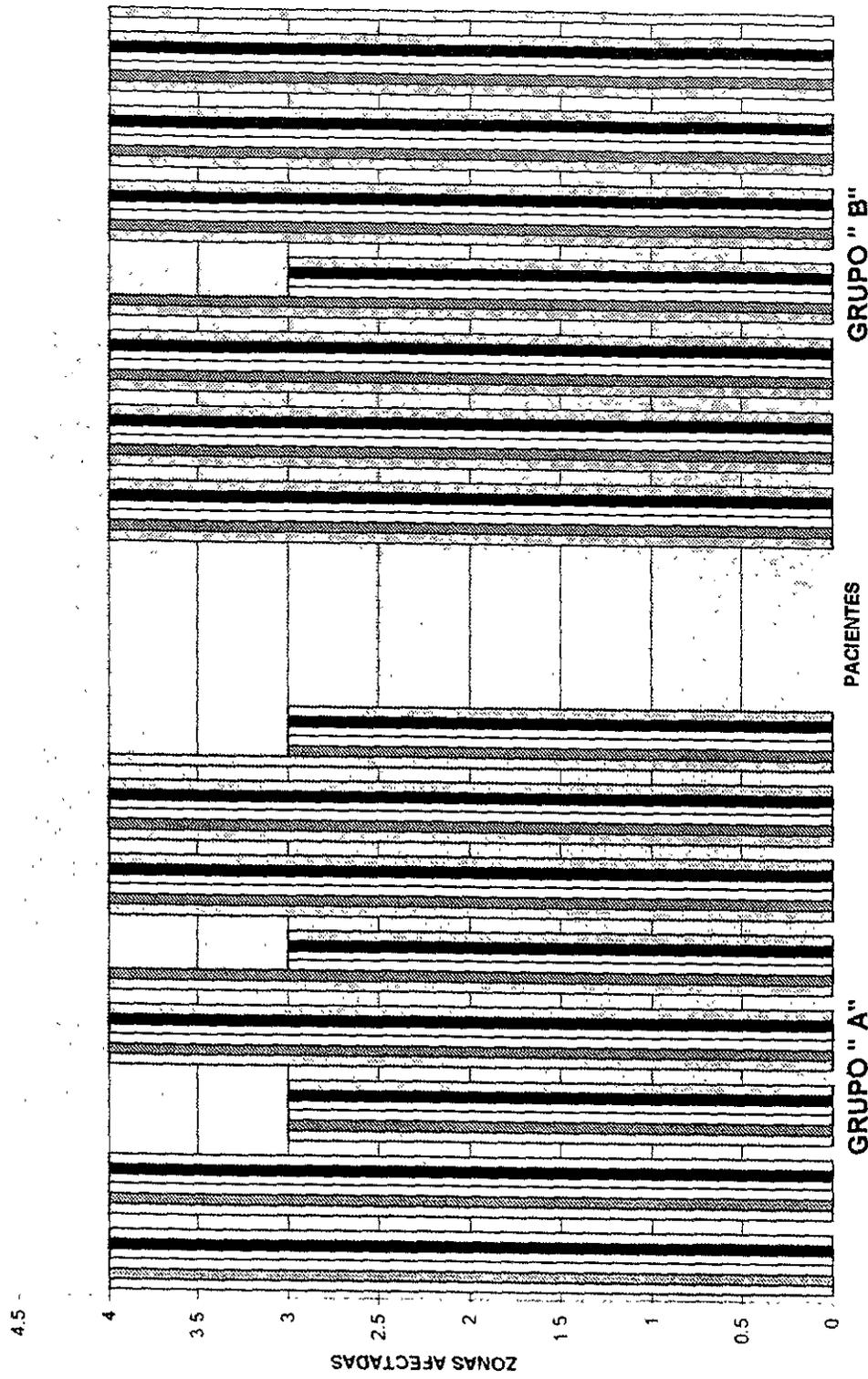
En los parámetros histológicos no se observaron diferencias en la biopsia inicial y final del tratamiento estadísticamente significativos en todas las variables.

Durante el estudio se presentaron efectos secundarios en tres pacientes del grupo A caracterizados por: dolor lumbar (un paciente), sequedad de mucosas (dos pacientes); en el grupo B se presentó: sequedad de mucosas, estreñimiento y reacción acneiforme (un paciente).

De los parámetros de laboratorio estudiados se observó en el grupo A aumento de colesterol en 3 pacientes sin embargo no fue estadísticamente significativa y en el grupo B se presentó disminuyendo la depuración de creatinina en orina de 24 horas (dos pacientes).

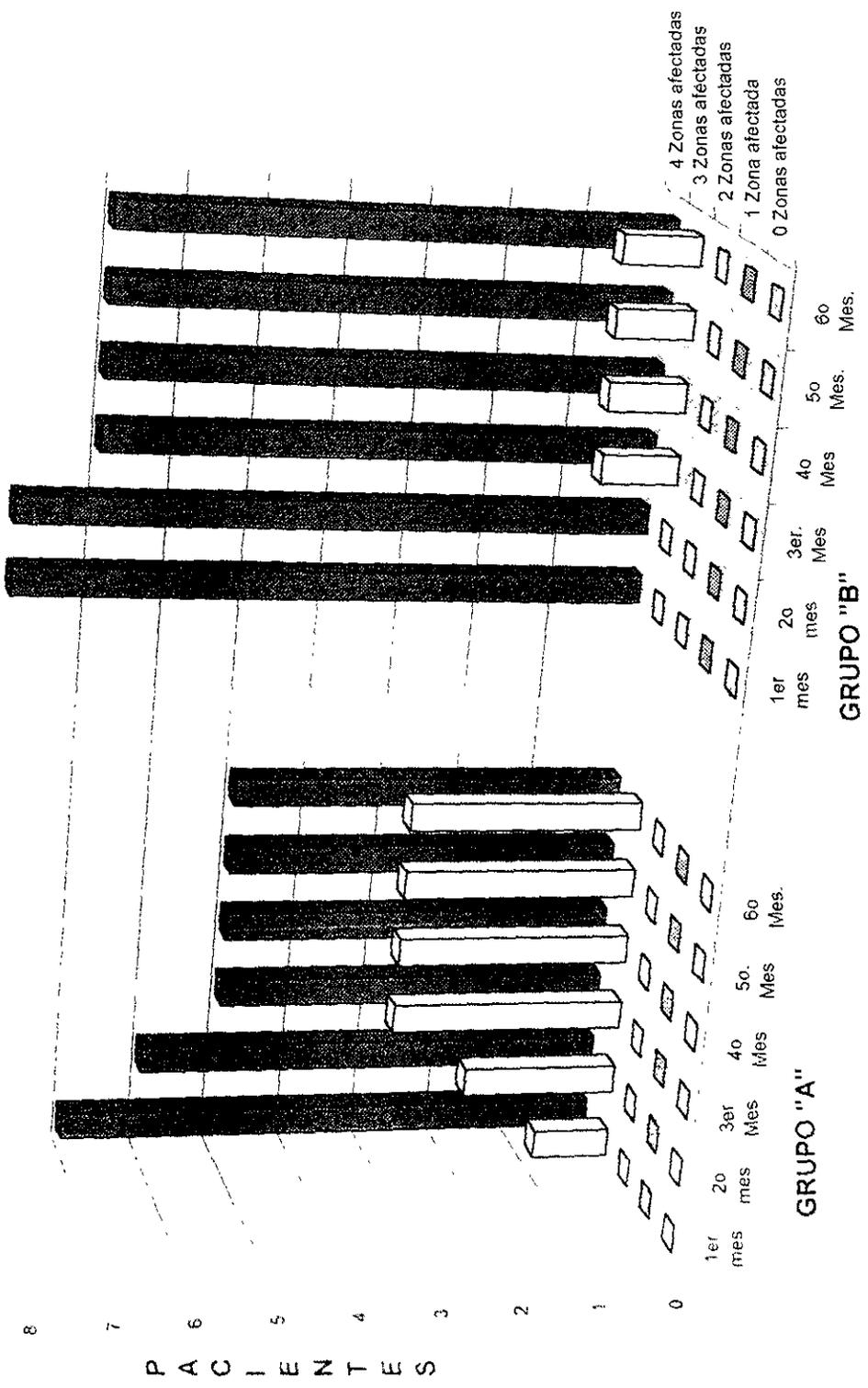
NUMERARIO DE ZONAS AFECTADAS CON ARRUGAS

□ 1er mes ▨ 2o mes □ 3er. Mes. □ 4o. Mes. ■ 5o. Mes. □ 6o. Mes.



NUMERO DE ZONAS AFECTADAS CON ARRUGAS

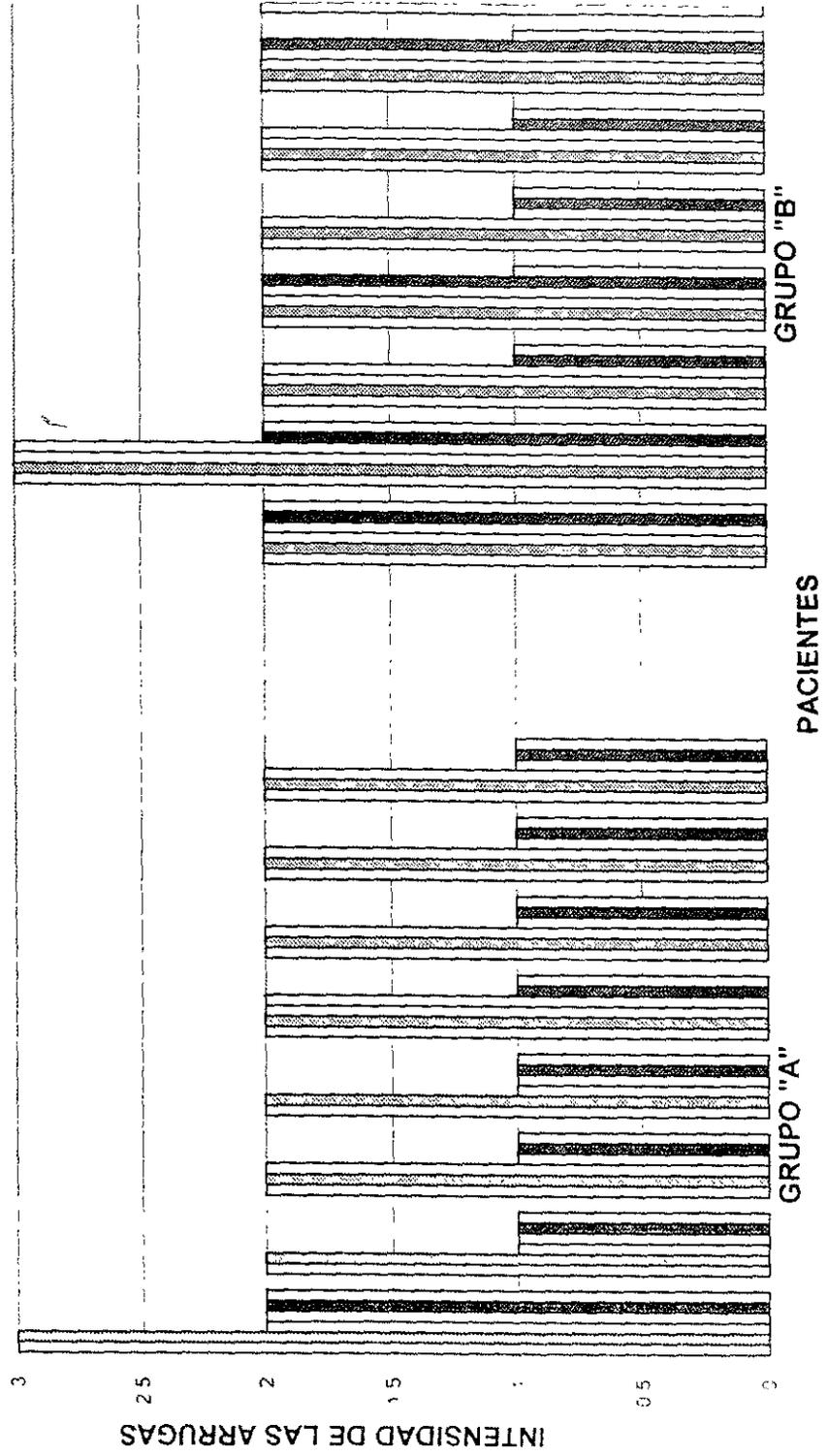
□ 0 Zonas afectadas □ 1 Zona afectada □ 2 Zonas afectadas □ 3 Zonas afectadas □ 4 Zonas afectadas



INTENSIDAD DE LAS ARRUGAS

1er Mes
 2o. Mes
 3er. Mes
 4o. Mes
 5o. Mes
 6o. Mes

3.5



INTENSIDAD DE LAS ARRUGAS

GRUPO "A"

PACIENTES

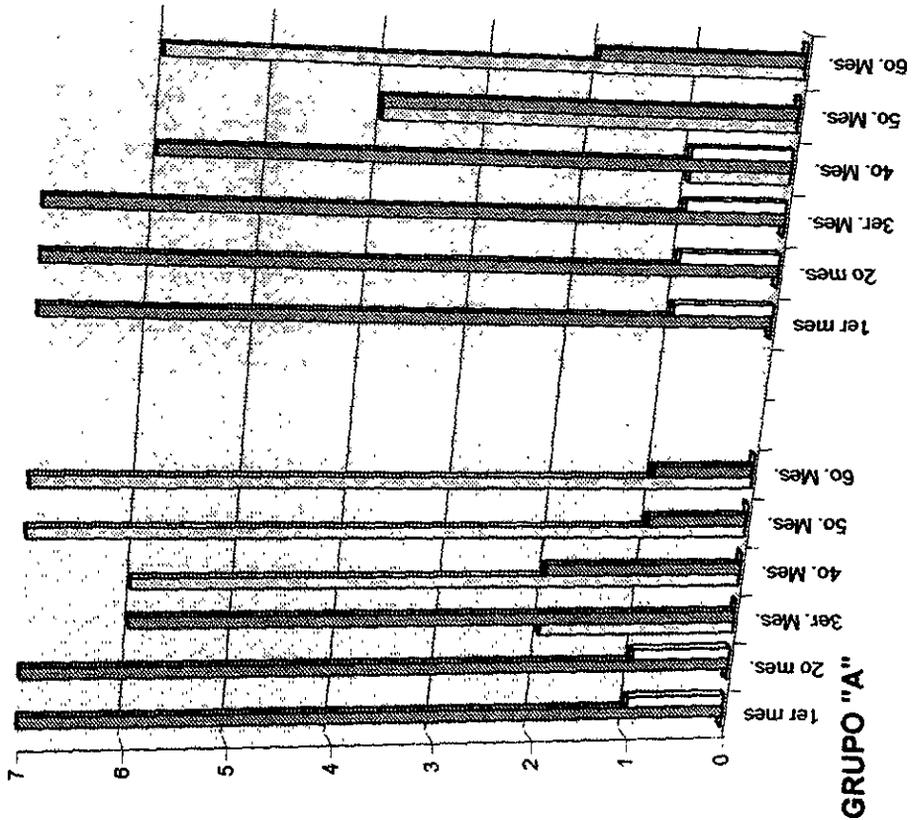
GRUPO "B"

INTENSIDAD DE LAS ARRUGAS

□ Intensidad Severa

▒ Intensidad Moderada

□ 1 Intensidad Ligera



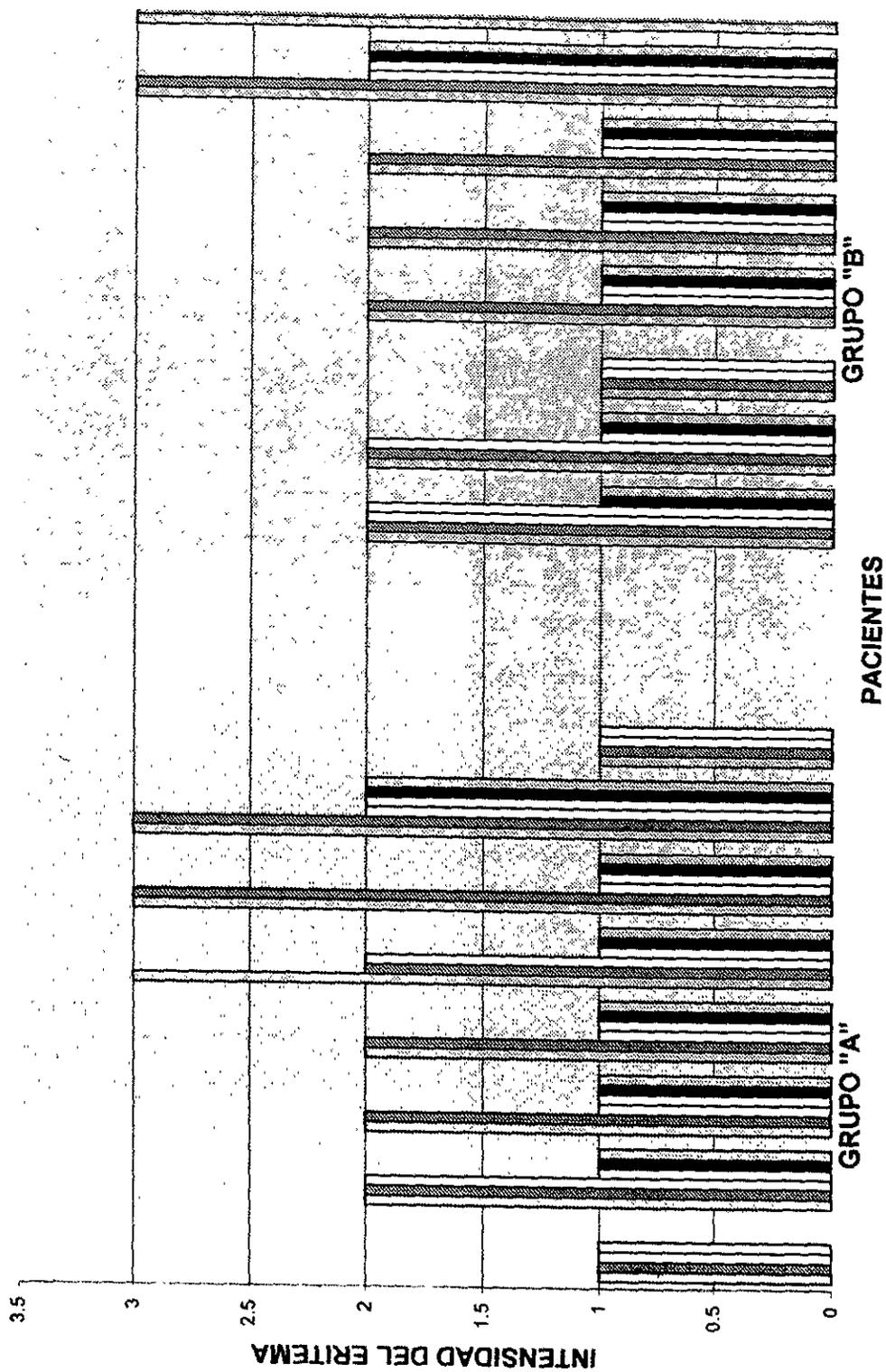
P A C I E N T E S

GRUPO "B"

GRUPO "A"

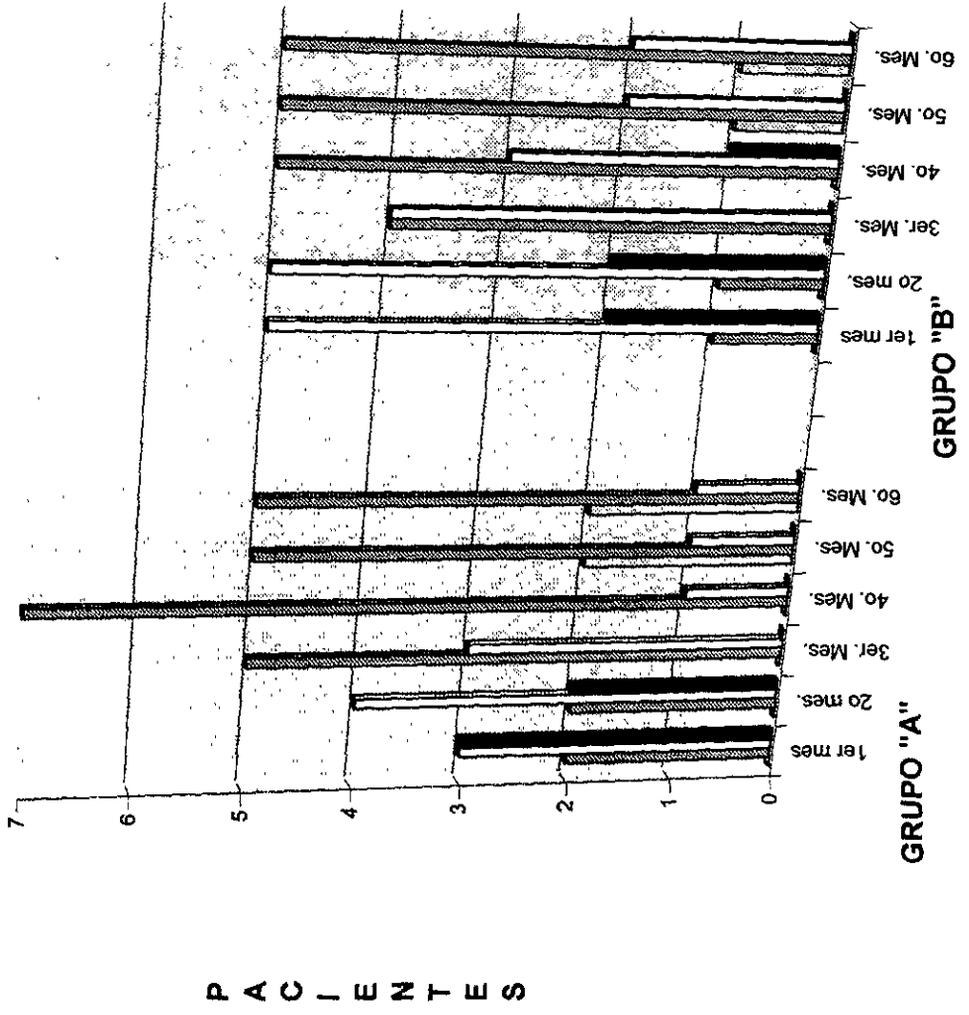
INTENSIDAD DEL ERITEMA

- 1er. Mes
- ▨ 2o. Mes
- ▩ 3er. Mes
- 4o. Mes
- 5o. Mes
- 6o. Mes



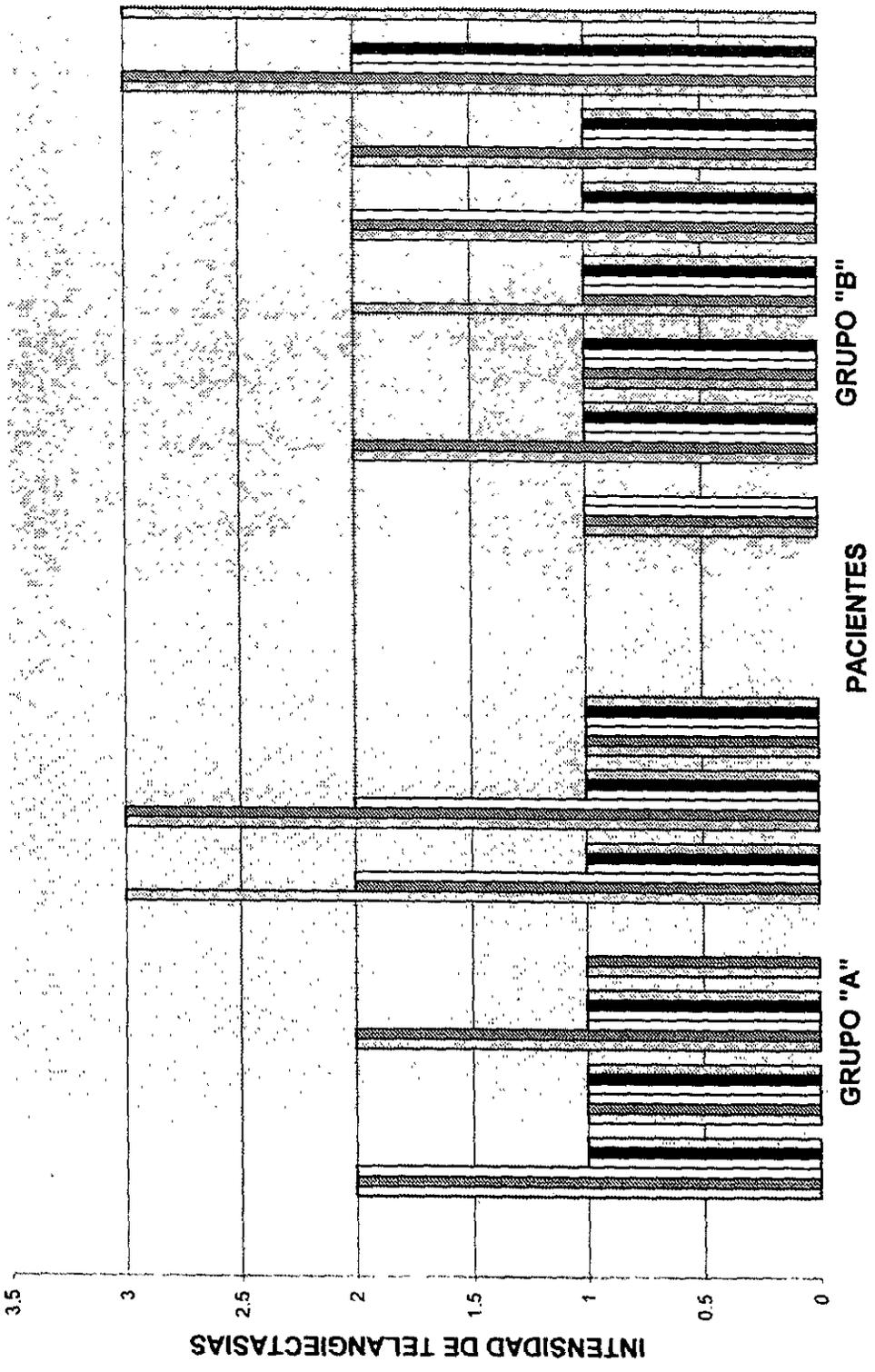
INTENSIDAD DEL ERITEMA

0 Ninguna Zona Afectada
 1 Intensidad Ligera
 2 Intensidad Moderada
 3 Intensidad Severa



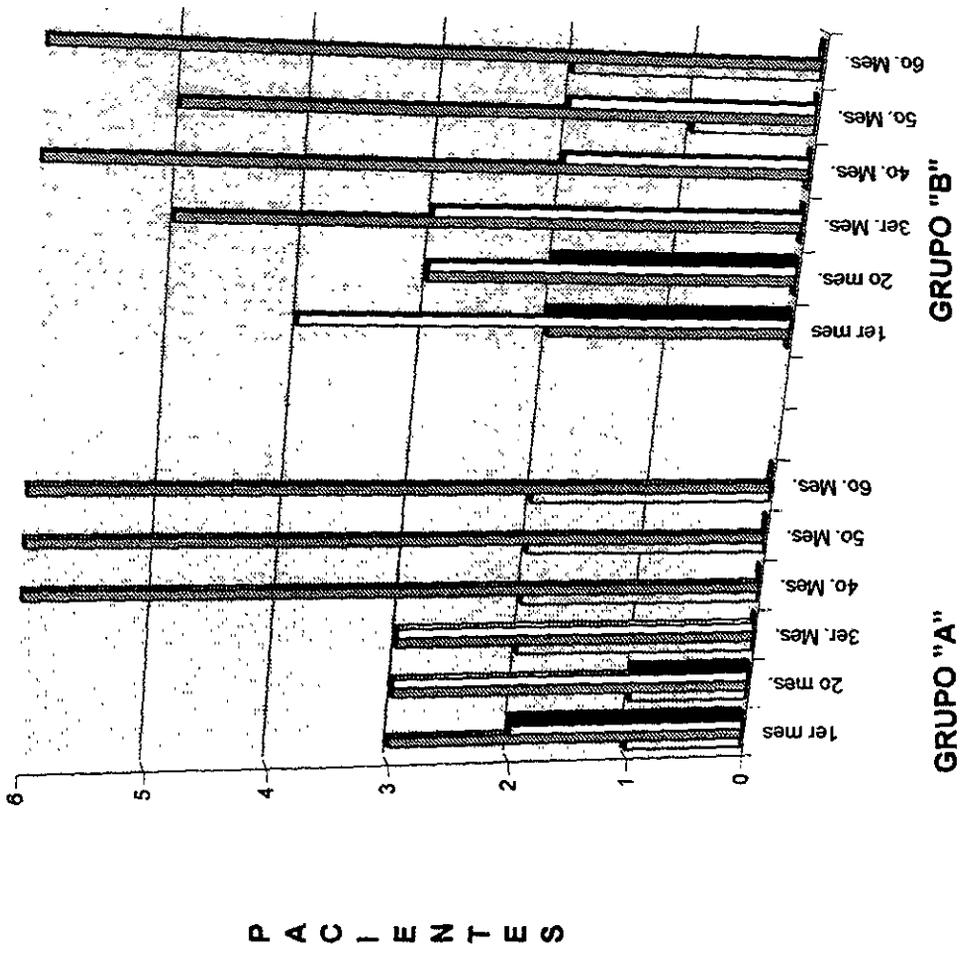
INTENSIDAD DE TELANGIECTASIAS

1er. Mes. 2o. Mes. 3er. Mes. 4o. Mes. 5o. Mes. 6o. Mes.

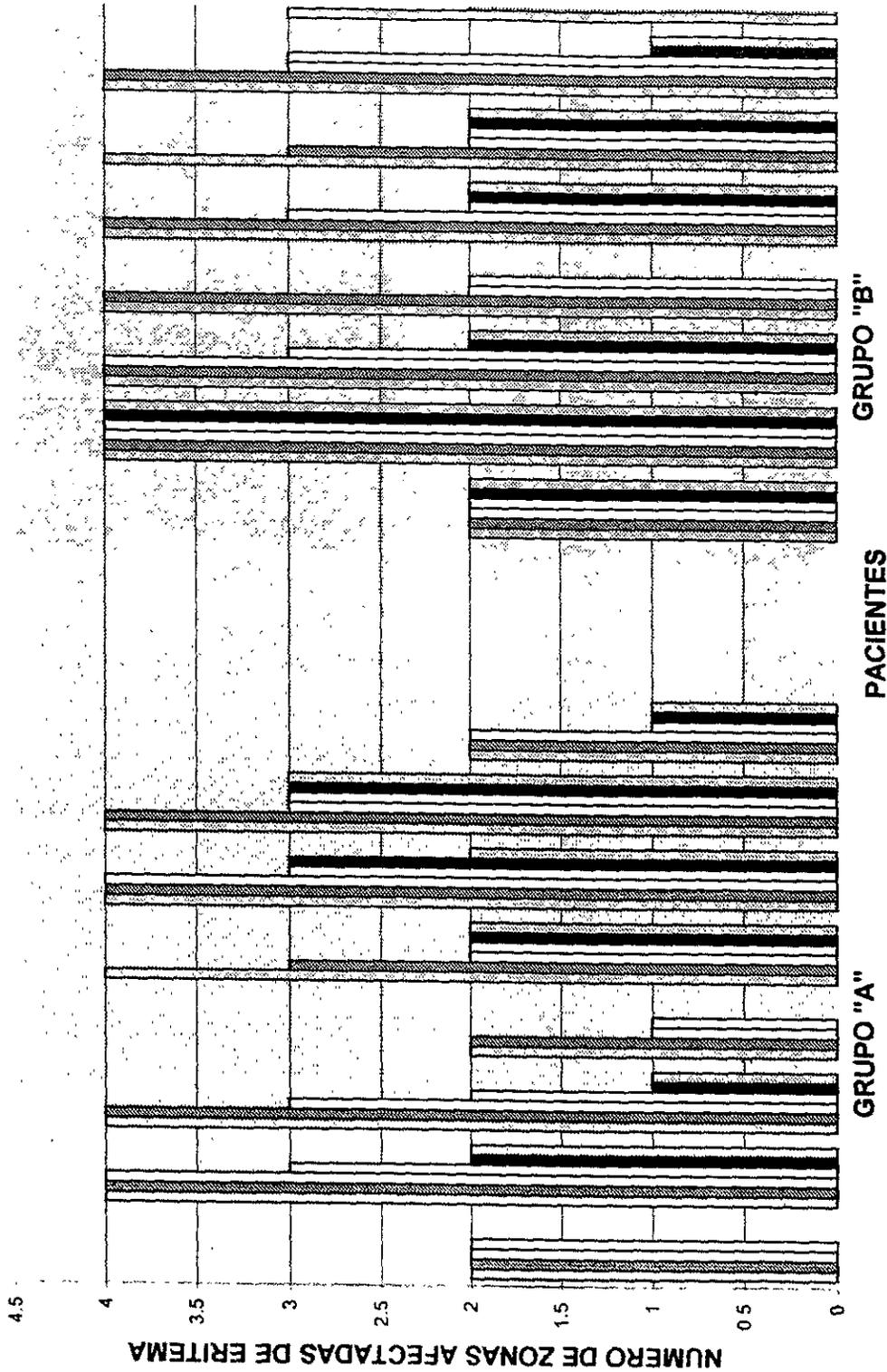
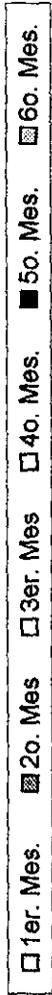


INTENSIDAD DE TELANGIECTASIAS

0 Ninguna Zona Afectada
 1 Intensidad Ligera
 2 Intensidad Moderada
 3 Intensidad Severa

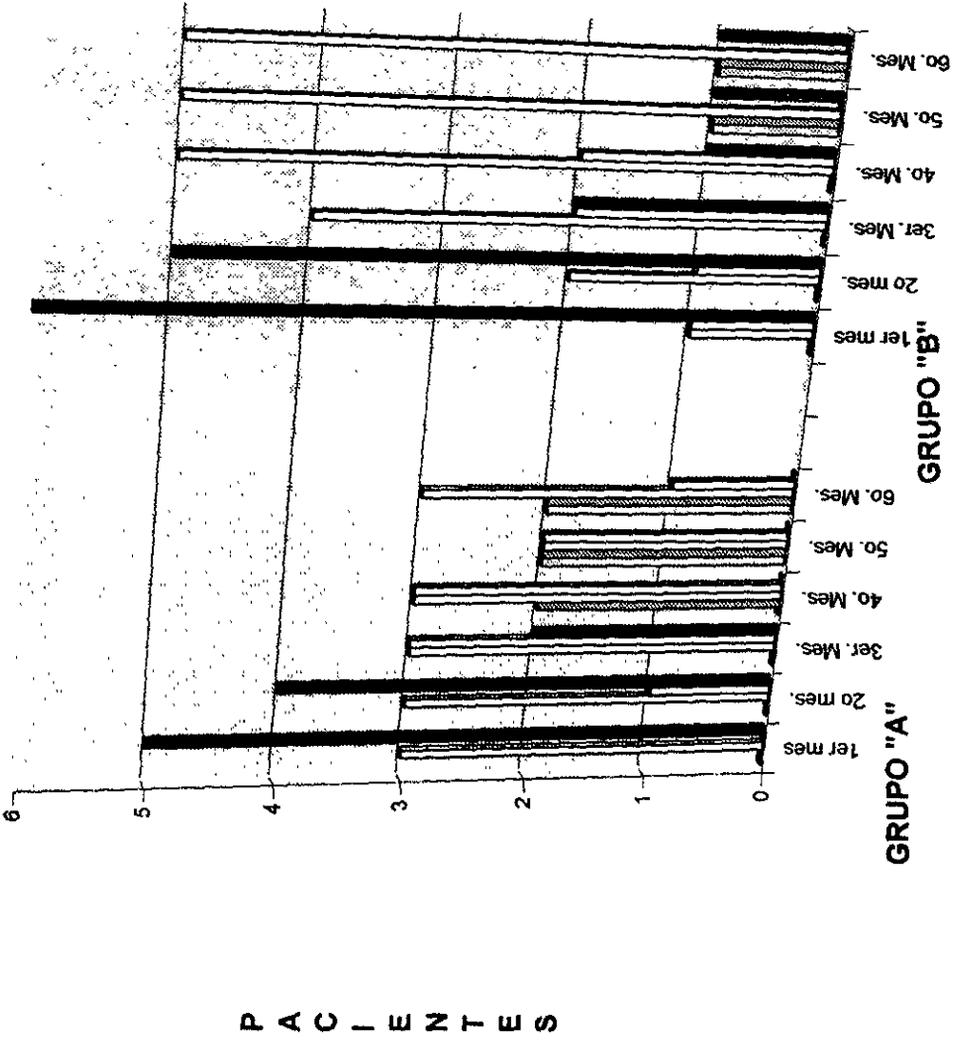


NUMERO DE ZONAS AFECTADAS DE ERITEMA



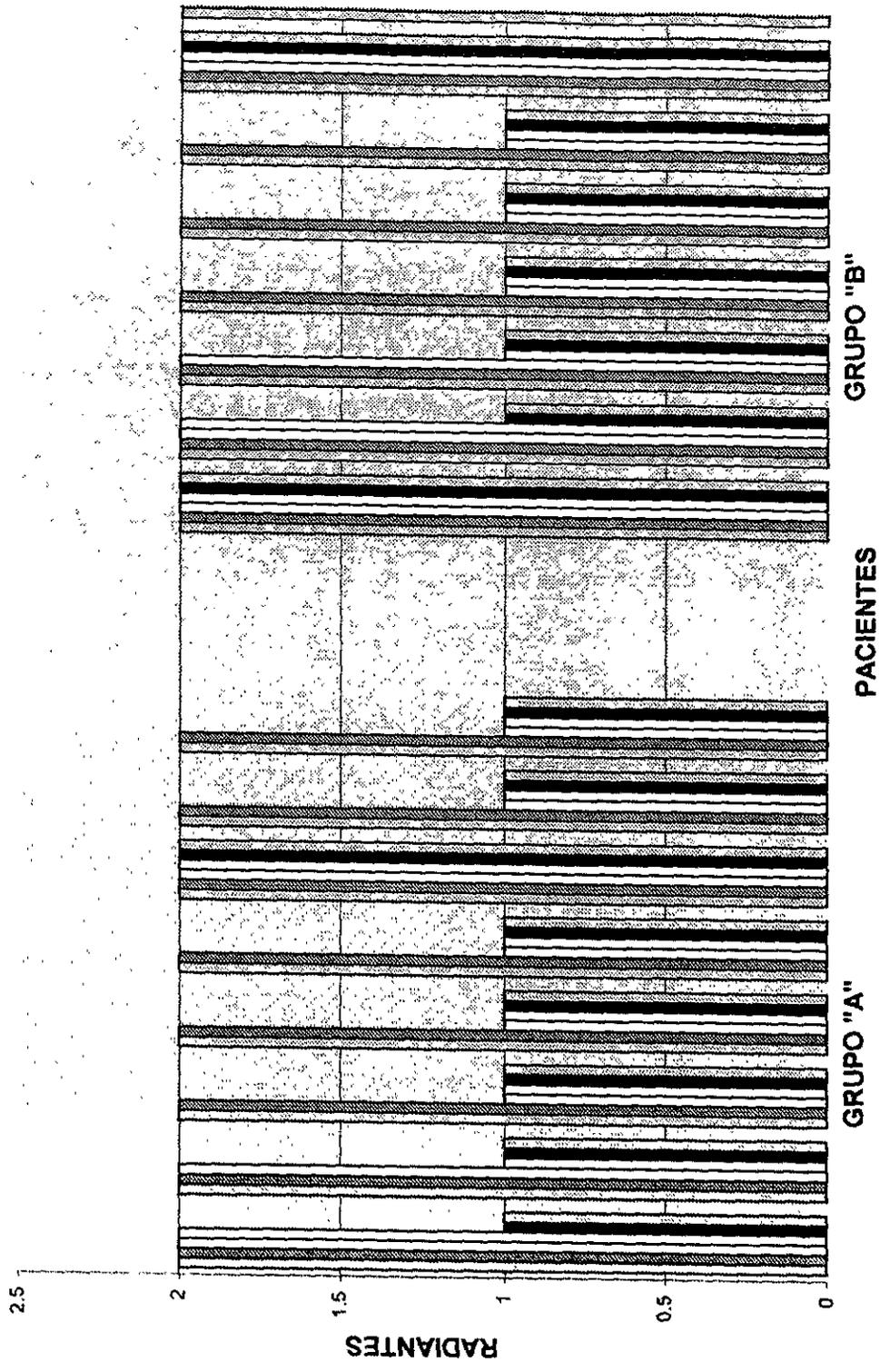
NUMERO DE ZONAS AFECTADAS DE ERITEMA

0 Ninguna Zona Afectada
 1 Zona Afectada
 2 Zonas Afectadas
 3 Zonas Afectadas
 4 Zonas Afectadas



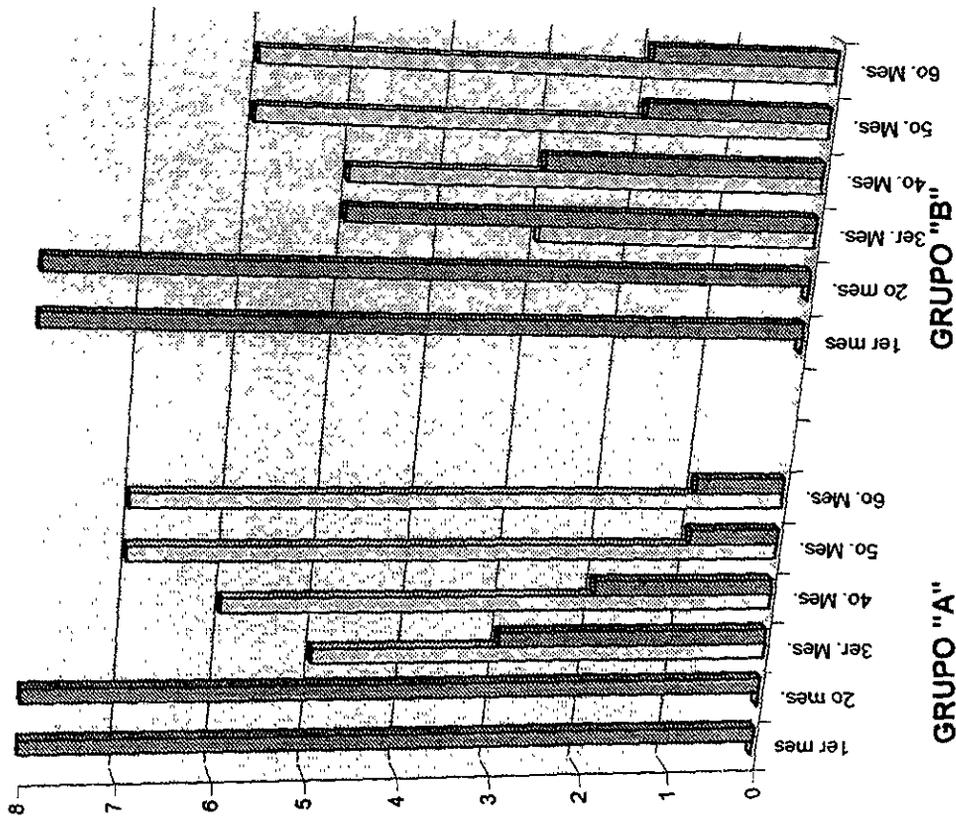
PACIENTES SIN BRILLO O RADIANTES

- 1er. Mes. ▨ 2o. Mes. □ 3er. Mes. □ 4o. Mes. ■ 5o. Mes. ▨ 6o. Mes.



PACIENTES SIN BRILLO O RADIANTE

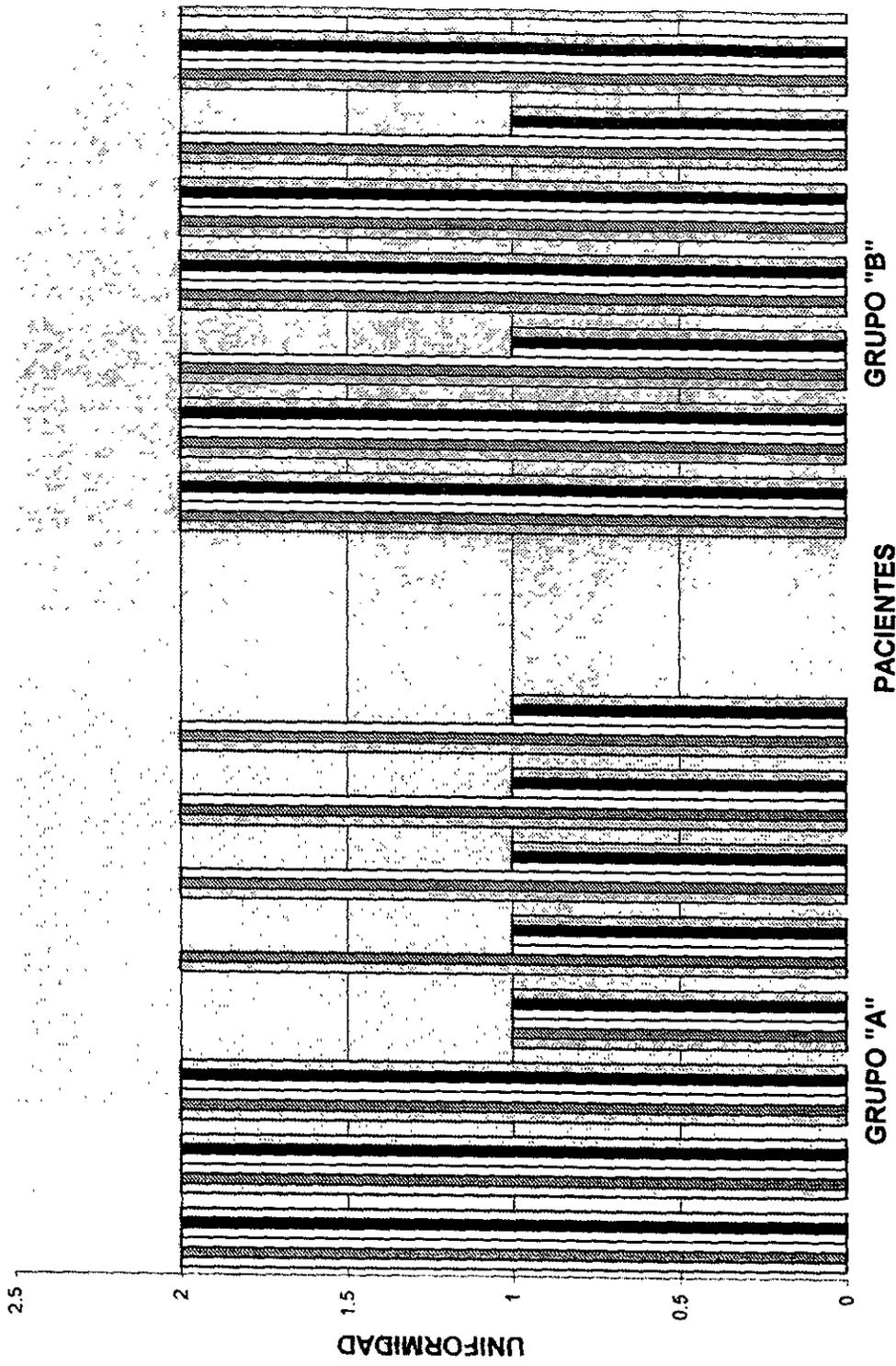
□ 1 RADIANTE ■ 2 SIN BRILLO



P A C I E N T E S

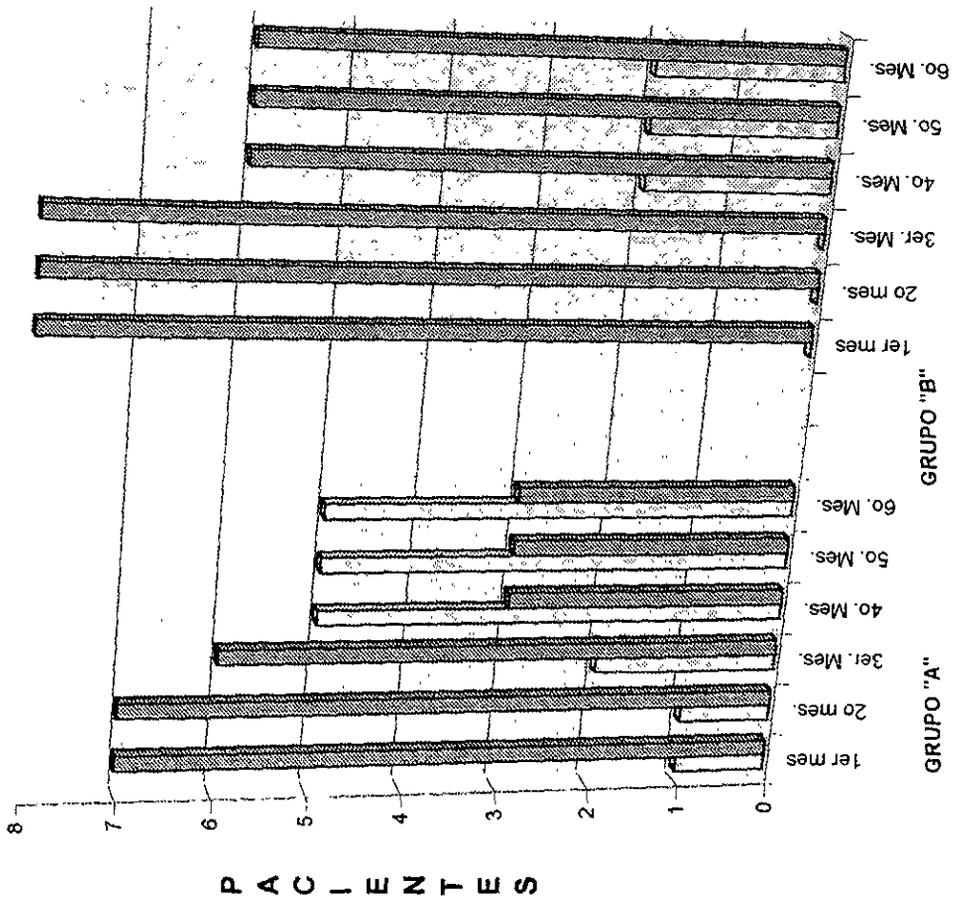
COLOR DE LA PIEL

□ 1er. Mes ▨ 2o. Mes □ 3er. Mes □ 4o. Mes ■ 5o. Mes □ 6o. Mes.



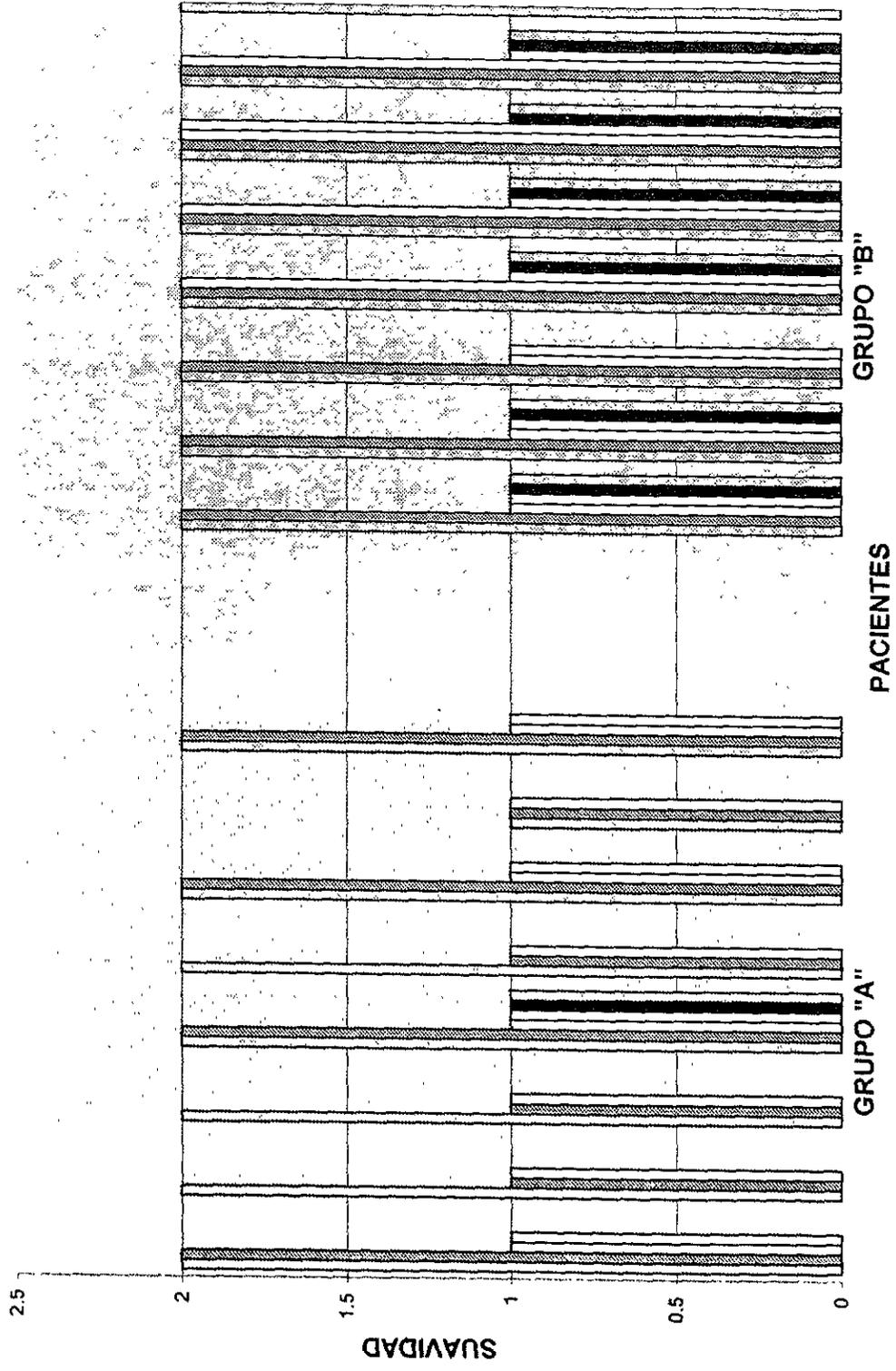
COLOR DE LA PIEL

□ 1 UNIFORME ■ 2 HETEROGENEO



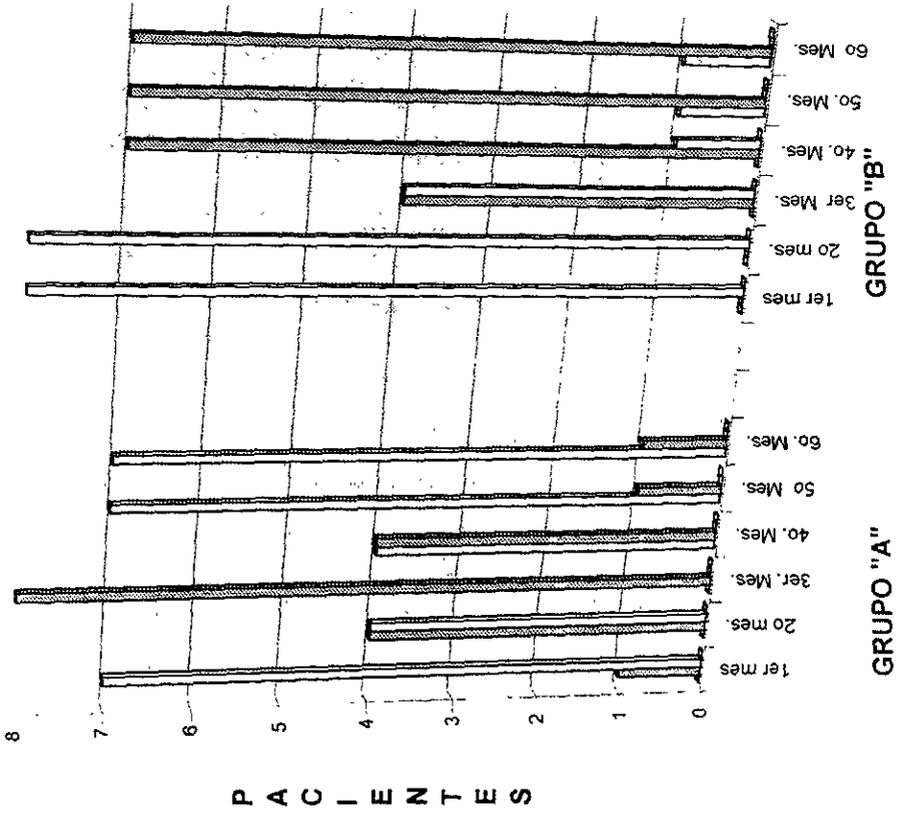
SUAVIDAD

□ 1er. Mes. ▨ 2o. Mes. □ 3er. Mes. □ 4o. Mes. ■ 5o. Mes. □ 6o. Mes.



SUAVIDAD

- 0 Suave
- 1 Discretamente Aspera
- 2 Moderadamente Aspera
- 3 Muy Aspera



ICONOGRAFICA INICIAL GRUPO A



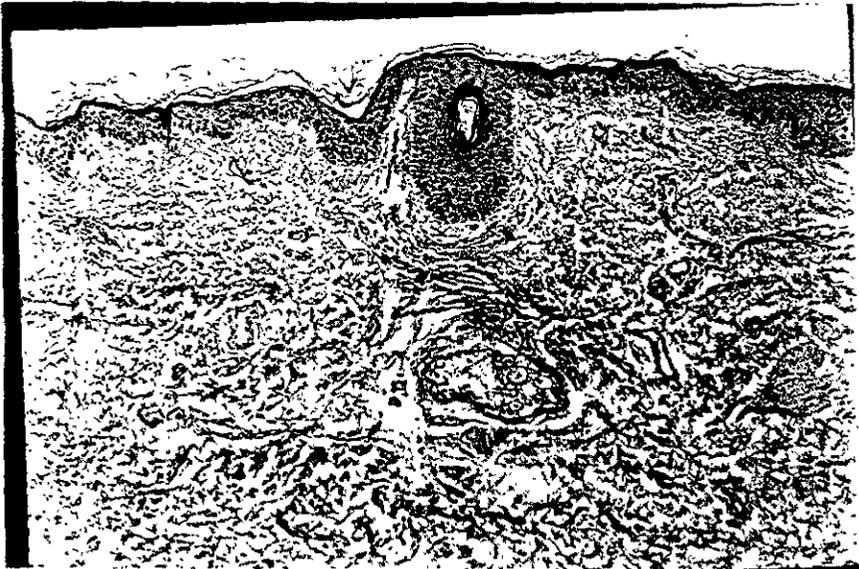
ICONOGRAFICA INICIAL GRUPO A



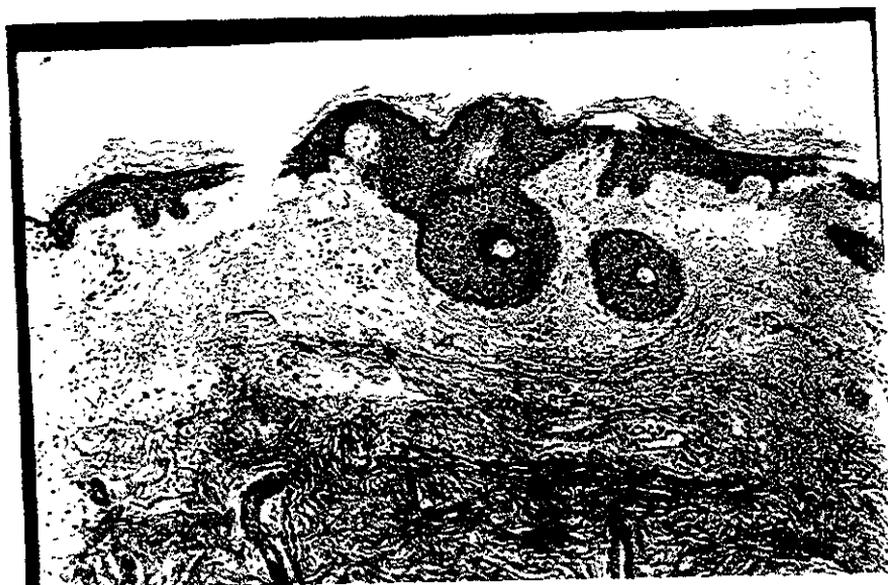
ICONOGRAFIA FINAL GRUPO A



BIOPSIA DE PIEL INICIAL GRUPO A



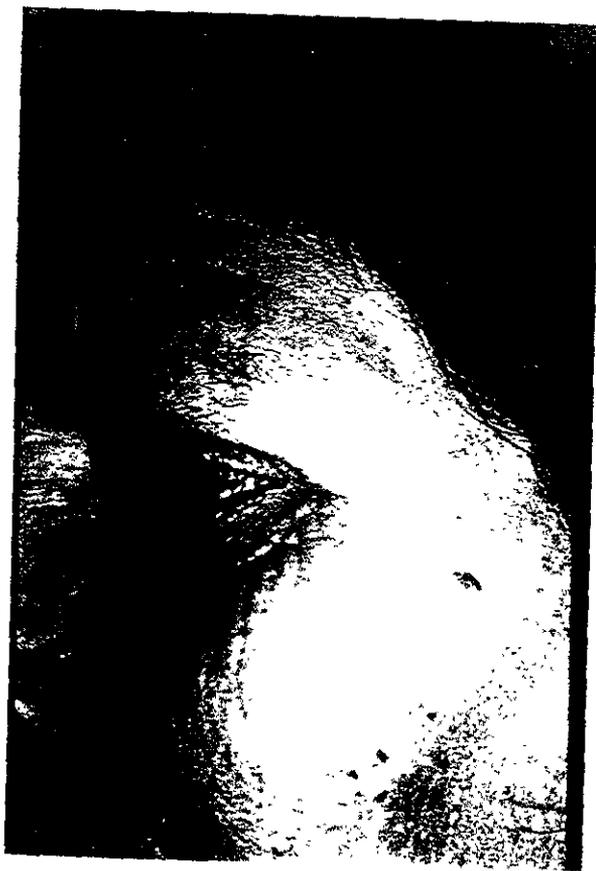
BIOPSIA DE PIEL FINAL. GRUPO A



ICONOGRAFIA INICIAL GRUPO B



ICONOGRAFIA INICIAL GRUPO B



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

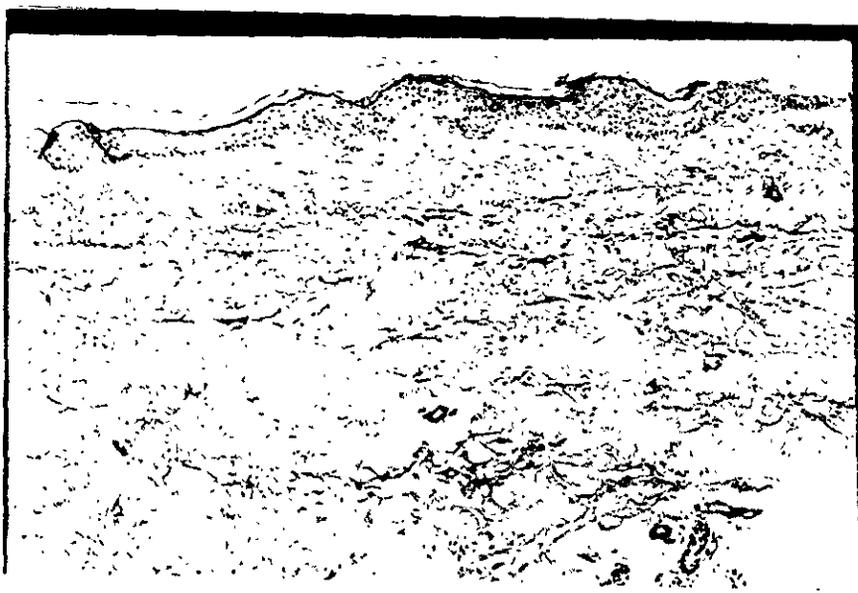
ICONOGRAFIA FINAL GRUPO B



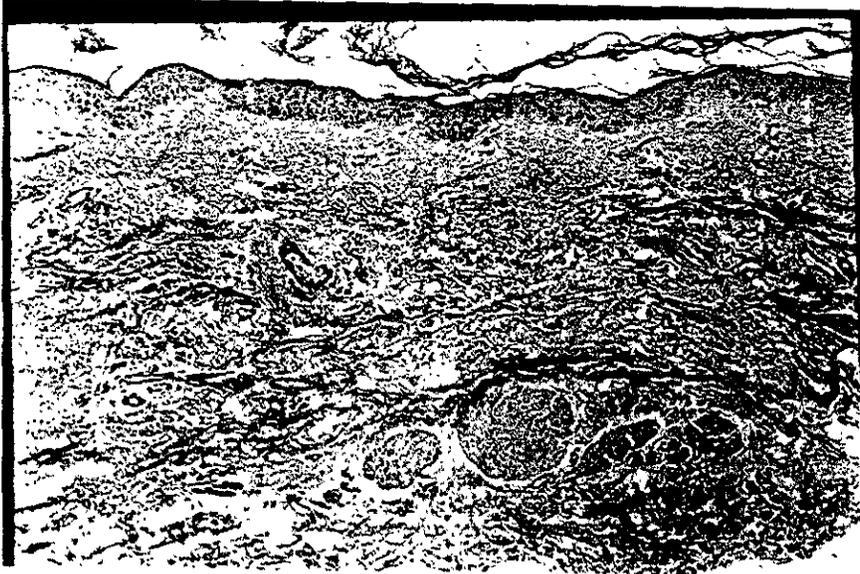
ICONOGRAFIA FINAL GRUPO B



BIOPSIA DE PIEL INICIAL GRUPO B



BIOPSIA DE PIEL FINAL GRUPO B



DISCUSION

En este estudio terapéutico abierto, se tomo la precaución de asegurarse que todos los sujetos que intervinieron en el estudio, habian seguido las indicaciones medicas preliminares, así como de haber cumplido con los estudios paraclínicos.

Esto nos permitió obtener una muestra homogénea al inicio del estudio, que persistió durante todo él estudió.

Los resultados clínicos muestran una evaluación interesante de un cierto número de parámetros durante el periodo del estadio, para cada uno de los grupos. Los cambios clínicos observados, en cada parámetro ponen en evidencia un, mejoramiento de las características de la piel fotoenvejecida tanto en el grupo estudiado como en el grupo control.

En relación al parámetro de telangiectasias, los resultados clínicos fueron más favorables en el grupo B donde se utilizò placebo y pantalla solar. Ya se ha reportado mejoría clínica de las talangiectasias hasta del 40% con el uso de una pantalla solar. Para la isotretinoína (grupo A), se ha reportado que induce vasodilatacion a la exposición solar, retardando el mejoramiento en dicho signo clínico.

En los demás parámetros aunque los dos grupos estudiados mejoraron clínicamente, los mejores resultados con relación al rejuvenecimiento fueron para el grupo estudio explicado por una disminución del valor en la piel lesionada, observaciones bien correlacionadas con los estadios clínicos. Sin embargo cuando se realizo la prueba de Mann Whitney y Chi cuadrado para comparar ambos grupos, solo se presento diferencia estadísticamente significativa con P menor 0.05, en los parámetros de intensidad de las arrugas en el cuarto mes de tratamiento y en suavidad a partir del segundo mes del tratamiento.

Durante este periodo de estudio, se observaron algunos efectos secundarios esperados como prurito, sequedad de mucosas, estreñimiento y reacción acneiforme al finalizar el estudio y sin relevancia clínica, esta para el grupo B.

En el grupo A se observo en tres pacientes elevación del colesterol pero en cifras no significativas que se corrigieron con dieta; A sí como resequedad leve de mucosas. El grupo B dos pacientes mostraron disminucion de la depuración de creatinina secundaria a infección de vías urinarias, en ambos grupos los eventos se presentaron a partir del cuarto mes de tratamiento.

CONCLUSIONES

La administración a largo plazo de isotretinoína oral es bien tolerada e induce resultados significativos en la apariencia de la piel fotoenvejecida estos incluyeron una mejoría de los signos de fotoenvejecimiento con una atenuación importante de las arrugas, una disminución del eritema del rostro y aumento de la uniformidad del tono de la piel.

Estos resultados han sido observados clínicamente y confirmados por parámetros paraclínicos; aunque en nuestro estudio se obtuvo una mejoría clínica estadísticamente significativa de la piel fotoenvejecida, (histopatológicamente) no demostró una diferencia estadísticamente significativa; infiriendo para esto, la necesidad de realizar nuevos ensayos clínicos a largo plazo y determinar la dosis óptima del fármaco.

En nuestro medio, éste constituye el primero en su género, administrando a dosis bajas la isotretinoína para mejorar el fotodaño, prácticamente con nulos efectos colaterales.

BOBLOGRAFIA

- 1.- YuJ, Van Scott. Issues and perspectives of AHA s. A Supplement to-
Cosmetic Dermatology 1994; 1:1-7.
- 2.- Henry H. Tratamiento del rostro envejecido. Clinicas dermatológicas-
1995; 2:255-275.
- 3.- Reed T, Elias M, Ghadially R. Integrity and permeability Barrier Function
of photoaged Human Epidermis. Arch Dermatol 1997; 133:3955-396.
- 4.- Flores A. El sol y la piel fotodermatosis. Revista del Centro Dermatológico
pascual 1993; 2:17-27.
- 5.- Uitto J, Broth B, Gasparro P, et al. Molecular aspects of photoaging. Eur J
Dermatol 1997; 7:210-4.
- 6.- Kochhar D, Mildred S. Tretinoin: A review of the non clinical developmen-
tal toxicology experience. J Am Acad Dermatol (JAAD) 1997; 36:47-59
- 7.- Braun F, Farber M, Grupper Ch. Retinoids 1980: 5:367
- 8.- Ruiz M, Tamayo L. Oral Retinoid (Ro 10-9359) in children with
Lamellar. Ichthyosis, Epidermolytic Hiperkeratosis and Symmetrical
Progressive.
Erythokeratoderma. DERMATOLOGICA 1980: 161:305-314.
- 9.- Ochando N, Lagarde J, Black D, et al. Evaluación clínica y paraclínica de
los efectos del retinaldehído por vía tópica en el fotoenvejecimiento
cutáneo Nouv Dermatol 1995:13:1-8
- 10.- Dicken H, Rochester D. Retinoids. J Am Acad Dermatol (JAAD)
1984: 11:541-582.
- 11.- Kligman M, Grovel L, Hirose R, et al. Topical tretinoína for photoaged

skin. JAAD 1986, 15:836-859.

- 12.- Gilchrist A. Treatment of photodamage with topical tretinoina. J Am Acad. Dermatol (JAAD) 1997;36:S27-S36.
- 13.- Gilchrist A, Holmes B. Topical tretinoina: photodamage treatment overview and developmental toxicology studies. J Am Acad Dermatol (JAAD) 1997;36S25-S26