

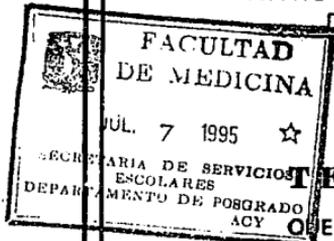


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

11212
18
27

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE TRETINOINA EN
CREMA AL 0.05% TOPICA Y CRIOTERAPIA CON
NITROGENO LIQUIDO PARA EL TRATAMIENTO
DEL LENTIGO SOLAR ASOCIADO A
FOTOENVEJECIMIENTO



TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. BLANCA ESTHER REYES RODRIGUEZ

ASESOR DE TESIS: DR. JORGE SERRANO ROSADO
JEFE DEL DEPTO. DE DERMATOLOGIA
JEFE DEL SERVICIO: DRA. GLADYS LEON DURANTES
JEFE DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO:
DR. AMADO SAUJICANO



MEXICO, D. F.



1995

FALLA DE ORIGEN

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION CIENTIFICA



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

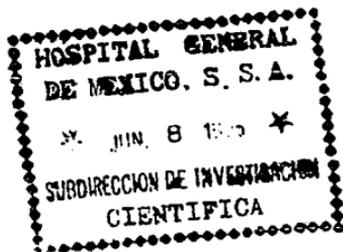
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

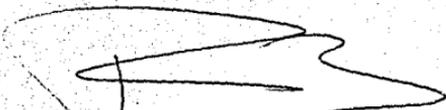
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

ESTE TRABAJO DE TESIS DE POSTGRADO EN DERMATOLOGIA
FUE APROBADO POR PARTE DE LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA
CLINICA CON EL REGISTRO: DIC/93/1097M/040.
FUE REVISADO Y ACEPTADO PARA IMPRESION POR LA
DRA. GLADYS LEON DORANTES, JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGIA
Y MEDICO DE LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA.

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

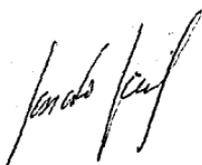




DR. JORGE PENICHE ROSADO
ASESOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE DERMATOONCOLOGIA



DRA. GLADYS LEON DORANTES
ASESORA DE EPIDEMIOLOGIA
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA



DR. AMADO SAUL CANO
JEFE DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO
DE LA ESPECIALIDAD DE DERMATOLOGIA

TODO EXITO SE LOGRA CON:

- **PRESENCIA**
- **PACIENCIA**
- **INSISTENCIA**
- **RESISTENCIA**

DEDICATORIA

A MIS PADRES: APOYO INCONDICIONAL, MOTIVACION CONSTANTE

A MIS HERMANOS: EJEMPLO DE LUCHA EN LA ADVERSIDAD

A MIS SOBRINOS: CARRUSEL DE ALEGRÍAS, MANANTIAL DE SONRISAS

A CARLOS: POR SER PARTE FUNDAMENTAL DE MI PAISAJE

A ANGELICA: SIGNIFICADO ESENCIAL DE LA AMISTAD

A FEDERICO (q.e.p.d): PRESENCIA EN LA AUSENCIA

AGRADECIMIENTOS

A LOS DRES. AMADO SAUL Y JORGE PENICHE POR LOS CONOCIMIENTOS IMPARTIDOS

A LA DRA. GLADYS LEON, ANTES QUE NADA POR SU AMISTAD, DESPUES DE TODO POR SU AYUDA DESINTERESADA.

A LOS DRES. OLGA ISUNZA, PATRICIA MERCADILLO, EUGENIO CARRASCO, ESPERANZA MARTINEZ, Y Q.F.B. ALEXANDRO BONIFAZ POR SER DE LAS PERSONAS QUE MAS CONFIARON EN MI.

A LOS DRES. HECTOR ABELARDO RODRIGUEZ M. Y MARIA DEL CARMEN AVILA POR LA AYUDA PRESTADA PARA LA REALIZACION DE LA PARTE HISTOLOGICA DE ESTA TESIS.

AL DR. LEON NEUMANN SCHEFFER POR LO APRENDIDO EN EL TIEMPO QUE ME PERMITIO ESTAR CON EL.

AL HOSPITAL GENERAL POR SER MI CASA DURANTE ESTOS 3 AÑOS. A QUIENES HEMOS COMPARTIDO LAS ALEGRÍAS Y TRISTEZAS QUE CONLLEVA ESTAR EN EL MISMO CAMINO: DRES.: MONICA M. RUIZ, SILVIA SANCHEZ, HECTOR LOPEZ, ABELARDO RODRIGUEZ JR., ANGEL ALBARRAN, GERARDO RUIZ, ERNESTO FERNANDEZ, EVANGELINA CIRO, LUZ MA. RAMIREZ, JULIO SOTO, FERNANDO OCAÑA, JULIETA DE LA LUZ, LAYLA DUARTE, ALEJANDRO WOROSZYLSKY, INGRID GOMEZ, ALEJANDRO CANO, LAURA PAREDES, JORGE VAZQUEZ.

INDICE

PRIMERA PARTE. MARCO TEORICO

I. INTRODUCCION	1
II. LENTIGO SOLAR	2
A. DEFINICION	
B. CARACTERISTICAS CLINICAS	
C. HISTOPATOLOGIA	
III. FOTOENVEJECIMIENTO	3
IV. TRATAMIENTO DEL LENTIGO SOLAR	5
A. CRIOTERAPIA CON NITROGENO LIQUIDO	7
B. TRETINOINA TOPICA	10
C. FILTROS SOLARES	25
a) Filtros químicos	
b) Filtros físicos o pantallas	

SEGUNDA PARTE. ENSAYO CLINICO.

I. INTRODUCCION	28
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
III. JUSTIFICACION	30
IV. HIPOTESIS	31
V. OBJETIVOS	31
VI. MATERIAL Y METODOS	32
A. POBLACION Y MUESTRA	32
B. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION	32

C. DEFINICION DE LAS VARIABLES	33
1. Variables demográficas	33
2. Clínicas de eficacia	34
3. Histológicas	34
4. Efectos adversos	35
5. Métodos	35
VII. RESULTADOS	37
A. EDAD, SEXO Y OCUPACION	37
B. TIPO DE PIEL	38
C. EFICACIA	38
D. EFECTOS SECUNDARIOS	40
E. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS	41
VIII. CONCLUSIONES	44
IX. RESUMEN	46
X. ESQUEMAS Y TABLAS	47
XI. BIBLIOGRAFIA	48

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE TRETINOINA EN CREMA AL 0.05% TOPICA Y CRIOTERAPIA CON NITROGENO LIQUIDO PARA EL TRATAMIENTO DEL LENTIGO SOLAR ASOCIADO A FOTOENVEJECIMIENTO.

PRIMERA PARTE. MARCO TEORICO.

I. INTRODUCCION

El léntigo solar, también llamado léntigo senil, es una de las muchas manifestaciones del fotoenvejecimiento, y causa frecuente de consulta dermatológica en personas mayores de 50 años.

Dicha entidad, sin llegar a ser un problema de salud pública, sino estético, constituye un reto para el dermatólogo, ya que han sido muchos los tratamientos que se han ensayado, sin resultados favorables en la mayoría de ellos.

Las manifestaciones del fotoenvejecimiento preocupan cada vez más a la población en general, debido al reciente auge de las campañas de salud con respecto al cuidado de la piel en relación a la fotoexposición y a la autodetección de lesiones potencialmente malignas.

A pesar de haber trabajos serios en relación a la prevención y tratamiento del fotoenvejecimiento, no existe un trabajo en la literatura médica nacional e internacional, que realice un estudio controlado y comparativo de dos de los métodos más utilizados para el tratamiento del léntigo solar, como son la tretinoína tópica y la crioterapia con nitrógeno líquido. Por lo que nos parece de utilidad el presente estudio, esperando que sirva de pauta para la realización de un trabajo similar con mayor número de pacientes.

II. LENTIGO SOLAR

A. DEFINICION

Estas lesiones son benignas, se caracterizan por manchas uniformemente pigmentadas, lisas, que se presentan en zonas expuestas al sol en adultos de edad media o avanzada, y que se observan frecuentemente en pacientes de piel blanca (1).

El léntigo solar es una de las manifestaciones más comunes del fotoenvejecimiento (2).

B. CARACTERISTICAS CLINICAS

El grupo de lesiones pigmentadas conocidas como lentíngines es clásicamente dividido en dos tipos: Léntigo simple y léntigo solar. En contraste con el léntigo simple, el léntigo solar tiene una obvia fotodistribución que predomina en la cara, dorso de manos y superficie extensora de antebrazos; la incidencia de su presentación aumenta con la edad.

El léntigo solar o senil son manchas lisas de color café generalmente redondeadas, ovals y aún romboidales, con un borde bien definido. Su tamaño varía desde algunos milímetros hasta 1 a 2 cm. Son uniformemente pigmentadas; también han sido designadas como "manchas hepáticas", aunque su etiología no está relacionada con patología de ese órgano (3).

Las lentíngines afectan ambos sexos de manera equitativa y aparecen durante la edad media, o más tardíamente; están confinadas a las superficies de exposición solar del cuerpo, especialmente al dorso de las manos y antebrazos, hombros, cara y tronco. Sólo aparecen si estas zonas fueron expuestas a la radiación solar. En áreas con cambios solares degenerativos severos, las zonas de hiperpigmentación pueden alternarse con sitios atróficos hipopigmentados.

Las lentígenes difieren clínicamente de las efélides en que las primeras aparecen más tardíamente y las segundas aparecen más tempranamente y están en relación con el tipo cutáneo genético, especialmente predominando en el Tipo cutáneo I de la clasificación de Fitzpatrick, ésto es en pacientes de tez blanca que rápidamente se queman y nunca se broncean (1).

C. HISTOPATOLOGIA

Biopsias de lentígenes solares muestran incremento en el número de melanocitos con una apariencia normal o bien se observan elongados, las crestas interpapilares pueden o no estar elongadas. Hay incremento en la capa de células basales. En raras ocasiones se pueden encontrar melanocitos atípicos similares a los encontrados en el léntigo maligno. Esto cuestiona la ocasional transformación del léntigo senil a léntigo maligno (1).

Las efélides pueden mostrar marcada hipermelanosis en la capa de células basales, pero no elongación de las crestas interpapilares y, paradójicamente, hay una curiosa reducción en el número de los melanocitos DOPA positivos. No obstante, los melanocitos en las efélides son alargados, más dendríticos y más fuertemente DOPA positivos que los melanocitos normales (1).

III. FOTOENVEJECIMIENTO

La importancia dermatológica del fotoenvejecimiento es principalmente cosmética y tiene implicaciones psicosociales, pero puede estar asociado a fotocarcinogénesis secundaria a la exposición solar crónica y constituye una de las causas más importantes de mortalidad en el campo de la dermatología (3).

El proceso de envejecimiento aplicado a la piel se divide en dos componentes, el envejecimiento intrínseco y el fotoenvejecimiento. El envejecimiento intrínseco se refiere a cambios de la piel que ocurren como resultado de factores endógenos desconocidos y senescencia programada genéticamente. Los cambios histológicos incluyen atrofia epidérmica, atrofia dérmica y aplanamiento de los procesos interpapilares (envejecimiento intrínseco). En el fotoenvejecimiento, además, hay atipia celular y baja polaridad de los queratinocitos, daño epidérmico con marcada elastosis, menos colágena e incremento de los glicosaminoglicanos y un ligero infiltrado inflamatorio, a estos cambios se les conoce también como dermatoheliosis o heliodermatitis (4,5,6,7).

La exposición a la luz solar induce cambios como reducción de la microcirculación, laxitud y "aflojamiento" de la piel, cambios en la integridad y elasticidad del tejido elástico dérmico (elastosis), atipia y displasia epidérmica (5).

Clínicamente el envejecimiento intrínseco en la piel muestra adelgazamiento, pérdida de la elasticidad, haciendo más profundas las líneas normales de expresión. En contraste el fotoenvejecimiento (o dermatoheliosis) está caracterizado por arrugas, laxitud, manchas hiper o hipopigmentadas (3,4,8,9,10).

La distinción entre envejecimiento intrínseco y fotoenvejecimiento de la piel tiene significancia epidemiológica. Por definición los cambios asociados a fotoenvejecimiento, son prevenibles. La disminución de la exposición a la luz UV y/o el uso de filtros solares han mostrado retardo en el fotoenvejecimiento en modelos animales experimentales. Resultados similares han sido demostrados en estudios en humanos recientemente. Aún no es posible detener o revertir los factores endógenos o genéticos del envejecimiento intrínseco (4).

La interacción entre la edad cronológica y las dosis acumulativas de exposición solar, es un factor determinante en la generación de dermatoheliosis (11).

Varios autores han notado que el tabaquismo puede ser un factor contribuyente del envejecimiento cutáneo prematuro. Además, la exposición a otros elementos ambientales como el viento, el calor y las toxinas químicas pueden contribuir al desarrollo de envejecimiento cutáneo (5).

IV. TRATAMIENTO DEL LENTIGO SOLAR

Dentro del tratamiento del lentigo solar se han ensayado múltiples métodos y medicamentos sin ser, ninguno de ellos, el tratamiento ideal.

Existen métodos invasivos y no invasivos.

Entre los métodos más utilizados podemos mencionar la cirugía, el peeling químico (5), agentes blanqueadores como la hidroquinona la cual puede producir despigmentación indeseable. En épocas más recientes se han usado el ácido retinoico tópico y los alfa-hidroxiácidos.

Los alfa hidroxiácidos (AHA's) y los alfa cetoácidos aplicados tópicamente a bajas concentraciones reducen el grosor del estrato córneo hiperqueratósico al reducir la cohesión corneocítica al nivel más bajo del estrato córneo. Esta propiedad permite un eficiente control clínico de la piel seca, la ictiosis, la hiperqueratosis folicular, etc. (12). Importantes miembros del grupo se encuentran en los alimentos naturales por ejemplo el ácido glicólico (caña de azúcar), ácido láctico (leche agria), ácido málico (manzana), ácido cítrico (frutas cítricas) y ácido tartárico (uvas) (13).

Tanto los AHA's como los retinoides disminuyen la cohesión corneocítica presumiblemente por mecanismos diferentes. Puede suponerse que los AHA's logran esto inhibiendo la biosíntesis de mucopolisacáridos, glucoproteínas, esteroides y fosfolípidos sulfatados o fosforilados de la superficie de las células. Pudiera especularse que los retinoides alcanzan el mismo resultado a través de la ruptura de grupos sulfato y fosfato ya formados. En cada caso las enzimas involucradas son diferentes; por ejemplo, los AHA's inhiben las acciones enzimáticas de las sulfatotransferasas, de las fosfotransferasas o de las quinasas; los retinoides induciendo o activando las sulfatasas o fosfatasas (13).

Aplicados tópicamente en altas concentraciones, estos ácidos causan epidérmólisis. Esta propiedad proporcionará una nueva alternativa para tratar queratosis seborreicas, léntigo solar, queratosis actínicas y verrugas vulgares; todas estas lesiones involucran distintos grados de hiperplasia epidérmica así como la retención del estrato córneo (12).

La aplicación de una sustancia del grupo de los AHA's, el ácido pirúvico a altas concentraciones (100%), provoca epidérmólisis rápidamente, por lo que se puede aplicar en la zona del léntigo exclusivamente.

La tretinoína (ácido retinoico) es un potente inhibidor de la producción de melanina nueva, y estudios recientes sugieren que la terapia tópica con tretinoína disminuye la hiperpigmentación macular. Las concentraciones más utilizadas son al 0.1% y al 0.05% (2,3,4,5,14).

Otro tratamiento empleado ha sido la crioterapia con nitrógeno líquido, así como la crioterapia con óxido nítrico (15).

Por ser el motivo de estudio de este trabajo, sólo nos referiremos más ampliamente a la tretinoína tópica y a la crioterapia con N₂. Así mismo, haremos una breve referencia a los filtros

solares como tratamiento coadyuvante, pero no menos importante en el manejo del fotoenvejecimiento, y más específicamente, del tratamiento del lentigo solar.

A. CRIOTERAPIA CON NITROGENO LIQUIDO

Historia.

Los antecedentes de la terapia criogénica se remontan al año 2500 A.C. con la utilización de compresas frías para el tratamiento de fracturas y heridas infectadas del pulmón (15).

Ya Hipócrates describe el uso de hielo y nieve para el control de la hemorragia y la reducción del edema. Algunos años más tarde, bajo la influencia de los escritos de Hipócrates, William Harvey usó agua fría como tratamiento de algunos padecimientos (15).

Los criógenos son sustancias capaces de desarrollar temperaturas bajo cero en los sistemas biológicos. Los más utilizados han sido el dióxido de carbono, el óxido nitroso, el Freón 12 y 22 y el nitrógeno líquido cada uno con una capacidad terapéutica característica (15).

En 1883, Wroblewski y Olszewski convirtieron el oxígeno y el nitrógeno a su estado líquido.

En 1895, Linde comercializó el nitrógeno líquido. El claro entendimiento de la biología de los efectos de temperaturas por debajo de los 0 grados y los avances en la ingeniería, prepararon el campo en la clínica para implementar las técnicas criogénicas actuales (15).

Gradientes térmicos.

El nitrógeno líquido se encuentra a una temperatura de - 196.6 grados centígrados y es utilizado en el tratamiento de lesiones benignas y malignas de la piel, entre las que podemos mencionar hemangiomas, hiperplasias sebáceas, verrugas vulgares, queratosis actínicas y seborreicas, léntigo solar, angiofibromas, carcinoma epidermoide y basocelular y otros (15).

(Esquema 1)

En la cirugía criogénica los rangos de temperatura van de 0 grados centígrados a - 70 grados centígrados.

La destrucción de las lesiones se efectúa por la formación de hielo intracelular.

Se deben considerar los siguientes aspectos:

- La capacidad del criógeno
- El tamaño del probó o la apertura del aplicador del "spray"
- Volúmen y profundidad del tejido que se va a congelar
- La osmolaridad y la conductividad térmica del tejido
- La composición celular
- La vascularidad

La velocidad del enfriamiento y la subsecuente crionecrosis dependen de los factores antes mencionados (15). **(Esquema 2)**

Después de la aplicación del criógeno se presenta la formación de hielo intracelular, siendo las células neoplásicas, las vasculares y los melanocitos, entre otros, las más susceptibles de este criodañó (15).

El tiempo de congelación depende del tipo de lesión (15).

Uso en el léntigo solar.

El tratamiento para remover las lentígenes seniles puede ser una condición frustrante para el dermatólogo. No obstante, la criocirugía puede ser usada en muchos casos con resultados favorables. La técnica es con spray o probo.

El probo puede ser utilizado si las lesiones son pequeñas y claras. Se debe congelar hasta que el punto de avance llegue al borde de la lesión, el tiempo de congelación varía en general de 5 a 10 segundos para cada una (16).

También se puede aplicar spray utilizando alguno de los crio instrumentos quirúrgicos, las lesiones pequeñas son las que responden mejor. La técnica con spray es más rápida y es considerada más adecuada. Las manchas deben ser congeladas completamente incluyendo en el congelamiento una pequeña porción de la piel normal. El tiempo de congelación es similar que cuando se usa probo (16).

Usando cualquiera de estas técnicas, se forma una pequeña ampolla o una costra que gradualmente se resuelve con la consecuente regresión total o parcial del léntigo (16).

B. TRETINOINA TOPICA

Historia.

La vitamina A fue descubierta en 1913 por Mc Collum y Davis en Wisconsin (17). Estos investigadores encontraron que las ratas jóvenes dejaban de crecer cuando eran alimentadas con una dieta cuyo único contenido de grasa era manteca o aceite de oliva. Sin embargo, el crecimiento de los animales se reanudaba cuando se les agregaba a la dieta un extracto de huevo o mantequilla. Dos años después, el mismo equipo acuñó el término "A liposoluble" para describir los nutrientes que habían descubierto, todavía no identificados, que también habían encontrado en el aceite de hígado de pescado (18).

En 1930, Karrer y cols. determinaron la estructura del retinol, el compuesto precursor de la vitamina A. También determinaron la estructura del principal precursor de la vitamina A, el beta caroteno, y tuvieron éxito en la síntesis de varios derivados del retinol incluyendo el retinaldehído. En 1935, Wald aisló el retineno de las retinas y demostró que era un componente vital de los pigmentos visuales.

Antes de esto, en 1925, Wolbach y Howe publicaron sus observaciones de las alteraciones tisulares microscópicas que se presentaban en las ratas privadas de los nutrientes del grupo de la vitamina A. Estos investigadores demostraron que la falta de vitamina A resultaba en alteraciones drásticas de los epitelios del tracto respiratorio, alimentario y genitourinario, así como del ojo y varias glándulas (18,19). La deficiencia de la vitamina impedía que estos sistemas funcionaran normalmente.

Específicamente encontraron que la insuficiencia de retinol daba como resultado conversión uniforme de los tejidos epiteliales en el epitelio escamoso estratificado queratinizante, semejante a la epidermis normal. Muchas células altamente especializadas se perdían, tales como las células mucosas de la conjuntiva y las células ciliadas de los bronquios. Advirtieron atrofia glandular, incapacidad para almacenar grasa, adelgazamiento de la epidermis del párpado y ligero adelgazamiento de los folículos pilosos.

En 1933, los mismos investigadores observaron que las anomalías celulares causadas por la avitaminosis A, eran revertidas por completo cuando se volvía a incorporar retinol a la dieta de las ratas (20).

En 1946, Arens y Van Dorp, de Holanda, sintetizaron satisfactoriamente el ácido de la vitamina A o tretinoína. Más adelante, tratando de determinar si todas las formas de vitamina A podrían ser utilizadas en forma intercambiable para satisfacer los requerimientos nutricionales, administraron tretinoína a ratas con deficiencia de vitamina A. Les administraron el retinoide sintético por vía oral y parenteral. Observaron que la tretinoína era biológicamente activa, pero que no era convertida en retinol (19,21).

Disponibilidad, absorción y metabolismo de la vitamina A.

La vitamina A existe en la naturaleza principalmente como ésteres de retinilo y, por lo tanto, es soluble en los lípidos y otros solventes hidrocarburos, pero no en los líquidos acuosos. El compuesto precursor del grupo de la vitamina A es el alcohol retinol.

El retinol preformado o los ésteres de retinilo se encuentran principalmente en el hígado y en la retina. Las fuentes de retinol son los huevos, los productos lácteos y los aceites de pescado. De los varios cientos de carotenoides que se encuentran en la naturaleza, al rededor de 50 tienen actividad de provitamina A y son designados genéricamente como provitamina A. El más importante de ellos es el betacaroteno, que es la forma en que generalmente se encuentra la vitamina A en los tejidos vegetales. Los isómeros alfa y gamma del caroteno también son provitaminas.

La vitamina A o la provitamina A después de ser ingerida es metabolizada por las enzimas proteolíticas. En la mucosa intestinal, los carotenoides son convertidos a ésteres de retinilo que son incorporados a los quilomicrones y son transportados a la circulación general, en donde los mismos son captados por los tejidos, pero en mayor grado por el hígado.

Efectos terapéuticos de la vitamina A.

En 1949, Studer y Frey en Suiza, utilizaron dosis orales masivas de Vitamina A (40,000 UI/d) en ratas y produjeron engrosamiento de la epidermis y redondeamiento de las células normalmente planas de la capa granulosa de la epidermis (22). En 1951, Sabella y cols. trataron ratas aplicándoles tópicamente vitamina A en aceite de ajonjolí (22). Diez días de tratamiento produjeron las mismas alteraciones observadas por Studer y Frey, así como una disminución de la velocidad en la formación de queratina.

Los efectos de la tretinoína aplicada tópicamente fueron explorados por primera vez en 1953 en Inglaterra. Un experimento realizado por Fell y Mellanby demostró que la tretinoína producía cambios impresionantes en el crecimiento en cultivos de piel de embrión de pollo (22).

La semejanza entre la hiperqueratosis folicular observada en los animales con deficiencia de vitamina A y la encontrada en los pacientes con acné comedónico fué advertida por primera vez en 1943 por Straumford (23).

El interés en la tretinoína tópica no se cristalizó hasta la década de los 60's. En 1969, Kligman y cols. publicaron el primer reporte de la eficacia de la tretinoína tópica en el tratamiento del acné vulgar (24). En 1973, la tretinoína tópica fué comercializada por primera vez para el tratamiento del acné vulgar.

Tretinoína tópica.

El trabajo cardinal sobre tretinoína tópica para el tratamiento del acné vulgar fué realizado en 1968 por Kligman y Plewig (24). Para entonces, los reportes de varios investigadores habían sugerido que la tretinoína tenía efectos antiqueratinizantes. En 1962, Von Beer y Stuttgen demostraron en estudios separados, que los trastornos hiperqueratósicos serios, respondían favorablemente a la administración de tretinoína (25).

La investigación in vitro realizada por investigadores tales como Hunter y Pikus (26) y el grupo de Fell y Mellanby confirmó el potencial terapéutico de este fármaco.

Fuó la toxicidad de las altas dosis orales lo que motivó a Kligman y asociados a examinar los efectos tópicos de la tretinoína en el acné vulgar. Formularon la teoría de que el uso tópico podría llevar dosis altas del fármaco a los tejidos blanco, sin la toxicidad de la presentación oral

(24). Su investigación confirmó esto y demostró la eficacia de la tretinoína tópica en el tratamiento del acné vulgar.

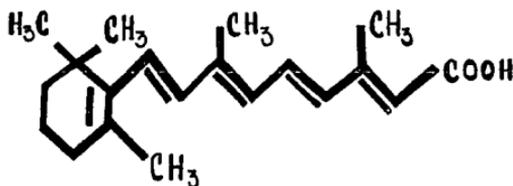
Farmacología clínica de la tretinoína.

La tretinoína tópica estimula la actividad mitótica de las células del epitelio folicular y reduce la coherencia de los queratinocitos (27). El aumento de la proliferación epitelial sigue siendo evidente incluso después de meses de tratamiento, pero no en la medida observada al inicio del mismo. También puede presentarse inflamación inicialmente; ésta también remite durante la continuación del tratamiento. La inflamación podría estar relacionada con una elevación de prostaglandina E2 (PGE2) endógena en la piel (28,29,30), originada por la activación de la fosfolipasa A2, fijada a la membrana celular, causada por la tretinoína (29). Esto a su vez, estimula la liberación de ácido araquidónico, el cual es convertido en PGE2.

La prostaglandina produce vasodilatación y exfoliación. Este mecanismo es distinto del efecto terapéutico de la tretinoína sobre los epitelios foliculares. Sin embargo al continuar el tratamiento con tretinoína, la PGE2 endógena disminuye y la inflamación remite. Esto podría ser atribuible a que el incremento de la concentración de tretinoína que a través del tiempo inhibe la transformación del ácido araquidónico en PGE2 (28,31).

Estructura molecular de la tretinoína.

La tretinoína es el derivado ácido carboxílico C15 del retinol. Su estructura es la siguiente:



Metabolismo y actividad biológica.

La tretinoína tópica es preparada sintéticamente por oxidación a retinaldehído y no tiene efectos sistémicos. Sin embargo, la tretinoína si tiene actividad de vitamina A y existe naturalmente como un metabolito del retinol (31). La vitamina A almacenada en el hígado, principalmente en forma de ésteres de retinilo, es hidrolizada a retinol cuando es liberada. Luego, el retinol podría seguir cualquiera de varias rutas metabólicas: en una de ellas por medio de la oxidación se obtiene retinaldehído y luego tretinoína. Esta última podría experimentar oxidación adicional para transformarse en su derivado 4-hidroxi, o podría ser conjugada con ácido beta glucorónico y excretada en la bilis.

Como se señala, la tretinoína exhibe alguna de la actividad biológica del retinol. Sin embargo, tiene un nivel de actividad más bajo. En un estudio de ratas con depleción de vitamina A, la sal sódica de tretinoína administrada por vía oral o por inyección, tuvo efectos promotores del crecimiento. No obstante, en otros aspectos, el fármaco demostró menos de la mitad de la actividad de la vitamina A (32). Otros estudios han demostrado que el efecto promotor del crecimiento de la tretinoína es comparable al de la vitamina A (33). Algunos observadores han advertido que con la administración frecuente de tretinoína, su capacidad para promover el crecimiento, incluso podría superar a la del retinol (34,35). La tretinoína estimula la diferenciación de las células epiteliales, así como como la de las células asociadas con el crecimiento normal de los huesos (32); sin embargo, no afecta la visión ni la reproducción (31,36,37,38,39,40,41).

La tretinoína es metabolizada rápidamente y no es almacenada en el cuerpo durante algún tiempo (31,42,43). Por lo tanto no tiende a acumularse hasta alcanzar concentraciones tóxicas, una característica que favorece su adecuación para uso farmacológico. Se ha demostrado que su rápida desaparición de los tejidos de animales se debe a que es transportada y eliminada a través de la circulación portal y la bilis (44).

La descomposición metabólica de la tretinoína produce varios metabolitos que exhiben alguna actividad biológica. Estos metabolitos han sido caracterizados. Hasta ahora, ninguno ha demostrado tener niveles de actividad más altos que la tretinoína (46). De hecho, algunos de ellos prácticamente son inactivos.

Efectos sobre la piel.

Los efectos de la tretinoína tópica sobre la piel son modificados por varios factores: la edad del paciente, el vehículo del fármaco, la duración del tratamiento y la posología. Los cambios histológicos consecutivos al tratamiento tópico con tretinoína son menos pronunciados en la piel de personas de mayor edad en comparación con los más jóvenes. El vehículo líquido produce cambios más rápidos y extensos que el gel o la crema. Con el tratamiento crónico, la intensidad del cambio disminuye con el transcurso del tiempo. Finalmente, las concentraciones más altas de tretinoína resultan en una acantosis más pronunciada y mayores cambios en el proceso de queratinización (45).

Plewig, Wolff y Braun-Falco encontraron que la aplicación de altas concentraciones de tretinoína (solución al 0.5% y al 1%) producían pérdida del estrato granuloso y paraqueratosis

en cuestión de días. Las concentraciones más bajas (solución al 0.05% y al 0.1% y crema al 0.1%) también produjeron cambios pronunciados durante las etapas iniciales. Todas estas alteraciones revirtieron en el transcurso del tiempo (45).

Estos investigadores también observaron que las células de la epidermis en proceso de proliferación demostraban un aumento significativo de la función celular, lo cual sugiere que la tretinoína tópica actúa sobre el metabolismo de los ácidos nucleicos. La alteración en la diferenciación epitelial producida por la tretinoína tópica fué patentizada por la pérdida del estrato granuloso y por una modalidad de queratinización paraqueratósica, dependiente de la dosis (45).

Plewig y cols. también observaron un decremento de los tonofilamentos y desmosomas de las células epiteliales, a pesar de esto, los queratinosomas eran abundantes y los queratinocitos individuales no exhibían anormalidades estructurales. Se encontraron mayores cantidades de material amorfo en los espacios intercelulares ensanchados (32,45).

Otros investigadores también han observado que después del tratamiento con tretinoína las células de la capa córnea de la epidermis son irregulares y tienen uniones disminuidas o anormales. Esto probablemente está en relación con la disminución de la coherencia de los queratinocitos foliculares encontrada después del tratamiento con tretinoína.

Tratamiento del fotoenvejecimiento.

Por más de 20 años el ácido retinoico ha sido un tratamiento tópico importante en el acné vulgar.

Dentro de los efectos biológicos de los retinoides incluye la regulación de la diferenciación epitelial, los efectos antineoplásicos tanto *in vivo* como *in vitro*, el incremento en la síntesis de colágena, inmunomodulación, inmunestimulación inhibición de la promoción tumoral, efectos antiinflamatorios, alteración de las membranas celulares, entre otros (46).

El ácido retinoico trabaja en un receptor nuclear específico llamado receptor del ácido retinoico (RAR) que es activado por el DNA por diferente expresión de genes. La manera exacta de como el RAR causa una transcripción diferente del RNA mensajero es desconocida (47).

Con la aplicación de ácido retinoico la diferenciación terminal del queratinocito se altera, se producen queratinocitos de alto peso molecular, alternando con queratina de bajo peso molecular. Hay proliferación de células epidérmicas y formación de gránulos de queratohialina, así como producción de glicosaminglicanos en el espacio intercelular. La cohesión de las células epidérmicas y la actividad de los melanocitos se reducen. Los cambios funcionales en la epidermis incluyen incremento en la pérdida transepidérmica de agua y en la permeabilidad. En la dermis, la síntesis de colágena es estimulada. En cuanto a la vasculatura superficial hay vasodilatación y angiogénesis (47).

Tratamiento del léntigo solar.

Cambios clínicos.

Muchos de los cambios asociados a fotoenvejecimiento pueden ser prevenibles y algunos reversibles. Modelos experimentales han mostrado que los cambios que se presentan en la piel expuesta a la luz UV, y la aplicación de cremas de filtros solares ayuda a reparar parte del daño que se observa a nivel histológico (4,50). Además el ácido all-trans-retinoico (tretinoína)

umenta la reparación de la piel dañada por la luz UV en ratones lampiños, y su efecto es dosis dependiente (4).

Kligman y cols. (7,46,50) demostraron que la tretinoína tópica induce cambios histológicos en la piel fotodañada, incluyendo regresión de la atrofia epidérmica y displasia, dispersión de los gránulos de melanina, formación de colágena nueva en la dermis papilar, angiogénesis y exfoliación de los quistes de retención folicular (4).

Desde el estudio de Kligman (7), se han venido realizando estudios comparativos, generalmente entre tretinoína tópica y algún tipo de placebo, para el tratamiento del fotoenvejecimiento.

Por ser la tretinoína un potente inhibidor de la producción de novo de melanina (2, 48), estudios recientes sugieren que la terapia tópica con tretinoína puede disminuir la pigmentación macular (5,49).

Rafal y cols. (2), utilizaron tretinoína tópica al 0.1% en pacientes con léntigo solar durante 10 meses en un estudio comparativo con el vehículo. Aplicaban los compuestos una vez al día por la noche, previo lavado con jabón suave antes de aplicar el tratamiento. Todos los pacientes recibieron un emoliente por si la piel mostraba signos de resequedad o irritación. Se les recomendó evitar la exposición excesiva al sol durante el tiempo que durara el estudio y se les prescribió un filtro solar con factor de protección número quince.

Después de 10 meses de tratamiento hubo un aclaramiento, estadísticamente significativo, de las lesiones, en comparación con el grupo que solo recibió el vehículo. El 42% tuvo aclaramiento marcado de las lesiones, el 42% regular aclaramiento y el 17% sin cambios; en

comparación con el 7%, 21 % y 71% del grupo tratado con el vehículo (2).

Además de Rafal y Kligman, varios autores han utilizado esquemas similares de tratamiento; ya sea utilizando tretinoína al 0.1 % (5,10,47,48,52) o bien al 0.05 % (2,8,9,10,53,54), con resultados similares, pero demostrándose mayor eficacia en los estudios donde se utilizó tretinoína al 0.1 %. En estos estudios el tiempo de terapia varió desde 8 semanas (53) hasta 22 meses (52). Y se valoraron no solo los cambios de léntigo solar, sino en general los de fotoenvejecimiento. En el estudio de Weiss (10), la mayoría de las lentígenes mostraron mediana a moderada reducción en el color después del tratamiento con tretinoína tópica, no obstante, el número de lesiones no disminuyó en forma significativa y no desaparecen totalmente (10, 54).

Marks y cols., por el contrario, mencionan la disminución del léntigo, telangiectasias y comedones seniles (2,5,20,53).

Ellis (20), menciona que en pacientes con pocas lentígenes, el número de éstas, reduce después de 6 meses o más de tratamiento con tretinoína tópica; el aclaramiento de las lesiones ocurre pero no desaparecen totalmente. Con el tratamiento prolongado, 71 % de las lentígenes discretas desaparecen (47).

La mayoría de los autores coinciden en que los resultados se empiezan a observar después de un mes de tratamiento (2,4,5,8,9,10,17,47,48,49,50,51,52,53,54), aunque otros más optimistas los observan a las 2 semanas de tratamiento (10).

En la mayoría de los pacientes se observan mayores cambios entre 2 a 4 meses de tratamiento. La subsecuente aplicación de tretinoína 3 a 4 veces por semana es suficiente para mantener la mejoría obtenida durante el primer año de tratamiento (47).

Otros autores mencionan que no hay cambios en las manchas de léntigo así como de las telangiectasias (6,8,16,17).

Cambios histológicos.

En la mayoría de los estudios antes mencionados se tomaron biopsias de las lesiones (sacabocados 4mm), antes y después del tratamiento. Se utilizaron tinciones como hematoxilina-eosina (H-E), tricrómicro de Halmi, tinción de Luna para elastina, Snook para reticulina, Fontana Masson para melanina, PAS, azul de toluidina, Giemsa, Gomori (4,5,6,8,9,46,47,52,55,56).

Los principales cambios del fotoenvejecimiento a nivel histológico están caracterizados por elastosis dérmica y cambios tintoriales en la matriz extracelular. Hay fibras elásticas granulares amorfas. Este material elastótico se postula que es el resultado directo del daño ultravioleta, mediante daño de la matriz extracelular por mediadores inflamatorios como mastocitos y neutrófilos. Los vasos dérmicos en la dermis elastótica son tortuosos y dilatados, con marcado engrosamiento de las paredes venulares postcapilares, causado por depósito concéntrico de material similar a la membrana basal (3,57,58).

La epidermis fotodañada está caracterizada por engrosamiento de la misma, con áreas alternas de atrofia severa e hiperplasia; en cuanto a la pigmentación hay áreas alternas de léntigo y zonas hipopigmentadas; atipia de queratinocitos y melanocitos. Los melanocitos son irregulares y están dispersos a lo largo de la membrana basal, y las células de Langerhans epidérmicas están marcadamente reducidas en número comparadas con sitios no expuestos al sol, en la misma persona (3,57,58).

Algunos autores encontraron que histológicamente no hubo diferencias en la profundidad y espesor de la dérmis elástica de los pacientes tratados con el vehículo y los tratados con tretinoína tópica. Tampoco hubo diferencias significativas en el grado de displasia epidérmica, degeneración dérmica elástica o inflamación (8).

En otros estudios, por el contrario, disminuyeron las siguientes alteraciones: atipia, apoptosis, núcleos picnóticos, pérdida de la polaridad, mala adhesión celular y displasia, la concentración de acúmulos de melanina en las manchas de léntigo, además de disminución en el crecimiento epidérmico e hiperplasia de melanocitos (46).

Específicamente en el léntigo solar, los gránulos de melanina se dispersan a través de la epidermis y no quedan acumulados en las células basales, las células epidérmicas y los melanocitos se vuelven hipertróficos; todo ello posterior al tratamiento con tretinoína tópica (46).

Más generalmente, según diversos autores, después de un tiempo variable de tratamiento con tretinoína tópica que va desde las 8 semanas a un año, se observa compactación del estrato córneo engrosamiento de la capa granular, engrosamiento epidérmico disminución de la espongiosis e inflamación perivascular mononuclear. No hay cambios en el número de tamaño de los melanocitos, sin embargo, la epidermis se muestra menos pigmentada después de la terapia con tretinoína (2,4,9,11,48,52,56). En el estrato córneo se deposita un material similar a glicosaminoglicanos (47).

La disminución clínica de las arrugas y el mejoramiento en la textura de la piel pueden deberse a la influencia de otros efectos epidérmicos como el incremento del grosor epidérmico y de la capa granular, pero este resultado no es estadísticamente significativo (7,9,11).

En la microscopía electrónica hay un decremento de la actividad de los melanocitos y de la síntesis de melanina. El aparato de Golgi de los melanocitos se hace pequeño y el retículo endoplásmico en ocasiones desaparece. Los melanosomas son menores en número y tamaño tanto en los melanocitos como en los queratinocitos (47,52,56). El número de las fibrillas de anclaje y de los tonofilamentos se incrementa y el daño observado en la colágena por debajo de la lámina basal mejora parcialmente. En la dermis superior los tonofilamentos son más numerosos y elongados, así como hiperactivos, incrementándose el número de mitocondrias. El tejido elástico es más abundante y de características normales. Hay evidencias de depósito de colágena nueva en la dermis. Finalmente se puede ver la dilatación de los vasos superficiales dérmicos (46,47,52,56).

Efectos colaterales.

En el estudio de Rafal (2) únicamente se presentaron reacciones cutáneas, caracterizadas por eritema de moderada severidad en un 82% de los casos. El efecto ocurrió solo en las áreas que estuvieron en contacto con la tretinoína y varió de intensidad y duración en cada paciente. El eritema se presentó de una a cuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento con tretinoína. En la mayoría de los casos el eritema persiste en mayor o en menor grado durante los primeros 2 meses, después de los cuales hay un decremento progresivo (2).

Weiss (4), observó un 92% de dermatitis en todos los casos tratados con tretinoína. La dermatitis se caracterizó por eritema en parches, edema localizado y xerosis. Algunos pacientes refirieron prurito, ardor y hormigueo. La dermatitis se presentó desde los 2 días hasta las 10 semanas y 3 meses. La aparición de dermatitis se asoció a la exposición prolongada al sol,

aplicación de tretinoína en zonas intertriginosas, por ejemplo, pliegue antecubital; oclusión de la tretinoína por relojes, bandas u otros objetos.

Olsen (9), reporta moderadas reacciones de la piel como resequedad, descamación, eritema, ardor-hormigueo, mucho más en los pacientes tratados con tretinoína al 0.05% en comparación a los tratados con las concentraciones al 0.01 o al 0.001%. El eritema o las molestias subjetivas (por ejemplo ardor, hormigueo o prurito) aparecieron durante las primeras 2 semanas de tratamiento, la resequedad y descamación se presentaron a las 12 a 16 semanas y tendieron a persistir (9,52).

La reacción a la tretinoína tópica ha sido reportada como un fotosensibilizante, debido a la compactación del estrato córneo y a la estimulación de mediadores de la inflamación (47).

Otro punto de controversia es el hecho de que la tretinoína tópica sea carcinogénica en la piel humana. En algunos reportes se señala que el ácido retinoico pueda dar lugar al desarrollo de neoplasias malignas de la piel, esto es en estudios realizados en ratones lampiños albinos tratados con una dosis carcinogénica de luz ultravioleta. Sin embargo, otros estudios muestran que el ácido retinoico previene el desarrollo de tumores en ratones, después de la exposición a la luz ultravioleta. Además, la terapia tópica con tretinoína ha sido extensamente utilizada para el tratamiento de lesiones premalignas y malignas de la piel (47).

Los retinoides sistémicos está comprobado que son potentes teratógenos en humanos, sin embargo no se encuentran metabolitos en la sangre durante y posterior al tratamiento con tretinoína tópica (47).

Cabe mencionar que todos los estudios coinciden en que, en mayor o menor grado, algunos pacientes pueden requerir durante el tratamiento con tretinoína tópica, la administración de

esteroides de mediana potencia 1 o 2 veces al día por un tiempo pequeño, debido a los efectos colaterales de inflamación que pueden llegar a presentarse. Así mismo, la sensación de sequedad que se presente, puede desaparecer con la aplicación de algún emoliente suave (2,4,9,46,47).

C. FILTROS SOLARES.

Actualmente son bien conocidos los efectos adversos de la radiación solar crónica; sin embargo, para la mayoría de las personas las actividades al aire libre son esenciales en la vida normal y forma parte de la rutina diaria (59).

El dermatólogo debe saber reconocer 5 efectos indeseables por la exposición solar:

1. Daño agudo como la quemadura solar.
2. Dermatoheliosis, que es una respuesta polimorfa de varios componentes de la piel, que se traduce en eritema y telangiectasias al dañarse la microvasculatura; máculas hiperpigmentadas (efélides y léntigos) por alteración de los melanocitos; arrugas y envejecimiento prematuro de la piel por efecto dañino sobre el tejido conjuntivo elástico; hiperplasia atípica de queratinocitos que da lugar a la formación de queratosis actínicas.
3. Inducción de cáncer (basocelular, espinocelular y melanoma).
4. Daño fotoquímico acumulado en los ojos (pterigión y cataratas).
5. Alteración en la respuesta inmune por la posible formación de elementos fotoestimulantes a nivel de la piel, como en las reacciones por fotosensibilización a diversos contactantes y medicamentos.

Hay varios métodos efectivos para protegerse del sol, como son:

- a) Uso de ropa adecuada
- b) Evitar la exposición solar entre las 10:00 am y 3:00 pm
- c) Promover la pigmentación melánica (bronceado)
- d) Engrosamiento de la piel con exposiciones controladas al sol
- e) Aplicación tópica de un filtro químico o físico adecuado, que absorba, refleje y disperse las radiaciones actínicas.
- f) Aumento de la protección natural con la aplicación de psoralenos más radiaciones UVA, que promueve la hiperplasia epidérmica y la melanina
- g) Administración de betacarotenos en algunas enfermedades como las porfirias que bloquean selectivamente los efectos de las porfirinas (59).

Hasta hace poco los filtros solares se consideraban productos cosméticos, pero, recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos los han clasificado como medicamentos que intentan proteger la estructura y función de la piel contra el efecto dañino de las radiaciones solares (59).

Los filtros solares son agentes químicos que se presentan en forma de soluciones, geles o cremas y van a atenuar los efectos dañinos de la exposición excesiva a las radiaciones solares. La protección se realiza por medio de ingredientes activos que se absorben, reflejan y dispersan las radiaciones. El primer protector solar fué comercializado en los años veinte y contenía benzyl salicilato y benzyl cinamato (59,60).

Los protectores solares son de 2 tipos:

a) **Filtros químicos:** contienen una o más sustancias que absorben las radiaciones ultravioleta; cosméticamente son aceptables, estables, no volátiles, no manchan la piel ni la ropa. Los más utilizados contienen PABA (ácido para amino benzoico) y ésteres de PABA; benzofenonas (oxibenzona y sulizobenzona); cinamatos (octilmetil cinamato y cinoxato); salicilatos (homomentil salicilato) y antralinatos (59,60).

b) **Filtros físicos o pantallas:** son por lo general formulaciones opacas que contienen partículas que bloquean, pero no absorben selectivamente las radiaciones UV y aplicados en una capa fina, reflejan y dispersan las radiaciones UV y las radiaciones visibles. Contienen óxido de titanio (5-20%), talco, óxido de zinc, caolín, cloruro férrico e ictiol (ictamol). Cosméticamente son menos aceptables.

Todos los filtros solares protegen de las radiaciones UVB, principalmente las formulaciones con PABA; las benzofenonas, cinamatos, salicilatos y antralinatos protegen también de las radiaciones UVA. Las formulaciones físicas bloquean ambas radiaciones (59,60).

El factor de protección solar (FPS) se basa en el conocimiento de las propiedades de los filtros de absorber las radiaciones UVB y se define como la dosis mínima de energía requerida para producir eritema en un área protegida por el filtro dividida entre la energía mínima que provoca eritema en un área no protegida y es la mejor manera de medir la efectividad de un filtro.

FPS es igual a DME con filtro

DME sin filtro

Todavía no es posible determinar el FPS para UVA (59).

SEGUNDA PARTE. ENSAYO CLINICO.

I. INTRODUCCION

El léntigo solar es una de las manifestaciones clínicas de fotoenvejecimiento que se caracteriza por manchas hiperpigmentadas en zonas de exposición solar como cara, brazos y antebrazos en su cara posterior y dorso de manos.

Resultados clínicos recientes en diversas series han demostrado que al mes de tratamiento con tretinoína tópica ya se empieza a observar aclaramiento de las lesiones hiperpigmentadas de cara y extremidades superiores (1,2,3,4,5,6,7).

Al rededor del 85% de los pacientes tratados presentan mejoría estadísticamente significativa a los 6 meses de tratamiento y un 88% después de los 10 meses de tratamiento (2). Otras series obtuvieron mejoría a las 12-20 semanas de tratamiento (4,5,6).

Hay algunos estudios que solo mencionan cambios clínicos sin mostrar ningún cambio histológico (8) en contraposición a otros autores que mencionan incremento significativo en la composición del estrato córneo, en el grosor de la epidermis y espongiosis así como inflamación perivascular dérmica. En el microscopio de luz se mostró disminución de la hiperpigmentación epidérmica en el 35% de los casos (2).

Otro efecto benéfico de la tretinoína tópica en el fotoenvejecimiento es la disminución de arrugas, aplanamiento de las queratosis seborreicas y distribución mas uniforme del pigmento melánico, lo que clínicamente hace menos aparente las manchas de léntigo (3).

En general, con la edad disminuye la elastina de la piel por cambios degenerativos en la

formación de elastina nueva. La tretinoína tópica, así mismo, incrementa el número de fibroblastos y aumenta la formación de elastina nueva y colágena, aumentando la concentración dérmica de glicosaminoglicanos (3,5).

Hay reportes, aunque no estudios controlados, de la mejoría del lentigo solar con crioterapia con nitrógeno líquido, esto es por la conocida sensibilidad del melanocito a las bajas temperaturas (13).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El léntigo solar es una causa frecuente de consulta dermatológica en personas de ambos sexos de edad media o mayores, siendo la mayoría de las veces un problema estético.

Con este estudio se pretendió comparar la eficacia de la tretinoína tópica en crema al 0.05% asociada a filtro solar aplicada 2 veces al día con la crioterapia con nitrógeno líquido asociada a filtro solar aplicada en sesiones quincenales durante doce semanas para el tratamiento del léntigo solar asociado a fotoenvejecimiento.

De igual manera, se pretendió observar algunos de los cambios histológicos antes y después del tratamiento.

III. JUSTIFICACION

El léntigo solar es un motivo de consulta frecuente en personas de mediana edad o mayores.

Hasta el momento no se habían realizado estudios controlados y comparativos entre tretinoína tópica al 0.05% asociada a filtro solar y crioterapia con nitrógeno líquido asociada a filtro solar para el tratamiento de dicha patología.

Por lo que en este estudio esperamos comparar dos alternativas terapéuticas de una forma controlada.

IV. HIPOTESIS

H0 La tretinoína tópica al 0.05% más protector solar es menos efectiva que la crioterapia con nitrógeno líquido más protector solar en el tratamiento del léntigo solar a 3 meses de tratamiento.

H1 La tretinoína tópica al 0.05% más protector solar es más efectiva que la crioterapia con nitrógeno líquido más protector solar en el tratamiento del léntigo solar a 3 meses de tratamiento.

V. OBJETIVOS

1. Demostrar que la tretinoína tópica al 0.05% más protector solar es más eficaz que la crioterapia con nitrógeno líquido más protector solar a los 3 meses de tratamiento.
2. Observar la seguridad de ambos esquemas terapéuticos.
3. Observar los cambios histológicos en algunos casos antes y después del tratamiento.

VI. MATERIAL Y METODOS

a. POBLACION Y MUESTRA

En el periodo comprendido entre el 1o de abril al 30 de diciembre de 1993, se incluyeron pacientes de ambos sexos que acudieron al Servicio de Dermatología del Hospital General S.S., a los cuales se les efectuó el diagnóstico clínico de léntigo solar, que no hubieran recibido tratamiento previo, y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Tamaño de la muestra: Considerando que el reporte de Rafal y cols. (2) menciona que la mejoría encontrada con tretinoína tópica al 0.05% fué de 88% y se estimó que el grupo con crioterapia presentaría un 40% de mejoría; para un nivel de significancia de 0.05% (alfa de dos colas) y un poder de 0.8 (1-Beta), el tamaño de la muestra necesaria es de 50; 25 pacientes por grupo.

b. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Pacientes con lesiones clínicas características de léntigo solar en dorso de manos.
2. Ambos sexos.
3. Que desearan participar voluntariamente en el estudio.
4. Que vivieran en el D.F. y áreas conurbadas y que se pudieran trasladar a sus consultas de control.
5. Pacientes que no recibieron tratamiento específico previamente.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Pacientes con otras dermatosis concomitantes en relación a fotodaño como son queratosis actínicas, carcinoma basocelular y/o epidermoide.
2. Pacientes que hubieran recibido 6 meses previos al estudio otro tipo de tratamientos como retinoides tópicos o sistémicos ó 2 semanas previas con cualquier terapia tópica.
3. Pacientes del sexo femenino embarazadas o lactando.
4. Pacientes que estuvieran recibiendo psoralenos tópicos o sistémicos.
5. Pacientes que presentaran otras dermatosis inflamatorias en las manos.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Embarazo durante el estudio
2. Que recibieran tratamiento no autorizado durante el estudio.

c. DEFINICION DE LAS VARIABLES**1.VARIABLES DEMOGRAFICAS**

- a) Edad
- b) Sexo
- c) Ocupación
- d) Tipo de piel (clasificación de Fitzpatrick)

2. CLINICAS DE EFICACIA:

- a) Proporción de pacientes curados: curación y no curación.
- b) Intensidad del pigmento: Valoración objetiva (investigador) Escala de 0 a 4 (0: sin cambios; 1: menos del 25%; 2: 25-50%; 3: 50-75%; 4: 75-100%).

Valoración subjetiva (paciente).

Escala: mejoría pobre, regular, buena y muy buena.

- c) Extensión de las lesiones: Mejoría pobre, regular, buena y muy buena (subjetiva).

3. HISTOLOGICAS

- a) Perfil epidérmico (hiperqueratosis, papilomatosis, acantosis, compactación del estrato córneo, estado de la capa granular, grosor epidérmico, pigmentación de la basal)
- b) Cantidad de pigmento
- c) Características y de los melanocitos
- d) Grado de elastosis
- e) Edema
- f) Incontinencia pigmentaria
- g) Características del infiltrado inflamatorio

Todas las variables anteriores se calificaron por una escala de:

0 = normal o ausente

1 = leve

2 = moderado

3 = intenso

4. EFECTOS ADVERSOS

- a) Prurito
- b) Ardor
- c) Descamación
- d) Eritema
- e) Edema
- f) Vesiculación
- g) Hiperpigmentación perilesional

d. METODOS

Después de haber sido aceptado el Protocolo de Investigación, y haber cumplido los pacientes con los criterios de inclusión y exclusión, previa firma de una carta de consentimiento informado, se asignaron dichos pacientes de manera aleatoria a cada grupo de estudio.

Se tomaron fotografías clínicas con una cámara Cannon ES 100 con película fotográfica Kodak de 35mm (ASA 100) en color antes de iniciar el tratamiento, en el curso del mismo cada 2 semanas y al término del estudio (3 meses). Las fotografías se tomaron del dorso de las manos de los pacientes, una panorámica y otra de acercamiento.

Se instruyó al paciente sobre la aplicación de tretinoína tópica al 0.05%, la cual se indicó 2 veces al día, una por la mañana y una por la noche, si el paciente entró al grupo de tretinoína; o, en su caso, se le citó a sesiones de crioterapia cada 15 días hasta completar un total de 6

sesiones, las cuales se realizaron con nitrógeno líquido por la técnica de spray con un aplicador calibre C, tratando 5 lesiones por sesión, aplicando el spray durante 5 segundos en cada una de las lesiones.

A los pacientes se les indicó el uso de jabón suave durante el estudio, así como la aplicación matutina de filtro solar con factor de protección número 20. Quedó contraindicado el uso de cosméticos, esteroides tópicos u otros medicamentos durante el tiempo que duró el estudio. Se permitió el uso de crema emoliente.

Se tomaron biopsias de las lesiones más representativas de léntigo solar, incluyendo pacientes de los 2 grupos de estudio, antes y después del tratamiento, utilizando un sacabocado de 4mm de diámetro.

El material obtenido en las biopsias se procesó con las técnicas habituales. Las tinciones que se utilizaron para microscopía de luz fueron hematoxilina-eosina (H-E), tinciones para melanina (Fontana Masson), tinción para fibras elásticas; y para inmunohistoquímica Protefna S-100 usando como testigo un melanoma y Citoqueratina CK2 en la que se usó un adenocarcinoma como testigo.

La interpretación del material histológico se efectuó por un solo observador, ciego al tratamiento empleado.

Se citó a los pacientes cada 15 días para valoración del tratamiento y de los efectos colaterales.

Se valoraron todas las variables clínicas e histológicas.

Al término de los 3 meses de estudio, se les indicó suspender el tratamiento.

VII. RESULTADOS

Los 50 pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron de manera aleatoria, 25 se asignaron al grupo de tretinoína tópica al 0.05% y 25 al grupo de crioterapia con nitrógeno líquido.

Del total de pacientes solo 16 de 25 (64%) del grupo de tretinoína tópica fueron evaluables al término del estudio (3 meses). De éstos, 8 terminaron el estudio (32%) y 8 tuvieron pérdida de seguimiento (32%). Del grupo de crioterapia 17 pacientes fueron evaluables (68%) al fin de los 3 meses, de los cuales sólo 12 terminaron (48%), 4 tuvieron pérdida de seguimiento (16%) y 1 suspendió por efectos adversos (4%). Los pacientes que no acudieron a sus controles y abandonaron el estudio fué por decisión propia desconociéndose las causas de dicho abandono.

a) EDAD, SEXO Y OCUPACION (Tabla 1)

Del grupo tratado con tretinoína tópica, el rango de edad fué de 38 a 68 años con un promedio de 53.84.

Del grupo tratado con crioterapia, el rango de edad fué de 39 a 82 años, con un promedio de 57.52.

Se incluyeron un paciente del sexo masculino en el grupo de tretinoína tópica(4%) y 3 en el grupo de crioterapia (12%)

La ocupación se determinó para poder valorar aunque sea de manera indirecta, el grado de exposición solar.

Del grupo de tretinoína tópica 8 pacientes (100%) desarrollaban labores del hogar.

Del grupo de crioterapia 10 pacientes (40%) efectuaban labores del hogar, uno (4%) era pensionado y 1 (4%) era empleada doméstica.

b) TIPO DE PIEL (Tabla 2)

De acuerdo a la clasificación de Fitzpatrick, en el grupo tratado con tretinoína tópica un paciente (12.5%) correspondió al Tipo II y 7 pacientes (87.5%) al tipo III.

Del grupo tratado con crioterapia un paciente correspondió al tipo II (8.3%) y 11 pacientes correspondieron al grupo III (91.6%).

c) EFICACIA (Tablas 3 y 4)

La eficacia se valoró de acuerdo a la proporción de pacientes curados. No hubo curación ni del grupo tratado con tretinoína tópica ni de crioterapia. En todos los casos se observó mejoría.

La intensidad del pigmento se valoró de acuerdo a dos parámetros, la valoración objetiva realizada por el investigador y la subjetiva por el propio paciente. En la primera se dió una escala de 0 a 4 en donde 0: sin cambios, tanto para el grupo de tretinoína como para el de crioterapia no hubo pacientes que no mostraran algún cambio; 1: disminución del pigmento en 25%, en ambos grupos no hubo ningún paciente que entrara en esta escala; 2: disminución del pigmento de un 25-50%, para el grupo de tretinoína hubo 1 paciente (12.5%) y del grupo de crioterapia hubo 3 pacientes (25%); 3:disminución del pigmento de 50-70%, para el grupo de tretinoína fueron 3 pacientes (37.5%) y para el grupo de crioterapia 8 pacientes (66.6%); 4: disminución del pigmento de 75-100%, para el grupo de tretinoína fueron 4 pacientes (50%) y para el de crioterapia 1 paciente (8.3%).

Por lo anterior podemos inferir que el grupo tratado con tretinoína tópica alcanzó una eficacia de >75% en cuanto a la disminución en la intensidad del pigmento se refiere, siendo menor para crioterapia con solo una eficacia de 50-70% de mejoría.

En la valoración subjetiva realizada por el paciente se obtuvieron los mismos resultados.

La extensión de las lesiones se valoraron de manera subjetiva por el investigador y por el paciente y ambos resultados concordaron.

Para ambos grupos de estudio no hubo ningún paciente que presentara ninguna mejoría. Mejoría pobre la presentó un paciente (8.3%) del grupo de crioterapia y ninguno del grupo de tretinoína.

Mejoría regular la presentaron un paciente para cada grupo de estudio siendo el 12.5% y para el grupo de crioterapia 8.3%. Mejoría buena la presentaron 3 pacientes (37.3%) para el grupo de tretinoína y 7 pacientes (58.3%) para el grupo de crioterapia. Muy buena mejoría la presentaron 4 pacientes (50%) del grupo de tretinoína y 3 (25%) del grupo de crioterapia.

Por lo que podemos deducir que la disminución en la extensión de las lesiones se obtiene en mayor grado con el tratamiento de tretinoína tópica.

La mejoría más significativa se obtuvo en el grupo de tretinoína tópica a la 8a semana del tratamiento, misma que se mantuvo hasta el término del estudio; en tanto que para el grupo de crioterapia se obtuvo hasta el final del tratamiento (12a semana), una vez que se habían tratado todas las manchas de léntigo.

Las manchas de léntigo se van aclarando aunque sin llegar a desaparecer totalmente en el grupo tratado con tretinoína, además, el aspecto general de la piel mejora notablemente ya que los pacientes referían tener la sensación de tersura y disminución de las arrugas dando a la piel un aspecto más lozano. Dichos cambios no se observaron en el grupo tratado con crioterapia:

Para el grupo tratado con crioterapia, las manchas de léntigo también se atenuaron hasta casi desaparecer en la mayoría de los casos, sobre todo en el centro de la lesión, desafortunadamente un dato que se presentó casi de manera constante y que se mencionará en el apartado de efectos colaterales, la hiperpigmentación perilesional, ocasionaba que la mancha resaltara más en algunos casos.

d) EFECTOS SECUNDARIOS (Tablas 5 y 6)

En las hojas de evaluación periódica, se registraba la presencia de efectos indeseables que aparecieron durante el transcurso del estudio.

Del grupo de tretinoína tópica 7 pacientes presentaron prurito y ardor (28%), 9 pacientes (36%) presentaron descamación y 12 pacientes (48%) eritema a la 2a. semana de tratamiento. Los mayores efectos colaterales, en este grupo, se presentaron a la 6a semana, teniendo prurito 5 pacientes (20%), ardor 3 pacientes (12%), descamación 7 pacientes (28%), eritema 6 pacientes (24%) y vesiculación un paciente (4%). Estos efectos fueron reduciendo paulatinamente con el transcurso de las semanas, sin llegar a desaparecer totalmente, siendo así que, a la 12a semana 4 pacientes (16%) presentaron descamación y eritema, y 2 pacientes presentaron vesiculación (8%).

Del grupo de crioterapia, los efectos colaterales se presentaron más en la valoración clínica a las 2 semanas y se fueron reduciendo con el transcurso de las sesiones de crioterapia, pero sin llegar a desaparecer, así tenemos que, a la 2a semana 11 pacientes (44%) presentaron prurito, 10 pacientes (40%) ardor, 7 pacientes (28%) descamación, 16 pacientes (64%) eritema e hiperpigmentación perilesional, 5 pacientes (20%) edema y 8 (32%) vesiculación. Una paciente

tuvo que suspender el estudio por haber presentado angioedema a la primera sesión de crioterapia.

Las constantes que prácticamente no variaron durante el estudio fueron el eritema, la vesiculación y la pigmentación perilesional; ésta última se observó más en los pacientes con tipo de piel III.

e) HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS (Tabla 7).

Se tomaron 23 biopsias previas al tratamiento, de las lesiones más representativas de léntigo solar de ambos grupos de estudio.

Biopsias pre-tratamiento:

En la tabla 7 se pueden ver los cambios que en general se presentan en el léntigo solar y en el fotoenvejecimiento.

Con una n de 23 se encontraron los siguientes resultados: hiperqueratosis leve la presentaron 4 pacientes (17%), moderada 7 pacientes (30%) e intensa 12 pacientes (52%); papilomatosis leve 3 pacientes (13%), moderada 14 (61%) e intensa 5 (22%); compactación del estrato córneo leve 8 casos (35%), moderado 8 (35%) e intenso 7 (30%). En algunos casos se observó atipia de queratinocitos. Hay áreas alternas de atrofia e hipertrofia de la epidermis, la capa de células granulares se encontró disminuída de manera leve en 14 pacientes (61%), moderada en 5 (22%) e intensa en ninguno (0%).

Hubo aumento del grosor epidérmico leve en 10 pacientes (43%), moderado en 7 (30%) e intenso en 4 (17%).

Se presentó pigmentación no uniforme de la capa de células basales, los melanocitos se

observaron en acúmulos irregulares. La pigmentación de las células basales se presentó de forma leve en 3 casos (13%), moderada en 16 (70%) e intensa en 4 (17%). En todos los casos se observaron células dendríticas dérmicas y epidérmicas con la técnica de PS-100 que bien pudieran tratarse de melanocitos o de células de Langerhans.

La incontinencia pigmentaria leve se presentó en 8 casos (35%), moderada en 6 (26%) e intensa en 2 (9%).

El infiltrado inflamatorio fue de tipo mononuclear perivasculár. Los vasos sanguíneos en algunos casos se observaron dilatados y con escasa extravasación de hematíes. Se presentó infiltrado inflamatorio leve en 13 casos (57%), moderado en 7 (30%) e intenso en 3 (13%).

Las fibras elásticas se mostraron amorfas, fragmentadas de manera focal. Se presentó elastosis leve en 15 pacientes (65%), moderada en 3 (13%) e intensa en 2 (9%).

Hubo edema dérmico leve en 14 casos (61%), moderado en 3 (13%) e intenso en 2 (9%).

Biopsias post-tratamiento:

Posterior al tratamiento se tomaron un total de 12 biopsias, 6 para cada grupo de estudio.

Se estimó la reducción que hubo de los parámetros medidos encontrándose que en el grupo tratado con tretinoína tópica la hiperqueratosis disminuyó más que en el grupo tratado con crioterapia. La papilomatosis disminuyó de manera leve en ambos grupos.

La acantosis disminuyó importantemente en el grupo de tretinoína en relación al grupo de crioterapia.

La compactación del estrato córneo aumentó de manera significativa en ambos grupos de estudio. Esta compactación tuvo otro cambio importante ya que adquirió una disposición en cesta. En todos los casos de ambos grupos hubo aparición de algún grado de queratinocitos

nucleados y algunas mitosis normales. En algunos casos hubo depósito de material mucoso en epidermis.

En ambos grupos la capa granulosa se normalizó. El grosor epidérmico aumentó en ambos grupos, siendo mayor en el de tretinoína tópica.

El infiltrado inflamatorio disminuyó en algunos casos de manera leve; disminuyendo más en el grupo de tretinoína. Los vasos sanguíneos se dilataron de manera leve en algunos casos de ambos grupos sin mostrar diferencias significativas.

La pigmentación de la capa de células basales al igual que la incontinencia pigmentaria disminuyeron de manera intensa en ambos grupos siendo un poco mayor para el grupo de tretinoína.

En este rubro, la técnica de inmunohistoquímica PS-100 mostró pocos cambios en relación a las células dendríticas dérmicas y epidérmicas.

La elastosis disminuyó de manera moderada en ambos grupos de estudio siendo mayor para el grupo de tretinoína.

Con todo lo anterior se puede deducir que con ambos esquemas terapéuticos se obtiene mejoría histológica del léntigo solar y del fotoenvejecimiento, siendo más efectivo al parecer el tratamiento con tretinoína tópica.

VIII. CONCLUSIONES

- 1.- La tretinoína en crema al 0.05% en aplicación dos veces al día más empleo de filtro solar durante 12 semanas es más efectiva que la crioterapia con nitrógeno líquido en sesiones quincenales más empleo de filtro solar durante 12 semanas en el tratamiento del léntigo solar con fotoenvejecimiento. Se observó una mejoría de > de 75% en la disminución de la intensidad del pigmento con la tretinoína en comparación con una mejoría de 50-70% con crioterapia.
- 2.- En cuanto a la extensión de las lesiones, tuvieron una mejoría buena un 37.5% para el grupo de tretinoína y 58.3% para el grupo de crioterapia. En este rubro fue mejor la crioterapia.
- 3.- Con ninguno de los 2 métodos se observó curación, aunque sí mejoría; las manchas de léntigo tienen un aclaramiento clínicamente evidente a partir de la 4a semana de tratamiento con tretinoína tópica al 0.05%. Con la crioterapia se observan cambios ya desde las 2 semanas.
- 4.- Con el tratamiento con tretinoína el aspecto general de la piel mejora al fin del estudio, lo cual no sucede con la crioterapia.
- 5.- La seguridad con ambos esquemas terapéuticos es buena.
- 6.- La mejoría histológica tanto del léntigo solar como del fotoenvejecimiento se presentó en ambos grupos de estudio, aunque fue discretamente mayor para el grupo de tretinoína tópica.

- 7.- Los efectos colaterales son similares en ambos grupos de estudio, pero no son motivo, en la mayoría de los casos de suspensión del mismo.
- 8.- Es necesario un grupo mayor de pacientes para hacer un análisis estadístico que valide estos resultados. Es deseable que se desarrollen métodos más objetivos para la evaluación de la respuesta terapéutica ya que de momento solo se cuentan con métodos subjetivos.

IX. RESUMEN

Estudio comparativo entre tretinoína en crema al 0.05% tópica y crioterapia con nitrógeno líquido para el tratamiento del léntigo solar asociado a fotoenvejecimiento.

No hay en la literatura nacional e internacional estudios controlados que comparen la eficacia y seguridad de diferentes opciones terapéuticas, por lo que realizamos un estudio clínicopatológico comparativo entre tretinoína en crema al 0.05% tópica y crioterapia con nitrógeno líquido en 20 pacientes con léntigo solar asociado a fotoenvejecimiento en un periodo de 3 meses.

El léntigo solar es una enfermedad caracterizada por manchas lenticulares hiperpigmentadas que se presentan en áreas de exposición solar (cara, superficies posteriores de manos, antebrazos, etc.) en personas de ambos sexos mayores de 50 años de piel blanca principalmente, y son motivo de consulta dermatológica frecuente.

En el periodo del 1o de abril al 30 de diciembre de 1993 se incluyeron pacientes de ambos sexos que acudieron al servicio de Dermatología del Hospital General S.S. a los que se les efectuó el diagnóstico clínico de léntigo solar que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Las variables clínicas de eficacia que se valoraron fueron la proporción de pacientes curados y no curados, la intensidad del pigmento y la extensión de las lesiones; y las histológicas fueron perfil epidérmico, cantidad de pigmento, características de los melanocitos, grado de elastosis, edema, incontinencia pigmentaria y características del infiltrado inflamatorio. Se calificaron también los efectos adversos. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria a ambos

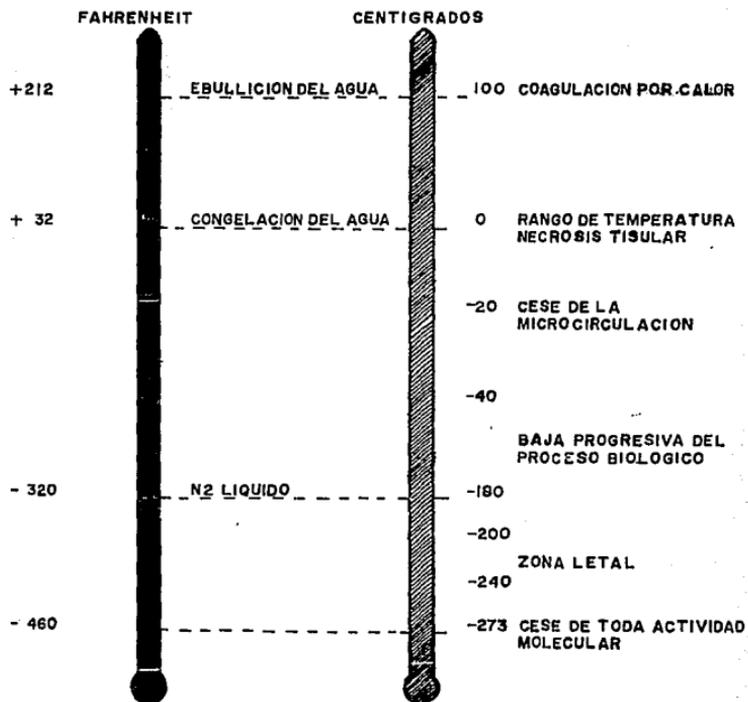
grupos de estudio. Se tomaron fotografías clínicas de control antes, durante y después del tratamiento.

Se indicó el uso de tretinoína al 0.05% en crema 2 veces al día si el paciente entró a este grupo, si entró al de crioterapia se citó para sesiones semanales en el hospital. Se tomaron biopsias de algunos casos de ambos grupos antes y después del tratamiento. Se hicieron tinciones para H-E, Fontana Masson, fibras elásticas; y para inmunohistoquímica Proteína S-100 y Citoqueratina CK2.

La tretinoína fue más efectiva que la crioterapia, ya que la primera tuvo una eficacia de más de 75% y la segunda de 50 a 70%. Los cambios histológicos se presentaron en ambos grupos de estudio observándose disminución del pigmento, compactación del estrato córneo, engrosamiento epidérmico, entre otros, predominando discretamente en el grupo de tretinoína. Los efectos colaterales fueron similares en ambos grupos, los principales para tretinoína fueron eritema, descamación, ardor y prurito y para crioterapia fueron hiperpigmentación perilesional y eritema.

Se requiere un grupo mayor de pacientes para poder realizar un análisis estadístico que valide de manera más exacta los resultados de este estudio.

ESQUEMA N°1
GRADIENTES DE CONGELACION



ESQUEMA No.2
AVANCE DE CONGELACION

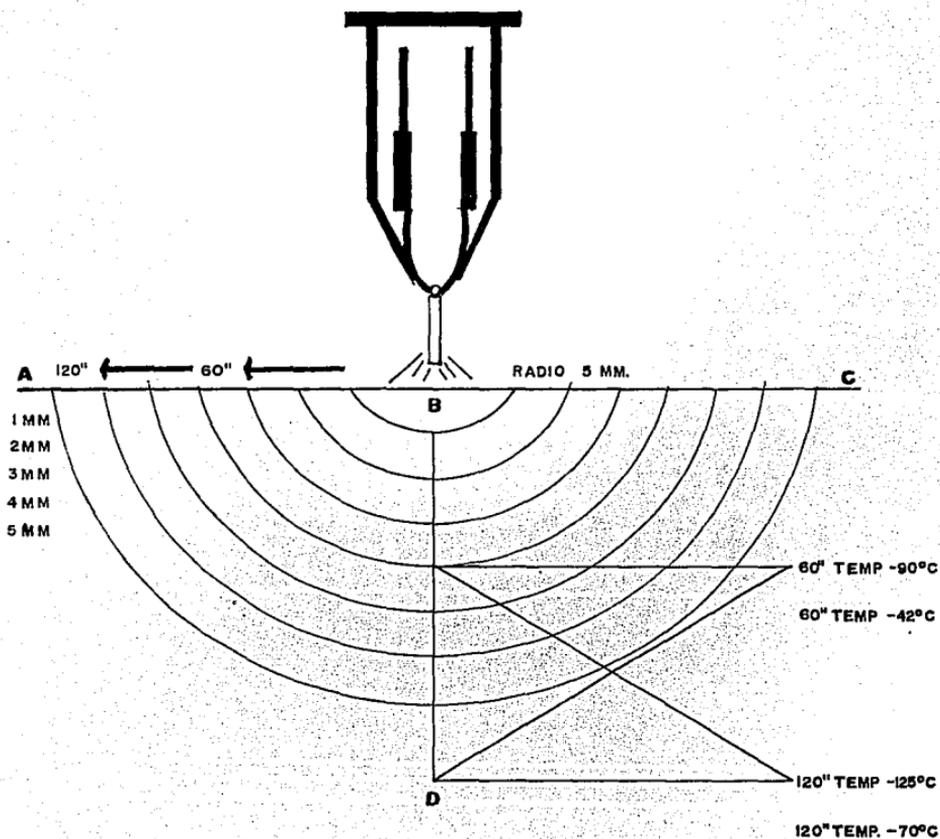


TABLA 1.
VARIABLES DEMOGRAFICAS

ACIDO RETINOICO	RANGO	PROMEDIO	CRIOTERAPIA	RANGO	PROMEDIO	
EDAD	38-68 AÑOS	53.84		39-62 AÑOS	57.52	
SEXO	FEMENINO	MASCULINO		FEMENINO	MASCULINO	
	24 98%	1 4%		22 88%	3 12%	
OCUPACION	HOGAR	PENSIONADO		HOGAR	PENSIONADO	EMPLEADA DOMESTICA
	24 98%	1 4%		20 80%	3 12%	2 8%

TABLA 2.
TIPO DE PIEL

ACIDO RETINICO N = 8			CRIOTERAPIA N = 12		
TIPO DE PIEL	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE %	TIPO DE PIEL	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE %
I	0	0	I	0	0
II	1	12.5	II	1	8.3
III	7	87.5	III	11	91.6
IV	0	0	IV	0	0

TABLA 3
INTENSIDAD DEL PIGMENTO
(VALORACION OBJETIVA: INVESTIGADOR)
(VALORACION SUBJETIVA: PACIENTE)

TRETINOINA TOPICA n=8			CRIOTERAPIA n=12		
ESCALA	NUMERO	%	ESCALA	NUMERO	%
0	0	0	0	0	0
1	0	0	1	0	0
2	1	12.5	2	3	25
3	3	37.5	3	8	66.6
4	4	50.0	4	1	8.3
TOTAL	8	100	TOTAL	12	100

TABLA 4
EXTENSION DE LAS LESIONES (VALORACION SUBJETIVA)

ACIDO RETINOICO n=8			CRIOTERAPIA n=12		
N	0	0	N	0	0
P	0	0	P	1	8.3
R	1	12.5	R	1	8.3
B	3	37.5	B	7	58.3
MB	4	50	MB	3	25
TOTAL	8	100	TOTAL	12	100

CLAVES DE ESCALA:

N: Ninguna mejoría

P: Mejoría pobre

R: Mejoría regular

B: Mejoría buena

MB: Muy buena mejoría

TABLA 5

EFFECTOS COLATERALES DE LA TRETINOINA TOPICA

EFECTO COLATERAL	2a		4a		6a		8a		10a		12a	
	NUMERO	%										
PRURITO	7	28	4	16	5	20	3	12	2	8	4	16
ARDOR	7	28	2	8	3	12	2	8	1	4	1	4
DESCAMACION	9	36	6	24	7	28	6	24	5	20	4	16
ERITEMA	12	48	6	24	6	24	6	24	4	16	4	16
EDEMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0
VESICULACION	0	0	0	0	1	4	3	12	1	4	2	8

TABLA 6

EFFECTOS COLATERALES DE LA CRIOTERAPIA

SEMANAS

EFECTO COLATERAL	2a		4a		6a		8a		10a		12a	
	NUMERO	%										
PRURITO	11	44	11	44	9	36	9	36	8	32	7	28
ARDOR	10	40	8	32	7	28	8	32	4	16	4	16
DESCAMACION	7	28	6	24	8	32	8	32	4	16	5	20
ERITEMA	16	64	13	52	10	40	12	48	8	32	4	16
EDEMA	5	20	4	16	2	8	4	16	3	12	3	12
VESICULACION	8	32	8	32	7	28	9	36	8	32	8	32
HIPERPIGMENTACION PERILESIONAL	16	64	8	32	7	28	9	36	9	36	9	36

TABLA 7
 CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DEL LENTIGO SOLAR
 Y DEL FOTOENVEJECIMIENTO

CARACTERISTICAS	LEVE		MODERADA		INTENSA	
HIPERQUERATOSIS	4	17%	7	30%	12	52%
PAPILOMATOSIS	3	13%	14	61%	5	22%
ACANTOSIS	6	26%	8	35%	1	4%
COMPACTACION DEL ESTRATO CORNEO	8	35%	8	35%	7	30%
ADELGAZAMIENTO DE LA CAPA GRANULAR	14	61%	5	22%	0	0
AUMENTO DEL GROSOR EPIDERMICO	10	43%	7	30%	4	17%
INFILTRADO INFLAMATORIO	13	57%	7	30%	3	13%
PIGMENTACION DE LA BASAL	3	13%	16	70%	4	17%
ELASTOSIS	15	65%	3	13%	4	17%
EDEMA	14	61%	3	13%	2	9%
INCONTINENCIA PIGMENTARIA	8	35%	6	26%	2	9%

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Fitzpatrick, T.B.; et al. *Dermatología en Medicina General*. En: "Tratamiento preventivo de la quemadura solar, la dermatoheliosis y el cáncer cutáneo con agentes protectores del sol". 3a. ed. Edit. Panamericana. 130:pp.1674. 1988.
2. Rafal, E.; et al. "Topical tretinoin (retinoic acid) treatment for liver spots associated with photodamaged". *New Eng Med.* 326(6):368-374. 1992.
3. Gilchrest, B.; et al. "Skin aging and photoaging: An overview". *J. Am. Acad. Dermatol.* 21:610-3. 1989.
4. Weiss, J.; et al. "Topical tretinoin improves photoaged skin. A double blind vehicle-controlled study". *JAMA.* Jan. 22-29 (259)(4): 527-532. 1988.
5. Weiss, J.; "Topical tretinoin in the treatment of aging skin". *J. Am. Acad. Dermatol.* 19:169-75. 1988.
6. Montagna, W; et al. "Histology of sun-damaged human skin", *J. Am. Acad. Dermatol.* 21:907-18. 1989.

7. Kligman, A.; Dogadkina, D.; Lavker, R. "Effects of topical tretinoin on non-sun exposed protected skin of the elderly". *J. Am. Acad. Dermatol.* 29:25-33. 1993.
8. Lever, L.; Kumar, P.; Marks, R. "Topical retinoic acid for treatment of solar damage". *Br. J. Dermatol.* 122: 91-98. 1990.
9. Olsen, E.; et al. "Tretinoin emollient cream: A new therapy for photomaged skin". *J. Am. Acad. Dermatol.* 26: 215-24. 1992.
10. Grove, G.; et al. "Skin replica analysis of photodamaged skin after therapy with tretinoin emollient cream". *J. Am. Acad. Dermatol.* 25: 231-7. 1991.
11. Warren, R.; et al. "Age, sunlight, and facial skin: A histologic and cuantitative study". *J. Am. Acad. Dermatol.* 25: 751-60. 1991.
12. Van Scott, E.; Ruey, J. "Acidos alfa hidroxí: Procedimientos para uso en la práctica clínica. *Cutis.* Marzo 13-15. 1989.
13. Van Scott, E.J.: "Dry skin et cetera, comeocyte detachment, desquamation, and Neostriata". *Int. J. Dermatol.* 26: 90. 1987.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

14. Bologna, J. "Reticulated black solar lentigo ("ink spot lentigo)". Arch. Dermatol. 128: 934-90. 1992.
15. Zacarian, S. "Cryosurgery of tumors of the skin and oral cavity". Charles C. Thomas Publisher. Illinois, U.S.A En: Cryogenics and the development of the cryolesion. pp. 5-15. 1973.
16. Zacarian, S. "Cryosurgical advances in Dermatology and tumors of the head and neck". Charles C. Thomas Publisher. Illinois, U.S.A. En: Benign and premalignant cutaneous lesions. pp. 64. 1977.
17. Olson, J.A. "Vitamin A", in Machlin L.J. (ed): Handbook of vitamins: Nutritional, Biochemical, and Clinical aspects. New York, Marcel Dekker. pp. 1-42. 1984.
18. Wolbach, S.B.; Howe, P.R. "Epithelial repair in recovery from vitamin A deficiency". J. Exp. Med. 47: 511-26. 1933.
19. Arens, J.F.; Van Dorp, D.A. "Activity of 'vitamin A-acid' in the rat". Nature. 158: 622-23. 1946.
20. Fell, H.B.; Mellanby, E. "Metaplasia produced in cultures of chick ectoderm by high vitamin A". J. Physiol. 119: 470-88. 1953.

21. Frost, P.; Weinstein, G.D. "Topical administration of vitamin A acid for ichthyosiform dermatoses and psoriasis". *JAMA*. 207: 1863-68. 1969.
22. Sabella, J.D.; Bern, H.A.; Kahn, R.H. "Effect of locally applied vitamin A and estrogen on rat epidermis". *Proc. Soc. Exp. Biol.* 76: 499-503. 1951.
23. Straumfjord, J.V. "Vitamin A: Its effects on acne". *Northwest Med.* 2: 219-225. 1943.
24. Kligman, A.M.; Fulton, J.E.; Plewig, G. "Topical vitamin A acid in acne vulgaris". *Arch. Dermatol.* 99: 469-476. 1969.
25. Stüttgen, G. "Zur Lokalbenhandlung von keratosen mit vitamin-A-saure". *Dermatologica*. 124: 65-80. 1962.
26. Hunter, R.; Pinkus, H. "The effect of oral vitamin A on the number of keratin cells of human epidermis". *J. Invest. Derm.* 37: 459-460. 1961.
27. Mandy, S.; Vicik, G.; Thorne, E. "0.01% tretinoin gel: A safe and effective topical treatment of inflammatory acne". *Advances in Therapy*. 6: 405-9. 1984.
28. Ziboh, V.A. "Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis in guinea pig skin by retinoic acid". *Acta. Derm. Venereol.* 55 (suppl 74): 56-70. 1975.

29. Karasek, M.; Charlton, M.E. "Retinoic acid and the growth and keratinization of adult human skin epithelial cell cultures". *J. Invest. Dermatol.* 50: 263-4. 1968.
30. Ganguly, J. "Absorption of vitamin A". *Am. J. Clin. Res.* 22: 923-33. 1969.
31. Moore, T. "Skin lesions in primary or secondary deficiency in Vitamin A". New York, Elsevier Science Publishing Company, pp. 405-12. 1957.
32. Stüttgen, G. "The therapeutic use of vitamin A acid". *Acta. Derm. Venereol.* 55 (supl 74): 11-185. 1975.
33. Dowling, J.E. "The biologic activities of vitamin A acid". *Am. J. Clin. Nutr.* 9: 23-6. 1961.
34. Thompson, J.N.; Howell, J.M.; Pitt, G.A.J. "Nutritional factors affecting fertility: Vitamin A", in Austin CR, Perry Js (eds): *A symposium on agents affecting fertility.* London, J&A Churchill Ltd, pp. 34-6. 1965.
35. Thompson, J.N.; Pitt, G.A.J. "The effects of large doses of vitamin A acid on the bones of young rats, letter to editor". *Biochem. J.* 79:33. 1961.

36. Howell, J.M.; Thompson, J.N. Pitt, G.A. "Histology of the lesions produced in the reproductive tract of animals fed a diet deficient in vitamin A alcohol but containing vitamin A acid: I. The male rat". *J. Reprod. Fertil.* 5: 159-167. 1963.
37. Howell, J.M., Thompson, J.N., Pitt, G.A. "Histology of the lesions produced in the reproductive tract of animals fed a diet deficient in vitamin A alcohol but containing vitamin A acid: I. The male rat". *J. Reprod. Fertil.* 7: 251-258. 1964.
38. Dowling, J.E. "Night blindness". *Sci. Am.* 215: 78-84. 1966.
39. Howell, J.M.; Thompson, J.N.; Pitt, G.A. "Reproduction and vision in rats maintained on a retinol-free diet containing 3-dehydroretinol (Vitamin A)". *Br. J. Nutr.* 21: 373-76. 1967.
40. Dowling, J.E.; Wald, G. "The biologic function of vitamin A acid". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 46: 587-608. 1960.
41. Sharman, I.M. "The biological activity and metabolism of vitamin A acid, abstract". *Br. J. Nutr.* 3: viii. 1949.
42. Ganguly, J. "Metabolism of vitamin A". *J. Sci. Indian. Res.* 26: 110-130. 1967.

43. Zachman, R.D.; Olson, J.A. "Formation and enterohepatic circulation of water-soluble metabolites of retinol (vitamin A) in the rat". *Nature*. 201: 1222-23. 1964.
44. Chytil, F. "Retinoic acid: Biochemistry, pharmacology, toxicology and therapeutic use". *Pharmacol. Rev.* 36: 93S-100S, 1984.
45. Plewig, G.; Wolff, H.H., Braun-Falco, O. "Lokalbehandlung normale und pathologischer menschlicher Haut mit Vitamin-A-S 1/2ure: Klinische, histologische und electronenmikroskopische Untersuchungen". *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 239: 390-413. 1971.
46. Kligman, A; et al. "Guidelines for the use of topical tretinoin (Retin-A) for photoaged skin". *J. Am. Acad. Dermatol.* 21: 650-4. 1989.
47. Goldfarb, M; et al. "Topical tretinoin therapy: Its use in photoaged skin". *J. Am. Acad. Dermatol.* 21: 645-50. 1989.
48. Orlow, S.J.; Chakraborty, A.K.; Pawelek, J.M. "Retinoic acid is a potent inhibitor of inducible pigmentation in murine and hamster melanoma cells lines". *J. Invest. Dermatol.* 94: 461-4. 1990.

49. Brawan, J.; González-Serva, A; Nehal, K. "Effects of tretinoin on photodamaged skin: a histologic study". Arch. Dermatol. 127: 666-72. 1991.
50. Kligman, L.H.; Akin, F.J., Kligman, A.M. "Sunscreens promote repair of ultravioleta radiation induced dermal damage". J. Invest. Dermatol. 81: 98-102. 1983.
51. Berned, F., et. al. "Sequence of morphological events during topical application of retinoic acid on the rhino mouse skin". Br. J. Dermatol. 125: 419-425. 1991.
52. Ellis, Ch.; et al. "Sustained improvement with prolonged topical tretinoin (retinoic acid) for photoaging skin". J. Am. Acad. Dermatol. 23: 629-37. 1990.
53. Marks, R.; Hill, S.; Barton, S. "The effects of an abrasive agent on normal skin and on photoaged skin in comparison with topical tretinoin". Br. J. Dermatol. 123: 457-466. 1990.
54. Leyden, J.; et al. "Treatment of photodamaged facial skin with topical tretinoin". J. Am. Acad. Dermatol. 21: 608-44. 1989.
55. Bernardesca, E.; et al. "In vivo tretinoin-induced changes in skin mechanical properties". Br. J. Dermatol. 525-29. 1990.

56. Kilgman, A.; et al. "Topical tretinoin for photoaged skin". *J. Am. Acad. Dermatol.* 15: 836-59. 1986.
57. Thiers, B.H.; Maize, J.C.; Spicer, S.S.; et al. "The effect of aging and chronic sun exposure on human Langerhans cell population". *J. Invest. Dermatol.* 79: 85-8. 1982.
58. Gilchrist, B.A.; Murphy, G.; Soter, N.A. "Effect of chronologic aging and ultraviolet irradiation on Langerhans cells in human epidermis". *J. Invest. Dermatol.* 79: 85-8. 1982.
59. Hojyo-Tomoka. M.T. "Filtros solares". *Rev. Mex. Dermatol.* XXXVII. Supl. 2. Jul. Agos. 344. 1993.
60. Taylor, C.R., et al. "Photoaging/Photodamage and photoprotection". *J. Am. Acad. Dermatol.* 22: 1-15. 1990.