

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**

“EVALUACIÓN DE LA TOLERABILIDAD Y EFICACIA DE LA ACCIÓN CORRECTORA QUE TIENE UNA ASOCIACIÓN DE RETINALDEHÍDO (RAL) AL 0,05% Y DE FRAGMENTOS DE ÁCIDO HIALURÓNICO (HAF) AL 0,5% Y/O 1% SOBRE LOS ESTIGMAS CLÍNICOS DEL ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO”

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA
P R E S E N T A :
DRA. MARÍA FERNANDA HURTADO DIEZ**

ASESOR DE TESIS:
DRA. GLADYS LEÓN DORANTES

JEFE DE SERVICIO:
DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA

MÉXICO, D. F. AGOSTO DE 2007





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTOR DE TESIS

DRA. MARIA FERNANDA HURTADO DIEZ
RESIDENTE DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D

ASESOR DE TESIS



DRA. GLADYS LEÓN DORANTES
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

JEFE DE SERVICIO



DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
POSGRADO EN DERMATOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A ti Dios creador de la belleza, la paz y el amor, gracias eternamente.

Juan una vez más mil gracias, tu tiempo, dedicación y paciencia son invaluable. Admiro tanto tu capacidad de lucha, eres un ejemplo de vida. Nada sería igual sin tu compañía, tu apoyo incondicional e inmenso cariño, gracias por que a pesar de todo insistes en estar a mi lado. En verdad gracias por compartir estos siete años de tu vida conmigo han sido excepcionales.

A mis padres, luchadores incansables, gracias por tanto, tanto, tanto, amor, hoy soy lo que ustedes modifico por mi. Papá gracias por tu dedicación, por tu debilidad de pasiones, por tu sentido del humor, bien sabes que yo como tu, traigo los sentimiento a flor de piel. Mamá tengo mil cosas de ti, pero sin duda lo mejor es una familia, gracias por trabajar incansablemente, por tus millones de detalles, por tus locuras, por tu amor.

Lalo y Clara, indudablemente ustedes son mi mayor orgullo, mi razón de ser, el motivo de estar, gracias por compartir su espacio, sus eternas discusiones y sus grandes aportaciones, a los dos el amor más profundo, una unión inquebrantable. Gracias por Patricio y José Eduardo tan sólo los amo como si fueran míos.

Abuelas, mis dos grandes abuelas, gracias por su ternura, gracias por construir para mí, los mejores y más cálidos recuerdos de una vida amorosa. Lullita mi preciosa Lullita, definitivamente has sido uno de los grandes amores de mi vida, gracias a ti aprendí a querer con una fortaleza inquebrantable, aprendí que la recompensa del amor es otro amor más grande, abuela Julia gracias por todo el tiempo compartido, nunca olvidaré que contigo compré mi primera bata, tus miles de enseñanzas, tu fe, devoción y terquedad, siempre me acompañan, las extrañare infinitamente.

Tía Clara en verdad gracias por tantas horas compartidas, tu capacidad de servicio y dedicación no me dejan de sorprender. Tía Tere gracias por tus incontables detalles. Gracias a las dos por estar siempre cerca, por su incondicional cariño y apoyo.

A mis amigas, su amistad ha hecho de mi pequeña historia, una historia llenas de buenos recuerdos, cada una de ustedes me ha marcado de manera especial, gracias por que recordando volvemos a reír por que riendo la hemos pasado toda una vida. Es un placer y una fortuna tenerlas a mi lado. Rebeca más que una amiga has sido otra hermana, gracias por compartir tantos años.

A mis maestros muchas gracias por sus conocimientos, su dedicación y tiempo compartido, sin duda la diferencia de opiniones enriquece y la diferencia de personalidades fortalece.

ÍNDICE

Resumen	05
Introducción	08
Parte I.	
Antecedentes	09
Parte II.	
Desarrollo del Estudio	36
Planteamiento del problema	36
Hipótesis	37
Objetivos	37
Material y métodos	37
Definición de variables	39
Descripción general del estudio	41
Análisis de datos	42
Resultados	45
Discusión	64
Conclusión	71
Referencias	72
Anexos	77

Resumen

Introducción: El envejecimiento cutáneo es un fenómeno complejo, que resulta de dos procesos diferentes: el envejecimiento cronológico, constituido por el proceso de senescencia que afecta a todos los órganos, es genéticamente programado y difiere en cada individuo en términos de severidad, y el fotoenvejecimiento, que es un envejecimiento acelerado de la piel crónicamente expuesta al sol, constituido por manifestaciones clínicas e histológicas características, que muestra una evidente asociación con el cáncer de piel.

En la actualidad existe una preocupación constante por contrarrestar los efectos del envejecimiento cutáneo. Esto ha provocado que el dermatólogo en su práctica diaria se vea confrontado a una demanda creciente de tratamiento anti-edad.

Ante esta necesidad se han desarrollado una gran diversidad de tratamientos anti-edad, algunos dentro de la dermocosmética que son coadyuvantes a otros enfoques médico quirúrgicos. No tan sólo es competencia del dermatólogo conocerlos y utilizarlos para ejercer una buena práctica médica y satisfacer esta demanda; también es una obligación y un compromiso colaborar con protocolos rigurosos que demuestren la eficacia y seguridad de éstos.

Recientemente se desarrolló como tratamiento anti-edad una asociación de retinaldehído con fragmentos de ácido hialurónico. Este producto no había sido evaluado en nuestra población.

Objetivos:

1. Evaluar la tolerabilidad y eficacia de la acción correctora que tiene una asociación de Retinaldehído (RAL) al 0,05% y de fragmentos de Ácido Hialurónico (HAF) al 0,5% y/o 1% sobre los estigmas clínicos del envejecimiento cutáneo.
2. Obtener datos epidemiológicos sobre los factores de predisposición a la aparición de signos de envejecimiento cutáneo y las diferentes modalidades como se tratan estos factores.

Diseño del estudio: ensayo clínico abierto, prospectivo, multicéntrico, fase IV

Población: se incluyeron 45 pacientes del sexo masculino o femenino entre 45 a 75 años de edad, del servicio de dermatología del Hospital General de México.

Material y Métodos: Los pacientes elegibles, después de la firma de carta de consentimiento fueron asignados a una de tres modalidades terapéuticas:

- **Modalidad 1: Crema: 1 aplicación** por la noche sobre el conjunto de la cara y el cuello.
- **Modalidad 2: Gel Concentrado: 1 aplicación** por la noche en las zonas de la cara con arrugas profundas y/o surcos: entrecejo, arrugas de la frente, patas de gallo, surcos nasogenianos y arrugas peribucales.
- **Modalidad 3: Asociación Crema (1 aplicación** por la noche sobre el conjunto de la cara y el cuello) + **Gel Concentrado (1 aplicación** por la noche después de la crema sobre las zonas de la cara con arrugas profundas y/o surcos: entrecejo, arrugas de la frente, patas de gallo, surcos nasogenianos y arrugas peribucales).

Los criterios de eficacia se evaluaron después de 30 y 90 días de la aplicación, se clasificó la intensidad de la severidad de las arrugas en áreas localizadas (entrecejo, patas de gallo, arrugas de la frente, surcos nasogenianos y arrugas perilabiales) y los signos de envejecimiento cutáneo en todo el rostro usando la escala fotográfica de C. Larnier *et al.* (puntuación del 1 al 6).

El aspecto de la piel se evaluó de acuerdo a la escala analógica visual. La sequedad de la piel, las manchas pigmentadas, la ptosis de la cara oval y la elasticidad de la piel, se

evaluaron por medio de una escala ascendente de cuatro puntos. También se evaluó la seguridad de los productos y sus cualidades cosméticas.

Análisis estadístico: se realizó estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, con uso de tablas y gráfico para esquematizar los datos. Se realizó estadística comparativa con el objetivo de determinar diferencias entre los grupos durante el seguimiento utilizando una prueba no paramétrica de Friedman.

Resultados:

Evaluación Global - Escala Fotográfica de Larnier *et al*

Modalidad 1: se observó una mejoría en el 33% (5) de los pacientes.

Modalidad 2: se observó una mejoría en el 53% (8) de los pacientes.

Modalidad 3: se observó una mejoría en el 73% (11) de los pacientes.

Homogeneidad de la tez: los pacientes en la modalidad 1 incrementaron su homogeneidad en un 19%, los de la modalidad 2 en un 23% y los de la modalidad 3 en un 32%.

Sequedad Cutánea: desapareció en el 100% de los pacientes al terminar el tratamiento.

Manchas Pigmentarias y la ptosis del óvalo de la cara: disminuyeron en los pacientes de las tres modalidades.

Conclusiones: El presente estudio clínico demostró que el uso de retinaldehído en asociación con fragmentos de ácido hialurónico conlleva una mejoría significativa de todos los parámetros del envejecimiento de la piel. Los mejores resultados se observaron cuando se utilizó de manera complementaria la crema y el gel concentrado (modalidad 3).

Los participantes y los investigadores consideraron que la eficacia, la tolerabilidad, la seguridad y las cualidades cosméticas de los productos fueron satisfactorias a muy satisfactorias.

INTRODUCCIÓN.

En nuestros días los grandes avances científicos y tecnológicos han hecho posible incrementar de manera notable la sobrevida. A partir de esto ha surgido el interés constante por optimizar las oportunidades de bienestar físico, social y mental durante toda la vida con el objetivo de ampliar la esperanza de vida saludable, la productividad y la calidad de vida en la vejez. Esto dio lugar a la creación de la medicina antienvjecimiento, la cual pretende mejorar la calidad de vida durante el proceso fisiológico del envejecimiento, considerando todos sus aspectos, incluso los puramente cosméticos.

La piel, al igual que el resto de los órganos, durante el proceso del envejecimiento presenta cambios moleculares, fisiológicos y estructurales. El amplio conocimiento de algunos de estos cambios y el interés creciente por contrarresta los estigmas del envejecimiento, ha dado a lugar a la búsqueda y el desarrollo constante de tratamientos antienvjecimiento.

El siguiente estudio nació del interés particular por un nuevo producto cosmeceútico, en el que se asocia el retinaldehído con fragmentos del ácido hialurónico. La utilidad de esta asociación se basa en el conocimiento de que el ácido hialurónico es un elemento fundamental de la matriz extracelular, que le brinda el soporte y la humectación natural a la piel, cuya síntesis y calidad disminuyen con la edad.

Aunque el ácido hialurónico ha sido ampliamente usado como material de relleno, no se había podido utilizar de manera tópica por su incapacidad para ser absorbido de manera percutánea. La fragmentación de la molécula le permite atravesar la barrera cutánea e incrementar su concentración en la matriz extracelular permitiendo la hidratación, la proliferación de los queratinocitos, la síntesis endógena de ácido hialurónico y la reparación de las fibras de colágena y elastina.

Su asociación con el retinaldehído, cuyos efectos anti-edad han sido ampliamente demostrados, se fundamenta en virtud de su capacidad de incrementar los receptores CD44 del ácido hialurónico y estimular la ácido hialurónico sintetasa, aumentando el potencial de los fragmentos del ácido hialurónico.

Este producto ha demostrado su eficacia y tolerabilidad en la población francesa, consideramos importante realizar un estudio prospectivo para demostrar la eficacia y tolerabilidad del producto en la población mexicana y de esta manera contribuir con estudios que avalen la calidad de los cosmeceúticos que se emplean en la actualidad como tratamientos antienvjecimiento, lo que constituye una parte importante del ejercicio de nuestra profesión.

PARTE I. ANTECEDENTES.

Envejecimiento cutáneo: crono y fotoenvejecimiento

El envejecimiento cutáneo es un fenómeno multifactorial, directamente relacionado con el paso del tiempo, caracterizado por la constante reducción en el tamaño y el número de células y el desempeño adecuado de muchas funciones orgánicas.

El envejecimiento cutáneo proporciona un modelo visible de la interacción entre los factores endógenos y exógenos. La detección clínica de los cambios cutáneos asociados a la edad resulta de dos procesos diferentes: el envejecimiento cronológico o intrínseco, que está constituido por el proceso de senescencia que afecta a todos los órganos, es genéticamente programado y difiere en cada individuo en términos de severidad; y el fotoenvejecimiento, que es el resultado de la exposición a factores ambientales como la radiación ultravioleta, la contaminación, las condiciones climatológicas y el humo de cigarro.

El envejecimiento cutáneo, de la misma forma que el crecimiento y la diferenciación celular, está determinado por el código genético. Se ha observado que las células senescentes presentan una modificación de la expresión de los genes, mutaciones, errores en la reparación del ADN y pérdidas de bases teloméricas, que constituyen parte fundamental en el proceso del envejecimiento.

Los factores hormonales en el proceso del envejecimiento juegan un papel fundamental. Es bien conocido que la piel es un órgano influenciado por los estrógenos, los cuales tiene la capacidad de activar los queratinocitos y los melanocitos epidérmicos, estimular la síntesis de colágeno y de elastina, contribuyen con la hidratación cutánea, tienen una influencia directa sobre la pigmentación cutánea y aumentan del flujo sanguíneo de la piel.

En la menopausia, cuando cae la tasa de estrógenos, se acentúan brutalmente ciertos parámetros del envejecimiento cutáneo fisiológico como la atrofia, la atonía y la xerosis.

Los cambios fisiológicos propios del envejecimiento cronológico están conformados por las alteraciones en la función de barrera, el recambio celular (en pacientes jóvenes se lleva a cabo en 28 días, mientras que en la piel anciana este recambio tarda de 40 a 60 días) y la disminución del flujo sanguíneo a nivel de los folículos y glándulas.¹ El crecimiento del pelo y las uñas se vuelve lento. La síntesis de la vitamina D disminuye y la respuesta inmune se vuelve deficiente, al haber una disminución de los niveles de interleucina 1 (IL-1).^{2,3} El conjunto de todas alteraciones conlleva a la alteración de las funciones propias de la piel, como es la protección, excreción, secreción, absorción, termorregulación y percepción sensorial.

Las células más afectadas durante la senescencia son los queratinocitos y los fibroblastos que se reducen en número. Además de la disminución de estas células, los cambios epidérmicos asociados a la edad comprometen el número de otros grupos celulares como los melanocitos y células de Langerhans, que disminuyen hasta en un 50%.⁴

Los cambios dérmicos están representados por una disminución de los fibroblastos, las fibras de colágeno y elastina, macrófagos y mastocitos, y dilatación de los vasos linfáticos. La unión dermoepidérmica se aplana y disminuye el número de folículos aunque su estructura se mantiene intacta. La cantidad de arterias y venas no varía, únicamente hay una reducción del calibre de estas, a diferencia el fotoenvejecimiento que presenta además una disminución significativa de la vasculatura dérmica.⁵

El tejido adiposo también disminuye, esta pérdida del soporte vuelve a la piel más susceptible al trauma y afecta la capacidad de conservar el calor corporal.

La piel de los ancianos presenta cambios en la textura y apariencia, suele ser más oscura que la piel de los jóvenes aún en áreas no foto expuestas a pesar de la disminución en el número y actividad de los melanocitos remanentes; este fenómeno está determinado por la atrofia de la epidermis que permite que los componentes de la dermis se vuelvan visibles.

Fotoenvejecimiento

El fotoenvejecimiento es un envejecimiento prematuro causado por el daño de la radiación ultravioleta a la piel, se presentan de manera concomitante con el envejecimiento intrínseco e inclusive se pueden anteponer. Este envejecimiento acelerado se observa principalmente en áreas de la piel crónicamente expuesta al sol como manos, cara, antebrazos, cuello y “v” del escote. Esta constituido por manifestaciones clínicas e histológicas características, que muestran una evidente asociación con el cáncer de piel.⁶

Los cambios histológicos propios del fotoenvejecimiento se caracterizan por la presencia en la epidermis de hiperqueratosis, aumento significativo en el número de los melanosomas y algunos focos con atipia celular y nuclear. En la dermis la alteración histopatológica más relevante es la elastosis⁷, que constituye el marcador de fotodaño más fehaciente, es el resultado del daño solar a las fibras elásticas de la dermis papilar y reticular que produce la homogenización difusa del tejido conectivo y cambios inflamatorios focales.

Cabe mencionar que la estructura dérmica está conformada por la matriz extracelular, cuyo principal componente es el colágeno, en particular el colágeno tipo I y III, que provee a la piel su fuerza ténsil y por la red del tejido elástico, compuesta por fibras de elastina y un armazón de fibrina, que le brinda a la piel su elasticidad. A través de técnicas moleculares se ha demostrado una deficiencia de fibrina y de colágeno tipo I, III y VII (fibras de anclaje) en la dermis papilar de la piel foto dañada.⁸ Se cree que esta alteración en la estructura dérmica corresponde histológicamente a la aparición de las arrugas.⁹

En los últimos diez años se han obtenido importantes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables del fotoenvejecimiento de la piel humana. En la actualidad se sabe con certeza que los rayos UV juegan un papel primordial en la patogenia de esta enfermedad, ya que tienen la habilidad de desencadenar una compleja respuesta que induce alteraciones en el tejido conectivo de la piel.

El daño al tejido conectivo inducido por los rayos UV es el resultado de la activación de numerosos mecanismos moleculares que tienen lugar a diferentes niveles, como los receptores de superficie, factores de transcripción, vías de transducción de la proteína

cinasa y enzimas que sintetizan y degradan las proteínas estructurales en la dermis que le confieren firmeza y resistencia a la piel.¹⁰

El daño inducido por la radiación ultravioleta inicia con la generación fotoquímica de especies reactivas de oxígeno (ROS), que causan directamente un deterioro en las modificaciones químicas de los componentes celulares como el DNA, las proteínas y los lípidos.

Los mecanismos de la activación de los receptores mediada por los rayos UV no se conoce con exactitud, sin embargo se ha propuesto que la generación fotoquímica de ROS, inhiben de manera específica a la protein-tirosin fosfatasa cuya función es inhibir al receptor de la protein-tirosin cinasa removiendo al grupo fosfato; por lo tanto la inhibición específica de esta enzima da como resultado un incremento en la fosforilación del receptor y da lugar a su activación.¹¹

Las vías de transcripción de la protein cinasa también son estimuladas por la luz ultravioleta, provocando la activación de numerosas vías de señalización en las células a través de la epidermis.^{12, 13} Las cinasas activadas desencadenan la expresión del factor nuclear AP-1, el cual interfiere con los genes de la expresión del colágeno en los fibroblastos dérmicos humanos y estimula la transcripción de los genes de las enzimas degradadoras de la matriz como las metaloproteinasas MMP-1 (colagenasa), MMP-3 (estromelisin 1) y MMP-9 (gelatinasa). La activación de la MMP-1 inicia la ruptura de las fibras de colágeno y posteriormente son degradadas por las MMP-3 y 9.¹⁴

La inducción de las metaloproteinasas juega un papel importante en la patogénesis del fotoenvejecimiento. Se ha observado que en condiciones normales las moléculas de colágeno tipo I son estabilizadas por uniones covalentes y dependiendo de la extensión de la degradación pueden repararse estableciendo uniones covalentes con el colágeno insoluble de la matriz. Sin embargo tras la exposición a los rayos UV la activación de las metaloproteinasas incrementa la degradación del colágeno hasta tres veces más, lo que disminuye su capacidad de reparación, propiciando la inestabilidad de la estructura dérmica.¹⁵

Este daño al colágeno mediado por las metaloproteinasas es progresivamente acumulativo por la exposición solar constante y determina el principal componente del fenotipo en fotoenvejecimiento cutáneo humano.

Además de degradar las fibras de colágeno maduras, la radiación ultravioleta también interviene en la síntesis del colágeno regulando a la baja la expresión de los genes que codifican el procolágeno tipo I y III.¹⁶ Esto se lleva a cabo mediante dos mecanismos: la activación del factor de transcripción AP-1, el cual se une a los factores necesarios para la transcripción del procolágeno y bloquea al factor de crecimiento β (TGF- β), que es una citosina profibrótica.¹⁷ El segundo mecanismo se lleva a cabo mediante la regulación a la baja del receptor tipo II del factor de crecimiento β con lo que se pierde el estímulo del TGF- β . Por otra parte la radiación ultravioleta también activa el factor NF- κ B que estimula la transcripción de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , FNT- α , IL-6 e IL-8 y las moléculas de adhesión.

La aparición de arrugas, el incremento de la fragilidad cutánea y una mala cicatrización son algunas de las manifestaciones clínicas que se observan, como resultado de los cambios histológicos y fisiopatológicos del fotodaño. Estas manifestaciones clínicas dependen directamente del tipo de piel, la intensidad de la exposición solar, el color del pelo, el tipo de vestimenta y la capacidad innata a la recuperación.¹⁸

La valoración clínica del foto daño se basa en la inspección visual y táctil de la piel, así como en la evaluación de diferentes características como arrugas finas y profundas, lesiones pigmentadas, el color de la piel, la superficie y la presencia de telangiectasias. Usualmente estos parámetros se integran en una sola escala que determina la severidad.¹⁸

Basado en estos parámetros y con el fin de unificar criterios, Glogau¹⁹ propuso que las manifestaciones clínicas del fotoenvejecimiento se pueden clasificar en cuatro tipos diferentes:

<p>Tipo 1 - "Sin arrugas" envejecimiento temprano cambios pigmentarios leves sin queratosis arrugas mínimas Poco o nada de maquillaje pacientes entre 20 y 30 años</p>	<p>Tipo 2 - "arrugas con la movilidad" envejecimiento temprano o moderado lentiginos tempranos queratosis palpables pero no visibles líneas paralelas a la sonrisa comienzan a aparecer laterales a la boca Usualmente usa maquillaje pacientes entre 30 y 40 años</p>
<p>Tipo 3 - "arrugas en reposo" envejecimiento avanzado discromía evidente y telangiectasias arrugas pasivas siempre usa maquillaje pacientes de 50 años o mayores</p>	<p>Tipo 4 - "sólo arrugas" fotoenvejecimiento severo piel de color gris - amarillenta lesiones cutáneas premalignas No puede utilizar maquillaje por las numerosas imperfecciones pacientes entre la sexta y séptima década de la vida</p>

Sin embargo a pesar de esta guía práctica y útil, los criterios de clasificación resultan difíciles de determinar de manera objetiva, ya que existen diferencias en las evaluaciones que están determinadas por el observador y por el tiempo en que se lleva a cabo la evaluación. Esto determinó la necesidad de crear otros métodos de valoración más eficaces.

Griffiths *et al*²⁰ desarrollo una escala fotográfica, basada en nueve puntos ilustrados por fotografías estandarizadas de pacientes vivas, con el fin de establecer criterios de evaluación del foto daño que fueran precisos, consistentes y reproducibles. Esta escala foto numérica fue superior a las escalas descriptivas mejorando de manera significativa la concordancia entre observadores. Sin embargo a pesar del beneficio obtenido con la aplicación de esta escala foto numérica, la concordancia inter-observador no fue satisfactoria, lo que indicaba que persistía subjetividad en la manera en la que cada individuo interpretaba y aplicaba los criterios visuales establecidos.

En 1994 Larnier *et al*²¹ desarrollaron y examinaron seis puntos nuevos en la escala fotográfica que permitía valorar de una manera más integral la severidad del fotodaño. Este grupo de investigadores con la ayuda de cuatro dermatólogos experimentados y competentes estudiaron a 988 pacientes, y establecieron seis grados de severidad: leve, leve/moderado, moderado, moderado/severo, severo y muy severo. Después de un consenso escogieron tres fotografías diferentes para cada categoría, considerando tres objetivos primordiales: 1) cada fotografía debería de ser claramente diferente en la

impresión de la severidad con respecto a las otras categorías, 2) cada grupo debería de presentar otros componentes del foto daño como arrugas y cambios de pigmentación y por último 3) cada grupo debería de contener diferentes rangos de edad.

Esto dio como resultado la construcción de una escala fotográfica conformada por 18 variables, que permitió disminuir las diferencias inter-observador, favoreciendo a la concordancia y reproducibilidad de los resultados. Esta escala, en la actualidad, es de gran utilidad para catalogar a los sujetos en estudios epidemiológicos y para seleccionar pacientes en ensayos clínicos.

En nuestro trabajo se utilizó la escala fotográfica propuesta por Larnier *et al* para establecer el grado de severidad del fotodaño de nuestros pacientes, pudiendo así clasificarlos de manera objetiva asegurándonos que nuestros criterios de evaluación fueran precisos, consistentes y reproducibles.

Similitudes entre el cronoenvejecimiento y el fotoenvejecimiento

A menudo, el envejecimiento intrínseco y extrínseco aparecen como entidades separadas, sin embargo recientemente se ha encontrado evidencia que indica que ambas comparten características moleculares importantes²².

Para ejercer sus efectos biológicos, la radiación ultravioleta debe de ser absorbida por moléculas (cromóforos) en la piel, y la energía absorbida debe ser convertida en reacciones químicas. Dependiendo del cromóforo la energía absorbida puede causar modificaciones químicas directamente en él, o en su defecto, debe transferir la energía a otra molécula que sufrirá modificaciones químicas.

La absorción de los rayos UVB por el DNA causa enlaces cruzados de pirimidinas adyacentes, mientras que la absorción de los rayos UVA en los cromóforos transfiere la energía al oxígeno para generar especies reactivas de oxígeno, las cuales oxidan los componentes celulares.

El fotoenvejecimiento está mediado por la absorción directa de los rayos UV y las reacciones fotoquímicas mediadas por las especies reactivas de oxígeno, la causa del cronoenvejecimiento es menos clara. Numerosas teorías han sido propuestas para explicar

el envejecimiento, una de ellas es la teoría de las especies reactivas de oxígeno,²³ que establece que el envejecimiento es el resultado de la acumulación del daño celular como consecuencia del exceso de los radicales libres de oxígeno generados por el metabolismo oxidativo.

La principal fuente de los radicales libres de oxígeno implicados en el fotoenvejecimiento proviene de la generación de la energía oxidativa de las mitocondrias. Como resultado de la acumulación del daño, las células reducen su capacidad antioxidante exacerbando el daño causado por los radicales libres de oxígeno y el fenotipo de la edad. El daño celular asociado a la edad incluye la oxidación del DNA, de las proteínas y de los lípidos, lo que provoca mutaciones, alteraciones en la señalización transmembrana, reduce su función y la eficacia en el transporte.

Dado el papel central de los radicales libres de oxígeno, tanto en el fotoenvejecimiento como en el cronoenvejecimiento, se establece que ambos procesos comparten mediadores moleculares comunes. Como se describió anteriormente la transcripción del factor AP-1 es un mediador crítico del fotoenvejecimiento involucrado en la sobre expresión de las metaloproteinasas y la reducción del procolágeno tipo I²⁴. En la piel humana la actividad de la AP-1 está limitada por la producción del C-Jun, mientras que el C-Fos se expresa de manera continua. La expresión del C-Fos no difiere con respecto a la edad, a diferencia del C-Jun cuya expresión se eleva con la edad. Este dato sugiere que la actividad del AP-1 también se ve incrementada con la edad.

Con el paso del tiempo las metaloproteinasas son más activas, lo que a su vez incrementa el colágeno parcialmente degradado hasta cuatro veces más que en la piel joven; este incremento en el porcentaje del colágeno parcialmente degradado es similar al que se observa en el fotoenvejecimiento y determina que en la piel añosa también exista una incapacidad para la regeneración de las fibras del colágeno²⁵.

Prevención del envejecimiento cutáneo

Se sabe con certeza que es imposible tratar de detener o revertir el proceso genético responsable del cronoenvejecimiento, a diferencia de los cambios resultantes del fotoenvejecimiento los cuales son en gran medida prevenibles. Una adecuada protección solar y un régimen adecuado de tratamiento anti-edad deben iniciarse tan temprano como

sea posible y deben de continuarse a lo largo de toda la vida, de esta manera es posible minimizar los efectos del envejecimiento cutáneo.

Fotoprotección

La protección de los rayos ultravioleta reduce el fotoenvejecimiento y disminuye los riesgos de las enfermedades cutáneas asociada a la edad. Las medidas foto protectoras como evitar la exposición solar, el uso de barreras físicas adecuadas y los protectores solares retardan la presentación y la progresión del foto daño²⁶. Se calcula que el 80% del daño cutáneo ocurre a los 18 años, pero se vuelve aparente en años posteriores, esto sugiere que las medidas preventivas deben de iniciarse a edades tempranas.

El estándar de oro para la protección cutánea de los rayos UV es el uso de los bloqueadores solares. Numerosos estudios clínicos han comprobado que su uso en forma regular, no tan sólo previene las quemaduras solares y los efectos del fotoenvejecimiento también reduce la aparición de queratosis actínicas, elastosis y carcinoma epidermoide²⁷.

Antioxidantes

Los radicales libres juegan un papel primordial en los eventos biológicos que conllevan a las manifestaciones propias del envejecimiento cutáneo. Estos radicales son modulados en el organismo por antioxidantes endógenos, los cuales protegen a las células, sin embargo con la edad este mecanismo de antioxidación se vuelve deficiente.

Algunos de estos antioxidantes conocidos son la vitamina A (retinol), C (ácido ascórbico) y E (tocoferol), el β -caroteno y los bioflavonoides, en la actualidad, son considerados una opción en el tratamiento anti-edad. En diferentes estudios los suplementos orales de estos antioxidantes, no han demostrado tener ningún beneficio, a diferencia de su aplicación percutánea que ha mostrado tener la capacidad de incrementar su reservorio cutáneo.²⁸

La vitamina C tópica, cuando está debidamente formulada, penetra de manera efectiva en la piel incrementando hasta 20 veces su concentración endógena.²⁹ La aplicación tópica de la vitamina C asociada a la vitamina E protegen de los efectos de la radiación UV.³⁰ Las preparaciones con carotenoides y antioxidantes fenólicos sintéticos, han demostrado en modelos animales, reducir el eritema inducido por los rayos UV y retrasar el desarrollo del

carcinoma epidermoide. En la actualidad existen numerosos productos comerciales que contienen antioxidantes, sin embargo se cuenta con muy pocos estudios clínicos que comprueben su efecto protector y rejuvenecedor cutáneo.³¹

Cosméticos y cosmeceúticos

Anualmente en el mundo se gastan miles de millones de dólares en productos cosméticos y cosmeceúticos para contrarrestar el envejecimiento cutáneo.^{32,33} La mayoría de estos productos únicamente sirven como camuflaje.

Los cosmeceúticos, son una nueva categoría de productos anti-edad introducidos en los noventa que tiene la capacidad de producir cambios en la estructura y función cutánea. No están clasificados como drogas de prescripción y mucho menos regulados por la FDA (*Food and Drug Administration*).

Los α y β hidroxiaácidos forman parte de estos productos, se encuentran en numerosas preparaciones. Tienen la propiedad de exfoliar la piel, de incrementar el recambio celular y de reducir las arrugas finas.³⁴

El Kinetin es otro cosmeceútico ampliamente utilizado. Es un factor de crecimiento de las plantas que retarda su envejecimiento; estudios *in vitro* han demostrado que actúa sobre los fibroblastos de la piel cutánea adulta, tiene un efecto antioxidante y estimula la reparación celular.^{35,36}

El grupo de los cosmeceúticos es muy extenso y crece exponencialmente, es necesario que esfuerzos científicos se encaminen al adecuado control en el desarrollo de estos productos y a la realización de estudios clínicos que validen y corroboren sus efectos.

Estrógenos

El proceso de envejecimiento cutáneo incrementa en la post-menopausia. Las manifestaciones clínicas asociadas a este proceso son el resultado de una disminución del colágeno.³⁷

Los estrógenos estimulan la síntesis del colágeno por los fibroblastos, incrementan la síntesis del ácido hialurónico e inhiben la secreción del sebo. La terapia de reemplazo hormonal mejora significativamente, la hidratación, elasticidad y superficie cutánea.³⁸

Procedimientos cosméticos antienvjecimiento.

La toxina botulínica, en nuestros días, constituye uno de los procedimientos más utilizados. Es una neurotoxina purificada que produce una parálisis muscular selectiva, con esto se busca eliminar, o en su defecto disminuir las líneas de expresión. También se cuenta con materiales de relleno dérmicos, con los que se consigue disminuir la atrofia cutánea y surcos profundos. La quimioexfoliación, la microdermabrasión, dermabrasión con LASER CO2 y la luz pulsada son algunos de los muchos procedimientos cosméticos con los que se cuentan, que aunados a los tratamientos tópicos ayudan a maximizar los efectos anti-edad.

Tratamientos tópicos del envejecimiento cutáneo

Emolientes

La xerosis es el resultado de la constante evaporación del agua de la superficie cutánea y de algunas alteraciones en el estrato córneo propias de la edad. Los emolientes disminuyen la pérdida del agua de la superficie cutánea depositando una capa oleosa que evita la evaporación.³⁹

Queratolíticos

Los queratolíticos actúan previniendo la acumulación del exceso de estrato córneo, removiendo los enlaces cohesivos de las células cornificadas.⁴⁰ El ácido salicílico, el propilenglicol y el ácido láctico forman parte de este grupo.

Retinoides

Durante toda nuestra vida estamos expuestos a la radiación solar, lo que nos hace susceptibles a sufrir sus efectos dañinos como el fotoenvejecimiento y de manera más significativa la fotocarcinogénesis. Las estrategias preventivas y terapéuticas son esenciales para minimizar los efectos secundarios de la exposición solar crónica. Desafortunadamente el público en general está más preocupado por las secuelas cosméticas que por el cáncer *per se* y se avoca a reparar el daño más que prevenirlo. Esto ha propiciado el interés creciente en productos anti-edad y procedimientos quirúrgicos

cosméticos. Muchos cosméticos y productos cosmeceúticos prometen mejorar la apariencia de la piel dañada por el sol, sin embargo la mayoría no aporta evidencia objetiva de estas declaraciones.

En la actualidad el único tratamiento anti-edad que ha demostrado evidencia irrefutable de sus beneficios son los retinoides tópicos; un gran número de estudios clínicos controlados han sido publicados demostrando que su aplicación tópica mejora la apariencia de la piel fotodañada.^{41, 42.}

El uso de los retinoides tópicos previo a la exposición UV, impide el fotoenvejecimiento mitigando la alteración homeostática de la colágena. Los retinoides tienen la capacidad de bloquear la inducción de la transcripción del factor c-Jun y de inhibir la activación de los complejos AP-1, desencadenados por la radiación UV⁴³; los cuales estimulan a las metaloproteinasas 1, 3 y 9 e inhiben la expresión del procolágeno I y III.

El primer cambio que se observa en los pacientes utilizando retinoides tópicos es una mejoría en la superficie cutánea, que se manifiesta como una piel más lisa; esto ocurre a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento. Esto se debe a la compactación del estrato córneo y el depósito de material de mucina entre los queratinocitos.⁴⁴ La mucina tiene un alto contenido de ácido hialurónico, el cual es hidrosκόpico y atrae agua hacia la epidermis.

La disminución de los léntigos como resultado de la disminución de la melanina epidérmica, es otra manifestación del fotoenvejecimiento que se ve beneficiada con el uso de los retinoides. Esto se lleva a cabo por diversos mecanismos como: el incremento en el recambio de los queratinocitos, la disminución de la transferencia de los melanosomas desde los melanocitos hacia los queratinocitos y la inhibición de la actividad de la tirosinasa. Los retinoides no despigmentan la piel normal, por el contrario inducen el depósito de melanina en la epidermis dando un efecto de bronceado.

El precursor metabólico del ácido retinoico es la vitamina A; los queratinocitos y los fibroblastos al igual que otros tipos celulares, tienen la habilidad de convertir la vitamina A en ácido retinoico, sin embargo los niveles del ácido retinoico celular son condensados por una inactivación catabólica mediada por miembros específicos de la familia del citocromo P450. Los queratinocitos también poseen la habilidad de esterificar el retinol. Todos los

esteres del retinol residen en la membrana celular, y son considerados una forma de almacenaje del retinol. En condiciones apropiadas los esteroides del retinol pueden ser enzimáticamente hidrolizados para proveer el sustrato para la conversión del ácido retinoico, el cual sí tiene la capacidad de unirse a los receptores nucleares del ácido retinoico, capacidad que no posee el retinol. Dada la capacidad de la piel humana para convertir metabólicamente el retinol tópico a ácido retinoico, una suficiente concentración del retinol debería proveer beneficios terapéuticos y preventivos equivalentes a los observados con el ácido retinoico.^{45, 46.}

La tretinoína (ácido *trans*-retinoico), fue el primer retinoide tópico aprobado como tratamiento para el envejecimiento cutáneo. Kligman *et al*⁴⁷ fueron los primeros en observar una disminución de las arrugas periorbitales en mujeres que utilizaban tretinoína para el tratamiento de acné. A partir de estas observaciones, este grupo de investigadores demostraron que la tretinoína tenía la capacidad de estimular la regeneración del colágeno, el depósito de las fibras elásticas y la angiogénesis en la dermis papilar de la piel fotodañada.⁴⁸

Weiss *et al*⁴⁹ en 1988, publicaron el primer estudio controlado de tretinoína en crema al 0.1%, los resultados en el envejecimiento cutáneo fueron muy satisfactorios, pero con la particularidad de que el 92% de los pacientes presentaron eritema, escama y prurito secundarios al uso del retinoide tópico. Se estableció el supuesto que el efecto anti-edad de los retinoides radicaba en su capacidad inflamatoria. Esto motivó a la realización de estudios comparativos utilizando diferentes concentraciones de tretinoína, donde se observó que la intensidad de la irritación era dependiente de la concentración, pero que esto no condicionaba diferencias significativas en los cambios clínicos, demostrando que el efecto de los retinoides no estaba determinado por su poder inflamatorio.^{50, 51.}

A pesar del extenso conocimiento de los mecanismos moleculares por los cuales el ácido transretinoico (tRA) actúa para regular la expresión de ciertos genes, los detalles de su base molecular en la acción contra el fotoenvejecimiento no se conocen con certeza.

La piel fotodañada está asociada con la pérdida del colágeno tipo I, III, VII y de fibrina, contiene abundantes fibras de colágeno degradadas y desorganizadas, una reducida

producción del procolágeno tipo I y III, y un incremento en las metaloproteinasas de la matriz. Estudios in vivo han demostrado que el ácido transretinoico induce la expresión de los genes del procolágeno tipo I y III, aumentando el depósito de las fibras de colágeno y previniendo la pérdida de la matriz extracelular en la piel crónicamente expuesta al sol. Se cree que el tRA es capaz de estimular la síntesis de nuevo colágeno en la piel humana a través de inducir el factor de crecimiento TGF- β , que desencadena la producción del procolágeno tipo I y III y de otros componentes en la matriz extracelular dérmica. Aunque no se sabe con certeza, se puede pensar que el efecto anti-edad del ácido retinoico es mediado por el TGF- β .⁵²

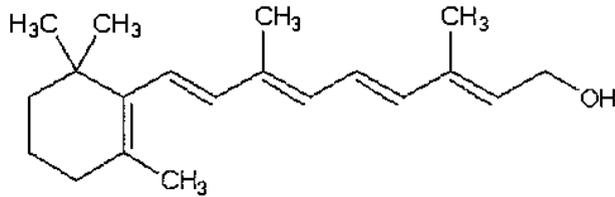
Como se comentó anteriormente la tretinoína fue el primer retinoide utilizado como terapia anti envejecimiento, numerosos estudios han permitido un vasto conocimiento de sus efectos en la piel fotodañada y determinan el punto de partida para comparar y valorar la eficacia de otros retinoides tópicos, como la isotretinoína, el adapalene, el tazaroteno, el retinol y el retinaldehído.

La isotretinoína ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de las arrugas faciales finas presentando menos efectos irritantes que la tretinoína.^{53, 54, 55} No se han realizado estudios comparativos entre ambos retinoides, pero el consenso general sugiere que la tretinoína es más efectiva.

El tazaroteno y el adapalene son retinoides sintéticos de tercera generación. El tazaroteno se utilizó inicialmente para el tratamiento de la psoriasis en placas, tiene una unión selectiva con los receptores de ácido retinoico β y γ . Numerosos estudios han demostrado la seguridad y eficacia del tazaroteno en crema al 0.1% en el uso del fotoenvejecimiento, y ha demostrado efectos benéficos comparables con la tretinoína en crema al 0.05%.^{56, 57}

El adapalene también ha demostrado ser una buena alternativa en el tratamiento del envejecimiento cutáneo, un estudio controlado con adapalene en gel al 0.1% y 0.3%, con una aplicación diaria durante cuatro semanas, incrementando posteriormente la aplicación dos veces al día durante nueve meses demostró una disminución significativa en los lentigos actínicos y una reducción estadísticamente significativa de las queratosis actínicas.⁵⁸

El retinaldehído es un metabolito natural de la vitamina A, conocido desde hace más de once años. Posee un doble efecto anti-edad, estimulando a la síntesis de colágeno por los fibroblastos y reactivando la diferenciación de los queratinocitos, su eficacia sobre el envejecimiento cutáneo ha sido ampliamente estudiada y demostrada.⁵⁹



Presenta una unión muy débil con los receptores nucleares de los esteroides (500 veces menos que el ácido retinóico); su grupo funcional aldehído le confiere la particularidad de ejercer sus efectos biológicos en forma directa, independiente del receptor.⁶⁰

El retinaldehído tópico es metabolizado rápidamente por los queratinocitos, y es convertido enzimáticamente en retinol, ésteres de retinil y ácido retinoico. Se transforma fisiológicamente en vitamina A activa según las necesidades de la piel, y libera bajas concentraciones de ácido retinóico de manera selectiva, lo que previene la irritación cutánea secundaria a su aplicación directa en la piel. La velocidad de conversión está en función del grado de diferenciación de los queratinocitos, a mayor diferenciación mayor es la capacidad de convertir el retinaldehído en ácido retinóico.⁶¹

Se ha demostrado que el retinaldehído tópico al 0.5% tiene una actividad biológica comparable con la tretinoína al 0.1 y 0.05%; los resultados obtenidos con ambos productos son muy semejantes.⁶¹

ACIDO HIALURONICO

La matriz extracelular está constituida por proteínas y polisacáridos que son secretados y ensamblados localmente formando una red ordenada, que puede adoptar diferentes formas, una variedad bien organizada son las membranas basales. La matriz extracelular es

algo más que un material inerte y pasivo, desempeña un papel clave en el desarrollo, migración y proliferación celular.

En la mayor parte del tejido conectivo, las macromoléculas de la matriz extracelular son secretadas principalmente por los fibroblastos. Las macromoléculas que constituyen a la matriz extracelular son glucosaminoglucanos y dos clases de proteínas, las estructurales (colágeno y elastina) y las adhesivas también conocidas como fibras elásticas (fibronectina y laminina).

Los glucosaminoglucanos son cadenas no ramificadas de polisacáridos compuestos por unidades de disacáridos que se repiten. Se les llama glucosaminoglucanos porque uno de los residuos del disacárido es siempre un aminosacárido (N-acetil glucosamina) y el segundo un azúcar, que suele ser un ácido urónico (glucurónico o idurónico). Se puede ilustrar esquemáticamente de la siguiente manera A – B – A – B, donde A y B representan un sacárido diferente. Tienden a adoptar una conformación muy extensa que ocupa un volumen grande en relación con su masa. Sus cargas negativas atraen principalmente al Na^+ , provocando que una gran cantidad de agua quede embebida, permitiendo la difusión rápida de moléculas hidrosolubles y la migración celular, además de soportar altas cargas compresivas.

Se han clasificado en cuatro grupos diferentes de acuerdo con sus residuos de azúcar, su tipo de enlace, número y localización de los grupos sulfato: 1) ácido hialurónico, 2) condroitín y dermatán sulfato, 3) heparan sulfato y heparina y 4) queratán sulfato.

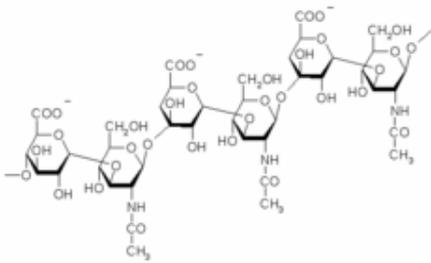
El ácido hialurónico fue descubierto por Meyer y Palmer en 1934⁶³, en el humor vítreo de los bovinos. Se caracteriza por ser un ácido polianiónico distribuido ampliamente en los tejidos de los vertebrados y en la pared celular de muchas bacterias. Weissman y Meyer describieron en 1954 de manera precisa su estructura.

El ácido hialurónico es el más simple de los glucosaminoglucanos, forma parte importante de la matriz extracelular, donde permite la persistencia de un espacio intersticial libre y blando, que favorece la comunicación intercelular y la llegada de metabolitos procedentes del riego sanguíneo.

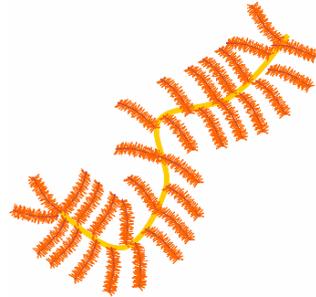
En los noventa se identificó la enzima catalizadora de la biosíntesis del ácido hialurónico, nombrada ácido hialurónico sintetasa, la cual se localiza en el lado interno de la membrana plasmática y tiene la peculiaridad de poder catabolizar la agregación de dos diferentes monosacáridos en una cadena polimérica, para posteriormente liberarlo directamente en el espacio extracelular.⁶⁴

El ácido hialurónico es una macromolécula formada por la unión covalente y lineal repetida de de 25 000 unidades de disacáridos no sulfatados, que puede alcanzar una masa molecular muy elevada, hasta de 100 millones de daltons.

Tiene dos estructuras una primaria y otra secundaria. La primaria es polisacárida y está conformada por una cadena lineal de monosacáridos unidos entre sí de manera alternada por enlaces β 1,3 y β 1,4. La estructura secundaria es hidrofóbica y está formada por átomos de hidrógeno, aproximadamente en número de ocho, que alternan a cada lado de la molécula, conformando parches hidrofóbicos que energéticamente favorecen a la formación de una estructura terciaria como resultado de la agregación molecular. La estructura terciaria es estabilizada por la presencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares. Las interacciones de los enlaces hidrofóbicos y de hidrógeno en combinación con la repulsión electrostática y unas proteínas de cubierta denominadas "aggrecans", favorecen a la agregación de numerosas moléculas, principalmente otros glucosaminoglucanos como el dermatán sulfato, condroitin sulfato y queratán sulfato, dando lugar a la formación de redes moleculares de ácido hialurónico. La propiedad más importante de estas moléculas es su habilidad para unirse al agua lo que induce que los proteoglicanos se hidraten de manera tan importante que adquieren una consistencia semejante al gel.⁶⁵



Molécula del ácido hialurónico



Aggrecans

La biosíntesis de la cadena del AH, la cual posee numerosos azúcares, requiere de un gasto considerable de energía, en el orden de cinco equivalentes de ATP, dos cofactores NAD, un grupo de acetilCoA además de los carbohidratos y los componentes de los monosacáridos los cuales son empleados para la formación individual de cada unidad del AH. Por tal motivo algún propósito específico o alguna ventaja selectiva debe existir en todos los casos en los que se lleve a cabo la producción de AH.

Las diferentes funciones del ácido hialurónico en los vertebrados han sido ampliamente estudiadas. Los vertebrados utilizan el ácido hialurónico como un componente de su estructura y como una molécula de reconocimiento. Se ha implicado en numerosos fenómenos incluyendo la adhesión, el desarrollo, la motilidad celular, el cáncer, la angiogénesis y la cicatrización de las heridas.

La expresión del ácido hialurónico se relaciona directamente con la remodelación del tejido cutáneo durante la morfogénesis, es más abundante durante la regeneración, crecimiento y reparación de los tejidos.^{66, 67} Provee un medio de gran hidratación que facilita el movimiento celular que ocurre durante las primeras fases del daño, inflamación y reparación de estos. En medios acuosos tiene la capacidad de aumentar la viscoelasticidad de la solución al incrementar su peso molecular y concentración.

La regulación del fenotipo celular y la diferenciación durante el daño a los tejidos es un determinante importante en la curación de las heridas y el desarrollo de anomalías.

Mucho tiempo atrás se ha establecido que en la fibrosis existe la presencia de miofibroblastos que se relacionan directamente con el depósito anormal de la matriz extracelular y el desarrollo de la enfermedad. En los tejidos, estos miofibroblastos se derivan de la diferenciación y activación de los miofibroblastos del estroma, proceso en el cual el factor de crecimiento tumoral TGF- β 1 se ha implicado. A su vez, se ha observado que el ácido hialurónico juega un papel vital en la regulación de este proceso a través del efecto sobre el TGF- β 1. La diferenciación de los fibroblastos dérmicos se asocia con un incremento en la síntesis y el ensamblaje del ácido hialurónico a nivel de la pared celular.⁶⁸

Se ha observado que la presencia del 4 MU, la enzima inhibidora de ácido hialurónico sintetasa, produce depleción del ácido hialurónico, inhibe su síntesis y la formación de una membrana pericelular de éstos en muchos tipos celulares incluyendo los fibroblastos. Por lo anterior se puede concluir que el incremento del ácido hialurónico asociado con los fibroblastos puede promover su diferenciación a miofibroblastos, facilitando la formación de tejido de cicatrización y promoviendo una respuesta de fibrosis.

El ácido hialurónico es un glucosaminoglucano del tejido conectivo sintetizado por la enzima del ácido hialurónico sintetasa, de las cuales se han aislado tres genes en los vertebrados: HAS1, HAS2 y HAS3, tiene un papel en mantener la estabilidad de la matriz y la hidratación tisular, sin embargo, el incremento en la expresión de este polisacárido y su receptor de superficie celular CD44⁶⁹, se ha detectado en numerosas condiciones de fibrosis asociadas con disfunción orgánica se conoce que juega un rol principal en la regulación de la adhesión celular, migración, diferenciación y proliferación, por lo tanto tiene un rol importante en la cicatrización.

Además, está involucrado en la regulación de la respuesta celular al factor de crecimiento tumoral TGF – β 1. Estudios recientes en células epiteliales han demostrado que el AH modula la señalización del TGF – β 1, siguiendo la interacción con su receptor CD44. Se ha demostrado previamente que la conversión fenotípica de fibroblastos a miofibroblastos se asocia con cambios importantes en la producción y metabolismo del AH, específicamente al acumularse grandes cantidades de AH intra y extracelular, para formar grandes matrices pericelulares de ácido hialurónico. Sin embargo, el significado funcional de las alteraciones en el AH asociadas con el fenotipo miofibroblástico, permanecen inciertas.⁶⁸

La cicatrización tanto de la mucosa oral como de las heridas dérmicas se lleva a cabo a través de etapas idénticas de inflamación, proliferación y remodelación de la matriz extracelular (MEC).

El ácido hialurónico es un constituyente prominente del tejido fibroso, sin embargo, no se ha establecido claramente si su presencia indica reorganización y reparación de los tejidos o si contribuye directamente al proceso de fibrosis /cicatrización, que conduce a falla orgánica. Además, estudios previos han demostrado que puede estar involucrado ya sea en mantener la homeostasis o en el desarrollo de eventos patológicos, dependiendo del contexto en el cual es generado o almacenado.

La síntesis del ácido hialurónico libera señales que controlan la proliferación y migración de los queratinocitos, contribuye a las propiedades elásticas de la dermis, formando un sistema a base de redes helicoidales.

Se encuentra en la mayoría de los órganos de los vertebrados, es particularmente abundante en la piel de los mamíferos, se estima que la cantidad total de ácido hialurónico en la piel humana es de 5 gramos, aproximadamente una tercera parte del contenido en todo el organismo.

En un inicio se consideró que el ácido hialurónico sólo se encontraba presente en la dermis, sin embargo en la actualidad se sabe que grandes cantidades de ácido hialurónico también están contenidas en la epidermis. Sakai *et al* demostraron que el ácido hialurónico deriva de los queratinocitos del estrato subcórneo y está presente en él. En la dermis constituye casi la totalidad de la matriz extracelular, a diferencia en la epidermis donde los queratinocitos conforman casi la totalidad del tejido, sin embargo, la concentración del ácido hialurónico en la matriz que rodea las células de la epidermis es mayor en orden de magnitud que en la dermis y equivalente a la del cordón umbilical.

El ácido hialurónico dérmico además de ser el factor más importante en la hidratación natural de la piel, está involucrado en el balance de iones y funciona como mediador en el paso de macromoléculas a través de la dermis; participa en la cohesión de los tejidos y

como material de relleno del espacio intercelular. Su función en la epidermis es menos conocida, en un inicio se localiza entre las células de la capa basal, pero desaparece durante la diferenciación de los queratinocitos volviéndose indetectable en el estrato granuloso y córneo.

Las propiedades fisicoquímicas del ácido hialurónico están directamente relacionadas con su peso molecular, el cual depende de la fuente de obtención y de sus interacciones específicas con las hialadherinas RHAMM y CD44⁷⁰, las cuales son proteínas transmembrana que funcionan como receptores del ácido hialurónico en la superficie celular.

Las hialuronidasas son las enzimas degradadoras del ácido hialurónico, han sido identificadas en una gran variedad de tejidos animales e incluso en otros organismos como bacterias, abejas y sanguijuelas. Son una compleja familia de enzimas que hasta la fecha no se ha podido dilucidar su función, han sido catalogadas en base algunas propiedades como el pH, el sustrato específico y su mecanismo catalítico.⁷¹ Las hialuronidasas se han empleado clínicamente para facilitar la difusión de algunas drogas como los anestésicos y para reducir la necrosis local secundaria a la extravasación de sustancias quimioterapéuticas.^{72,73}

El ácido hialurónico dérmico es más susceptible a ser degradado por hialuronidasas bacterianas, a diferencia del contenido en la epidermis el cual se une a proteínas transportadoras llamadas hialadherinas, que lo protegen de la acción degradadora de estas.

Diferentes usos clínico del ácido hialurónico

El uso exitoso del ácido hialurónico en la práctica clínica, ha favorecido a la comercialización del producto y a la aparición de numerosas preparaciones comerciales. Para su uso comercial es aislado del líquido sinovial, del cordón umbilical y de la piel de algunos animales, de la cresta de los gallos y de bacterias a través de un proceso de fermentación o de extracción directa.

Dadas sus particularidades físicas y biológicas es empleado en numerosos procedimientos en particular la cirugía oftalmológica y ortopédica,⁷⁴ también es empleado como material de soporte y para la curación de las heridas.

La aplicación intraarticular de moléculas purificadas de ácido hialurónico de alto peso molecular alivia algunos síntomas de la osteoartritis.

En una forma estabilizada o en combinación con otros polímeros, es utilizado como material de relleno en la cirugía cosmética por sus propiedades viscoelásticas y su excelente biocompatibilidad. Se ha reportado que la aplicación dérmica del producto reduce a largo plazo, las líneas de expresión y las arrugas logrando un efecto antienvejecimiento, con pocos efectos adversos y mejor tolerabilidad que la observada con el uso de colágeno. El principal efecto adverso puede ser una reacción alérgica secundaria a la presencia de impurezas en el ácido hialurónico.⁷⁵

Fragmentos de ácido hialurónico

Con el paso del tiempo la calidad del tejido conectivo y su capacidad de reparación se deterioran, este es más aparente en la piel que en cualquier otro organismo.

Los glucosaminoglicanos son el componente principal de la matriz extracelular, en particular el ácido hialurónico; durante el proceso de envejecimiento su síntesis y calidad disminuyen, condicionando la compactación de la matriz celular y una reducción en la viscosidad, afectando la capacidad de difusión de los iones y las macromoléculas desde la sangre hacia los tejidos y viceversa. Numerosos estudios han propuesto que las manifestaciones de la piel cronoenvejecida, pueden ser el resultado de la disminución del ácido hialurónico en la dermis.

Muchos estudios *in vitro* han demostrado que el ácido retinoico inhibe la diferenciación de los queratinocitos, incrementa el grosor de la piel en un 20% (posterior a seis meses de tratamiento), induce la síntesis del ácido hialurónico por los queratinocitos y como consecuencia aumenta la concentración de este en la epidermis; esto demuestra la relación entre el metabolismo del ácido hialurónico y la proliferación, maduración y diferenciación de la epidermis.

El ácido hialurónico dadas sus particularidades físicas y biológicas ha sido ampliamente utilizado en diferentes ramas de la medicina. En particular en la Dermatología ha sido ampliamente utilizado como material de relleno con extraordinarios resultados. Lamentablemente no se han podido obtener los mismos efectos con su administración tópica ya que su alto peso molecular no le permite la absorción cutánea.

A partir de estas observaciones un equipo de investigación suizo en conjunto con el laboratorio Pierre Fabre Dermo – Cosmetique desarrollaron por medio de biotecnología la síntesis de fragmentos de ácido hialurónico (fragmentos de tamaño intermedio), cuya particularidad es presentar un peso molecular de 360 kD que le permite atravesar la barrera cutánea y vincularse específicamente con receptores celulares CD44 de la dermis. Este enlace activa la síntesis fisiológica de ácido hialurónico por las células. A partir de entonces se pueden observar sus efectos biológicos de hidratación, proliferación de los queratinocitos y fibroblastos, restauración de la epidermis y síntesis de las fibras del sostén dérmico.

Para su uso clínico los fragmentos del ácido hialurónico se han asociado al retinaldehído, ya que este tiene la capacidad de aumentar la cantidad de receptores CD44 de la dermis y epidermis, de esta manera multiplica los sitios de acción de los fragmentos del ácido hialurónico. El resultado es una amplificación de los efectos de los fragmentos del ácido hialurónico, que se traduce en una mayor síntesis de ácido hialurónico. La asociación entre ambos activos ha demostrado potencializar sus efectos al actuar sinérgicamente.

El siguiente estudio se realizó con el objeto de evaluar la tolerabilidad y eficacia de la acción correctora que tiene la asociación de retinaldehído al 0,05% con los fragmentos de ácido hialurónico (HAF) al 0,5% y/o 1% (Crema y Gel Concentrado) sobre los estigmas clínicos del envejecimiento cutáneo en pacientes mexicanos. El presente estudio es parte de un estudio multicéntrico realizado en el Hospital General de México, en el Centro Dermatológico « Dr. José Barba Rubio » de Guadalajara y el Hospital Universitario « Dr. Eleuterio González » de Monterrey y el Centro dermatológico de Yucatán.

Parte II. Desarrollo del Estudio.

Planteamiento del Problema.

Hoy en día, numerosos factores como los avances tecnológicos y científicos, el estilo de vida, la moda y la mercadotecnia han creado una conciencia sobre el envejecimiento cutáneo y una preocupación constante por contrarrestar sus estigmas clínicos. Esto ha provocado que el dermatólogo en su práctica diaria se vea confrontado a una demanda creciente de tratamiento anti-edad.

El interés creciente en contrarrestar los efectos del envejecimiento cutáneo, ha dado a lugar al desarrollo de numerosos procedimientos y productos farmacéuticos, cosméticos y cosmeceúticos anti-edad. En la actualidad el único tratamiento anti-edad que ha demostrado evidencia irrefutable de sus beneficios son los retinoides tópicos.

Recientemente se desarrolló una asociación de un retinoide tópico, el retinaldehído y fragmentos de ácido hialurónico, una novedosa presentación que permite la absorción percutánea y ha demostrado incrementar la síntesis del ácido hialurónico endógeno. Esta asociación ha demostrado potencializar los efectos de ambos activos, al actuar sinérgicamente, obteniendo buenos resultados en el tratamiento anti-envejecimiento.

En la actualidad, solamente existe un estudio clínico controlado, doble ciego, con 57 pacientes realizado en Francia, que demostró la eficacia de este producto. Esto motivó el interés por realizar un estudio clínico prospectivo que demostrara no sólo la eficacia del producto, sino también la tolerabilidad de este en nuestra población.

Justificación.

Consideramos que no tan sólo es competencia del dermatólogo conocer y utilizar diferentes enfoques terapéuticos anti-envejecimiento, también es una obligación y un compromiso colaborar con estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad de estos.

Este producto ha demostrado su eficacia y tolerabilidad en la población francesa, consideramos importante realizar un estudio prospectivo para demostrar la eficacia y

tolerabilidad del producto en la población mexicana y de esta manera contribuir con estudios que avale la calidad de este cosmeceútico.

Hipótesis.

La aplicación nocturna constante y adecuada del producto en tres diferentes modalidades: Modalidad 1: retinaldehído al 0.05% + HAF 0.5, Modalidad 2: retinaldehído al 0.05% + HAF 1 y Modalidad 3: retinaldehído al 0.05% + HAF 0.5% + retinaldehído al 0.05% + HAF 1%, durante un periodo de noventa días permitirá una mejoría significativa de los parámetros del envejecimiento cutáneo como: homogeneidad de la tez, sequedad cutánea, manchas pigmentarias, ptosis del ovalo del rostro, elasticidad cutánea y se verá reflejado en la evaluación global de la severidad del envejecimiento cutáneo en la escala fotográfica de C. Larnier *et al.*

Objetivo principal del estudio:

Evaluar la eficacia y seguridad de la asociación de retinaldehído al 0,05% y de fragmentos de Ácido Hialurónico al 0,5% y/o 1% en el manejo del fotoenvejecimiento cutáneo en pacientes mexicanos.

Material y Métodos.

Diseño del estudio:

Ensayo clínico abierto, prospectivo, multicéntrico.

Población y muestra:

En México se incluyeron 150 pacientes, nuestro centro, el Hospital General de México, estudió 45 pacientes.

Criterios de Selección.

Criterios de inclusión

- Sujeto de sexo masculino o femenino con 45 a 75 años de edad.
- Sujeto que presentaban signos clínicos de envejecimiento a nivel de la cara: flacidez cutánea, rítdes, arrugas y surcos así como pigmentación.
- Sujeto que aceptó no exponerse al sol o radiación UV durante todo el período de duración del estudio y realizar fotoprotección eficiente.

- Sujeto que firmo carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Sujeto que se hubiera sometido a un tratamiento dermatológico o quirúrgico de acción anti-edad durante los 3 meses anteriores a la inclusión en las zonas susceptibles de ser evaluadas.
- Tratamiento introducido desde hace menos de 3 meses a base de retinoides, derivados de vitamina A, complementos nutricionales a base de vitamina E, o cócteles vitamínicos llamados reafirmantes.
- Introducción reciente (menos de 3 meses) de un tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia.
- Antecedentes de alergia o de intolerancia a uno de los componentes de los productos probados.
- Presencia de una dermatosis facial.
- Mujer embarazada o en período de lactancia.

Criterios de eliminación:

- Utilización de otro producto dermocosmético que reivindicase un efecto anti-edad durante el período del estudio.

Metodología (Descripción General del Estudio).

La duración total del estudio fue de 90 días e incluyó tres visitas de evaluación: a D0 (visita de inclusión), D30 (al mes) y D90 (3 los meses de aplicación).

A día cero (D0): selección de los sujetos en base a los criterios anteriormente definidos e inclusión en el estudio: Se seleccionaron tres tipos de pacientes: Grupo 1. Crema sola. Pacientes únicamente con rítdes y arrugas (sin surcos) Grupo2 Pacientes solo con surcos arrugas Gel sol. Grupo 3 combinación. Examen clínico que incluyó la toma de fotografías del rostro, la entrega de los productos a aplicar y la planificación de la cita para la siguiente evaluación.

El investigador entregó un auto-cuestionario al paciente para que lo completara en la siguiente visita. Este cuestionario estaba destinado a recoger las predisposiciones del

paciente al envejecimiento cutáneo y a evaluar las cualidades cosméticas de los productos probados.

Variables de Estudio.

Registro de los factores que influyeron sobre el envejecimiento cutáneo:

Factores demográficos:

- Edad: variable cuantitativa, discontinua, medida en años (cantidad de años cumplidos al momento del estudio).
- Género: variable cualitativa, nominal, dicotómica, medida en hombre o mujer, determinado por el fenotipo del paciente en el momento del estudio.

Factores personales:

- Tabaquismo: variable cualitativa, nominal, medida en no fumador, antiguo fumador y fumador al momento del estudio. Si es fumador, desde hace cuantos años fuma: variable cuantitativa, discontinua, medida en años. Si es antiguo fumador, durante cuantos años fumo: variable cuantitativa, discontinua, medida en años. Cuanto tiempo lleva sin fumar: variable cuantitativa, discontinua, medida en años o meses. Cuantos cigarrillos fumaba al día: variable cuantitativa, discontinua, medida en cigarrillos/día.
- Menopausia: variable cualitativa, nominal, medida en si, no, no se aplica (hombre). Si la respuesta es si: a que edad tuvo la menopausia: variable cuantitativa, discontinua, medida en años.
- Tratamientos hormonales: hormonal sustitutivo de la menopausia: variable cualitativa, dicotómica, medida en si o no. Si la respuesta es si: nombre del producto y presentación. Contraceptivo oral: variable cualitativa, dicotómica, medida en si o no, al momento del estudio. Si la respuesta es si: nombre del producto y presentación.
- Actividad profesional: variable cualitativa, nominal, dicotómica, medida en si o no. Si se trata de una actividad al aire libre: variable cualitativa, nominal, dicotómica medida en si o no. Si la respuesta es si, cuantas horas: variable cuantitativa, discontinua, medida en horas/semana.

- Ejerce una actividad de ocio al aire libre: variable cualitativa, nominal, dicotómica, medida en si o no. Si la respuesta es si, cuantas horas: variable cuantitativa, discontinua, medida en horas/semana.
- Factores medioambientales: principalmente fotoexposición. Quemaduras del sol durante la infancia: variable cualitativa, nominal, medida en si a menudo, si a veces, no nunca. Se expone al sol: variable cualitativa, nominal, dicotómica medida en si o no al momento del estudio. Número de años con o sin exposición: variable cuantitativa, discontinua, medida en años.
- Factores relacionados con los hábitos cosméticos:
- Uso de fotoprotector solar: variable cualitativa, nominal, medida en si a menudo, si a veces, no nunca, al momento del estudio. Nombre del producto: variable cualitativa, nominal. Factor de protección: variable cualitativa, nominal.
- Productos tratantes utilizados en la cara: tratamiento específico anti-edad, tratamiento hidratante: variables cualitativas, nominales, dicotómicas, medidas en si o no al momento del estudio.
- Evaluación de las cualidades cosméticas de los productos probados: Textura, color, perfume, facilidad y rapidez de penetración: variables cualitativas nominales medidas en muy satisfactoria, satisfactoria, poco satisfactoria y nada satisfactoria.

Modalidades de Tratamiento y Descripción del Producto en Estudio.

Los productos probados se aplicaron por la noche después de la limpieza de la cara durante 3 meses, según tres modalidades posibles, determinadas en función de los criterios ya señalados. Durante todo el período del estudio se mantuvo la misma modalidad.

- **Modalidad 1: retinaldehido al 0.05% + HAF 0.5%:** 1 aplicación por la noche sobre el conjunto de la cara y el cuello.
- **Modalidad 2: retinaldehido al 0.05% + HAF 1%:** 1 aplicación por la noche en las zonas de la cara con arrugas profundas y/o surcos: entrecejo, arrugas de la frente, patas de gallo, surcos nasogenianos y arrugas peribucales.
- **Modalidad 3: retinaldehido al 0.05% + HAF 0.5%** por la noche sobre el conjunto de la cara y el cuello + **retinaldehido al 0.05% + HAF 1%** por la noche después de la crema sobre las zonas de la cara con arrugas profundas y/o surcos: entrecejo, arrugas de la frente, patas de gallo, surcos nasogenianos y arrugas peribucales.

Por la mañana, los pacientes utilizaron una crema hidratante estandarizada: Hydrance Optimale UV. La exposición solar estuvo prohibida durante todo el período del estudio. En caso de fotoexposición, se tenía que utilizar obligatoriamente un producto fotoprotector (SPF \geq 50). Los sujetos siguieron utilizando sus productos habituales para la limpieza de la cara y el maquillaje. Quedaron prohibidos los tratamientos estéticos específicos o en instituto (quimioexfoliación, mascarillas) durante todo el período de duración del estudio.

Evaluaciones.

A D0, D30 y D90, el dermatólogo evaluó:

1) La Homogeneidad de la Tez

Según una escala visual analógica (EVA). Los resultados fueron valorados con una nota sobre 10.



Límite 0: homogeneidad y uniformidad de la piel mínimas.

Límite 10: homogeneidad y uniformidad de la piel óptimas.

Variable cuantitativa, continua, medida en centímetros y milímetros.

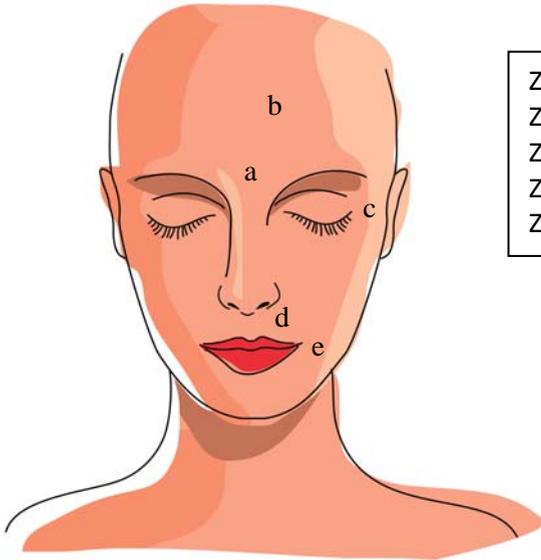
2) Los Signos de Envejecimiento

Variables cualitativas, nominales, valoradas en una escala creciente de 4 rangos:

- Sequedad Cutánea
- Manchas Pigmentarias
- Ptosis del Ovalo del rostro.

3) La Elasticidad Cutánea

Variable cualitativa, nominal, medida según la escala siguiente: normal, levemente alterada, moderadamente alterada, severamente alterada. La severidad de las arrugas quedó determinada según la misma escala con un esquema para cada zona tomada por separado.



Zona A : entrecejo
 Zona B : arrugas de la frente
 Zona C : patas de gallo
 Zona D : surco nasogeniano
 Zona E : arrugas peribucales

4) Evaluación global de la severidad del envejecimiento cutáneo mediante valoración por un score global en toda la cara utilizando la escala de C. Larnier *et al.*¹ Escala de fotografías formada por 6 clases de severidad creciente (ilustración). El resultado fue expresado con una escala de 1 a 6.



1 Ilustración 1: Escala fotográfica del envejecimiento cutáneo a nivel de la cara (Catherine Larnier et al).

5) La Tolerancia

La Tolerancia de los productos probados: fue evaluada a los 30 y 90 días de aplicación. Variable cualitativa, nominal, medida en una escala de 0 a 3 (mediocre, regular, buena, muy buena). Se documentaron los efectos secundarios eventuales: variable cualitativa, nominal, dicotómica, medida en si o no. En caso de que la respuesta fuera si, la salida del ensayo: variable cualitativa, nominal, dicotómica, medida en si o no.

6) La eficacia global del producto

Fue evaluada por el investigador y el paciente a los 30 y 90 días de aplicación del tratamiento: variable cualitativa, nominal, medida en una escala de 0 a 4 (muy satisfactoria / satisfactoria / poco satisfactoria / nada satisfactoria) y se comparó con la del producto anti-edad habitual: variable cualitativa, nominal medida en más eficaz, equivalente, menos eficaz.

Análisis estadístico.

Cada modalidad de aplicación fue considerada como una subpoblación. En cada una de las tres modalidades de aplicación, se realizaron los análisis siguientes:

Se realizó estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, con uso de tablas y gráfico para esquematizar los datos. Se realizó estadística comparativa con el objetivo de determinar diferencias entre los grupos durante el seguimiento utilizando una prueba no paramétrica de Friedman y para comparar la evaluación al día 0 y a los 90 días se utilizó una prueba de Wilcoxon.

Resultados

Se seleccionaron 45 pacientes que se distribuyeron según la severidad del fotoenvejecimiento cutáneo en tres modalidades.

Modalidad 1: 15 sujetos con fotoenvejecimiento leve a leve-moderado (tipo 1 y 2 de Larnier) a quienes se les aplicó **retinaldehído al 0.05% + HAF 0.5%** 1 aplicación por la noche sobre el conjunto de la cara y el cuello.

Modalidad 2: 15 sujetos con fotoenvejecimiento moderado a moderado-severo (tipo 3 y 4 de Larnier) a quienes se les aplicó **retinaldehído al 0.05% + HAF 1%**: 1 aplicación por la noche en las zonas de la cara con arrugas profundas y/o surcos: entrecejo, arrugas de la frente, patas de gallo, surcos nasogenianos y arrugas peribucales.

Modalidad 3: 15 sujetos con fotoenvejecimiento severo a muy severo (tipo 5 y 6 de Larnier *et al*) a quienes se les aplicó **retinaldehído al 0.05% + HAF 0.5%** por la noche sobre el conjunto de la cara y el cuello + **retinaldehído al 0.05% + HAF 1%** por la noche después de la crema sobre las zonas de la cara con arrugas profundas y/o surcos: entrecejo, arrugas de la frente, patas de gallo, surcos nasogenianos y arrugas peribucales.

Factores demográficos

Edad

- Modalidad 1: El promedio de edad fue de 49.2 años con un rango de 45 a 56 años y una desviación estándar de 3.8
- Modalidad 2: El promedio de edad fue de 51.78 años con un rango de 45 a 63 años y una desviación estándar de 5.5
- Modalidad 3: El promedio de edad fue de 59.2 años con un rango de 46 a 75 años y una desviación estándar de 9.8

Género

- Modalidad 1: La totalidad de las pacientes (15) fueron del sexo femenino.
- Modalidad 2: El 83% (13) fueron del sexo femenino y 2 fueron del sexo masculino constituyendo el 13%.
- Modalidad 3: La totalidad de las pacientes (15) fueron del sexo femenino.

Factores personales:

- Modalidad 1: El 33% (5) fueron no fumadores, el 33% (5) antiguos fumadores y el 33% (5) fumadores. Del grupo de los fumadores, fumaban un promedio de 3.2 cigarros al día y llevaban fumando en promedio 15.8 años. Los antiguos fumadores fumaron un promedio de 8 años y 7.4 cigarros al día, habiendo dejado de fumar hace 14.6 años en promedio.
- Modalidad 2: El 67% (10) fueron no fumadores, el 13% (2) antiguos fumadores y el 20% (3) fumadores. Del grupo de los fumadores, fumaban un promedio de 3.2 cigarros al día y llevaban fumando en promedio 23 años. Los antiguos fumadores fumaron un promedio de 15 años y 12 cigarros al día, habiendo dejado de fumar hace 11 años en promedio.
- Modalidad 3: El 60% (9) fueron no fumadores, el 13% (2) antiguos fumadores y el 27% (4) fumadores. Del grupo de los fumadores, fumaban un promedio de 5.5 cigarros al día y llevaban fumando en promedio 35.25 años. Los antiguos fumadores fumaron un promedio de 30 años y 11.5 cigarros al día, habiendo dejado de fumar hace 5.5 años en promedio.

Menopausia

- Modalidad 1: El 33% (5) de las pacientes ya habían alcanzado la menopausia, habiéndola presentado a una edad promedio de 48.8 años. El 33% (5) no han alcanzado la menopausia.
- Modalidad 2: El 60% (9) de las pacientes ya habían alcanzado la menopausia, habiéndola presentado a una edad promedio de 44.4 años. El 27% (4) no han alcanzado la menopausia y el 13% (2) no aplica porque corresponde a pacientes del sexo masculino.
- Modalidad 3: El 87% (13) de las pacientes ya habían alcanzado la menopausia, habiéndola presentado a una edad promedio de 48.6 años. El 13% (2) no han alcanzado la menopausia.

Tratamientos hormonales

- Modalidad 1: De las pacientes que habían alcanzado la menopausia, 20% (1) se encontraban bajo un tratamiento hormonal sustitutivo, con productos como parches y

climaderm. De las pacientes que no habían alcanzado la menopausia al momento del estudio, ninguna se encontraba en un tratamiento anticonceptivo.

- Modalidad 2: De las pacientes que habían alcanzado la menopausia, 33% (3) se encontraban bajo un tratamiento hormonal sustitutivo, con productos como comprimidos (2) y gel (1). De las pacientes que no habían alcanzado la menopausia al momento del estudio, ninguna se encontraban en un tratamiento anticonceptivo.
- Modalidad 3: De las pacientes que habían alcanzado la menopausia, 15% (2) se encontraban bajo un tratamiento hormonal sustitutivo, con productos como comprimidos. De las pacientes que no habían alcanzado la menopausia al momento del estudio, ninguna se encontraban en un tratamiento anticonceptivo.

Actividad profesional

- Modalidad 1: El 87% (13) de las pacientes realizaban una actividad profesional, ninguna de éstas al aire libre, el 13% (2) no realizaban actividad profesional alguna.
- Modalidad 2: El 93% (14) de las pacientes realizaban una actividad profesional, ninguna de éstas al aire libre, el 7% (1) no realizaban actividad profesional alguna.
- Modalidad 3: El 67% (10) de las pacientes realizaban una actividad profesional, de las cuales sólo el 10% (1) desarrollaban su actividad profesional al aire libre durante un total de 8 horas a la semana, el 33% (5) no realizaban actividad profesional alguna.

Ejerce una actividad recreativa al aire libre

- Modalidad 1: El 27% (4) realizaban actividades recreativas al aire libre en un promedio de 5 horas a la semana, El 73% (11) no realizaban actividades de ocio al aire libre.
- Modalidad 2: El 27% (4) realizaban actividades recreativas al aire libre en un promedio de 3 horas a la semana, El 73% (11) no realizaban actividades de ocio al aire libre.
- Modalidad 3: El 7% (1) realizaban actividades recreativas al aire libre en un promedio de 4 horas a la semana, El 93% (14) no realizaban actividades de ocio al aire libre.

Factores medioambientales

- Modalidad 1: El 33% (5) de los pacientes reportó que a menudo había sufrido quemaduras del sol durante la infancia, El 47% (7) a veces y el 20% (3) nunca. En la actualidad, el 40% (6) reportó que si se expone al sol desde hace 35 años en promedio y el 60% (9) no se expone al sol.

- Modalidad 2: El 20% (3) de los pacientes reportó que a menudo había sufrido quemaduras del sol durante la infancia, El 47% (7) a veces y el 33% (5) nunca. En la actualidad, el 40% (6) reportó que si se expone al sol desde hace 49.2 años en promedio y el 60% (9) no se expone al sol.
- Modalidad 3: El 20% (3) de los pacientes reportó que a menudo había sufrido quemaduras del sol durante la infancia, El 47% (7) a veces y el 33% (5) nunca. En la actualidad, el 27% (4) reportó que si se expone al sol desde hace 52 años en promedio y el 73% (11) no se expone al sol.

Factores relacionados con los hábitos cosméticos:

- Modalidad 1: El 47% (7) de los pacientes reportó el uso frecuente de protectores solares, el 13% (2) a veces y el 40% (6) nunca. El promedio del factor de protección solar que se utilizaba fue de 60.
- Modalidad 2: El 53% (8) de los pacientes reportó el uso frecuente de protectores solares, el 7% (1) a veces y el 40% (6) nunca. El promedio del factor de protección solar que se utilizaba fue de 33.
- Modalidad 3: El 20% (3) de los pacientes reportó el uso frecuente de protectores solares, el 20% (3) a veces y el 60% (9) nunca. El promedio del factor de protección solar que se utilizaba fue de 60.

Evaluación de las cualidades cosméticas de los productos probados

Las siguientes tablas valoran la textura, color, perfume, facilidad y rapidez de penetración.

Retinaldehido al 0.05% + HAF 0.5% (Crema)										
	Textura		Aroma		Color		Aplicacion		Penetración	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Muy Satisfactorio	27	90%	24	80%	19	63%	30	100%	28	93%
Satisfactorio	3	10%	6	20%	8	27%	0	0%	2	7%
Poco Satisfactorio	0	0%	0	0%	3	10%	0	0%	0	0%
No Satisfactorio	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Total	30	100%	30	100%	30	100%	30	100%	30	100%

Retinaldehido al 0.05% + HAF 1% (Gel)										
	Textura		Aroma		Color		Aplicacion		Penetración	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Muy Satisfactorio	21	70%	15	50%	15	50%	25	83%	22	73%
Satisfactorio	7	23%	15	50%	9	30%	4	13%	5	17%
Poco Satisfactorio	2	7%	0	0%	5	17%	1	3%	3	10%
No Satisfactorio	0	0%	0	0%	1	3%	0	0%	0	0%
Total	30	100%	30	100%	30	100%	30	100%	30	100%

Características de la Piel:

Poros Abiertos

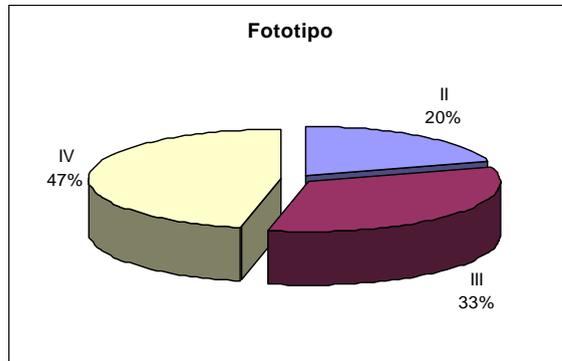
- Modalidad 1: El 80% (12) de los pacientes presento poros abiertos, el 20% (3) no.
- Modalidad 2: El 100% (15) presentó los poros abiertos.
- Modalidad 3: El 93% (14) de los pacientes presento poros abiertos, el 7% (1) no.

Cicatrices de Acné

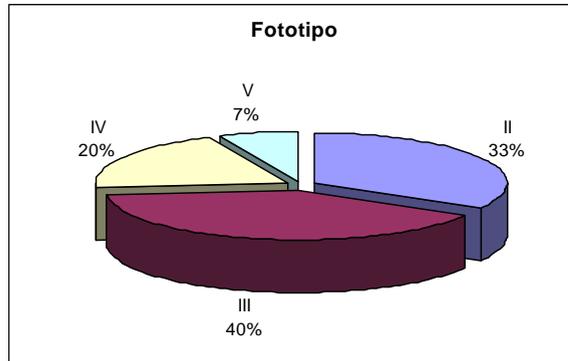
- Modalidad 1: El 93% (14) de los pacientes no tenían cicatrices de acné, 7% (1) no.
- Modalidad 2: El 93% (14) de los pacientes no tenían cicatrices de acné, 7% (1) no.
- Modalidad 3: El 93% (14) de los pacientes no tenían cicatrices de acné, 7% (1) no.

Fototipo

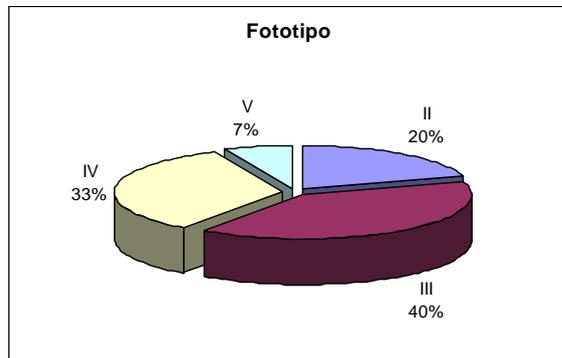
Modalidad 1



Modalidad 2

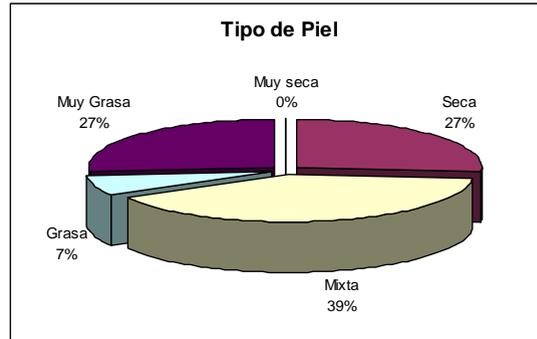


Modalidad 3

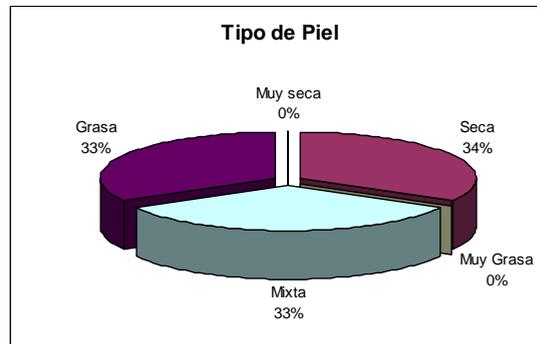


Tipo de Piel

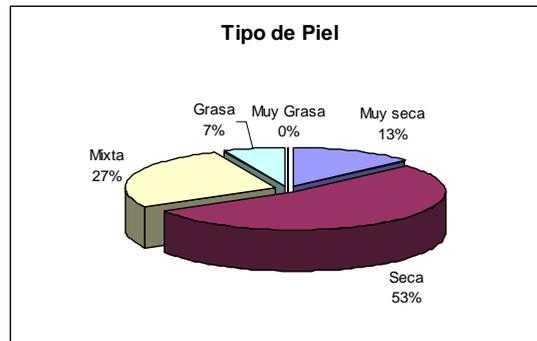
Modalidad 1



Modalidad 2

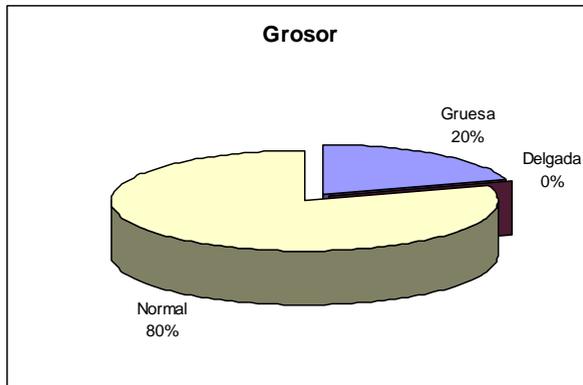


Modalidad 3

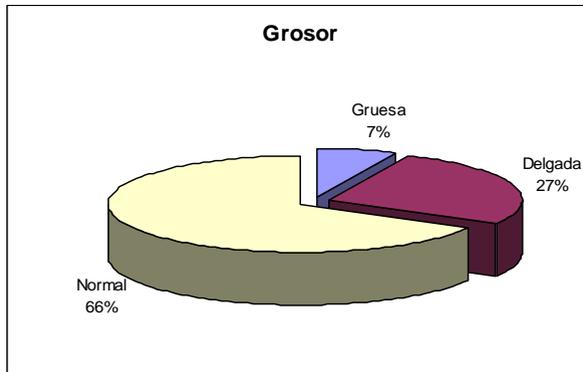


Grosor de la Piel

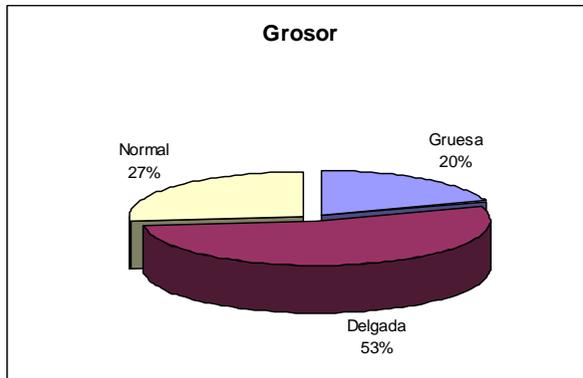
Modalidad 1



Modalidad 2



Modalidad 3

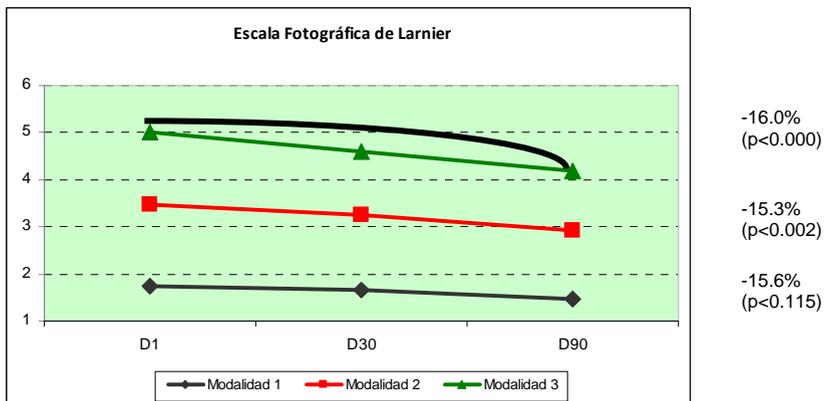


Evaluación Global - Escala Fotográfica de Larnier *et al*

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 0	Leve	4	27%	0	0%	0	0%
Día 0	Leve a moderado	11	73%	0	0%	0	0%
Día 0	Moderado	0	0%	8	53%	0	0%
Día 0	Moderado a severo	0	0%	7	47%	2	13%
Día 0	Severo	0	0%	0	0%	11	73%
Día 0	Muy severo	0	0%	0	0%	2	13%
Total		15	100%	15	100%	15	100%

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 30	Leve	5	33%	0	0%	0	0%
Día 30	Leve a moderado	10	67%	0	0%	0	0%
Día 30	Moderado	0	0%	11	73%	0	0%
Día 30	Moderado a severo	0	0%	4	27%	6	40%
Día 30	Severo	0	0%	0	0%	8	53%
Día 30	Muy severo	0	0%	0	0%	1	7%
Total		15	100%	15	100%	15	100%

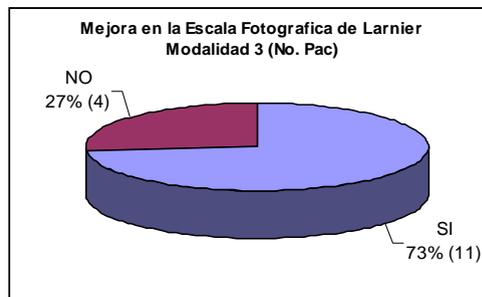
		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 90	Leve	8	53%	0	0%	0	0%
Día 90	Leve a moderado	7	47%	2	13%	0	0%
Día 90	Moderado	0	0%	12	80%	2	13%
Día 90	Moderado a severo	0	0%	1	7%	8	53%
Día 90	Severo	0	0%	0	0%	5	33%
Día 90	Muy severo	0	0%	0	0%	0	0%
Total		15	100%	15	100%	15	100%



Prueba de Friedman: $p < 0.05$

Escala Fotografica de Larnier
Mejora relativa de D0 a D90

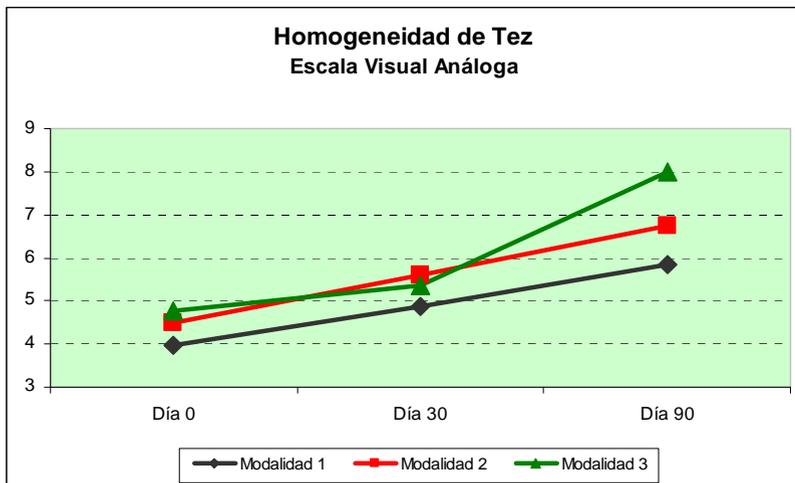
	Frecuencia			Porcentaje (%)		
	SI	NO	Total	SI	NO	Total
Modalidad 1	5	10	15	33%	67%	100%
Modalidad 2	8	7	15	53%	47%	100%
Modalidad 3	11	4	15	73%	27%	100%



Escala Visual Análoga - Homogeneidad de la tez

Fue medida en una escala del 1 al 10 y analizado en promedios ponderados por modalidad y visita. Los resultados indicaron que los pacientes en la modalidad 1 incrementaron su homogeneidad en un 19%, los de la modalidad 2 en un 23% y los de la modalidad 3 en un 32%.

	Modalidad 1	Modalidad 2	Modalidad 3
Día 0	3.96	4.5	4.78
Día 30	4.89	5.6	5.36
Día 90	5.86	6.76	7.98



Signos de Envejecimiento Cutáneo

Fueron medidos en una escala de 0 a 3 en cada una de las tres visitas de los pacientes (No Hay o no presenta signos / Leves / Moderados / Severos). Los resultados presentados en promedios ponderados.

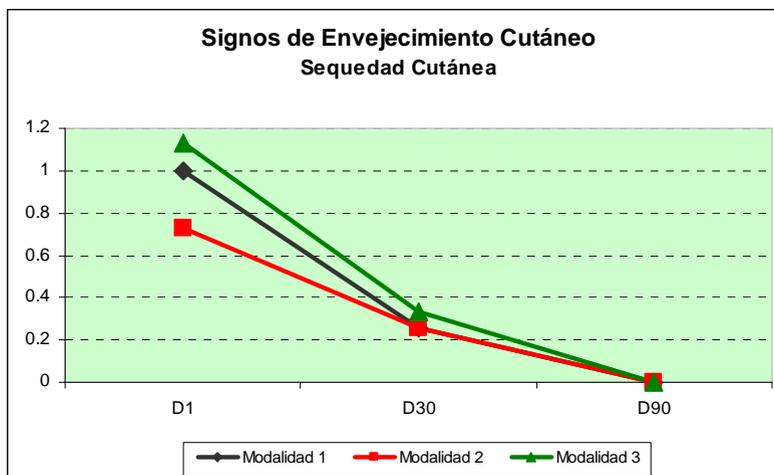
Sequedad Cutánea

Desapareció en el 100% de los pacientes al terminar el tratamiento.

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 0	No Hay	3	20%	4	27%	4	27%
Día 0	Leve	9	60%	11	73%	6	40%
Día 0	Moderado	3	20%	0	0%	4	27%
Día 0	Severo	0	0%	0	0%	1	7%
Total		15	100%	15	100%	15	100%

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 30	No Hay	12	80%	11	73%	10	67%
Día 30	Leve	2	13%	4	27%	5	33%
Día 30	Moderado	1	7%	0	0%	0	0%
Día 30	Severo	0	0%	0	0%	0	0%
Total		15	100%	15	100%	15	100%

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 90	No Hay	15	100%	15	100%	15	100%
Día 90	Leve	0	0%	0	0%	0	0%
Día 90	Moderado	0	0%	0	0%	0	0%
Día 90	Severo	0	0%	0	0%	0	0%
Total		15	100%	15	100%	15	100%

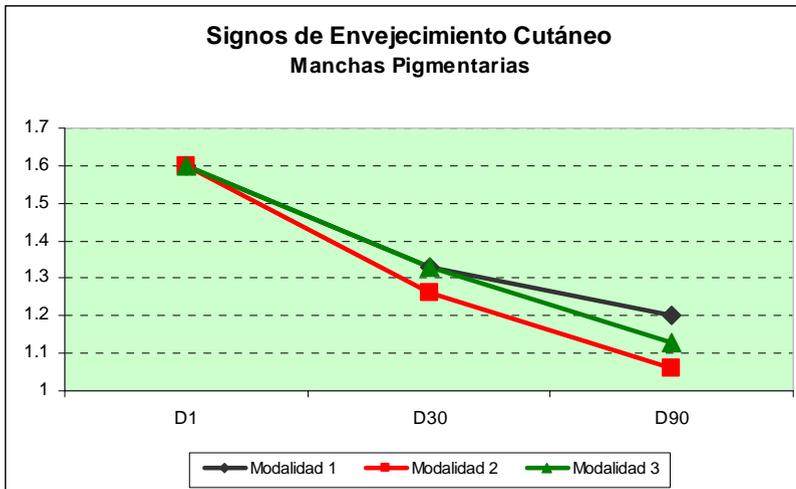


Manchas Pigmentarias

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 0	No Hay	0	0%	0	0%	0	0%
Día 0	Leve	9	60%	7	47%	7	47%
Día 0	Moderado	3	20%	7	47%	7	47%
Día 0	Severo	3	20%	1	7%	1	7%
Total		15	100%	15	100%	15	100%

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 30	No Hay	1	7%	0	0%	0	0%
Día 30	Leve	10	67%	12	80%	11	73%
Día 30	Moderado	2	13%	2	13%	3	20%
Día 30	Severo	2	13%	1	7%	1	7%
Total		15	100%	15	100%	15	100%

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 90	No Hay	3	20%	0	0%	2	13%
Día 90	Leve	7	47%	14	93%	9	60%
Día 90	Moderado	4	27%	1	7%	4	27%
Día 90	Severo	1	7%	0	0%	0	0%
Total		15	100%	15	100%	15	100%



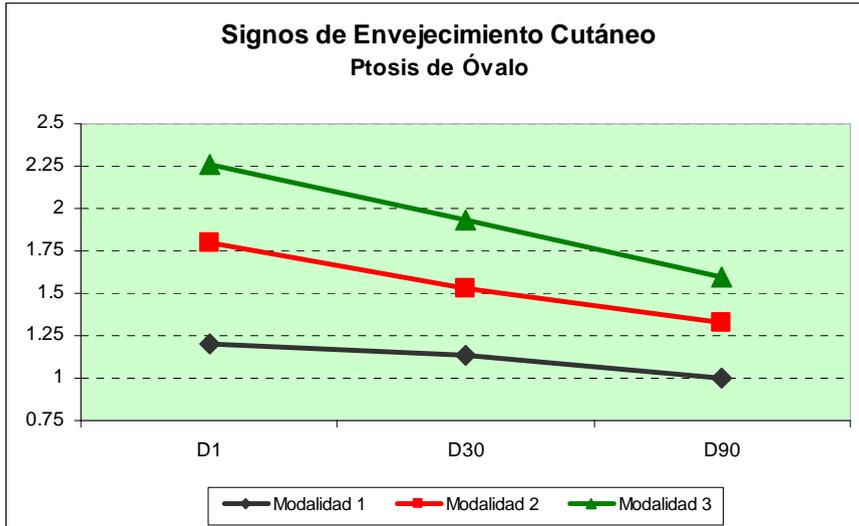
Ptosis de Óvalo

Disminuyó en cada una de las tres modalidades. Los cambios más notables se observaron en los pacientes de la modalidad 3.

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 0	No Hay	2	13%	3	20%	4	27%
Día 0	Leve	8	53%	7	47%	7	47%
Día 0	Moderado	5	33%	5	33%	4	27%
Día 0	Severo	0	0%	0	0%	0	0%
Total		15	100%	15	100%	15	100%

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 30	No Hay	1	7%	1	7%	1	7%
Día 30	Leve	3	20%	6	40%	9	60%
Día 30	Moderado	9	60%	7	47%	4	27%
Día 30	Severo	2	13%	1	7%	1	7%
Total		15	100%	15	100%	15	100%

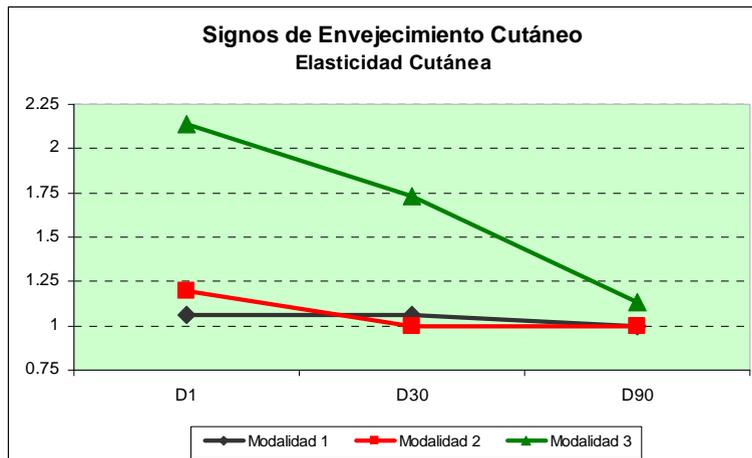
		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 90	No Hay	0	0%	0	0%	1	7%
Día 90	Leve	1	7%	4	27%	5	33%
Día 90	Moderado	9	60%	8	53%	8	53%
Día 90	Severo	5	33%	3	20%	1	7%
Total		15	100%	15	100%	15	100%



Elasticidad Cutánea

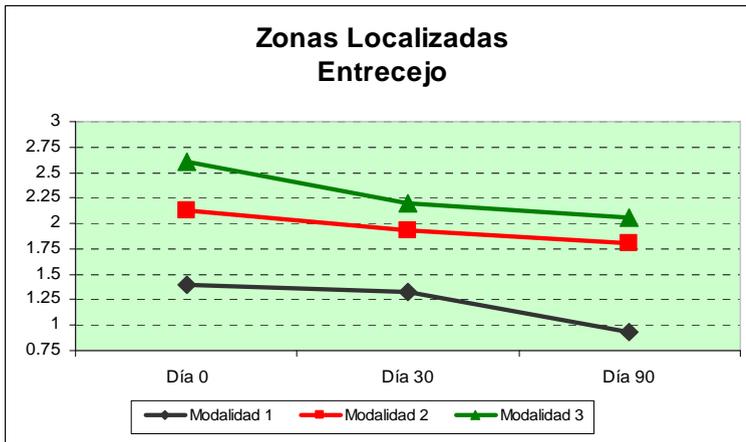
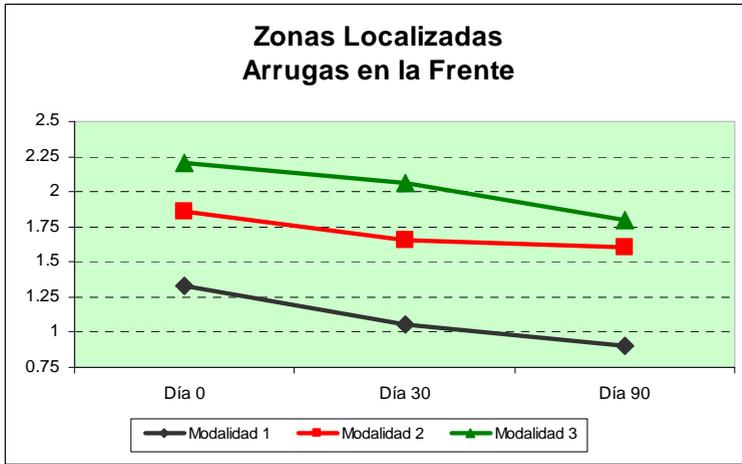
Fue medida en una escala del 1 al 4 (normal / levemente alterada / moderadamente alterada / alterada / y severamente alterada) se encontró moderada y levemente alterada en varios pacientes, especialmente de la modalidad 3, llegó a niveles normales en prácticamente todos los pacientes después de los 90 días de tratamiento.

		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 0	<i>Normal</i>	14	93%	12	80%	3	20%
Día 0	<i>Levemente Alterada</i>	1	7%	3	20%	7	47%
Día 0	<i>Moderadamente Alterada</i>	0	0%	0	0%	5	33%
Día 0	<i>Seceramente Alterada</i>	0	0%	0	0%	0	0%
		15	100%	15	100%	15	100%
		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 30	<i>Normal</i>	14	93%	15	100%	6	40%
Día 30	<i>Levemente Alterada</i>	1	7%	0	0%	7	47%
Día 30	<i>Moderadamente Alterada</i>	0	0%	0	0%	2	13%
Día 30	<i>Seceramente Alterada</i>	0	0%	0	0%	0	0%
		15	100%	15	100%	15	100%
		Modalidad 1		Modalidad 2		Modalidad 3	
Día 90	<i>Normal</i>	15	100%	15	100%	12	80%
Día 90	<i>Levemente Alterada</i>	0	0%	0	0%	3	20%
Día 90	<i>Moderadamente Alterada</i>	0	0%	0	0%	0	0%
Día 90	<i>Seceramente Alterada</i>	0	0%	0	0%	0	0%
		15	100%	15	100%	15	100%

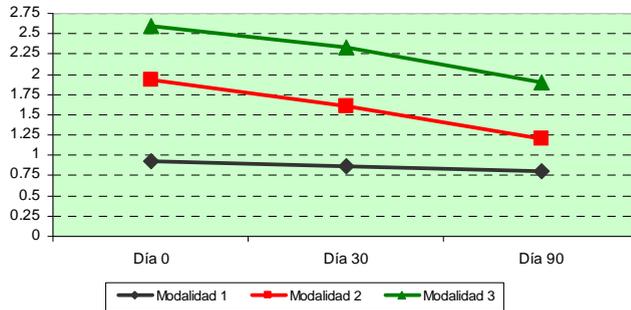


Fotodaño en Zonas Específicas

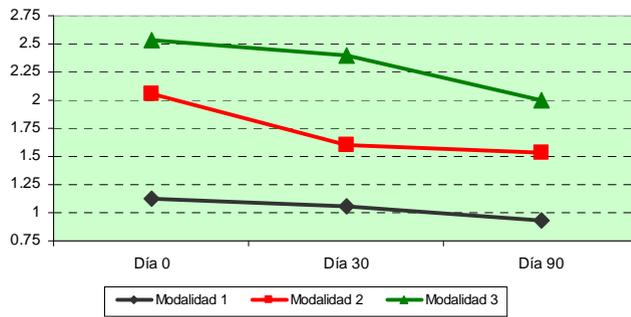
A continuación presento los resultados de la disminución del fotodaño en zonas específicas, el entrecejo, las arrugas de la frente, las patas de gallo, el surco nasogeniano y las arrugas peribucales.



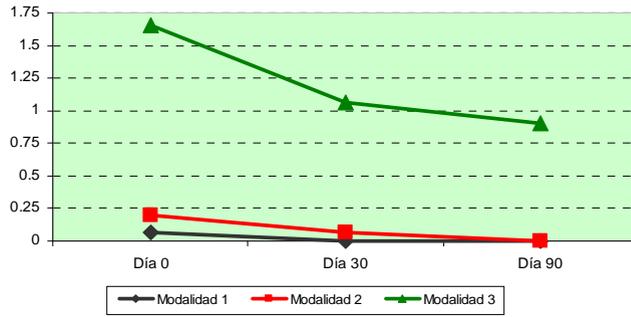
Zonas Localizadas Surco Nasogeniano



Zonas Localizadas Patas de Gallo



Zonas Localizadas Arrugas Peribuciales



Tolerabilidad

La tolerabilidad fue evaluada en función de la aparición de efectos adversos tras la aplicación de o los productos. Se valoró la necesidad de interrumpir la aplicación ya fuera temporal o definitiva.

Se reportó una tolerabilidad del 95% y del 100% en el día 30 y en el día 90 respectivamente en todas las modalidades.

En la evaluación del día 30 una paciente de la modalidad 2 refirió una tolerancia mediocre, que se basaba en la presentación de ardor y eritema leve en las patas de gallo tras la aplicación del producto en el día 21, lo que ameritó la suspensión de la aplicación durante 9 días. El día de la evaluación la zona afectada no mostraba datos de irritación y se reinició nuevamente la aplicación del gel, no volviendo a presentar efectos adversos durante el resto del estudio.

Eficacia General

La satisfacción de los investigadores y de los participantes con respecto a la eficacia de los productos probados fue del 92% al 100% del día 30 al día 90. Los participantes consideraron las cualidades cosméticas de los productos como satisfactorios y muy satisfactorios.

DISCUSIÓN.

La asociación de retinaldehído al 0.05% y fragmentos de ácido hialurónico al 0.5% o al 1% en crema y/o gel concentrado son una novedosa opción terapéutica en la corrección de los estigmas del envejecimiento cutáneo. Como se ha comentado previamente únicamente existía un estudio clínico que demostraba la eficacia y seguridad del producto (CERPER – Pierre Fabre Décembre 2004); nuestro estudio formó parte de un estudio multicéntrico que buscaba ampliar el conocimiento de su eficacia y tolerabilidad en diferentes poblaciones.

Para su uso como tratamiento anti-edad se llevó a cabo la fragmentación de la molécula del ácido hialurónico, en el entendido que al permitirle atravesar la barrera cutánea y vincularse específicamente con receptores celulares CD44 de la dermis, los fragmentos del ácido hialurónico, activan la síntesis fisiológica de ácido hialurónico que ha disminuido con el envejecimiento. A partir de entonces se pueden observar sus efectos biológicos de hidratación, proliferación de queratinocitos y fibroblastos, restauración de la epidermis y síntesis de las fibras del sostén dérmico, que se manifiesta clínicamente en la disminución de los estigmas del envejecimiento.

Para su uso clínico los fragmentos del ácido hialurónico se han asociado al retinaldehído, el cual ha demostrado en numerosos estudios su eficacia en el tratamiento anti-envejecimiento estimulando a la síntesis de colágeno por los fibroblastos y reactivando la diferenciación de los queratinocitos (Creidi *et al* 1999), además se ha demostrado que su aplicación tópica, estimula la expresión de los receptores de superficie CD44 del ácido hialurónico e incrementa la actividad de la ácido hialurónico sintetasa (Kaya 2004), esto multiplica los sitios de acción de los fragmentos del ácido hialurónico.

El diseño del estudio incluyó tres modalidades diferentes de tratamiento, se conformaron tres grupos de 15 pacientes para cada una de estas modalidades. La modalidad 1 de tratamiento incluyó pacientes con un envejecimiento leve a leve-moderado, la modalidad 2 pacientes con envejecimiento moderado a moderado-severo y la modalidad 3 pacientes con envejecimiento severo a muy severo, determinados por la escala fotográfica de Larnier *et al*. El tamaño limitado de la muestra y la población de donde se obtuvo determinaron la formación de tres grupos heterogéneos.

Se pudo observar, que la edad presentaba ciertas diferencias siendo el número de años de las participantes menor en la modalidad 1 y presentaba un aumento progresivo en la modalidad 3. En la actualidad se sabe que la edad es un factor demográfico que ejerce un efecto directo sobre el envejecimiento cutáneo.

Las participantes casi en su totalidad fueron del sexo femenino, ésto refleja en primer lugar que la población de nuestro centro es mayor en mujeres. En segundo lugar que en nuestra población existe una mayor preocupación de este género por minimizar los estigmas del envejecimiento, aunados a la fuerte influencia de las restricciones socio-culturales que rigen a nuestra sociedad, y que limitan a los hombres a buscar un tratamiento anti-edad.

El tabaquismo es un factor personal, que ha mostrado tener una influencia negativa en el envejecimiento cutáneo. El tabaco estimula las metaloproteinasas 1 y 3 y produce una disminución en la síntesis del colágeno tipo 1, posiblemente mediado por la producción de radicales libres (Yin *et al* 2000). Por otra parte, la nicotina tiene un efecto vasoconstrictor que ocasiona una disminución de la oxigenación cutánea y deshidratación de la capa córnea. Los resultados obtenidos, mostraron que la modalidad 1 incluía un mayor número de sujetos con antecedentes de tabaquismo, esta modalidad incluía a las pacientes más jóvenes y puede ser un reflejo del incremento del hábito tabáquico del sexo femenino hoy en día. Entre la modalidad 2 y 3 no existieron grandes diferencias del número de pacientes con antecedentes de tabaquismo. No subestimando el papel del tabaquismo en el envejecimiento cutáneo, actualmente no constituye un factor fundamental de envejecimiento en nuestro país. No encontramos información en la literatura que hablará del impacto del tabaquismo en el tratamiento anti-edad, consideramos que esto puede dar lugar a nuevos estudios.

La menopausia fue un factor personal que presentó grandes diferencias entre las tres modalidades, los datos obtenidos demostraron que una tercera parte de las pacientes de la modalidad 1 se encontraban en la menopausia, mientras que en la modalidad 3 más de las tres cuartas partes de las pacientes referían haber presentado la menopausia; sin embargo no existió diferencia en la edad de presentación entre las diferentes modalidades. Al interrogatorio el 77% (21) de las pacientes refirieron no contar con un

tratamiento hormonal sustitutivo, ni tampoco contaban con el antecedente de haberlo recibido.

Los factores hormonales en el proceso del envejecimiento juegan un papel fundamental. Es bien conocido que la piel es un órgano influenciado por los estrógenos, los cuales tienen la capacidad de activar los queratinocitos y los melanocitos epidérmicos, estimular la síntesis de colágeno y de elastina, contribuyen con la hidratación cutánea, tienen una influencia directa sobre la pigmentación cutánea y aumentan del flujo sanguíneo de la piel. En la menopausia, cuando cae la tasa de estrógenos, se acentúan brutalmente ciertos parámetros del envejecimiento cutáneo fisiológico como la atrofia, la atonía y la xerosis. La terapia de reemplazo hormonal mejora significativamente, la hidratación, elasticidad y superficie cutánea.³⁸

Consideramos que dadas las características de la edad de nuestras pacientes en cada modalidad era de esperar una diferencia como la observada. Sin embargo llama nuestra atención la falta de tratamientos hormonales sustitutivos y despierta en nosotros la incógnita, si la privación prolongada y persistente de los estrógenos constituye en la fisiopatología del envejecimiento de las pacientes mexicanas un factor de gran impacto.

Con el interrogatorio fue dado a conocer que la mayoría de los pacientes de las tres modalidades desarrollaban una actividad profesional al momento del estudio, de un total de 37 pacientes sólo uno laboraba al aire libre. Se interrogó la práctica de actividades recreativas al aire libre, reportando que cuatro pacientes de la modalidad 1, cuatro de la modalidad 2 y una de la modalidad 3 si llevaban a cabo este tipo de actividades, en un tiempo promedio de 4 horas a la semana, lo cual no reflejó un impacto en el fotoenvejecimiento de nuestra población, pero esto no descarta que la exposición durante actividades recreativas constituya un factor de suma relevancia en el envejecimiento cutáneo.

Dentro de los factores medioambientales se observó que existe una tendencia de nuestros pacientes a estar expuestos al sol desde la infancia y que esto perdura aún en la edad adulta y disminuye relativamente en la vejez.

Se observó que los protectores solares eran utilizados casi en la mitad de las pacientes de las modalidades 1 y 2, a diferencia de la modalidad 3 que sólo un 20% de las pacientes utilizaban protector solar de manera frecuente.

Como parte del protocolo del estudio se determinó en cada paciente sin importar la modalidad las características generales de la piel. Valorando aspectos específicos como la presencia de poros abiertos cuya frecuencia resultó ser altísima, en un 80%, 100% y 93% respectivamente. Se reportó la presencia de cicatrices de acné en el 7% de los pacientes de las tres modalidades. El fototipo de piel fue valorado en base a una escala del I al VI propuesta por Fitzpatrick. Los fototipos de piel III y IV, fueron los observados con mayor frecuencia en las tres modalidades, ésto era lo esperado ya que estos dos fototipos son característicos de la piel de los mexicanos. Cabe destacar que en la modalidad 2 se incluyeron al estudio 5 pacientes con fototipo de piel II que constituyeron el 33% de la población de dicha modalidad. Aunque consideramos importante al fototipo de piel como un factor relevante en la fisiopatogenia del envejecimiento, en particular en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en el grado de severidad del envejecimiento asociadas a éste.

Dentro de las características de la piel se valoró en base a las siguientes características en: muy grasa, grasa, mixta, seca y muy seca. En la modalidad 1 la piel mixta fue la más frecuentemente observada, en la modalidad 2 no existieron diferencias de presentación entre la piel grasa, seca y mixta y por último en la modalidad 3 destacó la piel seca. Esto hace notar la pérdida de humectación asociada al envejecimiento cutáneo. Se debe de hacer hincapié en la necesidad imperiosa del uso de emolientes.

El grosor de la piel se midió según tres parámetros en gruesa, delgada y normal, en nuestro estudio se observó que en la modalidad 1 y 2 predominaban los pacientes con una piel normal, que en la modalidad 2 incrementaba ligeramente el número de pacientes de piel delgada y en la modalidad 3 la piel delgada era el factor predominante.

El grado de severidad del envejecimiento fue clasificado desde un inicio con la escala fotográfica de Larnier et al. Esta escala fotográfica fue utilizada para la valoración de los pacientes durante todo el seguimiento del estudio. El 33% (5) de los pacientes de la

modalidad 1, presentaron una mejoría de la severidad reflejada por una disminución en la escala de Larnier et al, en la modalidad 2 el 53% (8) de los pacientes y en la modalidad 3 el 73% (11) de los pacientes también presentaron cambios en la severidad del envejecimiento. Los cambios observados tanto en la modalidad 2 como en la 3 fueron estadísticamente significativos.

La homogeneidad de la tez fue valorada por una escala visual análoga, se observaron cambios en las tres modalidades, sin embargo este cambio fue más evidente en la modalidad 3. Nosotros inferimos que ésto puede deberse a que la mayor afección observada en la modalidad tres también condiciona a que pequeños cambios sean más evidentes.

Al inicio del estudio, se observaron diferentes grados de sequedad cutánea en casi la totalidad de los pacientes de las tres modalidades, siendo más importante en los pacientes de la modalidad 3. La sequedad cutánea fue valorada al inicio, y durante las siguientes dos visitas, de manera sorprendente la sequedad cutánea desapareció en el 100% de los pacientes del estudio. Nosotros no consideramos que este cambio sorprendente sea consecuencia de los productos tratado. Cabe mencionar que dentro de la metodología del estudio las pacientes recibieron crema y protector solar de día, para nosotros dicha mejoría radica en el uso de esos productos.

Las manchas pigmentarias también fueron valoradas como parte de los signos de envejecimiento cutáneo, al inicio del tratamiento todos los pacientes presentaron manchas cutáneas, valoradas como leves, moderadas o severas, durante la evolución del estudio hubo mejoría en los pacientes de las tres modalidades, siendo más notables en las modalidades 2 y 3.

La ptosis del óvalo mejoró en pacientes de las tres modalidades, aquí también el grupo de la modalidad 3 fue el más beneficiado. Insistimos que los pacientes que conformaron esta modalidad tenían datos de fotoenvejecimiento severo y muy severo y que pequeños cambios se manifestaban como grandes mejorías, aunque estrictamente no sucediera de esa manera.

La elasticidad cutánea es un marcador fiable del envejecimiento cutáneo. Al inicio del estudio se presentaron algunos pacientes con ciertos grados de alteración de la elasticidad cutánea; durante el tiempo que transcurrió el estudio la elasticidad cutánea aparentemente recuperó sus características en el 100% de los pacientes. En particular esta prueba presentó una gran dificultad para ser medida, consideramos que valorar la elasticidad cutánea con el tacto y la observación es prácticamente imposible y poco fiable.

En la modalidad 1, la disminución del daño en zonas específicas fue más evidente a nivel de las arrugas de la frente y en el entrecejo, sitios más afectados de los pacientes de esta modalidad. En las arrugas peribucales, los surcos nasogenianos y las patas de gallo, si hubo mejoría no tan evidentemente significativa ya que el daño se apreciaba poco. En los pacientes de la modalidad 2 se presentaron mejoría de todas las zonas incluyendo arrugas de la frente, entrecejo, arrugas peribucales, surcos nasogenianos pero de manera contundente en las patas de gallo. Por último la modalidad tres donde los cambios observados en todas estas áreas fueron significativos, con una tendencia a la mejoría constante y continua.

En la evaluación de las cualidades cosméticas de los productos probados donde se puso a consideración, la textura, el color, el perfume, la facilidad y la rapidez de penetración, el consenso general de ambos productos resultó en satisfactorio a muy satisfactorio.

El uso de tres modalidades diferentes de tratamiento en tres grupos con una muestra tan reducida, limitó la posibilidad de comparar los resultados observados de las tres modalidades. Consideramos la necesidad de llevar a cabo estudios durante un tiempo más prolongado para valorar los efectos del tratamiento a largo plazo, así como realizar estudios comparativos que demuestren que la asociación de ambos activos en efecto ofrece mejores resultados en el tratamiento anti-edad.

A pesar de que se utilizó la escala fotográfica de Larnier *et al*, es necesario elegir métodos de observación más objetivos (como el estudio histopatológico) que evidencien aún más los cambios del fotoenvejecimiento con el tratamiento.

CONCLUSIONES.

El presente estudio evaluó la eficacia y seguridad de la asociación de retinaldehído al 0,05% y de fragmentos de ácido Hialurónico al 0,5% y/o 1% en el manejo del fotoenvejecimiento cutáneo en 45 pacientes mexicanos del servicio de Dermatología del Hospital General de México.

Este estudio clínico demostró que el uso de retinaldehido en asociación con fragmentos de ácido hialuronico, mostraron una mejoría significativa de todos los parámetros del envejecimiento de la piel después de su aplicación durante 90 días, en las tres modalidades de tratamiento: Modalidad 1: retinaldehido al 0.05% + HAF 0.5%, Modalidad 2: retinaldehido al 0.05% + HAF 1% y Modalidad 3: retinaldehido al 0.05% + HAF 0.5% + retinaldehido al 0.05% + HAF 1%. Existió una eficacia sinérgica cuando se utilizó tanto la crema como el gel concentrado.

La tolerabilidad fue muy buena así como la evaluación de las cualidades cosméticas de los productos probados fue muy satisfactoria.

REFERENCIAS

- 1.
2. Gilchrist BA, Yaar M. Aging and photoaging of the skin. *Br J Dermatol* 1992; **127**: 25 -30.
3. Ye J, Calhoun C, Feingold KR *et al.* Age-related changes in the IL-1 gene family and their receptors before and after barrier abrogation. *J Invest Dermatol* 1999; **112**: 543.
4. Ye J, Calhoun C, Feingold KR *et al.* Alteration in cytokine regulation in aged epidermis: implications for permeability barrier homeostasis and inflammation. IL-1 gene family. *Exp Dermatol* 2002; **11**: 209 - 16.
5. Montagna w, Carlisle K. Structural changes in aging skin. *Br J Dermatol* 1999; **122**: 61 – 70.
6. Chung JH, Yano K, Lee MK *et al.* Differential effects of photoaging vs intrinsic aging on the vascularization of human skin. *Arch Dermatol* 2002; **133**: 1437 – 42.
7. Kligman AM. Early destructive effect of sunlight on human skin. *JAMA* 1969; **210**: 20373 – 80.
8. Nishimori Y, Peares AD, Edwards C *et al.* Elastotic degenerative changes and yellowish discoloration in photoaged skin. *Skin Res Technol* 1998; **4**: 79 – 82.
9. Chen VL, Fleischmajer R, Schwarts E *et al.* Immunohistochemistry of elastotic material in sun-damaged skin. *J Invest Dermatol* 1986; **87**: 334 – 7.
10. Nishimori Y, Edwards C, Pearse A *et al.* Degenerative alterations of dermal collagen fiber bundles in photodamage human skin and UV-irradiated hairless mouse skin: possible effect on decreasing skin mechanical properties and appearance of wrinkles. *J Invest Dermatol* 2001; **117**: 1458 – 63.
11. Fisher G, Kang S, Varani J *et al.* Mechanism of Photoaging and Chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; **138**: 1462 – 70.
12. Gross S, Knebel A, Tenev T *et al.* Inactivation of protein-tyrosine phosphatases as mechanism of UV-induced signal transduction. *J Biol Chem* 1999; **374**: 26378 – 86.
13. Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*. 1990; **61**: 203 – 12.
14. Van der Geer P, Hunter T, Lindberg RA. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Annu Rev Cell Biol* 1994; **10**: 251 – 337.
15. Fisher GJ, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid: ultraviolet irradiation induced MAP kinase signal transductions cascades that induced AP-1 regulated matrix metalloproteinases that degrade human skin *in vivo*. *J Invest Dermatol* 1998; **3(suppl)**: S61 – S68.
16. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; **17**: 463 – 516.
17. Varani J, Spearman D, Perone P *et al.* Inhibition of type 1 procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen *in vitro*. *Am J Pathol* 2001; **158**: 931 – 42.
18. Chung KY, Agarwal A, Uitto J *et al.* An AP-1 binding sequence is essential for regulation of the human alpha2 (I) collagen (COL1A2) promoter activity by transforming growth factor-beta. *J Biol Chem* 1996; **271**: 3272 – 78.
19. Griffiths CM. D The clinical identification and quantification of photodamage. *Br J Dermatol* 1992; **127**: 37 – 42.
20. Glogau RG. Chemical peeling and aging skin. *J Geriatr Dermatol* 1994; **2**: 5 – 10.

21. Griffiths CEM, Wang TS, Hamilton TA *et al.* A photonumeric scale for the assessment of cutaneous photodamage. *Arc Dermatol* 1992; **128**: 347 – 51.
22. Larnier C, Portonne J, Venot A *et al.* Evaluation of cutaneous photodamage using a photographic scale. *Br J Dermatol* 1994; **130**: 167-173.
23. Yaar M, Gilchrist BA. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. *Clin Geriatr Med* 2001; **17**: 617-30.
24. Chamougrand N, Rigoulet M. Aging and oxidative stress: studies of some genes involved both in aging and in response to oxidative stress. *Respire Physiol* 2001; **128**: 393 – 401.
25. Karin M, Liu Z-G, Zandi E. AP-1 function and regulation. *Curr Opin Cell Biol.* 1997; **9**: 240 – 6.
26. Ma W, Wlaschek M, Tantcheva-Poor I *et al.* Chronological aging and photoaging on the fibroblasts and the dermal connective tissue. *Clin Exp Dermatol* 2001; **26**: 592 – 99.
27. Green HA, Drake L. Aging, sun damage, and sunscreen. *Clin Plast Surg* 1993; **20**: 1 – 8.
28. Mclean DI, Gallagher R. Sunscreens. Use and misuse. *Dermatol Clin* 1998; **16**: 219 – 26.
29. Dreher F, Denig N, Gabard B *et al.* Effect of topical antioxidants on UV-induced erythema formation when administered after exposure. *Dermatology* 1999; **198**: 52–5.
30. Austria R, Semenzato A, Bettero A. Stability of vitamin C derivatives in solution and topical formulations. *J Pharm Biomed Anal* 1997; **15**: 795–801.
31. Farris Patricia K. Topical Vitamin C: A Useful Agent for Treating Photoaging and Other Dermatologic Conditions. *Dermatol Surg* 2005; **31**: 814 -18
32. Lin JY, Selim MA, Shea CR *et al.* UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:866–74.
33. Draelos ZD. The use and the role of cosmetics. In LC Parish. S Brenner, M Ramus-Silva. Women’s Dermatology: from infancy to maturity. Lancaster, UK: *Parthenon* 2001: 527 – 34.
34. Brauer EA. Cosmetics. In: VD Newcomer, EM Young, eds. Geriatric Dermatology: Clinical diagnosis and practical therapy. New York: Igaku-Shoin; 1989: 43.
35. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF *et al.* Effects of alpha hydroxy acids on photoaged skin; a pilot clinical, histologic and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996; **34** (2 part 1): 187 – 95.
36. Barciszewski, J., S.I.S. Rattan, G. Siboska, *et al.* 1999. Kinetin—45 years on. *Plant Sci.* 148: 37–45.
37. Rattan, Clark. Kinetin delays the onset of aging characteristics in human fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; **201**: 665–672.
38. Broniarczyk-Dyla G, Joss-Wichman E. Aging of the skin during menopause. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; **15**: 494–5.
39. Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, *et al.* Does estrogen prevent skin aging? *Arch Dermatol* 1997; **133**: 339–42.
40. Ramsing DW, Agner T. Preventive and therapeutic effects of a moisturizer: an experimental study of human skin. *Acta Derm Venereol* 1997; **77**: 335 – 7.
41. Engasser PG, Maibach HI. Cosmetics and skin care in dermatology practice. In: I Freedberg, A Eisen, K Wolff *et al.*, eds. Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine, 5th edn. New York: McGraw-Hill; 1999: 2772 – 82.
42. Sorg O, Antille C, Kaya G *et al.* Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol Ther* 2006; **19**: 289 – 96.

43. Stratigos AJ, Katsambas AD. The roll of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs* 2005; **65**: 1061 – 72.
44. Fisher GJ, Data SC, Talwar HS *et al.* Molecular basis of sun-induced premature skin aging and retinoid antagonism. *Nature* 1996; **379**: 335 – 39.
45. Griffiths CEM, Finkel LJ, Tranfaglia MG *et al.* An in vivo experimental model for topical retinoid effects on human skin. *Br J Dermatol* 1993; **129**: 389 – 94.
46. Taimi M, Helvig C, Wisniewski J *et al.* A novel Human cytochrome P450 CYP26C1, involved in the metabolism of 9-cis and all-trans isomers of retinoic acid. *J Biol Chem* 2004; **279**: 77 – 85.
47. Vahlquist A. Vitamin A in human skin: I. Detection and identification of retinoids in normal epidermis. *J Invest Dermatol* 1982; **79**: 89 – 93.
48. Kligman AM, Grove GL, Hirose R *et al.* Topical tretinoin for photoaging skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; **15**: 836 – 59.
49. Kligman LH, Chen HD, Kligman AM. Topical Retinoic acid enhances the repair of ultraviolet damaged connective tissue. *Connect Tiss Re* 1984; **12**: 139 – 50.
50. Weiss JS, Ellis CN, Headington JT. Topical tretinoin improves photoaged skin: a double-blind vehicle- controlled study. *JAMA* 1988; **259**: 527 – 32.
51. Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE *et al.* Topical tretinoin for the treatment of photodamaged skin. *Arch Dermatol* 1991; **127**: 659 – 665.
52. Olsen EA, Katz I, Levine N *et al.* Tretinoin cream: new therapy for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 215 – 224.
53. Kin HJ, Bogdan NJ, D'Agostaro LJ *et al.* Effect of topical retinoic acids on the levels of collagen mRNA during the repair of UV-B-induced dermal damage in the hairless mouse and the possible role of TGF- β as a mediator. *J Invest Dermatol* 1992; **98**: 359 – 63.
54. Maddin S, Laurharanta J, Agache P *et al.* Isotretinoin improves the appearance of photoaged skin: results of a 36-week, multicentre, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 56 – 63.
55. Sendagorta E, Lesiewicz J, Armstrong RD. Topical isotretinoin for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**: S15 – S18.
56. Armstrong RD, Lesiewicz J, Hardy G *et al.* Clinical assessment of photodamaged skin treated with isotretinoin using photographs. *Arch Dermatol* 1992; **128**: 352 – 56.
57. Sefton J, Kligman AM, Kopper SC *et al.* Photodamage pilot study: a double-blind, vehicle controlled study to assess the efficacy and safety of tazarotene 0.1% gel. *J Am Acad Dermatol* 2000; **43**: 656 – 63.
58. Phillips TJ, Gottlieb AB, Leyden JJ *et al.* Efficacy of 0.1% tazarotene cream for the treatment of photodamage. *Arch Dermatol* 2002; **138**: 1486 – 93.
59. Kang S, Goldfarb MT, Weiss J *et al.* Efficacy and safety assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**: 83 – 90.
60. Creidi P, Humbert PH. Clinical Use of Topical Retinaldehyde on Photoaged Skin. *Dermatology* 1999; **199**(suppl 1): 49 – 52.
61. Crettaz M, Baron A, Siegenthaler G *et al.* Ligand specificities of recombinant retinoic acid receptors RAR α and RAR β . *Biochem J* 1990; **272**: 391 – 7.
62. Siegenthaler G, Saurat JH, Ponc M. Retinol and retinal metabolism. Relationship to the state of differentiation of cultured human keratinocytes. *Biochem J* 1990; **268**: 371-378.

63. Siegenthaler G, Gunowski D, Saurat JH. Topical retinaldehyde on human skin. Biological Effects and Tolerance. *J Invest Dermatol* 1994; **103**: 770 – 4.
64. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem* 1934; **107**: 629 – 634.
65. De Angelis P. Hyaluronan Synthetases fascinating Glycosyltransferase from vertebrates, bacterial pathogens and algals viruses. *CMLS* 1999; **56**: 670 – 82.
66. Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J* 1992; **6**: 2397 – 404.
67. Toole BP. Hyaluronan and morphogenesis. *J Intern Med* 1997; **242**: 35 – 40.
68. Weigel PH, Frost SJ, McGary CT *et al*. The role of hyaluroronic acid in inflammation and wound healing. *Int J Tissue React* 1988; **10**: 355 – 65.
69. Meran S, Thomas D, Stephens P *et al*. Involvement of Hyaluronan in regulation of fibroblast phenotype. *The Journal of biological chemistry* 2007; in press.
70. Underhill CB. CD44: the Hyaluronan receptor. *J Cell Sci* 1992; **103**: 293 – 8.
71. Toole BP. Hyaluronan and its binding proteins, the hyaladherins. *Curr Opin Cell Biol* 1990; **2**: 839 – 844.
72. Chain E, Duthie ES. Identity of hyaluronidase and spreading factor. *Br J Exp Pathol* 1940; **21**: 324 – 38.
73. Bertelli G, Dini D, Forno GB *et al*. Hyaluronidase as an antidote to extravasation of *Vinca* alkaloids: Clinical results. *J Cancer Res Clin Oncol* 1994; **120**: 505 – 6.
74. Few BJ. Hyaluronidase for treating intravenous extravasations. *Am J Maternal Child Nursing* 1987; **12**: 23 – 6.
75. Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical acid in ophthalmology and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs* 1994; **47**: 536 – 66.
76. Ioannis P. Glavas, MD. Filling Agents. *Ophthalmol Clin N Am* 2005; **18**: 249 – 57.

ANEXOS



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
Comisión de Etica
"Centenario del Hospital General de México 1905-2005"

11 de enero de 2006.

Of. No. CE/06/009

DRA. GLADYS LEON DORANTES
Servicio de Dermatología
Presente.

Estimada Dra. León:

Notificamos a usted, la autorización de la última versión del protocolo titulado "EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA ASOCIACION DE RETINALDEHIDO (RAL) AL 0.05% Y FRAGMENTOS DE ACIDO HIALURONICO (HAF) AL 0.5% O AL 1% EN CREMA Y/O GEL CONCENTRADO (ELUGE) EN LA CORRECCION DE LOS ESTIGMAS CLINICOS DEL ENVEJECIMIENTO CUTANEO".

La última versión, ha sido aprobada por la Comisión de Ética de este Hospital el día 10 enero del presente, para su realización a cargo de Usted en el Servicio de Dermatología.

Así mismo, la carta de consentimiento informado, ha sido revisada y aceptada para ser empleada en este ensayo.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado sufran modificaciones, éstas deberán someterse a este Comité para su re-aprobación.

En caso de que ocurra algún efecto adverso durante la realización del proyecto, éste deberá ser reportado de inmediato a este Comité.

Agradeciendo a usted renovar la autorización de su ensayo al año de emitido este oficio, debiendo presentar anexo a su solicitud, un resumen del desarrollo de la investigación a su cargo.

Atentamente
"UNA VIDA AL CUIDADO DE LA VIDA"

DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA
Presidente

RECIBO
24-ENERO-2006



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
DIRECCION DE INVESTIGACION



“Centenario del Hospital General de México 1905-2005”

México, D. F., a 16 de enero de 2006.

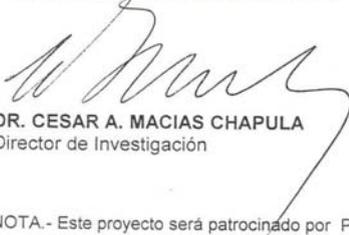
Of. No. DI/03/06/012

DRA. GLADYS LEON DORANTES
Servicio de Dermatología
Presente.

Por este conducto hago de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado “EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA ASOCIACION DE RETINALDEHIDO (RAL) AL 0.05% Y FRAGMENTOS DE ACIDO HIALURONICO (HAF) AL 0.5% O AL 1% EN CREMA Y/O GEL CONCENTRADO (ELUAGE) EN LA CORRECCION DE LOS ESTIGMAS CLINICOS DEL ENVEJECIMIENTO CUTANEO”, con clave de registro DI/06/109/02/003, así como la carta de consentimiento informado fue presentado a las Comisiones de Ética e Investigación quienes dictaminaron la **A P R O B A C I O N**. Por lo tanto, deberá usted ponerse en comunicación con la C.P. Ma. Teresa Hernández Bravo responsable de la Unidad Contable de Proyectos, para el requisito de adecuación presupuestal, y así poder dar inicio a su investigación.

Asimismo, deberá presentar a esta Dirección la autorización correspondiente por parte de la Secretaría de Salud.

Atentamente
“UNA VIDA AL CUIDADO DE LA VIDA”


DR. CESAR A. MACIAS CHAPULA
Director de Investigación



NOTA.- Este proyecto será patrocinado por Pierre Fabre México, S.A. de C.V.

c.c.p. C.P. Ma. Teresa Hernández Bravo.-Unidad Contable de Proyectos.
c.c.p. Minutario.

CAMCH/YRT/cvc*


24-ENERO-2006



10 de noviembre de 2005.

Of. No. CI/02/05/291

DRA. GLADYS LEON DORANTES
Servicio de Dermatología
Presente.

Estimada Dra. León:

A través de este conducto, hago de su conocimiento que la Comisión de Investigación determinó la aprobación del protocolo titulado "EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA ASOCIACION TOPICA DE RETINALDEHIDO AL 0.05% CON ACIDO HIALURONICO AL 0.5% Y RETINALDEHIDO CON ACIDO HIALURÓNICO AL 1% EN EL ENVEJECIMIENTO CUTANEO FACIAL".

Sin más por el momento quedo de Usted.

Atentamente,
"UNA VIDA AL CUIDADO DE LA VIDA"

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS
Presidente de la Comisión de Investigación

Recibido
24-11-2005
24-11-2005



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DIRECCIÓN GENERAL
"Centenario del Hospital General de México 1905-2005"



México, D.F., a 16 de enero de 2005.

M. en B. SONIA ZAMUDIO ALONSO
Directora Ejecutiva de Registros Sanitarios
Comisión de Autorizaciones Sanitarias de la Comisión Federal para la
Protección contra Riesgos Sanitarios
Monterrey No. 33, Col. Roma
06700 México, D.F.

Estimada M. en B. Zamudio Alonso:

En mi calidad de Director General del Hospital General de México, le informo que AUTORIZO la participación de esta institución como Centro de Investigación para realizar el Protocolo de Investigación titulado:

"EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA ASOCIACION DE RETINALDEHIDO (RAL) AL 0.05% Y FRAGMENTOS DE ACIDO HIALURONICO (HAF) AL 0.5% O AL 1% EN CREMA Y/O GEL CONCENTRADO (ELUGE) EN LA CORRECCION DE LOS ESTIGMAS CLINICOS DEL ENVEJECIMIENTO CUTANEO"

El protocolo mencionado incluye el consentimiento informado. La Dra. Gladys León Dorantes participa como Investigador Principal y es miembro de esta institución.

Hago de su conocimiento que este hospital cuenta con la infraestructura adecuada, así como con el número de pacientes requeridos por el estudio y personal debidamente capacitado para cumplir con todos los requisitos estipulados en el protocolo.

Sin más por el momento, hago propicia la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"UNA VIDA AL CUIDADO DE LA VIDA"

DR. FRANCISCO J. HIGUERA RAMIREZ
DIRECTOR GENERAL

RECIBIDO
24-ENERO 2005



CARTA DE CONSENTIMIENTO

Hoja 1 de 3

Eficacia y tolerabilidad de la asociación de Retinaldehído al 0.05 % y fragmentos de Ácido Hialurónico al 0.05 % o al 1 % en crema y/o gel concentrado (Eluage) en la corrección de los estigmas clínicos del envejecimiento cutáneo

La Dra. Gladys León Dorantes (*investigador responsable*) y la Dra. _____ me han propuesto participar en un estudio clínico para realizar la prueba de un producto dermocosmético.

Se me ha asegurado que puedo aceptar o rechazar libremente esta participación sin que ello altere mi atención médica. Tendré la posibilidad, en todo momento, de interrumpir mi participación en este estudio clínico o de retirar mi consentimiento cualquiera que fuera el motivo y sin tener que justificarlo. Esto no perjudicará ni tendrá consecuencias sobre los cuidados y tratamientos que, posteriormente, me sigan proporcionando.

Se me ha explicado lo siguiente:

El objetivo del estudio es:

Demostrar los beneficios de la utilización de un producto dermocosmético en pacientes con signos de envejecimiento cutáneo.

El beneficio a obtener es:

Corregir los signos de envejecimiento cutáneo con la aplicación de las cremas probadas. Las consultas y las cremas se me proporcionarán en forma gratuita. Cualquier gasto ocasionado relacionado con este estudio será asumido por el promotor presentando lo justificantes.

Los productos a probar son:

Una Crema que contiene retinaldehído al 0.05% y fragmentos de ácido hialurónico al 0.5%, indicada para la flaccidez del óvalo de la cara, para las arrugas y para la sequedad cutánea.

Un Gel Concentrado que contiene retinaldehído al 0.05% y fragmentos de ácido hialurónico al 1%, indicado más particularmente para una acción más focalizada sobre las arrugas profundas, las arrugas de expresión (patas de gallo, comisuras de los labios área peribuca) y los surcos marcados (surcos nasogenianos y arrugas del entrecejo).

Forma de utilización:

Por la mañana, me debo aplicar una crema hidratante (Hydrance Optimale UV). Los productos a probar serán aplicados por la noche después de la limpieza de la cara durante 3 meses. De acuerdo con los médicos investigadores a cargo, se me asignará solo una de las tres modalidades de aplicación siguientes:

- **Modalidad 1:** Eluage Crema: 1 aplicación por la noche sobre el conjunto de la cara y el cuello.
- **Modalidad 2:** Eluage Gel Concentrado: 1 aplicación por la noche en las zonas de la cara con arrugas profundas y/o surcos: entrecejo, arrugas de la frente, patas de gallo, surcos nasogenianos y arrugas peribucales.
- **Modalidad 3:** Asociación Eluage Crema (1 aplicación por la noche sobre el conjunto de la cara y el cuello) + Eluage Gel Concentrado (1 aplicación por la noche después de la crema sobre las zonas de la cara con arrugas profundas y/o surcos: entrecejo, arrugas de la frente, patas de gallo, surcos nasogenianos y arrugas peribucales).

Duración del estudio:

La o las crema(s) a probar se aplicará(n) durante 90 días. Durante el estudio están previstas tres visitas: la primera antes de la aplicación de los productos (D0), la segunda visita después de 1 mes de aplicación (D30) y la tercera visita después de 3 meses de aplicación (D90). A D0, D30 y D90, en estas visitas se evaluará:

- Toma de fotografía clínica. (de frente y laterales)
- Intensidad de: arrugas, pequeñas arrugas, manchas pigmentarias, alteración global de la tez y flacidez cutánea en el conjunto de la cara y en las zonas más localizadas: patas de gallo, comisuras de los labios, zona peribucal, surcos nasogenianos, arrugas del entrecejo.
- El brillo de la tez a elasticidad cutánea y la eficacia global del producto según una escala de 0 a 3.
- La severidad del envejecimiento cutáneo.
- La tolerancia de los productos probados según una escala de 0 a 3 y los eventuales efectos secundarios e interrupciones de la aplicación. Al final del periodo de aplicación (D90).
- Las cualidades cosméticas con respecto a los productos antiedad habituales.

También se me han explicado las siguientes condiciones:

También se me han explicado las siguientes condiciones

Durante todo el periodo de duración del estudio, no deberé exponerme al sol. En caso de exposición al sol, tendré que utilizar obligatoriamente un producto fotoprotector (SPF 50+). Seguiré utilizando mis productos habituales para la limpieza de la cara y el maquillaje. Entiendo que quedarán prohibidos los tratamientos estéticos específicos o en el instituto (peeling suave, exfoliantes, mascarillas) durante todo el periodo de duración del estudio. No asociaré ningún otro producto (puesto o tomado) que reivindique un efecto antiedad.

Riesgos eventuales

Si mi piel presentara una sensación de incomfort, comezón, irritaciones, picazones o rojeces, debo comunicárselo a mi médico para que me indique lo que debo hacer (tel: 10194225 (24hrs) 0 55787390 (mañanas).

Protección de las personas

El promotor de este estudio ha tomado todas las disposiciones previstas por la ley para la protección de las personas que participan en investigaciones biomédicas y ha contratado una responsabilidad civil en XL INSURANCE con el contrato número FR 00000325LI, que cubre su responsabilidad en caso de perjuicios que pudieran resultar de este estudio.

Confidencialidad

Los datos obtenidos con este estudio serán procesados. Se garantiza la confidencialidad por el hecho de que sólo el número de expediente, las tres primeras letras de su 1er apellido y las dos primeras de su nombre aparecerán en los documentos escritos que serán objeto de procesamiento informático. Mi nombre completo no aparecerá jamás salvo en la ficha del consentimiento que no es objeto de procesamiento informático. Tengo la posibilidad de acceder y de rectificar en cualquier momento los datos informáticos mediante los responsables del estudio y, respecto a los datos de tipo médico, lo podré hacer mediante el médico de mi elección (Ley n° 78-17 de 6 de enero de 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, modificada por la Ley n° 94-548 de 1 de julio de 1994, relativa al procesamiento de datos nominativos teniendo como objetivo la investigación en el sector de la salud). Se me podrán facilitar los resultados globales de este estudio en cuanto estén disponibles.

Declaro leído y entendido

NOMBRE DEL PACIENTE EN LETRAS DE MOLDE

/ /
FECHA

FIRMA



Eficacia y tolerabilidad de la asociación de Retinaldehído al 0.05 % y fragmentos de Ácido Hialurónico al 0.05 % o al 1 % en crema y/o gel concentrado (Eluage) en la corrección de los estigmas clínicos del envejecimiento cutáneo

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

Estudio no intervencional

Documento elaborado en aplicación de la Ley de 20 de diciembre de 1988 modificada, relativa a la protección de las personas que participan en la investigación biomédica (no puede ser objeto de un procesamiento informático).

Yo, (Nombre y Apellidos): _____
Dirección: _____
Teléfonos: _____

Declaro aceptar libremente por la presente la participación en el estudio biomédico dirigido por la Dra. Gladys León Dorantes (Tel. 10194225) para probar unos productos dermocosméticos

He leído la carta de información destinada al paciente y conozco el objetivo de este estudio. El médico mencionado más arriba (o su representante) me ha indicado claramente las condiciones y duración de su realización así como los beneficios esperados, las condiciones de participación y los riesgos previsibles inclusive en caso de interrupción del estudio antes de su fecha de finalización. El mismo me ha especificado que tengo la libertad de aceptar o rechazar sin que ello altere nuestras relaciones.

Estoy informado de la posibilidad, en todo momento, de interrumpir mi participación en este estudio clínico o de retirar mi consentimiento cualquiera que fuera el motivo y sin tener que justificarlo. Esto no perjudicará ni tendrá consecuencias sobre los cuidados y tratamientos que, posteriormente, me sigan proporcionando.

Los datos de este estudio clínico son estrictamente confidenciales. Autorizo su acceso sólo a las personas que participan en la investigación, nombradas por el promotor. En la aplicación de la Ley <<Informática y Libertad>> del 6 de enero de 1978, modificada por la Ley n° 94-548 del 1 de julio de 1994, acepto que las informaciones recogidas para este estudio puedan ser procesadas por el promotor o por su propia cuenta. Comprendo que podré utilizar el derecho de acceder a dichos datos (artículos 34 y 40) y de rectificarlos (artículo 36), conferido por los textos de ley susodichos, cuando lo desee mediante el Dr. _____

Me han entregado la carta de información destinada a los pacientes y conozco toda la información necesaria para mi toma de decisión.

Hecho en: _____, a: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL SUJETO
precedida de la declaración "Leído y comprendido"
A _____ de 2006 EN _____

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR
A _____ de 2006 EN _____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO
A _____ de 2006 EN _____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO
A _____ de 2006 EN _____

CUADERNO DE OBSERVACIÓN ESTUDIO CLÍNICO ELUAGE®

Resumen de las evaluaciones	D0	D30	D90
Identificación del paciente	X		
Obtención del consentimiento de participación	X		
Comprobación de los criterios de elegibilidad	X		
Escala fotográfica de Larnier	X	X	X
Homogeneidad de la tez (EVA)	X	X	X
Envejecimiento cutáneo toda la cara y zonas específicas	X	X	X
Entrega de los productos			
Entrega del autocuestionario del paciente	X	X	X
Recuperación del autocuestionario		X	
Factores que influyen sobre el envejecimiento cutáneo	X	X	X
Cualidades cosméticas de los productos probados		X	
Tolerancia		X	X
Eficacia global (escore 0 a 3)		X	X

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

1er APELLIDO:
(tres primeras letras)

Nombre:
(dos primeras letras)

Nº de expediente:

Edad: años

Sexo: Masculino Femenino

Firma del Consentimiento: sí no

Fecha: / /
Día Mes Año

SELLO DEL INVESTIGADOR

Calendario de las visitas

Fecha de la visita de D0: / /

Fecha de la visita de D30 (+/- 2 días): / /

Fecha de la visita de D90 (+/- 2 días): / /

**EVALUACIÓN A D0**FECHA DE VISITA: / / (DD/MM/AAAA)**VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD****Criterios de inclusión**Si ha contestado marcando «no» **SUJETO NO INCLUIBLE**

* Sujeto de 45 a 75 años de edad	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no
* Sujeto que presenta signos clínicos de envejecimiento a nivel de la cara: flaccidez cutánea, ritides, arrugas, surcos y pigmentación	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no
* Sujeto que acepta no exponerse al sol o UV durante todo el periodo de duración del estudio o bien utilizar un producto fotoprotector (FPS 50+) en la cara en caso de exposición	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no

Criterios de exclusiónSi ha contestado marcando «sí» **SUJETO NO INCLUIBLE**

* Sujeto que se ha beneficiado de un tratamiento dermatológico o quirúrgico de acción antiedad durante los 3 meses anteriores a la inclusión en las zonas susceptibles de ser evaluadas	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no
* Tratamiento local introducido desde hace menos de 1 mes a base de retinoides, derivados de vitamina A o ácidos de frutas	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no
* Tratamiento per os introducido desde hace menos de 3 meses a base de retinoides, derivados de vitamina A, complementos nutricionales a base de vitamina E, o cócteles vitamínicos llamados reafirmantes.	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no
* Introducción reciente (menos de 3 meses) de un tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no
* Antecedentes de alergia o de intolerancia a uno de los componentes de los productos probados	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no
* Presencia de una dermatosis facial en evolución y sin tratar	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no
* Mujer embarazada o en periodo de lactancia	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no

¿Es el paciente incluíble en el estudio? sí no

TRATAMIENTOS DERMATOLÓGICOS O QUIRÚRGICOS

Indicar el nombre del producto antiedad que utiliza habitualmente: _____

¿Cuánto tiempo lleva utilizando el paciente un producto antiedad? meses o años

¿Ha recurrido el paciente a tratamientos dermatológicos o quirúrgicos de acción antiedad? sí no

Si la respuesta es sí, especifique su naturaleza, la fecha de la intervención y, eventualmente, el número de sesiones realizadas:

Naturaleza del tratamiento	Fecha de la última intervención Día / Mes / Año	Número de sesiones realizadas
Lifting	/ /	
Peeling	/ /	
Dermabrasión	/ /	
Láser resurfacing	/ /	
Láser de remodelamiento	/ /	
Fotorejuvenecimiento con lámparas flash	/ /	
Inyecciones de toxina botulínica	/ /	
Inyecciones de productos de relleno Especifique el tipo de relleno: _____	/ /	
Otros tipos de tratamientos Especifique: _____	/ /	

EXAMEN CLÍNICO

Tipo de piel: muy seca seca mixta grasa muy grasa

Fototipo: I II III IV V VI

Grosor: grasa delgada normal

Poros abiertos: sí no

Cicatrices de acné: sí no



EVALUACIÓN GLOBAL: ESCALA FOTOGRÁFICA DE C. LARNIER

Sírvase remitirse a la ilustración para evaluar el envejecimiento cutáneo dando una nota sobre 6:

<input type="checkbox"/> 1 Leve	<input type="checkbox"/> 2 Leve a moderado	<input type="checkbox"/> 3 Moderado
<input type="checkbox"/> 4 Moderado a severo	<input type="checkbox"/> 5 Severo	<input type="checkbox"/> 6 Muy severo



HOMOGENEIDAD DE LA TEZ: ESCALA VISUAL ANALÓGICA

Sírvase indicar la homogeneidad de la tez trazando una raya vertical en la línea correspondiente.

Límite 0  Límite 10

Límite 0: homogeneidad y uniformidad de la piel mínimas.

Límite 10: homogeneidad y uniformidad de la piel óptimas.

EVALUACIONES DE LOS SIGNOS DE ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO

TODA LA CARA	0	+	++	+++
Sequedad cutánea				
Manchas pigmentarias				
Ptosis del óvalo				

	Normal	Levemente alterada	Moderadamente alterada	Severamente alterada
Elasticidad cutánea				

ZONAS LOCALIZADAS

Valore la severidad de las arrugas utilizando el esquema para cada zona tomada por separado.

0=Ausente

1= Leve

2 = Notable

3= Muy visible



SCORE DE SEVERIDAD

Zona A: entrecejo	
Zona B: arrugas en la frente	
Zona C: patas de gallo	
Zona D: surco nasogeniano	
Zona E: arrugas peribucales	



MODALIDAD DE APLICACIÓN PROPUESTA AL SUJETO:

Durante todo el período del estudio se mantendrá la misma modalidad elegida.

- Modalidad 1: Eluage Crema:** 1 aplicación por la noche sobre el conjunto de la cara y el cuello (se indicará en 1 y 2 de la escala de Larnier).
- Modalidad 2: Eluage Gel Concentrado:** 1 aplicación por la noche en las zonas de la cara con arrugas profundas y/o surcos: entrecejo, arrugas de la frente, patas de gallo, surcos nasogenianos y arrugas peribucales (se indicará en 3 y 4 de la escala de Larnier).
- Modalidad 3: Asociación Eluage Crema (1 aplicación por la noche sobre el conjunto de la cara y el cuello) + Eluage Gel Concentrado (1 aplicación por la noche después de la crema sobre las zonas de la cara con arrugas profundas y/o surcos: entrecejo, arrugas de la frente, patas de gallo, surcos nasogenianos y arrugas peribucales) (se indicará en 5 y 6 de la escala de Larnier).**

Si la modalidad 2 ó 3 es la elegida, sírvase indicar en qué zonas se aplicará el gel (estas zonas tendrán que ser siempre las mismas a lo largo de todo el estudio).

entrecejo

arrugas en la frente

patas de gallo

surco nasogeniano

arrugas peribucales

ENTREGA DE LOS PRODUCTOS

- 1 tubo de Hydrance Optimale UV a aplicar por la mañana
- 1 tubo de crema y/o 1 tubo de gel concentrado
- 1 tubo de protector solar FPS 50+

Los productos a probar serán aplicados por la noche después de la limpieza de la cara.

Se seguirán utilizando los productos habituales para la limpieza de la cara.

Se permite utilizar el maquillaje habitual, pero quedarán prohibidos los tratamientos estéticos específicos o en instituto (peeling suave, exfoliantes, mascarillas) durante todo el período de duración del estudio.

No se asociará ningún otro producto que reivindique un efecto antiedad.

La exposición solar estará prohibida durante todo el período del estudio.

Cita para la próxima visita a D30 ± 2 días

AUTOCUESTIONARIO DEL PACIENTE

ESTUDIO SOBRE EL ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO

1er APELLIDO:
(tres primeras letras)

Nombre:
(dos primeras letras)

Nº de expediente:

Edad: años

Sexo: Masculino Femenino

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE LOS SIGNOS DE ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO DE LA CARA (se entiende por envejecimiento cutáneo las arrugas, pequeñas arrugas, surcos, las manchas oscuras y la fláccidez cutánea)

Factores personales:

¿Ha alcanzado usted la menopausia? sí no no se aplica (hombre)

Si la respuesta es sí, a qué edad tuvo la menopausia? años

Utiliza usted:	Nombre del Producto	Presentación (comprimidos, parches, otros)
* Un tratamiento hormonal sustitutivo (THS) de la menopausia <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		
* Un contraceptivo oral <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		
* Complementos alimentarios a base de soya <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		

Factores medioambientales:

¿Ha sufrido quemaduras del sol durante su infancia?

sí, a menudo sí, a veces no, nunca

¿Ha vivido en una región de mucho sol:

durante la infancia (0-12 años)? sí no Si la respuesta es sí: ¿cuántos años? años

durante la infancia (13-18 años)? sí no Si la respuesta es sí: ¿cuántos años? años

siendo adulto? sí no Si la respuesta es sí: ¿cuántos años? años

¿En qué provincia vive actualmente? _____

Código Postal:

¿Cuántos años lleva viviendo en esta provincia? años



AUTOCUESTIONARIO

¿Se expone al sol? sí no Si la respuesta es sí: ¿desde hace cuántos años? años
Si la respuesta es no, ¿Cuántos años lleva sin exponerse al sol? años

¿Ejerce usted una actividad profesional? sí no

Si la respuesta es sí, ¿cuál? _____

¿Se trata de una actividad al aire libre? sí no

¿Cuántos horas a la semana? horas/semana

¿Ejerce usted una actividad de ocio al aire libre? sí no

Si la respuesta es sí, ¿cuál? Ciclismo Golf Barco Caminata Natación Otras: _____

¿Cuántos horas a la semana? horas/semana

¿Utiliza usted un producto solar fotoprotector?

sí, a menudo sí, a veces no, nunca

Hábitos:

¿Su altura? cm ¿Su peso? kg.

¿Suele ser estable su peso? sí no

¿Consumo usted complementos alimenticios antioxidantes? sí no

Si la respuesta es sí, especifique el nombre de los productos _____

¿Cuánto tiempo lleva consumiéndolos? meses o años

Tabaco:

Actualmente usted es: no fumador antiguo fumador fumador

Si es fumador: ¿desde hace cuántos años fuma usted? años

Consumo diario: cigarrillos/día

Si es antiguo fumador: ¿durante cuántos años ha fumado usted? años

¿Cuánto tiempo lleva sin fumar? meses o años

¿Cuántos cigarrillos fumaba al día? cigarrillos/día

PRODUCTOS COSMÉTICOS ACTUALMENTE UTILIZADOS

Productos utilizados para la LIMPIEZA (desmaquillante) de la cara:

Mañana:		Noche:	
Nombre del Producto	Presentación (crema, loción, agua)	Nombre del Producto	Presentación (gel, loción)

Productos TRATANTES utilizados para la cara	Nombre del Producto	Presentación (stick, gel, loción)
• Tratamiento específico antiedad <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		
• Tratamiento hidratante <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		
• Tratamiento de labios <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		
• Agua termal en spray <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		

Producto de PROTECCIÓN SOLAR	Nombre del Producto	Factor de protección
• Producto para la cara <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		
• Producto para el cuerpo <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		

Cualidades cosméticas de los productos probados

Tras un mes de aplicación, ¿cómo aprecia usted las cualidades de los productos probados?

	CREMA	GEL CONCENTRADO
	<input type="checkbox"/> No aplicada	<input type="checkbox"/> No aplicado
Textura	<input type="checkbox"/> Muy satisfactorio <input type="checkbox"/> Satisfactorio <input type="checkbox"/> Poco satisfactorio <input type="checkbox"/> No satisfactorio	<input type="checkbox"/> Muy satisfactorio <input type="checkbox"/> Satisfactorio <input type="checkbox"/> Poco satisfactorio <input type="checkbox"/> No satisfactorio
Aroma	<input type="checkbox"/> Muy satisfactorio <input type="checkbox"/> Satisfactorio <input type="checkbox"/> Poco satisfactorio <input type="checkbox"/> No satisfactorio	<input type="checkbox"/> Muy satisfactorio <input type="checkbox"/> Satisfactorio <input type="checkbox"/> Poco satisfactorio <input type="checkbox"/> No satisfactorio
Color	<input type="checkbox"/> Muy satisfactorio <input type="checkbox"/> Satisfactorio <input type="checkbox"/> Poco satisfactorio <input type="checkbox"/> No satisfactorio	<input type="checkbox"/> Muy satisfactorio <input type="checkbox"/> Satisfactorio <input type="checkbox"/> Poco satisfactorio <input type="checkbox"/> No satisfactorio
Facilidad de aplicación	<input type="checkbox"/> Muy satisfactorio <input type="checkbox"/> Satisfactorio <input type="checkbox"/> Poco satisfactorio <input type="checkbox"/> No satisfactorio	<input type="checkbox"/> Muy satisfactorio <input type="checkbox"/> Satisfactorio <input type="checkbox"/> Poco satisfactorio <input type="checkbox"/> No satisfactorio
Rapidez de penetración	<input type="checkbox"/> Muy satisfactorio <input type="checkbox"/> Satisfactorio <input type="checkbox"/> Poco satisfactorio <input type="checkbox"/> No satisfactorio	<input type="checkbox"/> Muy satisfactorio <input type="checkbox"/> Satisfactorio <input type="checkbox"/> Poco satisfactorio <input type="checkbox"/> No satisfactorio



Entre los términos siguientes, ¿cuáles ilustran mejor las sensaciones tras la aplicación?

CREMA	GEL CONCENTRADO
<input type="checkbox"/> No aplicada	<input type="checkbox"/> No aplicado
Confort <input type="checkbox"/> Sí, completamente <input type="checkbox"/> Sí, un poco <input type="checkbox"/> No demasiado <input type="checkbox"/> No, en absoluto	Confort <input type="checkbox"/> Sí, completamente <input type="checkbox"/> Sí, un poco <input type="checkbox"/> No demasiado <input type="checkbox"/> No, en absoluto
Piel hidratada <input type="checkbox"/> Sí, completamente <input type="checkbox"/> Sí, un poco <input type="checkbox"/> No demasiado <input type="checkbox"/> No, en absoluto	Piel hidratada <input type="checkbox"/> Sí, completamente <input type="checkbox"/> Sí, un poco <input type="checkbox"/> No demasiado <input type="checkbox"/> No, en absoluto
Piel no pegajosa <input type="checkbox"/> Sí, completamente <input type="checkbox"/> Sí, un poco <input type="checkbox"/> No demasiado <input type="checkbox"/> No, en absoluto	Piel no pegajosa <input type="checkbox"/> Sí, completamente <input type="checkbox"/> Sí, un poco <input type="checkbox"/> No demasiado <input type="checkbox"/> No, en absoluto
Piel no grasa <input type="checkbox"/> Sí, completamente <input type="checkbox"/> Sí, un poco <input type="checkbox"/> No demasiado <input type="checkbox"/> No, en absoluto	Piel no grasa <input type="checkbox"/> Sí, completamente <input type="checkbox"/> Sí, un poco <input type="checkbox"/> No demasiado <input type="checkbox"/> No, en absoluto

¿Desea usted seguir aplicándose los productos utilizados?

CREMA sí no No aplicada
 GEL CONCENTRADO sí no No aplicado

En caso negativo, ¿por qué? _____

¿Recomendaría usted estos productos a sus amigos?

CREMA sí no No aplicada
 GEL CONCENTRADO sí no No aplicado

En caso negativo, ¿por qué? _____

EVALUACIÓN A D30 (± 2 días)

FECHA DE VISITA: / / (DD/MM/AAAA)

OBSERVACIÓN

Especifique la modalidad utilizada:

- Modalidad 1: Eluage Crema
 Modalidad 2: Eluage Gel Concentrado
 Modalidad 3: Asociación Eluage Crema + Eluage Gel Concentrado

Cantidad utilizada	Cantidad utilizada
CREMA	GEL CONCENTRADO
<input type="checkbox"/> No utilizada	<input type="checkbox"/> No utilizado
<input type="checkbox"/> 1 tubo entero	<input type="checkbox"/> 1 tubo entero
<input type="checkbox"/> 1/2 tubo	<input type="checkbox"/> 1/2 tubo
<input type="checkbox"/> < 1/2 tubo	<input type="checkbox"/> < 1/2 tubo

TOLERANCIA (INVESTIGADOR)

CREMA	GEL CONCENTRADO
<input type="checkbox"/> No aplicada	<input type="checkbox"/> No aplicado
<input type="checkbox"/> Muy buena	<input type="checkbox"/> Muy buena
<input type="checkbox"/> Buena	<input type="checkbox"/> Buena
<input type="checkbox"/> Regular	<input type="checkbox"/> Regular
<input type="checkbox"/> Mediocre	<input type="checkbox"/> Mediocre

Si ha contestado regular o mediocre, especifique por qué: _____

Aparición de efectos adversos: sí no

Si la respuesta es sí, especifique cuál: _____

Fecha de aparición: / / Fecha de desaparición: / /

Evento en curso: sí no Duración del evento: _____

¿Está relacionado el evento con la utilización de la crema? sí no

¿Está relacionado el evento con la utilización del Gel concentrado? sí no

¿Ha implicado el evento la interrupción de la aplicación de la crema? sí no

¿Ha implicado el evento la interrupción de la aplicación del Gel concentrado? sí no

Si la respuesta es sí, es una interrupción de la aplicación definitiva temporal: número de días de interrupción:



EVALUACIÓN GLOBAL: ESCALA FOTOGRÁFICA DE C. LARNIER

Sírvase remitirse a la ilustración para evaluar el envejecimiento cutáneo dando una nota sobre 6:

<input type="checkbox"/> 1 Leve	<input type="checkbox"/> 2 Leve a moderado	<input type="checkbox"/> 3 Moderado
<input type="checkbox"/> 4 Moderado a severo	<input type="checkbox"/> 5 Severo	<input type="checkbox"/> 6 Muy severo



HOMOGENEIDAD DE LA TEZ: ESCALA VISUAL ANALÓGICA

Sírvase indicar la homogeneidad de la tez trazando una raya vertical en la línea correspondiente.



Límite 0: homogeneidad y uniformidad de la piel mínimas.

Límite 10: homogeneidad y uniformidad de la piel óptimas.

EVALUACIONES DE LOS SIGNOS DE ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO

TODA LA CARA	0	+	++	+++
Sequedad cutánea				
Manchas pigmentarias				
Ptosis del óvalo				

	Normal	Levemente alterada	Moderadamente alterada	Severamente alterada
Elasticidad cutánea				

ZONAS LOCALIZADAS

Valore la severidad de las arrugas utilizando el esquema para cada zona tomada por separado.

0=Ausente

1= Leve

2 = Notable

3= Muy visible



SCORE DE SEVERIDAD

Zona A: entrecejo	
Zona B: arrugas en la frente	
Zona C: patas de gallo	
Zona D: surco nasogeniano	
Zona E: arrugas peribucales	



EFICACIA GLOBAL (INVESTIGADOR Y PACIENTE)

Tras un mes de aplicación, ¿está usted satisfecho de la eficacia global de los productos probados?

Eficacia global	Investigador	Paciente
Muy satisfecho		
Satisfecho		
Poco satisfecho		
Nada satisfecho		

Si ha contestado poco o nada satisfecho: Especifique por qué

Investigador: _____

Paciente: _____

Respecto al tratamiento habitual, ¿qué piensa de este producto?

	Investigador	Paciente
Más eficaz		
Equivalente		
Menos eficaz		
No suele usar productos		

Si ha contestado menos eficaz: Especifique por qué

Investigador: _____

Paciente: _____

Nombre del tratamiento habitual: _____

ENTREGA DE LOS PRODUCTOS

- 2 tubos de Hydrance Optimale UV a aplicar por la mañana
- 2 tubos de crema y/o 1 tubo de gel concentrado
- 2 tubos de protector solar FPS 50+

Los productos a probar serán aplicados por la noche después de la limpieza de la cara.

Se seguirán utilizando los productos habituales para la limpieza de la cara.

Se permite utilizar el maquillaje habitual, pero quedarán prohibidos los tratamientos estéticos específicos o en instituto (peeling suave, exfoliantes, mascarillas) durante todo el período de duración del estudio.

No se asociará ningún otro producto que reivindique un efecto antiedad.

La exposición solar estará prohibida durante todo el período del estudio.

Cita para la próxima visita a D90 ± 2 días

EVALUACIÓN A D90 (± 2 días)

FECHA DE VISITA: / / (DD/MM/AAAA)

OBSERVANCIA

Especifique la modalidad utilizada:

- Modalidad 1:** Eluage Crema
 Modalidad 2: Eluage Gel Concentrado
 Modalidad 3: Asociación Eluage Crema + Eluage Gel Concentrado

Cantidad utilizada	Cantidad utilizada
CREMA	GEL CONCENTRADO
<input type="checkbox"/> No utilizada	<input type="checkbox"/> No utilizado
<input type="checkbox"/> 2 tubos	<input type="checkbox"/> 2 tubos
<input type="checkbox"/> 1 tubo	<input type="checkbox"/> 1 tubo
<input type="checkbox"/> 1/2 tubo	<input type="checkbox"/> 1/2 tubo
<input type="checkbox"/> < 1/2 tubo	<input type="checkbox"/> < 1/2 tubo

TOLERANCIA (INVESTIGADOR)

CREMA	GEL CONCENTRADO
<input type="checkbox"/> No aplicada	<input type="checkbox"/> No aplicado
<input type="checkbox"/> Muy buena	<input type="checkbox"/> Muy buena
<input type="checkbox"/> Buena	<input type="checkbox"/> Buena
<input type="checkbox"/> Regular	<input type="checkbox"/> Regular
<input type="checkbox"/> Mediocre	<input type="checkbox"/> Mediocre

Si ha contestado regular o mediocre, especifique por qué: _____

Aparición de efectos adversos: sí no

Si la respuesta es sí, especifique cuál: _____

Fecha de aparición: / / Fecha de desaparición: / /

Evento en curso: sí no Duración del evento: _____

¿Está relacionado el evento con la utilización de la crema? sí no

¿Está relacionado el evento con la utilización del Gel concentrado? sí no

¿Ha implicado el evento la interrupción de la aplicación de la crema? sí no

¿Ha implicado el evento la interrupción de la aplicación del Gel concentrado? sí no

Si la respuesta es sí, es una interrupción de la aplicación definitiva temporal: número de días de interrupción:



EVALUACIÓN GLOBAL: ESCALA FOTOGRÁFICA DE C. LARNIER

Sírvase remitirse a la ilustración para evaluar el envejecimiento cutáneo dando una nota sobre 6:

<input type="checkbox"/> 1 Leve	<input type="checkbox"/> 2 Leve a moderado	<input type="checkbox"/> 3 Moderado
<input type="checkbox"/> 4 Moderado a severo	<input type="checkbox"/> 5 Severo	<input type="checkbox"/> 6 Muy severo



HOMOGENEIDAD DE LA TEZ: ESCALA VISUAL ANALÓGICA

Sírvase indicar la homogeneidad de la tez trazando una raya vertical en la línea correspondiente.

Límite 0
|
|
 Límite 10

Límite 0: homogeneidad y uniformidad de la piel mínimas.

Límite 10: homogeneidad y uniformidad de la piel óptimas.

EVALUACIONES DE LOS SIGNOS DE ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO

TODA LA CARA	0	+	++	+++
Sequedad cutánea				
Manchas pigmentarias				
Ptoisis del óvalo				

	Normal	Levemente alterada	Moderadamente alterada	Severamente alterada
Elasticidad cutánea				

ZONAS LOCALIZADAS

Valore la severidad de las arrugas utilizando el esquema para cada zona tomada por separado.

0=Ausente

1= Leve

2 = Notable

3= Muy visible



SCORE DE SEVERIDAD

Zona A: entrecejo	
Zona B: arrugas en la frente	
Zona C: patas de gallo	
Zona D: surco nasogeniano	
Zona E: arrugas peribucales	



EFICACIA GLOBAL (INVESTIGADOR Y PACIENTE)

Tras 3 meses de aplicación, ¿está usted satisfecho de la eficacia global de los productos probados?

Eficacia global	Investigador	Paciente
Muy satisfecho		
Satisfecho		
Poco satisfecho		
Nada satisfecho		

Si ha contestado poco o nada satisfecho: Especifique por qué

Investigador: _____

Paciente: _____

Respecto al tratamiento habitual, ¿qué piensa de este producto?

	Investigador	Paciente
Más eficaz		
Equivalente		
Menos eficaz		
No suele usar productos		

Si ha contestado menos eficaz: Especifique por qué

Investigador: _____

Paciente: _____

Nombre del tratamiento habitual: _____

Tras 3 meses de aplicación, diría usted que la piel se su paciente/su piel parece:

	Investigador	Paciente
Más joven		
No haber cambiado		

Si ha contestado más joven: Especifique cuantos años

Investigador:

Paciente:

Los Laboratorios Dermatológicos Avène le agradecen su colaboración