



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

**"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ADAPALENO AL 0.3% GEL  
VERSUS TRETINOINA AL 0.025% CREMA PARA EL  
TRATAMIENTO DEL FOTOENVEJECIMIENTO"**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. LORENA GORDILLO GARCÍA**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## TÍTULO

# “EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ADAPALENO AL 0.3% GEL VERSUS TRETINOINA AL 0.025% CREMA PARA EL TRATAMIENTO DEL FOTOENVEJECIMIENTO”

---

Dr. Jaime Camacho Aguilera

Director de Educación y Capacitación en Salud

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza

Profesor Titular y Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

Dra. Rosa María Ponce Olivera

Coordinadora de Enseñanza del Servicio de Dermatología

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

**AUTOR DE TESIS**

**DRA. LORENA GORDILLO GARCÍA**

## **TUTOR DE TESIS**

**DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**

Coordinadora de Enseñanza del Servicio de Dermatología

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

## DEDICATORIA

A mis padres

A mi hermano

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Rosa María Ponce y a la Dra. Ivonne Arellano  
por permitirme mi formación como especialista en Dermatología, por tantas  
enseñanzas y experiencias compartidas.

A mi maestro Alejandro Bonifaz Trujillo por su apoyo incondicional  
y sus grandes  
enseñanzas que diario fueron parte de mi formación personal y académica.

A todos mis maestros por tantas enseñanzas y experiencias compartidas

A mis padres y a mi hermano, quienes han sido  
siempre mi apoyo incondicional, y que han compartido conmigo  
todo el trayecto de mi formación como Dermatóloga.

A mi novio Alejandro quien ha sido mi principal apoyo durante todo este proceso.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN ESTRUCTURADO.....</b>	<b>12</b>
----------------------------------	-----------

### **PARTE I. MARCO TEÓRICO**

<b>1. Antecedentes.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Epidemiología.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Fisiopatología.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Cuadro clínico.....</b>	<b>17</b>
<b>5. Diagnóstico .....</b>	<b>18</b>
<b>6. Tratamiento .....</b>	<b>20</b>

### **PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO**

1. Planteamiento del problema.....	24
2. Justificación.....	24
3. Hipótesis .....	25
4. Objetivos.....	25
5. Metodología.....	25
5.1 Tipo de diseño del estudio.....	25
5.2 Población y tamaño de la muestra.....	25

5.3 Criterios de selección, de inclusión, de no inclusión y de eliminación.....	26
5.4 Definición de variables.....	27
5.5 Procedimiento.....	30
5.6 Cronograma de actividades.....	32
6. Análisis estadístico.....	34
7. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	34
8. Relevancia y expectativas.....	35
9. Recursos.....	35
10. Conflicto de intereses .....	35
11. Riesgos y molestias .....	36
12. Resultados.....	36
13. Discusión.....	45
14. Conclusión.....	45
15. Iconografía.....	46
<b>PARTE III.</b>	
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>51</b>
<b>PARTE IV. ANEXOS</b>	
Anexo 1. Carta de consentimiento informado.....	55
Anexo 2. Carta de recolección de datos .....	56
Anexo 3. Hoja de efectos adversos.....	57
Anexo 4. Hoja de cuestionario de Morisky y Levine.....	60
Anexo 5. Análisis estadístico.....	64

Anexo 6. Cartas de aprobación comité ética e investigación.....65

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Cuadro	
1.....	36
Cuadro	
2.....	37
Cuadro	
3.....	38
Cuadro	
4.....	38
Cuadro	
5.....	39
Cuadro	
6.....	40
Cuadro	
7.....	40
Cuadro	
8.....	41
Cuadro	
9.....	42
Cuadro	
10.....	43
Cuadro	
11.....	43
Cuadro	
12.....	45

# “EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ADAPALENO AL 0.3% GEL VERSUS TRETINOINA AL 0.025% CREMA PARA EL TRATAMIENTO DEL FOTOENVEJECIMIENTO”

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**ANTECEDENTES.** En los últimos años se ha reportado un mayor número de casos de carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide en población más joven, secundario a la continua exposición a la radiación ultravioleta en nuestro país; lo anterior debido principalmente a la falta de uso de tratamientos para evitar el fotoenvejecimiento.

**JUSTIFICACIÓN.** Existen pocos ensayos clínicos que evalúen la eficacia del adapaleno al 0.3% gel en el manejo del fotoenvejecimiento cutáneo, sin embargo es una opción adecuada para el tratamiento de ésta patología.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.** Se han probado un gran número de tratamientos tópicos no invasivos en un intento de revertir el fotoenvejecimiento. El adapaleno al 0.3% se ha propuesto como una alternativa mejor tolerada. No existen en nuestro país, publicaciones en los que se haya evaluado el uso de adapaleno al 0.3% gel como tratamiento para el fotoenvejecimiento cutáneo.

**OBJETIVO.** Comparar la eficacia del adapaleno al 0.3% gel versus tretinoína al 0.025% en crema para mejorar ritides, queratosis seborreicas, queratosis actínicas, telangiectasias, cambios de coloración, elasticidad para el manejo del fotoenvejecimiento.

**DISEÑO.** Estudio experimental, longitudinal, analítico, prospectivo y prolectivo (ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta).

**HIPÓTESIS.** El adapaleno al 0.3% gel es igual o más efectivo que la tretinoína al 0.025% en gel para el fotoenvejecimiento y tiene menos efectos adversos.

**PROCEDIMIENTO.** Se revisará y seleccionará a los pacientes del servicio de Dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con datos clínicos de fotoenvejecimiento.

Se estadificará a los pacientes con un análisis global de fotoenvejecimiento basado en la escala fotonumérica de Griffiths y en la clasificación de Glogau.

A cada paciente se le tomarán fotografías con una cámara dermoanalizadora de frente, de perfil izquierdo y derecho, lo que permite un análisis computarizado de la piel. Las imágenes se compararan en cada visita. (semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20 y en la semana 24

Se medirá la elasticidad de la piel con el multidermascope 800.

Con los resultados absolutos de cada visita comparados con los resultados basales se harán tablas de frecuencia.

**ANÁLISIS DE RESULTADOS.** Se realizará un análisis descriptivo para las variables y se medirá el tamaño del efecto de ámbos fármacos.

**PALABRAS CLAVE:** fotoenvejecimiento, adapaleno, tretinoína.

## **PARTE I MARCO TEÓRICO**

### **1. ANTECEDENTES.**

#### **DEFINICIÓN.**

El envejecimiento cutáneo es un proceso biológico progresivo e irreversible, condicionado por determinantes genéticos y el acúmulo de agresiones ambientales. Comprende dos procesos clínico-biológicos que se desarrollan simultáneamente:

1. El envejecimiento intrínseco determinado genéticamente, es un proceso lento e irreversible que se produce a través de un deterioro tisular como consecuencia del paso del tiempo. Se manifiesta en la piel por laxitud, xerosis, palidez, atrofia, ritides y neoformaciones benignas o malignas.
2. El envejecimiento extrínseco está determinado por factores externos como la exposición a radiación solar, el tabaco, la contaminación, lo que acelera al envejecimiento intrínseco. El fotoenvejecimiento comprende cambios macroscópicos y microsópicos cutáneos, que son consecuencia de la radiación solar acumulada (UVB y UVA). Se manifiesta por modificaciones funcionales y estructurales en zonas expuestas al sol. El grado de fotoenvejecimiento depende de factores como la intensidad y duración de la exposición a la luz, factores genéticos, del fototipo y la calidad de los mecanismos de reparación del ADN. <sup>1</sup>

El fotoenvejecimiento se caracteriza clínicamente por ritides finas y gruesas, piel áspera y seca, pigmentación irregular de la piel, telangiectasias y pérdida de la elasticidad. Otros cambios comunes en la piel incluyen queratosis actínicas y queratosis seborreicas. Las ritides y telangiectasias están asociadas con un aumento en el riesgo de presentar queratosis actínicas y cáncer de piel no melanoma. La presencia de queratosis actínicas se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer epidermoide cutáneo, por lo tanto las personas con fotoenvejecimiento deben de ser examinadas periódicamente. <sup>2</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que el cáncer de piel es cada vez más frecuente, lo cual se confirma en el hecho de que cada año se

diagnostican dos millones de nuevos casos en todo el mundo; y de ellos, melanoma y el cáncer de piel no melanoma son los que tienen consecuencias más graves para la salud.<sup>5 y 6</sup>

En la literatura consultada se encuentran reportes que demuestran que la frecuencia de carcinoma basocelular incrementó. En los últimos 30 años la incidencia ha aumentado entre un 20 a un 80% en menores de 50 años.<sup>13</sup>

En un estudio realizado del 2006 al 2009, en el Hospital General de México, se demostró que el carcinoma basocelular en personas menores de 40 años es el principal cáncer de piel con prevalencia de 6.9%, promedio de edad de 38 años, predominio en el sexo femenino (66%) y localizado en zonas fotoexpuestas, así como crecimiento agresivo en 35.3% de los casos.<sup>7</sup>

El fotodaño puede prevenirse parcialmente y revertirse con la protección solar adecuada y con tratamiento médico. Sin embargo, las principales preocupaciones sobre el fotoenvejecimiento es el riesgo de transformación a algún tipo de cáncer de piel y cosméticas. Están influenciadas por las diferencias geográficas, la cultura y los valores personales.<sup>6</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

En las poblaciones adultas europeas y norteamericanas con fototipos cutáneos I, II y III, la prevalencia del fotoenvejecimiento detectable clínicamente puede ser de hasta 80 a 90%.<sup>14</sup>

Los factores de riesgo del fotoenvejecimiento son edad adulta, sexo masculino, fototipos claros, tabaquismo, exposición a rayos ultravioleta intensa antes de los 20 años, una elevada cantidad acumulada de tiempo de exposición solar, ya sea de manera ocupacional o de manera recreativa, vivir en una región geográfica con altos índices de radiación solar.<sup>23</sup> La radiación ultravioleta B (UVB de 290 a 320 nm) es más importante para el desarrollo de cáncer de piel no melanoma y queratosis actínicas comparado con la luz ultravioleta A (UVA de 320-400 nm). Sin embargo, la radiación UVA y UVB contribuye a los cambios de pigmentación que

incluyen léntigos, presencia de telangiectasias y ritides, sin embargo su contribución es controversial.<sup>3</sup>

En individuos con fototipos oscuros el fotoenvejecimiento es menos severo, aparece aproximadamente a partir de los 50 años y la severidad es menor que en mujeres de fototipos claros con el mismo rango de edad, sin embargo se ha visto que en mujeres de fototipos oscuros, los primeros datos de fotoenvejecimiento es la hiperpigmentación marcada.<sup>15</sup>

## **FISIOPATOLOGÍA.**

Se cree que la pérdida de la integridad estructural de la matriz extracelular dérmica causada por la exposición crónica a los rayos ultravioleta es la principal responsable de la apariencia arrugada de la piel con fotodaño. La matriz extracelular dérmica es una malla compleja de varias macromoléculas, que incluyen fibras de colágeno, fibras elásticas, glicoproteínas y glicosaminoglicanos, que proporcionan resistencia y elasticidad a la piel. El colágenos tipo I y III son las proteínas más abundantes en la dermis y es el principal blanco del daño inducido por el sol.<sup>16</sup>

Cada vez hay más evidencia de que la exposición a contaminantes del aire interior y exterior, incluyendo plomo, partículas (hollín, gases de escape, industria), óxido de nitrógeno (escape de automóviles), óxido de azufre (plantas industriales) y ozono puede contribuir al envejecimiento de la piel.<sup>17</sup>

Los estudios in vitro sugieren que la activación inducida por el ozono del receptor de hidrocarburo de arilo (AhR) y el citocromo P450 puede inducir a la producción de metabolitos de contaminantes del aire, que son tóxicos para la piel.<sup>17</sup>

En cuanto al tabaco existen estudios que comprueban que éste es un factor que contribuye con el envejecimiento cutáneo. El mecanismo del humo del tabaco que conduce a ritides faciales es poco conocido, pero se cree que implica la

degradación de la síntesis del colágeno y la degradación del colágeno a través de la inducción de metaloproteinasas de la matriz.<sup>18</sup>

## **CUADRO CLÍNICO**

Los hallazgos clínicos característicos son ritides finas y gruesas, lentigos, pigmentación irregular, disminución de la elasticidad, pérdida de la traslucencia, y color amarillento. Se pueden usar escalas fotográficas de severidad para valorar éstos efectos.<sup>19, 30</sup>

El fotoenvejecimiento en todo tipo de fototipos, consiste en ritides finas y gruesas, elastosis solar, lentigos solares, pigmentación irregular (efélides, lentigos, hipomelanosis guttata, hiperpigmentación difusa), queratosis actínicas, telangiectasias, coloración cetrina, aspereza de la piel, pérdida de la translucencia y de la elasticidad.<sup>3</sup>

Particularmente en población de fototipos I o II existen cambios atróficos y displásicos como por ejemplo queratosis actínicas con ritides finas. En contraste en población de fototipos III o IV las características predominantes incluyen aumento del grosor cutáneo, ritides gruesas o profundas, manchas hiperpigmentadas a veces moteadas.<sup>15,16</sup>

Otros signos de fotodaño severo incluyen:

Purpura actínica: también llamada purpura senil o purpura de Bateman, es un hallazgo frecuente en adultos mayores con antecedente de exposición solar intensa y se presenta en piel fotodañada, de predominio en antebrazos y dorso de las manos constituido por manchas eritemato- violáceas.

Elastosis solar o cutis rhomboidalis nuchae: se presenta como un engrosamiento y color amarillento de la piel que resulta de la desorganización y daño a las fibras elásticas y de colágena. Típicamente se observa en adultos mayores con antecedente de exposición solar crónica. En el cuello se forman surcos profundos con un patrón romboidal.

Poiquilodermia de Civatte: Se presenta en cuello en la cara lateral y tronco en la cara anterior, constituido por pigmentación moteada, telangiectasias, respeta la región submentoniana, comúnmente los pacientes tienen antecedente de exposición solar intensa.

Favre Racouchot: Se caracteriza por el desarrollo de múltiples comedones periorbitarios en piel severamente fotodañada.<sup>9</sup>

Hipomelanosis guttata: se presenta en extremidades a nivel de la superficie extensora constituido por manchas hipocrómicas.<sup>23</sup>

Fotoenvejecimiento en individuos de fototipos V y VI

Los efectos del fotodaño generalmente ocurren 10 a 20 años después y son menos severas que los que se observan en fototipos más claros, por menor susceptibilidad al daño solar. En individuos con fototipo más oscuros hay un aumento de los melanosomas en número y en tamaño, se degradan más lento y tienen una distribución más amplia en la epidermis, comparado con fototipos claros.<sup>10</sup>

En población de fototipos más oscuros el envejecimiento prematuro típicamente se ve en el tercio medio de la cara, con pliegues nasolabiales prominentes, por aumento en la laxitud de la piel, y pocas ritides. Otras características prominentes son las discromías, aspereza de la piel queratosis seborreicas y lentigos solares.<sup>19</sup>

## **DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico de fotoenvejecimiento cutáneo, es clínico. Los hallazgos clínicos se han correlacionado ampliamente con los hallazgos histológicos con fines de investigación.<sup>30</sup>

En la histopatología se encuentran cambios microscópicos con atrofia epidérmica, adelgazamiento del estrato espinoso, aplanamiento de la unión dermoepidérmica, elastosis solar, aumento en el número de melanocitos atípicos, así como células epidérmicas.<sup>29</sup>

El envejecimiento intrínseco equivale a atrofia de la epidermis, así como de la dermis acompañada de disminución de las fibras de colágeno.

Respecto al envejecimiento extrínseco se han encontrado diferencias significativas dependiendo del sitio anatómico. La cara es en donde más cambios se encuentran, probablemente por ser el sitio más expuesto al sol, y se encuentran estrato corneo compacto, engrosamiento del estrato granuloso con atipia de los queratinocitos, melanófagos en dermis superficial, fibrosis perifolicular con grado variable de infiltrado inflamatorio perifolicular.<sup>30</sup>

La elastosis solar provoca degeneración de la dermis reticular, edema y engrosamiento con homogenización de las fibras del tejido conjuntivo.

En dermis superficial puede observarse engrosamiento de la pared arteriolar, la membrana elástica interna aparece fragmentada y desorganizada, y puede haber fibroplasia de la íntima.<sup>29,30</sup>

En resumen característicamente se encuentra infiltrado linfocítico perivascular, asociado a fibrosis perifolicular, mastocitos y melanófagos en dermis y adelgazamiento de la pared vascular de vénulas y capilares grandes.<sup>29</sup>

También se han usado otros métodos diagnósticos no invasivos como ultrasonido y microscopia confocal.<sup>1,20</sup>

## **TRATAMIENTO.**

El fotoenvejecimiento puede ser prevenido parcialmente y mejorado de muchas maneras como protección solar mecánica y química, medicamentos tópicos, cosmecéuticos y procedimientos cosméticos. Para el manejo se deben de considerar la severidad del fotoenvejecimiento y el tipo de paciente.<sup>14</sup>

El primer paso en el manejo del fotoenvejecimiento incluye la educación de los pacientes para que adopten una rutina adecuada de medidas de protección solar.

*Protección solar:* Es la primera línea de defensa contra el fotoenvejecimiento.

La radiación UV es más fuerte de las 10 AM a las 16 PM, durante los meses de verano y en grandes altitudes. El agua, nieve, y el concreto pueden reflejar hasta el 90% de los rayos UV, la sombra disminuye la cantidad de radiación UV desde un 50 a 90%. Para reducir la exposición solar se debe de buscar la sombra y evitar el sol.<sup>8,9</sup>

Se debe de usar un fotoprotector de amplio espectro que tengan protección para los rayos UVA y UVB para prevenir el envejecimiento cutáneo prematuro. Los protectores solares son especialmente importantes en población de fototipos claros (I, II y III) que viven en regiones con radiación solar alta, pero es indispensable en todos los fototipos. Es importante señalar que muchas personas no aplican una cantidad adecuada de protector solar, se debe de usar un factor de protección solar de por lo menos 30 o más.<sup>9</sup>

Además de los protectores solares se debe de usar protección mecánica a base de ropa, sombrero y lentes que provean una protección uniforme en contra de rayos UVA y UVB. Los factores que aumentan el factor de protección ultravioleta (UPF) en la ropa incluyen telas sintéticas como el poliéster, con un tejido estrecho, tela gruesa, colores más oscuros.<sup>3,4</sup>

La protección solar estricta aumenta el riesgo de deficiencia de vitamina D , pero muchos individuos no aplican cantidades suficientes de protector solar como para hacer de éste un problema significativo. Sin embargo suplementación oral de vitamina D es una alternativa bien tolerada y segura para alcanzar niveles adecuados de vitamina D.<sup>32</sup>

La fotoprotección en todas las edades disminuye el riesgo de queratosis actínicas y carcinoma espinocelular, para reducir el riesgo de carcinoma basocelular se debe de disminuir la exposición solar en la infancia. En la ausencia de una adecuada protección solar los otros tratamientos serán menos efectivos. Existe evidencia que demuestra, que los pacientes generalmente no aplican la cantidad necesaria de protector solar ni la aplican con la frecuencia necesaria.<sup>8</sup>

En un intento de revertir los daños signos de fotoenvejecimiento (por lo menos uno de los siguientes: ritides finas o gruesas en región frontal, glabellar, periorbitaria o en pliegues nasogenianos, pigmentación irregular, elasticidad, queratosis actínicas, queratosis seborreicas) se han usado los Retinoides tópicos como primera línea del tratamiento: Inicialmente fueron controversiales, ahora el tazaroteno y la tretinoína están aprobados por la FDA para el tratamiento del fotoenvejecimiento, especialmente en ritides finas y pigmentación irregular. Adicionalmente la tretinoína disminuye la piel áspera y el tazaroteno esta aprobado para el tratamiento de lentigos.<sup>9, 10</sup> La base del tratamiento es con retinoides tópicos en fotoenvejecimiento leve y moderado y debe de considerarse el tipo de piel y la habilidad de la tolerancia al medicamento del paciente.<sup>10</sup>

Los retinoides son compuestos sintéticos relacionados al retinol (vitamina A). Los retinoides realizan su función al unirse y activar receptores que pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares hormonales, a través de la activación de los receptores de ácido retinoico intranucleares (RAR) y a los receptores de retinoides X (RXRs) que son factores de transcripción nuclear ligando dependientes.<sup>21 y 24</sup>

En la piel los retinoides aumentan la producción de colágeno, inducen hiperplasia epidérmica, y disminuyen la atipia de queratinocitos y de melanocitos.<sup>25</sup>

Los retinoides tópicos que se usan en el fotoenvejecimiento son tretinoína, tazaroteno (retinoide sintético) y adapaleno (retinoide sintético lipófilico con una selectividad específica para RAR- $\beta$  y RAR- $\gamma$ , de tercera generación).<sup>26</sup>

Antes del tratamiento se debe de informar al paciente que puede presentar irritación como parte del tratamiento, como eritema, escama, resequedad, ardor y prurito, que puede resultar en desapego al tratamiento. Los efectos se pueden presentar en las primeras 2 semanas del tratamiento y son más frecuentes en concentraciones más altas de los retinoides, éstos efectos disminuyen con el tiempo y para disminuir la irritación se puede complementar el tratamiento con emolientes.<sup>21</sup>

La tretinoína se sugiere como tratamiento inicial del fotoenvejecimiento leve y moderado en todo tipo de piel, es menos irritante que el tazaroteno. Se recomienda iniciar a concentraciones bajas e ir aumentando la concentración progresivamente con el tiempo, en pacientes con piel sensible se recomienda iniciar tretinoína dos veces por semana aumentando la frecuencia gradualmente. Sin embargo, mayores concentraciones de tretinoína no contribuyen al aumento en la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, la tretinoína al 0.1% es considerablemente más irritante que la tretinoína al 0.025% y no ofrece ningún beneficio adicional. <sup>27</sup>

Los beneficios de la tretinoína tópica se pierden en cuanto se suspende el tratamiento; se puede usar como tratamiento de mantenimiento a largo plazo con concentraciones más bajas o aplicaciones menos frecuentes. <sup>11</sup>

El tazaroteno es una alternativa a la tretinoína para pacientes con fotoenvejecimiento moderado a severo quienes ya hayan tolerado la concentración más alta de la tretinoína, ideal para pacientes de piel grasa. <sup>32</sup>

El adapaleno debido a su selectividad de los receptores causa menos irritación y se puede usar off label en pacientes con fotoenvejecimiento y piel sensible. <sup>30</sup>

Adicionalmente el adapaleno presenta otros mecanismos de acción como la inhibición del factor de transcripción AP-1, la disregulación del receptor tipo tol-2 y acciones antiinflamatorias a través de la modulación de las citoquinas. <sup>23</sup> El adapaleno es el retinoide tópico mejor tolerado y es una opción de tratamiento para las queratosis actínicas. <sup>11</sup>

En un estudio realizado en el 2003 por Kang, se encontró que el adapaleno al 0.1% y al 0.3% mejoraba las queratosis actínicas y los lentigos solares, además de ser bien tolerado. <sup>11</sup>

En pacientes con queratosis actínicas se puede dar tratamiento con 5-fluorouracilo tópico o terapia fotodinámica.

Otras opciones de tratamiento pueden ser con alfa y betahidroxiácidos, peelings químicos, tratamientos inyectables como ácido hialurónico, toxina botulínica, etcétera, láser, que han sido coadyuvantes al tratamiento de los retinoides tópicos con resultados variables.<sup>26</sup>

Existe una variedad denominada cosmecéuticos los cuales incluyen antioxidantes, vitaminas o extractos de plantas, que se pueden incorporar a las preparaciones cosméticas y pueden ser adyuvantes al tratamiento con retinoides. Sin embargo la evidencia de sus beneficios es limitada.<sup>31</sup>

## **PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Se han probado un gran número de tratamientos tópicos no invasivos en un intento de revertir los signos y neoplasias asociadas al fotoenvejecimiento. Sustancias que son benéficas en el tratamiento del fotoenvejecimiento como el tazaroteno y la tretinoína son efectivas, sin embargo ambos presentan eventos adversos que limitan su tolerancia. El adapaleno al 0.3% se ha propuesto como una alternativa mejor tolerada. No existen en nuestro país, publicaciones en los que se haya evaluado el uso de adapaleno al 0.3% gel como tratamiento para el fotoenvejecimiento cutáneo.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El adapaleno al 0.3% gel tópico en una aplicación nocturna, es igual o al menos 20% más eficaz que la tretinoína al 0.025% crema para el fotoenvejecimiento y tiene menos efectos adversos?

### **JUSTIFICACIÓN.**

Los retinoides tópicos funcionan a través de la activación de los receptores de ácido retinoico intranucleares (RAR).<sup>21</sup>

El adapaleno es un retinoide sintético lipófilico con una selectividad específica para RAR- $\beta$  y RAR- $\gamma$ . Adicionalmente el adapaleno presenta otros mecanismos de acción como la inhibición del factor de transcripción AP-1, la disregulación del receptor tipo tol-2 y acciones antiinflamatorias a través de la modulación de las citoquinas.<sup>23</sup> El adapaleno es el retinoide tópico mejor tolerado y es una opción de tratamiento para las queratosis actínica y otras características del fotoenvejecimiento.<sup>11</sup>

Existen pocos ensayos clínicos que evalúen la eficacia del adapaleno al 0.3% gel en el manejo del fotoenvejecimiento cutáneo, sin embargo es una opción adecuada para el tratamiento de ésta patología. Este será el primer estudio en

nuestro país que compare la efectividad del adapaleno gel al 0.3% versus la tretinoína al 0.025% crema y su efectividad en pacientes con fotoenvejecimiento.

### **HIPÓTESIS DEL TRABAJO.**

El adapaleno al 0.3% gel en comparación con la tretinoína al 0.025% crema será 50% mejor que la tretinoína crema en el manejo de los signos de fotoenvejecimiento con menores efectos adversos.

### **OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

#### **OBJETIVO GENERAL.**

Comparar la eficacia del adapaleno al 0.3% gel versus tretinoína al 0.025% en crema para mejorar ritides, queratosis seborreicas, queratosis actínicas, telangiectasias, cambios de coloración, elasticidad en el manejo del fotoenvejecimiento cutáneo.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Determinar las características clínicas más frecuentes del fotoenvejecimiento en mujeres mexicanas entre 45 a 60 años.
2. Comparar el tamaño de los efectos entre ellos
3. Comparar la frecuencia de los efectos adversos entre ellos

### **METODOLOGÍA.**

#### **TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio experimental, longitudinal, analítico, prospectivo y prolectivo (ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta).

#### **POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Pacientes en el servicio de Dermatología del Hospital General de México.

Se estimó el tamaño de muestra necesario para este ensayo clínico con base en una diferencia de medias para grupos independientes, con un tamaño del efecto

mínimo esperado del 70%, una probabilidad de error alfa del 5%, con un poder estadístico del 80%, obteniéndose mediante el programa G\*Power versión 3.1.9.2. la necesidad de 68 participantes en total. (34 por cada grupo), al que se le adicionará un 10% por potenciales pérdidas en el seguimiento. Se adjuntan las imágenes de la estimación.

## **ALEATORIZACIÓN**

Se utilizará una tabla de números aleatorios mediante el programa de EpiDat versión 4.2.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Mujeres y hombres
- Entre 40-60 años de edad.
- Fototipo I a V de la clasificación de Fitzpatrick.(I=blanca pálida, se quema con facilidad, II=blanca, se quema con facilidad y se broncean con dificultad III=blanca, se quema pero se broncea al final, IV= morena clara, casi no se quema, se broncea con facilidad, V=morena, no se quema, se broncea con facilidad, VI )
- Signos de fotoenvejecimiento (por lo menos uno de los siguientes: ritides finas o gruesas en región frontal, glabellar, periorbitaria o en pliegues nasogenianos).
- Clasificación de Glogau II a IV (II pacientes con ritides ante expresiones faciales, III líneas de expresión en reposo, visibles aun sin contracción muscular, IV tiene queratosis actínicas, ritides prominentes y profundas.)
- Clasificación de Griffiths 2 a 8.
- Firmar consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.**

- Tabaquismo
- Uso de otro tipo de terapia antienvjecimiento 6 meses antes de iniciado el estudio o durante el estudio.

- Tratamiento sistémico o cutáneo de otra patología que, a consideración del investigador, influya en alguno de los parámetros investigados (por ejemplo: imiquimod, 5-Fluorouracilo, isotretinoína, peelings, microdermoabrasión, Nd-YAG).
- Uso de alguno de los siguientes productos tópicos 3 meses antes del inicio del estudio: ácido glicólico, alfa hidroxiaácidos, ácido salicílico, ácido láctico, betahidroxiaácidos, corticoesteroides, análogos de la vitamina A, ácido ascórbico, vitamina E, retinoides tópicos o sistémicos.
- Embarazo, o deseos de embarazo en los próximos seis meses de iniciado el protocolo de estudio.
- Pacientes en lactancia materna.
- Hipersensibilidad a alguno de los componentes (retinoides).
- Antecedente de algún tipo de cáncer de piel 3 meses antes del estudio (carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide, melanoma).
- Pacientes con cicatrices queloides.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- Retirar el consentimiento informado.
- No seguir adecuadamente las instrucciones del estudio.
- No acudir a una consulta de seguimiento.
- Embarazo.
- Reacción de hipersensibilidad a los medicamentos.

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS:

Nombre de la variable	Definición operacional	Tipo de variables y escala de medición	Unidad de medición
Fotoenvejecimiento, escala fotonumérica de Griffiths	Datos clínicos de fotoenvejecimiento. (ritides, queratosis seborreica, queratosis actínicas, telangiectasias, cambios de coloración)	Cualitativa  Escala ordinal	Fotoenvejecimiento 0= ausente 2=leve 4=moderado, 6=moderado/severo 8= severo
Fotoenvejecimiento clasificación de Glogau	Datos clínicos de fotoenvejecimiento. (ritides, queratosis seborreica, queratosis actínicas, telangiectasias, cambios de coloración)	Cualitativa  Escala nominal	Fotoenvejecimiento I=leve II=moderado III=avanzado IV= severo
Género	Fenotipo del paciente al momento del estudio	Cualitativa nominal	Mujer Hombre
Edad	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa discreta	Años

Ritides	Pliegues y líneas de expresión que se forman en la piel por envejecimiento cutáneo	Cualitativa nominal	Variedad clínica (finas, o gruesas, en región frontal, glabella, en región periorbitaria o pliegue nasolabial)
Alteraciones de la pigmentación	Cambios en la pigmentación de la piel	Cualitativa nominal	Hiperpigmentación Hipopigmentación Discromia citrina
Cambios vasculares	Aparición de telangiectasias	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Textura de la piel	Poros de la piel, con o sin presencia de lesiones cutáneas asociadas	Cualitativa nominal	Áspera Hidratada Atrofia Presente Ausente
Queratosis seborreica	Neoformación benigna	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Queratosis actínica	Neoformación premaligna	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Lentigos	Neoformación de aspecto mancha	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Elasticidad	Habilidad de la piel a resistir/firmeza versus su habilidad de regresar a la posición original	Cualitativa nominal	>50= Adecuada <50= Inadecuada
Adapaleno 0.3% gel	Retinoide tópico	Cualitativa nominal	Si No
Tretinoína 0.025% crema	Retinoide tópico	Cualitativa nominal	Si No

## **PROCEDIMIENTO:**

Se revisará y seleccionará a los pacientes del servicio de Dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con datos clínicos de fotoenvejecimiento.

1. Se le explicará el procedimiento por medio de palabras claras y entendibles hasta que el paciente comprenda y decida voluntariamente si desea participar. El grupo 1 aplicará en toda la cara por las noches adapaleno al 0.3% gel (Adaferin, Galderma), el grupo 2 aplicará tretinona al 0.025%. crema en la cara por la noche. Los pacientes incluidos lavaran la cara con loción dermo-limpiadora para piel sensible Cetaphil, aplicarán crema humectante por la mañana y la noche y aplicarán protector solar FPS 50+ Cetaphil crema cada 4 horas. (Galderma).

2. Se firmará consentimiento informado. (Anexo 1)

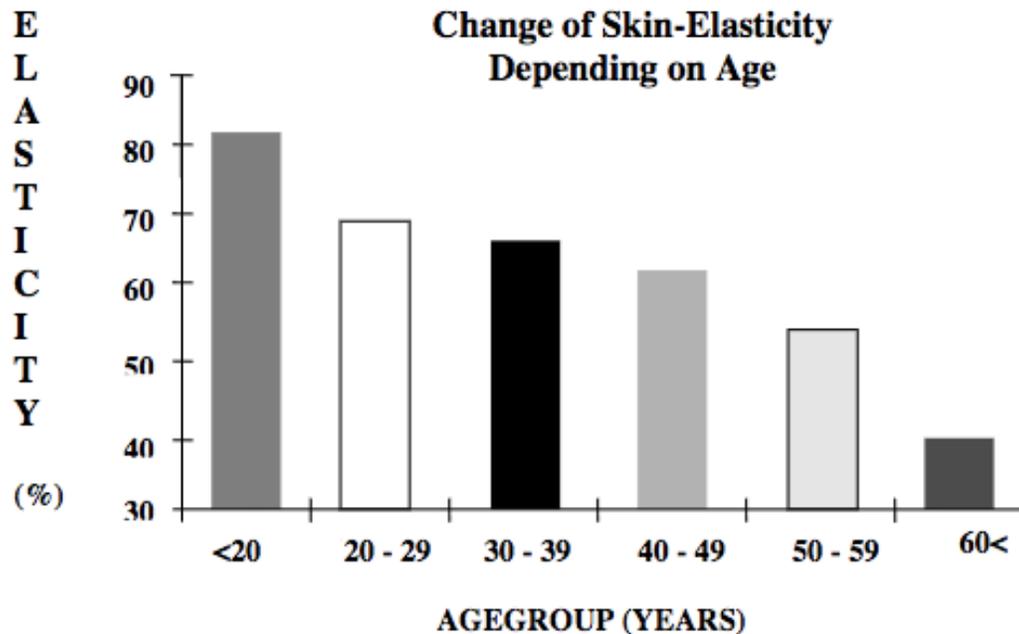
3. Se realizará un interrogatorio clínico dirigido.

4. Se realizará una exploración física dirigida para clasificar la severidad del fotoenvejecimiento de acuerdo a la clasificación de Glogau (I pacientes jóvenes sin ritides, el tipo II pacientes con ritides ante expresiones faciales, III líneas de expresión en reposo, visibles aun sin contracción muscular,IV tiene queratosis actínicas, ritides prominentes y profundas.) (Anexo 2)

5. Se estadificará a los pacientes con un análisis global de fotoenvejecimiento basado en la escala fotonumérica de Griffiths (0= ausente, 2=leve, 4=moderado, 6=moderado/severo y 8= severo). (Anexo 2)

6. A cada paciente se le tomarán fotografías con una cámara dermoanalizadora de frente, de perfil izquierdo y derecho, lo que permite un análisis computarizado de la piel. A través de la emisión de luz UV a la piel, varios cromoforos responden y regresan luz que es captada por la cámara digital y se analiza con un software para la luz absorbida en varias longitudes de onda, éstas se analizan y muestran la condición de la piel, evidenciando manchas y daño solar. Las imágenes se compararan en cada visita.

7. Se medirá la elasticidad de la piel con el cutómetro multidermascope 800 (medido a través de succión, durante 6 segundos, es la habilidad de la piel a resistir/firmeza versus su habilidad de regresar a la posición original), del resultado se obtiene en porcentaje y se comparará con los resultados de la población de esa edad. Se medirá la pigmentación de la cara comparando en una zona no expuesta al sol como el antebrazo y se compararan los resultados de cada visita. (Anexo 2)



8. Las pacientes responderán un cuestionario al inicio, en la semana 4, en la semana 8, en la semana 12, en la semana 16, en la semana 20 y en la semana 24, donde se preguntará sobre la eficacia del tratamiento y tolerancia. (Se cuestionará sobre eritema, resequedad, escamas, ardor y prurito, así como otro evento adverso reportado por los pacientes en una escala de 4 puntos; 0= ninguna, 1=leve, 2=moderado y 3= severo). (Anexo 3)

9. Se les evaluará a los pacientes en cada visita mensual, al inicio (basal), en la semana 4, en la semana 8, en la semana 12, en la semana 16, en la semana 20 y en la semana 24.

10. Se les dará consejería acerca de las actividades restringidas y sobre signos y síntomas de posibles complicaciones.

11. Se les asignará su cita próxima para control subsecuente.

Se valorará apego al tratamiento con cuestionario de Morisky-Green- Levine. (Anexo 4).

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

NOMBRE DEL PROYECTO		"Eficacia y seguridad del adapaleno al 0.3% gel versus tretinoína al 0.025% crema para el tratamiento del fotoenvejecimiento"																								
N.º	ACTIVIDAD	Semanas																								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
1	Revisión y autorización del Protocolo	x	x	x																						
2	Recolección de datos				x	x	x																			
3	Enrolamiento de pacientes							x	x	x	x															
5	Análisis estadístico												x	x	x	x										
6	Redacción de reporte final																	x	x	x						
7	Difusión de resultados																			x	x				X	

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizará un análisis descriptivo para las variables y se medirá el tamaño del efecto de ámbos fármacos.

Se realizará análisis de correlaciones (coeficiente de correlación y Rho de Spearman para contrastar variables numéricas contra variables cualitativas).

El análisis de diferencias de medias, se hará mediante prueba t de Student y análisis de la varianza (ANOVA) para ver las diferencias de medias para las variables cuantitativas de interés. Para cada prueba se estimarán los intervalos de confianza al 95% y en el caso del ANOVA, se usará para el análisis *post hoc* una prueba de Bonferroni.

Se estimará, a través de la fórmula propuesta por Cohen, el tamaño del efecto del compuesto investigado.

Se reportarán los eventos adversos.

Se considerará que hubo diferencias estadísticamente significativas, cuando el valor de  $p \leq .05$ .

Para el procesamiento de la información se elaborará una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizará con el programa computacional Statistical Package for the Social Sciences, SPSS (IBM, Chicago, IL. USA) V.24 para Windows.

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.**

Se garantizará la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio, quedando la información a resguardo del investigador principal. Este estudio se considera y clasifica como de riesgo menor. No se realizarán procedimientos invasivos en el proceso. Estará seguido a los lineamientos de las Guías de buena Práctica clínica, al reglamento de la Ley

General de Salud en materia de investigación en humanos y al código de Helsinki.

### **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.**

Con el siguiente estudio los autores esperan conocer las características clínicas más frecuentes del fotoenvejecimiento en la población mexicana, y brindar una opción terapéutica a base de adapaleno al 0.3% gel para el tratamiento del fotoenvejecimiento, una opción que sea superior y que brinde menos efectos adversos para que los pacientes tengan un mayor apego al tratamiento y se pueda prevenir algunos tipos de cáncer de piel, así como mejorar el estilo de vida de los pacientes. Se buscará publicar y presentar éste trabajo de investigación en foros académicos científicos nacionales e internacionales.

### **RECURSOS A SOLICITAR.**

Los recursos para la realización del protocolo serán solicitados en calidad de donativo para apoyo a trabajo de titulación de la Dra Lorena Gordillo García por parte de Galderma, y se firmará un documento de no conflicto de interés.

Proporcionarán el adapaleno al 0.3% gel (adaferin), la tretinoína al 0.025% crema, una loción dermolimpiadora (cetaphil gel grasa), una crema humectante (cetaphil loción humectante) y un fotoprotector (Cetaphil sun FPS 50+) durante el tiempo del estudio a cada paciente.

El cutómetro Multi Dermoscope MDS 800 así como la cámara dermoanalizadora se cuenta como parte del equipo del servicio de Dermatología.

### **CONFLICTO DE INTERESES.**

No existe conflicto de interés ya que no es un protocolo de la industria farmacéutica, solamente es apoyo como donativo en especie.

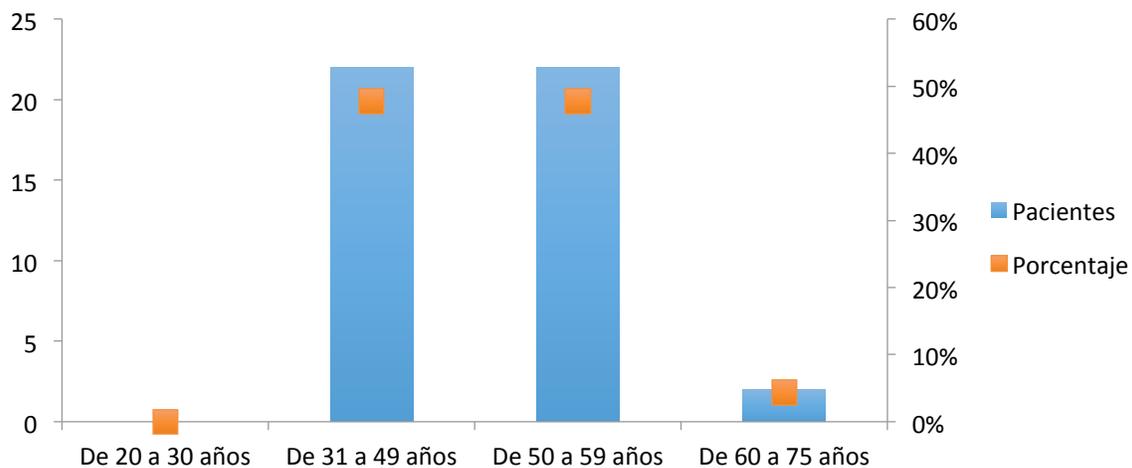
## RIESGOS Y MOLESTIAS.

Se clasifica como protocolo de riesgo menor al mínimo

Los riesgos de la aplicación de los retinoines tópicos (adapaleno al 0.3% gel o tretinoína al 0.025%) son xerosis, escamas, eritema, ardor, fotosensibilidad, prurito y son transitorios. En caso de así requerirlo el paciente puede acudir a la consulta externa de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga sin cobro de la consulta.

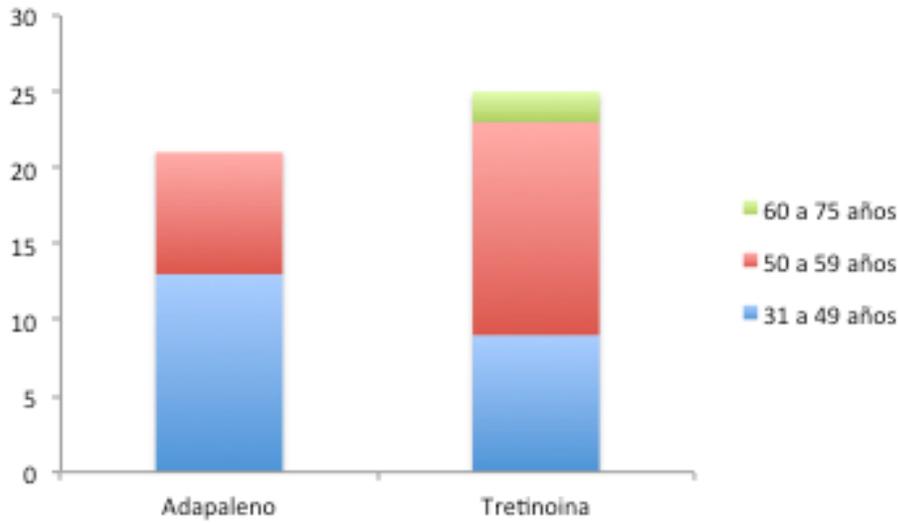
## RESULTADOS

Se incluyeron 80 pacientes en total a lo largo del estudio, con asignación aleatoria entre grupos de tratamiento con adapaleno o con tretinoína, de los cuales 46 pacientes de sexo femenino concluyeron adecuadamente el estudio (21 pacientes con adapaleno y 25 pacientes con tretinoína). 8 pacientes fueron excluidos por efectos adversos (eritema, escama, prurito y ardor severo), 22 pacientes fueron excluidos por falta de apego al tratamiento, 4 tuvieron pérdida de seguimiento, por lo que fueron excluidos del análisis estadístico. El promedio de edad de los pacientes fue de 49.50 años (D.E.: 5.44).



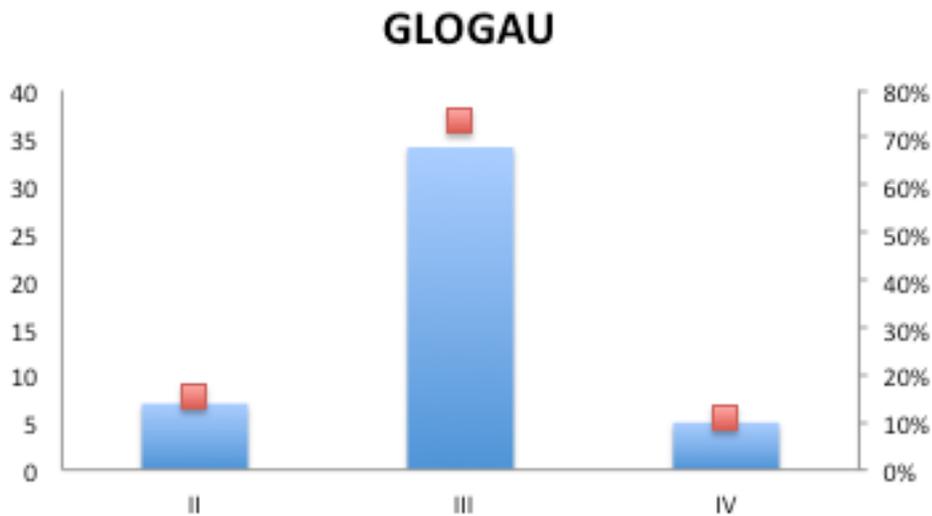
Cuadro 1. Rango de edad de los pacientes del estudio en general

Edad	Adapaleno	Tretinoína
31 a 49 años	13	9
50 a 59 años	8	14
60 a 75 años	0	2
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>25</b>



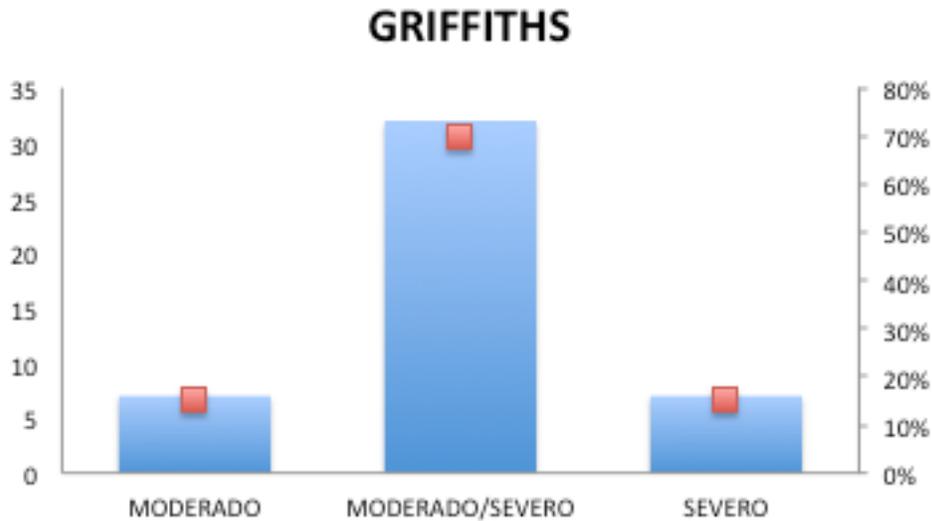
Cuadro 2. Rango de edad de los pacientes por grupo

De acuerdo a la clasificación de Glogau se incluyeron 7 pacientes (15.2%) con Glogau tipo II o moderado, 34 pacientes (73.9%) con Glogau tipo III o avanzado y 5 pacientes (10.9%) con Glogau tipo IV o severo.



Cuadro 3. Clasificación de Glogau de los pacientes

De acuerdo a la clasificación de Griffiths se incluyeron 7 pacientes (15.2%) con fotoenvejecimiento grado 4 o moderado, 32 pacientes (69.6%) con fotoenvejecimiento grado 6 o moderado/ severo y 7 pacientes (15.2%) con fotoenvejecimiento grado 8 o severo.

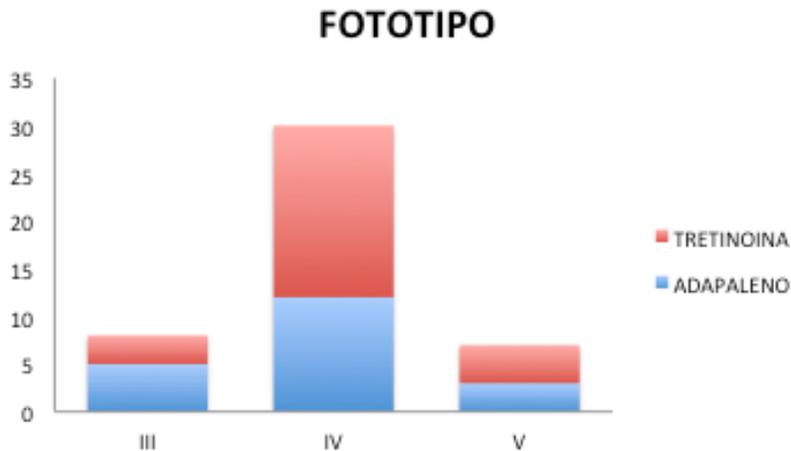


Cuadro 4. Clasificación de Griffiths de los pacientes

### FOTOTIPO

En el grupo con adapaleno se incluyeron 12 pacientes (57.1%) con fototipo IV, 5 pacientes (23.8%) con fototipo III, 3 pacientes (14.3%) con fototipo V y 1 paciente (4.8%) con fototipo II, de acuerdo con la clasificación de Fitzpatrick.

En el grupo con tretinoína se incluyeron 18 pacientes (72%) con fototipo IV, 4 pacientes (16%) con fototipo V, 3 pacientes (12%) con fototipo III.



Cuadro 5. Clasificación de Fitzpatrick de los pacientes incluidos al estudio

## EFICACIA

### *Estadística descriptiva*

#### *A y b) Ritides y Aspereza*

A cada paciente se le tomaron fotografías con una cámara dermoanalizadora con lo que se realizó un análisis computarizado de la piel, de las ritides y de la aspereza. La estadística descriptiva de los dos medicamentos estudiados con relación a las variables se muestran en la siguientes tablas. (Cuadro 6 y 7)

Adapaleno	Media $\pm$ (DE)	Rango (valor mínimo, valor máximo)
<b>Ritides basal</b>	70.97( $\pm$ 10.345)	34(55,89)
<b>Ritides visita 3</b>	66.61( $\pm$ 8.281)	29(54,83)
<b>Ritides visita 7</b>	64.89( $\pm$ 10.5)	37(47,84)
<b>Aspereza basal</b>	56.47( $\pm$ 7.416)	23(45,69)
<b>Aspereza visita 3</b>	55.95( $\pm$ 6.4)	23(44,67)
<b>Aspereza visita 7</b>	55.16( $\pm$ 6.08)	20(44,64)

**n=21**

Cuadro 6. Estadística descriptiva de las principales variables para evaluar eficacia del adapaleno al 0.3% gel

<b>Tretinoína</b>	<b>Media ± (DE)</b>	<b>Rango (valor mínimo, valor máximo)</b>
<b>Ritides basal</b>	70.88(±17.6)	91(0,91)
<b>Ritides visita 3</b>	69(±17.03)	85(0,85)
<b>Ritides visita 7</b>	64.6(±17.13)	85(0,85)
<b>Aspereza basal</b>	50.13(±17.15)	73(0,73)
<b>Aspereza visita 3</b>	52.26(±12.87)	69(0,69)
<b>Aspereza visita 7</b>	51.54(±12.34)	63(0,62)

**n=25**

Cuadro 7. Estadística descriptiva de las principales variables para evaluar eficacia de la tretinoína al 0.025% crema

*c) Elasticidad*

Se midió la elasticidad de la piel con el cutómetro multidermascope 800, sin embargo los parámetros de elasticidad no demostraron cambios estadísticamente significativos durante el estudio como se ejemplifica en el cuadro 8.

Variable	Media $\pm$ (DE)	Rango (valor mínimo, valor máximo)
Elasticidad basal	68.6( $\pm$ 7.2)	37(49,86)
Elasticidad visita 3	75.67( $\pm$ 7.43)	28(63,91)
Elasticidad visita 7	83.2( $\pm$ 8.5)	35(63,98)

n=46

Cuadro 8. Estadística descriptiva de la elasticidad para evaluar eficacia del adapaleno al 0.3% gel y de la tretinoína al 0.025% crema.

*d) Pigmentación*

La frecuencia de la pigmentación al inicio en el grupo de las pacientes con adapaleno al 0.3% gel fue del 81% al inicio y del 76.2% al final.

La frecuencia de la pigmentación al inicio en el grupo de las pacientes con tretinoína al 0.025% crema fue del 72% al inicio y del 68% al final.

Clínicamente se evidenció disminución de la pigmentación pero no fue estadísticamente significativa.

Pigmentación	Adapaleno	Tretinoína
Basal	81%	72%
Visita 7	76%	68%

n=46

### *Estadística inferencial*

En cuanto a la prueba estadística de t de Student se documentó que respecto a las ritides, el tratamiento con adapaleno 0.3% gel (p 0.0001) y tretinoína 0.025% crema (p 0.001) hubo mejoría estadísticamente significativa con un 95% de confianza.

El Cuadro 9 ejemplifica la diferencia de medias medidas mediante la prueba t de Student, donde se contrastan las variables de interés, en donde observamos que con los 2 tratamientos existe diferencia estadísticamente significativa para el tratamiento de fotoenvejecimiento en cuanto a ritides, con relación a la medición basal y a la final. Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 tratamientos. Por otra parte no se encontraron cambios estadísticamente significativos en cuanto a la aspereza y elasticidad en relación a la medición basal y a la final.

<b>Variables contrastadas</b>	<b>Adapaleno p(IC 95%)</b>	<b>Tretinoína p(IC 95%)</b>
Ritides basal- Ritides visita 3	0.002	0.266
Ritides visita 3- Ritides visita 7	0.216	0.043
Ritides basal- Ritides visita 7	0.000	0.001
Aspereza basal- Aspereza visita 3	0.761	0.483
Aspereza visita 3- Aspereza visita 7	0.522	0.659
Aspereza basal- Aspereza visita 7	0.240	0.591
Elasticidad basal- Elasticidad visita 3	0.001	0.000
Elasticidad visita 3- Elasticidad visita 7	0.000	0.005
Elasticidad basal- Elasticidad visita 7	0.000	0.000

#### Cuadro 9. Diferencia de medias (t de Student)

En el tamaño del efecto (medido mediante el índice d de Cohen) para cada una de las variables de interés pudimos comprobar que todos los tratamientos mostraron un gran tamaño del efecto.

<b>Variables</b>	<b>Adapaleno</b>	<b>Tretinoína</b>
Ritides	58.3%	36.13%
Aspereza	19.47%	-9.6%
Elasticidad	-183.84%	-188.02%

#### Cuadro 10. Porcentaje del tamaño del efecto

Como se observa en el Cuadro 10 el adapaleno al 0.3% gel, en cuanto a ritides, tuvo un mayor tamaño del efecto, pero el resultado fue comparable al de la tretinoína al 0.025% crema. Con lo que podemos concluir que las dos opciones de tratamiento son adecuadas para el tratamiento de fotoenvejecimiento cutáneo.

En cuanto a la evaluación por parte del investigador hubo disminución de las ritides finas glabellares y disminución de la pigmentación difusa de la piel y no hubo diferencias en las queratosis seborreicas ni en las queratosis actínicas de los pacientes en cuanto a la evaluación inicial y a la final.

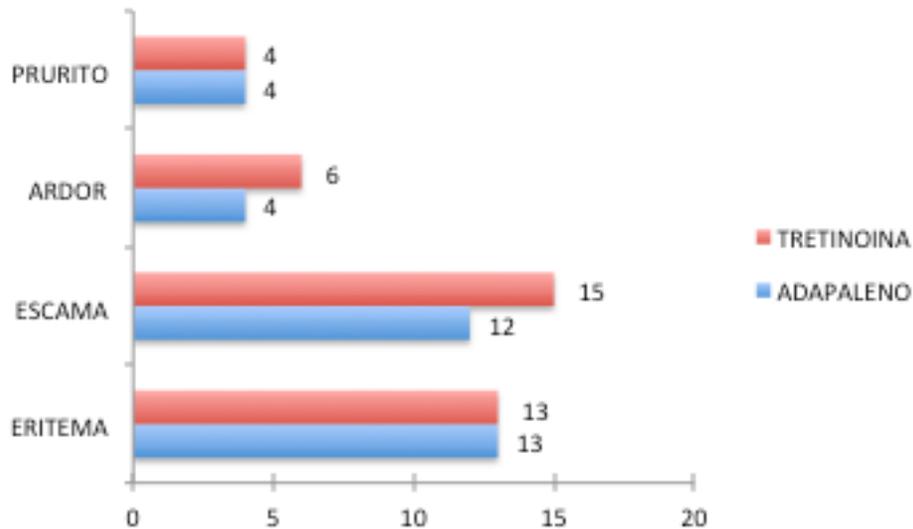
Por otra parte las pacientes respondieron un cuestionario donde se les preguntó sobre la eficacia del tratamiento y todas reportaron una mejora notable en el aspecto de la piel, con sensación más tersa de la piel, disminución de ritides y aclaramiento de manchas.

## SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

En las hojas de evaluación mensual se registró la presencia de eventos adversos que surgieron durante el estudio.

Del grupo de 21 pacientes con adapaleno al 0.3% gel, 13 pacientes (61.9%) presentaron eritema, 12 pacientes (57.1%) presentaron escama, 4 pacientes (19%) presentaron ardor y 4 pacientes (19%) presentaron prurito, durante el primer mes de tratamiento. Éstos efectos fueron disminuyendo en el transcurso del tiempo.

Del grupo de 25 pacientes que usó tretinoína al 0.025% crema, 13 pacientes (52%) presentaron eritema, 15 pacientes (60%) presentaron escama, 6 pacientes (24%) presentaron ardor y 4 pacientes (16%) presentaron prurito.



Cuadro 11. Eventos adversos del adapaleno al 0.3% gel y la tretinoína al 0.025% crema en el estudio.

## **DISCUSIÓN**

Existe evidencia clínica en cuanto a la efectividad del adapaleno al 0.3% gel para mejorar las características clínicas del fotoenvejecimiento en cuanto a ritides finas y a la hiperpigmentación, en éste estudio se encontró una eficacia comparable entre el adapaleno al 0.3% gel y la tretinoína al 0.025% crema para el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo, con un perfil de seguridad similar, sin diferencia significativa entre las dos.

## **CONCLUSIONES**

Éste es el primer estudio en población mexicana que demuestra la eficacia comparable del adapaleno al 0.3% gel versus la tretinoína al 0.025% crema para el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo. Éste estudio demuestra que el adapaleno al 0.3% gel es una alternativa excelente y segura en el manejo del fotoenvejecimiento, aunado a la mejora de las características de la piel como sensación más tersa de la piel, disminución de ritides y aclaramiento de manchas.

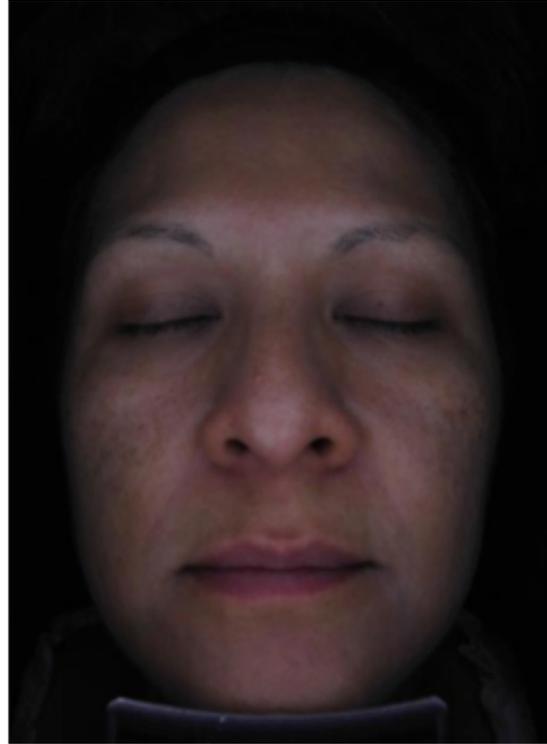
## ICONOGRAFÍA

En el siguiente apartado se muestran fotos clínicas representativas de pacientes incluidas en el estudio.

1. Tratamiento con adapaleno al 0.3% gel



INICIAL



FINAL



INICIAL



FINAL



INICIAL



FINAL

2. Tratamiento con tretinoína al 0.025% crema



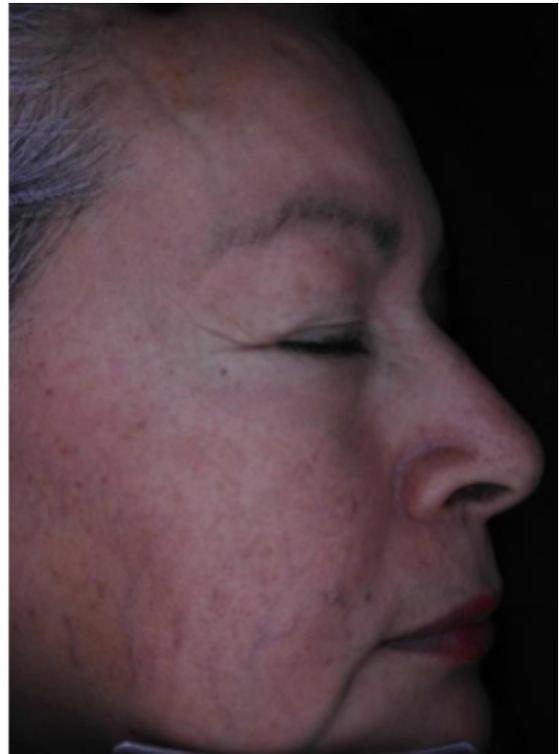
INICIAL



FINAL



INICIAL



FINAL



INICIAL



FINAL

### PARTE III.

#### REFERENCIAS.

1. Kohl E. et al. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2011;25(8):873-84.
2. Stern R. Treatment of photoaging. *N engl J med*. 2004;350:1526-34.
3. Kligman LH, Akin FJ, Kligman AM. The contributions of UVA and UVB to connective tissue damage in hairless mice. *J Invest Dermatol* 1985;84:272-6.
4. Diffey BL. The impact of topical photoprotectants intended for daily use on lifetime ultraviolet exposure. *J Cosmet Dermatol* 2011; 10: 245–250.
5. Navarrete LJ. “Fotoprotección, aliada contra el cáncer de piel y el envejecimiento prematuro: FMD”. *Boletín Informativo de la Fundación Mexicana para la Dermatología*, junio 5, 2014
6. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. “Solar Ultraviolet Radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation”. En Annette Prüss-Üstün, et al. (editors), *Environmental Burden of Disease Series*, No. 13, WHO, 2006, 258 pp.
7. Díaz-González JM, Peniche Castellanos A, Fierro Arias, Ponce Olivera RM. Cáncer de piel en menores de 40 años. Experiencia de 4 años en el Hospital General de México. *Gac Med Mex*. 2011;147:17-21.
8. Neale R, Williams G, Green A. Application patterns among participants randomized to daily sunscreen use in a skin cancer prevention trial. *Arch Dermatol* 2002;138: 1319-25.
9. Paganelli A, Mandel VD, Kaleci S, et al. Favre-Racouchot disease: systematic review and possible therapeutic strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:32.
10. Vierkötter A, Hüls A, Yamamoto A, et al. Extrinsic skin ageing in German, Chinese and Japanese women manifests differently in all three groups depending on ethnic background, age and anatomical site. *J Dermatol Sci* 2016; 83:219.

11. Kang S, Leyden JJ, Lowe NJ, et al. Tazarotene cream for the treatment of facial photodamage: a multicenter, investigator- masked, randomized, vehicle-controlled, parallel comparison of 0.01%, 0.025%, 0.05%, and 0.1% tazarotene creams with 0.05% tretinoin emollient cream applied once daily for 24 weeks. *Arch Dermatol* 2001;137:1597- 604.
12. Herane MI, Orlandi C, Zegpi E, et al. Clinical efficacy of adapalene (differin) 0.3% gel in Chilean women with cutaneous photoaging. *J Dermatolog Treat* 2012; 23:57.
13. Sánchez-Tadeo M.T. (1), Chávez-Luna J. A. (2), Jáuregui-Aguirre E, *et al.* Perfil epidemiológico del carcinoma basocelular en adultos jóvenes del Estado de Jalisco. *Rev SalJal.* 2017;(2):111-122.
14. Maddin S, Lauharanta J, Agache P, et al. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:56.
15. Goh SH. The treatment of visible signs of senescence: the Asian experience. *Br J Dermatol* 1990; 122 Suppl 35:105.
16. Talwar HS, Griffiths CE, Fisher GJ, et al. Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *J Invest Dermatol* 1995; 105:285.
17. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, et al. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci* 2017; 85:152.
18. Just M, Ribera M, Monsó E, et al. Effect of smoking on skin elastic fibres: morphometric and immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol* 2007; 156:85.
19. Chien AL, Qi J, Grandhi R, et al. Photoaging in african-american skin: a reliable photonumeric scale reveals age, male gender, and sun exposure as contributory factors. *J Invest Dermatol* 2015; 135:s28.
20. Griffiths CE, Wang TS, Hamilton TA, et al. A photonumeric scale for the assessment of cutaneous photodamage. *Arch Dermatol* 1992; 128:347.
21. Verschoore M, Bouclier M, Czernielewski J, Hensby C. Topical retinoids. Their uses in dermatology. *Dermatol Clin.* 1993;11:107–115.

22. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:5–12.
23. Green AC, Hughes MC, McBride P, Fourtanier A. Factors associated with premature skin aging (photoaging) before the age of 55: a population-based study. *Dermatology* 2011; 222:74.
24. Zussman J, Ahdout J, Kim J. Vitamins and photoaging: do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:507.
25. Cho S, Lowe L, Hamilton TA, et al. Long-term treatment of photoaged human skin with topical retinoic acid improves epidermal cell atypia and thickens the collagen band in papillary dermis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:769.
26. Han A, Chien AL, Kang S. Photoaging. *Dermatol Clin* 2014; 32:291.
27. Griffiths CE, Kang S, Ellis CN, et al. Two concentrations of topical tretinoin (retinoic acid) cause similar improvement of photoaging but different degrees of irritation. A double-blind, vehicle-controlled comparison of 0.1% and 0.025% tretinoin creams. *Arch Dermatol* 1995; 131:1037.
28. Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1462-70.
29. Kircik LH. Histologic improvement in photodamage after 12 months of treatment with tretinoin emollient cream (0.02%). *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 1036-40.
30. Bagatin E, Gonc Alves HdS, Sato M, Almeida LMC, Miot HA. Comparable efficacy of adapalene 0.3% gel and tretinoin 0.05% cream as treatment for cutaneous photoaging. *Eur J Dermatol* 2018;28(3): 343-347.
31. Kligman AM. Introduction: What is cosmeceuticals. In: *Procedures in Cosmetic Dermatology Series: Cosmeceuticals*, 1st ed, Draelos ZD (Ed), WB Saunders, Philadelphia 2005.
32. Linos E, Keiser E, Kanzler M, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer Causes Control* 2012; 23:133.

## 1. ANEXOS

### ANEXO 1

#### Consentimiento Informado

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

**“Eficacia y seguridad del adapaleno al 0.3% gel versus tretinoína al 0.025% crema para el tratamiento del fotoenvejecimiento”**

Investigadores:

Dra. Rosa María Ponce Olvera, Investigador principal

Dra. Lorena Gordillo García, Investigador asociado

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza, investigador asociado

Esta forma de consentimiento pudiera tener palabras que yo no entienda. Le puedo preguntar al médico del estudio para que me explique cualquier palabra que yo no entienda totalmente o cualquier duda que yo tenga del estudio.

Como paciente con deterioro prematuro de la piel provocado por años de exposición al sol, se me está invitando a participar en este estudio de investigación para comparar dos productos para el tratamiento del deterioro prematuro de la piel por la exposición solar.

Si yo decido participar en el estudio, debo acudir la primera visita y después en la semana 4, en la semana 8, en la semana 12, en la semana 16, en la semana 20 y en la semana 24.

El médico del estudio me, tomará algunas fotos y me aplicará ligera presión para valorar características de mi piel importantes para el estudio; como la elasticidad. Nadie que no esté en el estudio sabrá los resultados de mis estudios. Es muy probable que los resultados de todos los estudios se junten y se publiquen en una

revista sería, por lo que les doy mi autorización para hacer esto a mis médicos, siempre y cuando no revelen quien soy.

Las fotografías se tomarán sin poner mi nombre en la fotografía por lo cual nadie sabrá que es mi cara y sólo las verán los médicos que hagan este estudio.

Yo aplicaré por la noche el medicamento que me indiquen que pueden producir picazón, ardor, escamas, enrojecimiento, mayor sensibilidad al sol, éstos son transitorios. Por la mañana y noche lavare mi cara con los productos que reciba, en la mañana aplicaré una crema humectante y cada 4 horas aplicaré protector solar. Tengo derecho a hacer cualquier pregunta sobre el estudio cuando no entienda algo o si tengo dudas. Si no quiero hacerlas en este momento puedo hacerlas después.

En caso de requerir atención médica debo ir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16 horas, donde no se me cobrará la consulta o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible para mí las 24 horas.

Si tengo duda o alguna pregunta sobre mis derechos como paciente de investigación, puedo llamar a la Dra. Estela García Elvira, que es la Presidenta del Comité de Ética al teléfono 2789-2000 extensión 1330, o acudir directamente a la Comisión de Ética del Hospital General de México, en la calle Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México, D.F. No voy a firmar este papel a menos que entienda todo lo que me van a hacer y no tenga dudas. Los médicos del estudio me deben dar respuesta a todas mis preguntas y resolver mis dudas del estudio en el que quieren que participe.

Yo puedo decirles que no voy a entrar al estudio y no me va a afectar en mi atención que recibo en el hospital, no pierdo ninguno de mis beneficios como paciente del hospital. Solo debo decirles a mis médicos que no me interesa entrar al estudio, tampoco debo decirles por qué no quiero.

Ni los médicos del estudio, ni el Hospital me van a pagar por entrar al estudio, ya que participo de manera voluntaria, sin presiones de ningún tipo y por nadie. Las consultas y tratamientos que no sean parte del estudio, debo pagarlas yo como normalmente lo hago.

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Testigo 1 (Nombre) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación \_\_\_\_\_ con \_\_\_\_\_ el \_\_\_\_\_ paciente

\_\_\_\_\_

Testigo 2 (Nombre) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación \_\_\_\_\_ con \_\_\_\_\_ el \_\_\_\_\_  
paciente \_\_\_\_\_

Si yo o mis familiares tenemos algún problema o duda con el estudio, debo llamar a la Dra. Rosa María Ponce Olivera, al conmutador 2780-2000 extensión 1055 (lunes a viernes de 8 a 16 hrs) o a la Dra. Lorena Gordillo García 5554191099.

## ANEXO 2

Hoja de recolección de datos

Proyecto de investigación: “Eficacia y seguridad del adapaleno al 0.3% gel versus tretinoína al 0.025% para el tratamiento del fotoenvejecimiento”.

### 1. Datos generales.

Fecha de la visita:	
Nombre del paciente:	
Género:	
Edad:	
Número de expediente:	
Número de registro único:	
Número de visita	

### 2. Medición de Elasticidad con cutómetro (Multi- Dermascope MDS 800).

Cara	%	
Brazo	%	

### 3. Clasificación de Glogau

Grado	Características clínicas
I Leve <input type="checkbox"/>	Edad: 20-30 años Fotodaño temprano, leve discromia, no queratosis, arrugas mínimas, cicatrización escasa o ausente
II Moderado <input type="checkbox"/>	Edad: 30-40 Escasos léntigos solares, alteraciones de la pigmentación, escasas queratosis actínicas, líneas paralelas a la sonrisa, arrugas escasas
III Avanzado <input type="checkbox"/>	Edad: Usualmente 50-65 años Discromia, telangiectasias, queratosis actínicas y seborreicas escasas, arrugas en reposo
IV Severo <input type="checkbox"/>	Edad: 60-75 Queratosis actínicas, posibilidad de lesiones malignas en piel, marcas de expresión prominentes y profundas

### 4. Escala fotonumérica de Griffiths

0= ausente	
2=leve	
4=moderado	
6=moderado/severo	
8= severo	

### ANEXO 3

#### Anexo 3.1

#### HOJA DE EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS (PACIENTE)

1. ¿Ha tenido mejoría con el tratamiento?

2. Respecto al tratamiento:

Severidad	0=ninguna	1=leve	2=moderado	3=severo
Enrojecimiento				
Resequedad				
Escamas				
Ardor				
Comezón				
Otro problema con la medicina				

### Anexo 3.2

#### HOJA DE EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS (MÉDICO)

1. ¿Ha tenido mejoría con el tratamiento?

2. Respecto al tratamiento:

Severidad	0=ninguna	1=leve	2=moderado	3=severo
Eritema				
Xerosis				
Escama				
Ardor				
Prurito				
Efectos adversos				

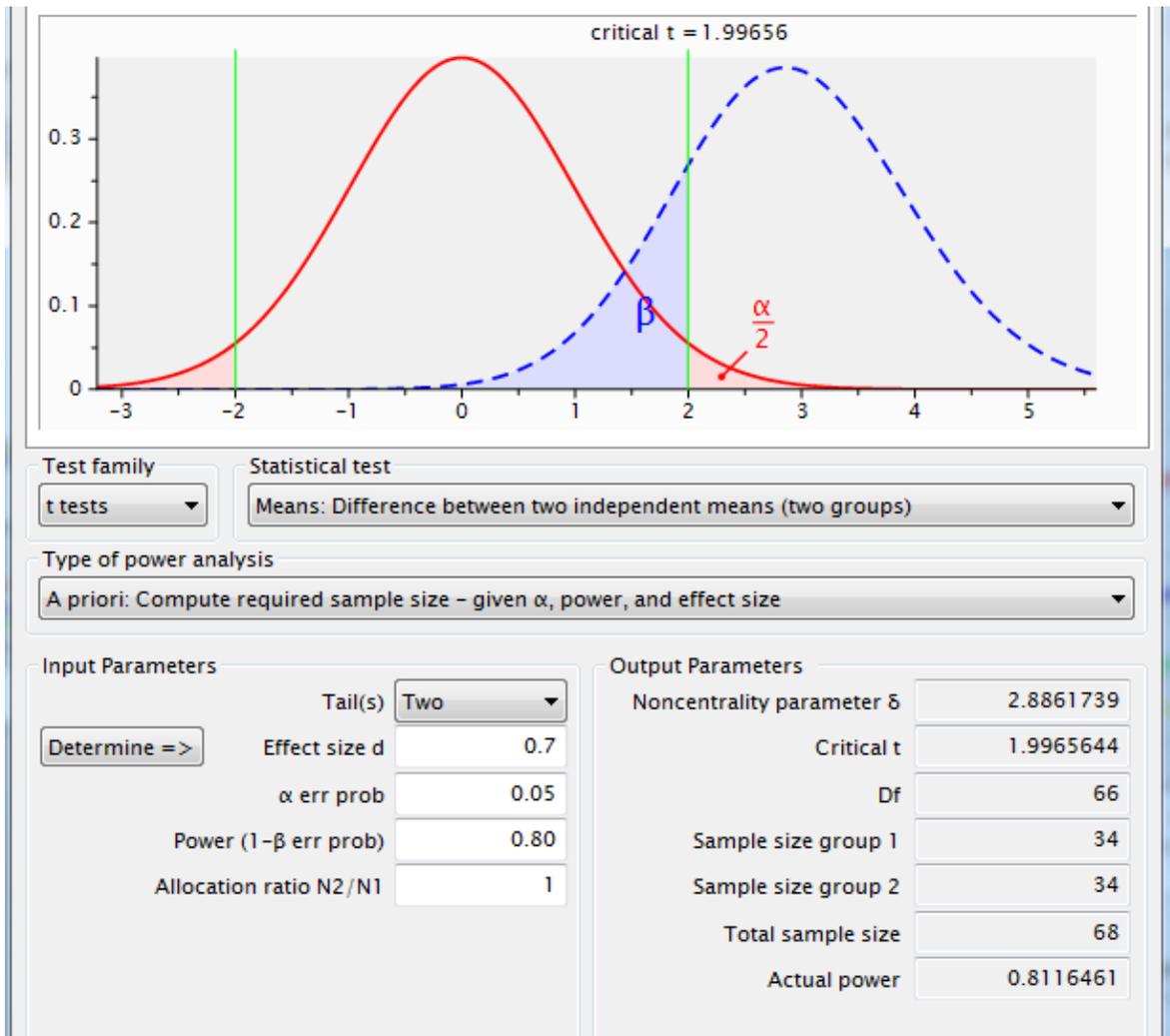
#### **ANEXO 4**

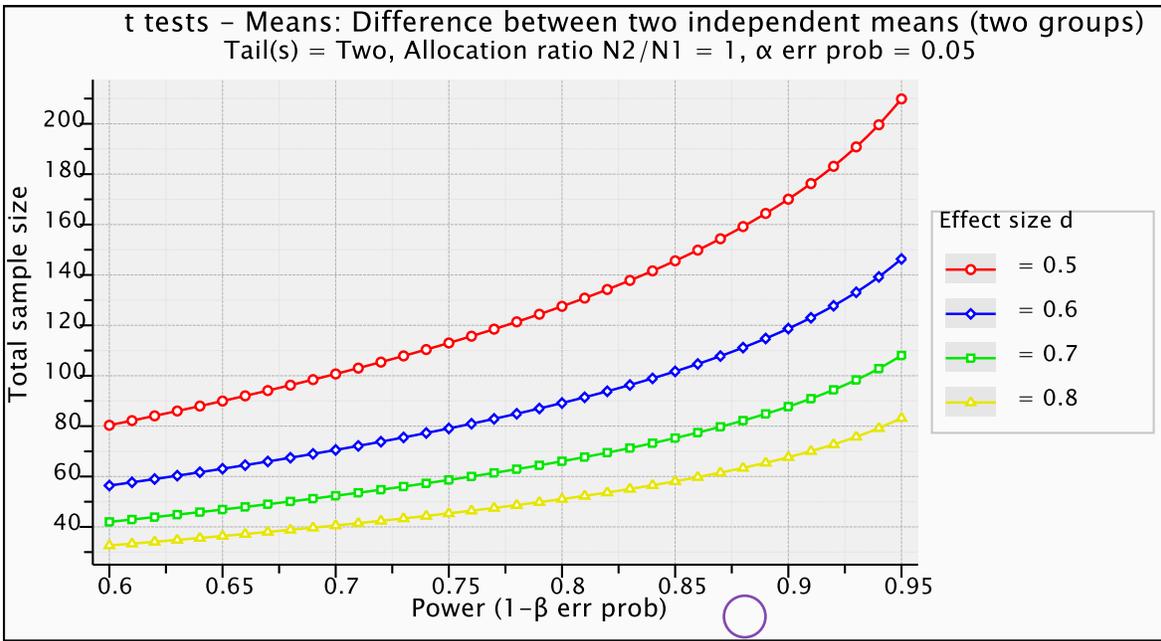
##### **Cuestionario de Morisky y Levine, valoración del apego al tratamiento**

1. ¿Olvida tomar su medicina?:
2. ¿En ocasiones no le importa tomar sus medicinas?:
3. ¿Deja de tomar medicinas cuando se siente bien?:
4. ¿Deja de tomar medicinas si se siente mal?:

## ANEXO 5

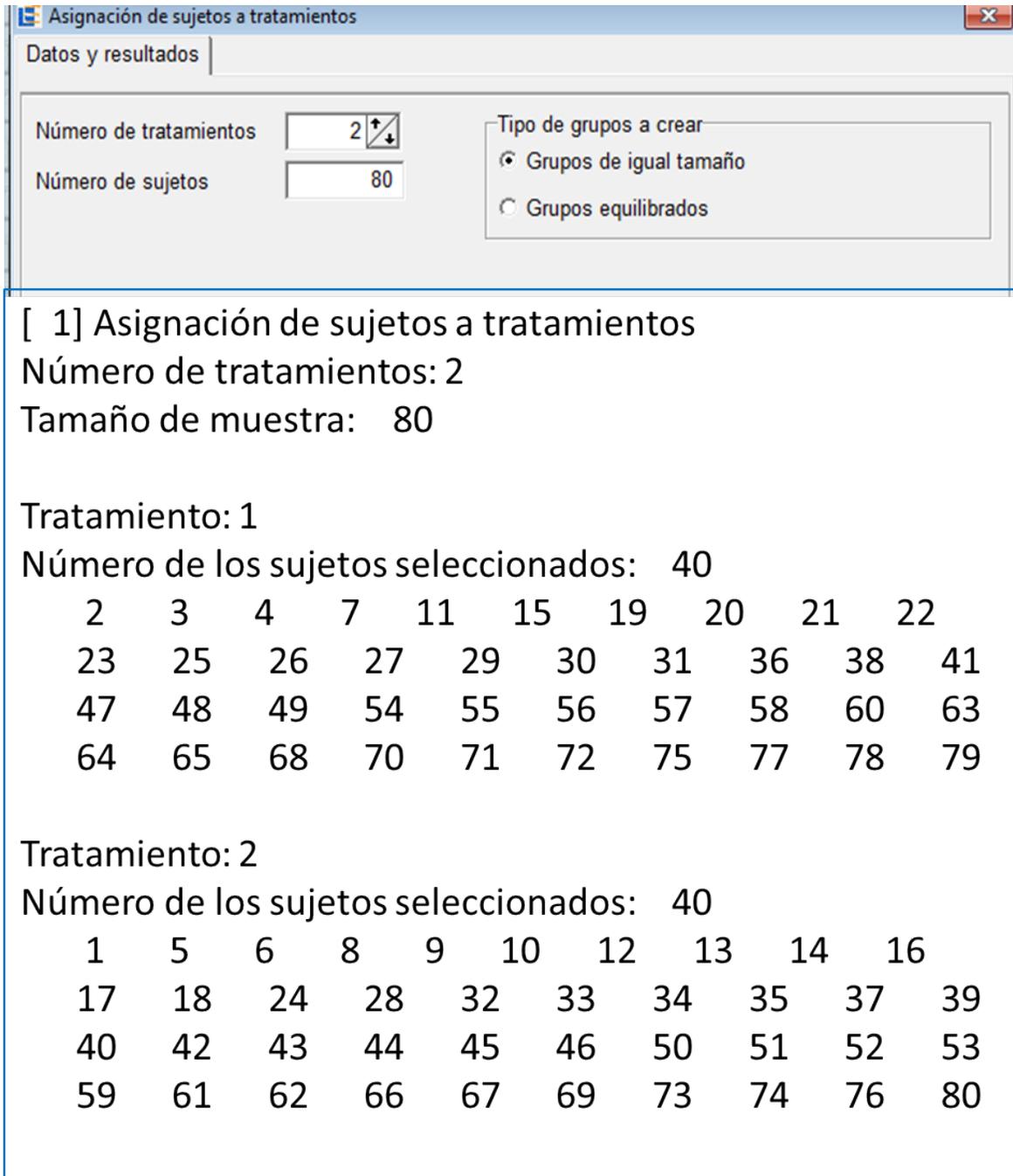
### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.





## ANEXO 6

Población y tamaño de la muestra:



[ 1] Asignación de sujetos a tratamientos  
Número de tratamientos: 2  
Tamaño de muestra: 80

Tratamiento: 1  
Número de los sujetos seleccionados: 40

2	3	4	7	11	15	19	20	21	22
23	25	26	27	29	30	31	36	38	41
47	48	49	54	55	56	57	58	60	63
64	65	68	70	71	72	75	77	78	79

Tratamiento: 2  
Número de los sujetos seleccionados: 40

1	5	6	8	9	10	12	13	14	16
17	18	24	28	32	33	34	35	37	39
40	42	43	44	45	46	50	51	52	53
59	61	62	66	67	69	73	74	76	80

75  
AÑOS  
1943 - 2018

SALUD  
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL  
GENERAL  
de MÉXICO  
DR. EDUARDO LICEAGA

No. de Of. CI/304/18

Ciudad de México a 4 de septiembre de 2018.

DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA  
SERVICIO: DERMATOLOGIA  
P R E S E N T E:

Notificamos a Usted la autorización del protocolo: "EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ADAPALENO AL 0.3% GEL VESUS TRETIONA AL 0.025% CREMA PARA EL TRATAMIENTO DE FOTOENVEJECIMIENTO".

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente  
"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

DR. LUIS G. MOLINA FERNÁNDEZ DE LARA  
El Presidente del Comité de Investigación



DIRECCIÓN DE  
INVESTIGACIÓN  
[www.hgm.salud.gob.mx](http://www.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
México, D.F. 06720

T +52 (55) 5004 3842  
Con +52 (55) 2789 2000  
Ext 1164

No. de Of. CE/18/512  
Ciudad de México a 05 de Septiembre de 2018.

**DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**  
Servicio de Dermatología  
Presente

Estimada Dra. Ponce:

Hacemos de su conocimiento que el Comité de Ética en Investigación aprobó su Protocolo titulado: "EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ADAPALENO AL 0.3% GEL VERSUS TRETIONA AL 0.025% CREMA COMO TRATAMIENTO DEL FOTOENVEJECIMIENTO".

La última versión ha sido aprobada por el Comité de Ética en Investigación de este Hospital el día 4 de septiembre del presente, para su realización a cargo de usted en el Servicio de Dermatología.

Así mismo, el Consentimiento Informado ha sido revisado y aprobado por ser empleado en este ensayo.

Toda vez que el Protocolo original, sufra modificaciones, éstas deberán someterse a este Comité para su re-aprobación.

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.

Una vez que concluya el estudio le solicitamos amablemente nos envíe un informe de los resultados obtenidos.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo

Atentamente  
"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"



**DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN PENICHE**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

MACDP/GMM/adg\*



DIRECCIÓN DE  
INVESTIGACIÓN  
[www.hgm.salud.gob.mx](http://www.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
México, DF 06726

T +52 (55) 5004 3842  
Con +52 (55) 2789 2000  
Ext 1164

Of. No. HGM-DG-DI-415-2018

Ciudad de México, a 11 de septiembre de 2018.

**DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**  
Servicio de Dermatología  
Presente

Estimada Dra. Ponce:

Por medio de la presente hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: **“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ADAPALENO AL 0.3% GEL VERSUS TRETIONA AL 0.025% CREMA PARA EL TRATAMIENTO DE FOTOENVEJECIMIENTO”** con clave de registro DI/18/109/03/070, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**. Por lo tanto, puede dar inicio a su investigación.

“A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida”

Atentamente  
**Director de Investigación**



**DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE**

SAIA/adg\*

