

Eficacia y seguridad del retinaldehído y el ácido retinoico tópico en el tratamiento del fotoenvejecimiento

Efficacy and safety of retinaldehyde and topical retinoic acid in the treatment of photoaging

ISABEL CRISTINA VÁSQUEZ-YASSER¹, MARÍA STELLA MANTILLA-CABALLERO¹, YOLANDA TORRES DE GALVIS², RUBÉN DARÍO MANRIQUE-HERNADEZ³, LILIANA PATRICIA MONTOYA-V⁴, ANGELA I. ZULUAGA DE CADENA¹
Forma de citar: Vásquez-Yasser IC, Mantilla-Caballero MS, Torres de Galvis Y, Manrique-Hernández RD, Montoya-Vélez LP, Zuluaga de Cadena A. Eficacia y seguridad del retinaldehído y el ácido retinoico tópico en el tratamiento del fotoenvejecimiento. Rev CES Med 2009;23(1) Supl. Dermatología: s9-s25

RESUMEN

El ácido retinoico tópico es eficaz para el tratamiento del fotoenvejecimiento. Sin embargo la irritación cutánea secundaria a su uso es un factor limitante del tratamiento. El retinaldehído es un precursor inmediato del ácido retinoico que posee actividad biológica en la piel, con menos efectos secundarios.

Objetivo: comparar la eficacia y tolerancia del retinaldehído y el ácido retinoico tópicos en el tratamiento del fotoenvejecimiento, mediante perfil profilométrico y análisis clínico - fotográfico y determinar los efectos secundarios de estos medicamentos.

Métodos: se incluyeron 126 mujeres colombianas (35 a 60 años), quienes no habían recibido tratamientos previos, no estaban embarazadas, ni lactando. En total 119 pacientes completaron las 24 semanas de seguimiento: a 61 pacientes se les aplicó retinaldehído y a 58, ácido retinoico. Se realizó un seguimiento clínico (que evaluó mejoría y tolerancia), en las semanas 4, 8, 16 y

¹ Dermatóloga. Grupo de Investigación en Dermatología. Universidad CES.

² Magíster en Salud Pública. Grupo Observatorio de la Salud Pública. Universidad CES.

³ Magíster en Epidemiología. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Universidad CES.

⁴ Magíster en Epidemiología. Grupo de Investigación Observatorio de la Salud Pública. Universidad CES.

Recibido en agosto de 2009. Revisado en septiembre de 2009. Aceptado en octubre de 2009.

20, y además se realizó profilometría del área de la pata de gallina y seguimiento fotográfico al ingreso y en la semana 24.

Resultados: Se encontró en las semanas 12, 16 y 24 una reducción significativa de la presencia de telangiectasias aisladas en el grupo de tratamiento con retinaldehído ($p=0,007$; $p=0,017$ y $p=0,034$, respectivamente), y en la semana 12 una disminución estadísticamente significativa ($p=0,042$) del descolgamiento facial en el área peri orbitaria y mandibular en el mismo grupo. En la semana 24 se encontró un aumento significativo de la proporción de pacientes sin telangiectasias en el grupo de tratamiento con respecto al otro grupo ($p=0,008$). En la evaluación fotográfica no se encontró diferencia estadísticamente significativa, entre los dos grupos. Durante el seguimiento las proporciones de eritema y descamación mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, siendo siempre mayor en el grupo de ácido retinoico, excepto en la semana 24. En la profilometría, se observó en los dos grupos una disminución global y significativa de los parámetros de amplitud del relieve.

Conclusión: El uso regular del ácido retinoico y del retinaldehído mejoraron las manifestaciones clínicas del fotoenvejecimiento, el último con menor proporción de efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE

Fotoenvejecimiento

Retinaldehído

Ácido retinoico

Profilometría

ABSTRACT

Topical retinoic acid has been effectively used to treat photo aging; nevertheless, cutaneous irritation as a side effect is a limiting factor for treatment. Retinaldehyde is an immediate precursor of retinoic acid that has biologic activity in the skin, with few side effects. The objective of this

investigation was to compare efficacy and tolerability of topical retinoic acid and retinaldehyde in the treatment of photo aging, by means of profilometry and clinical-photographic analysis and to determine side effects from both medications.

Methods: were included 160 colombian women (aged 35 to 60 years), who hadn't had previous treatments and weren't pregnant or breast feeding. A total of 119 patients completed 24 weeks of treatment. Of these, 61 used retinaldehyde and 58 retinoic acid. Clinical evaluation was carried out on weeks 4, 8, 16 and 20, and profilometry of the "crow's feet" area was done at the beginning and at week 24.

Results: a significant reduction of isolated telangiectasias at weeks 12, 16 and 24 was found in the retinaldehyde group (p values of 0.007, 0.017 y 0.034, respectively), and on week 12, a statistically significant reduction of loosening of the tissue in the periocular and maxillary area ($p=0.042$). On week 24 a significant raise of telangiectasias free patients was found on the retinaldehyde group as compared to the other ($p=0.0081$). On the photographic evaluation no statistically significant differences were found. Side effects like erythema and desquamation were significantly fewer in the retinaldehyde group, except at week 24. On profilometry, a global and significant reduction on relieve was found on both groups.

Conclusion: regular use of both retinoic acid and retinaldehyde are effective on photo aging, the last one with fewer side effects.

KEY WORDS

Photo aging

Retinaldehyde

Retinoic acid

Profilometry

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la piel ocurre de manera simultánea por dos procesos independientes: el fotoenvejecimiento y el envejecimiento cronológico (1). El envejecimiento cronológico incluye aquellos cambios que ocurren debido a la degeneración lenta e irreversible de los tejidos, afecta a la piel y órganos internos (2) y está genéticamente programado. El fotoenvejecimiento se refiere al envejecimiento prematuro de la piel causado por la exposición repetida a radiación ultravioleta (UV) del sol durante años (3). Está caracterizado por el desarrollo de arrugas y telangiectasias, resquebrajamiento, atrofia y pigmentación amarillenta de la piel. También se presentan irregularidades de la pigmentación e incremento de la fragilidad de los vasos sanguíneos que lleva a púrpura (4). Su severidad depende de la extensión de la exposición solar y del fototipo de piel del paciente; así, las personas con piel clara tienen mayor riesgo de fotoenvejecimiento severo (5).

Histológicamente se caracteriza por elastosis solar, cambios en la microvasculatura dérmica e inflamación crónica con incremento en los mastocitos degranulados, macrófagos y linfocitos (6,7). Los signos clínicos del fotoenvejecimiento pueden ser graduados en un esquema que refleja la progresión de fotoenvejecimiento de mínimo a severo (8).

Los tratamientos para el fotoenvejecimiento se agrupan en dos grandes categorías: tratamientos tópicos y rejuvenecimiento quirúrgico (9,10). Los tratamientos tópicos tienen la ventaja de ser no invasivos; y entre sus desventajas están: el uso prolongado e indefinido, la irritación por contacto y la alergia. Los retinoides han sido una de las sustancias más estudiadas y más comúnmente usadas para el tratamiento del fotoenvejecimiento (11). El tratamiento efectivo con tretinoína depende de la dosis y de la duración, necesitándose un mínimo de 24 semanas para que se manifiesten los signos visibles de

mejoría. Kligman et al. (2) fueron los primeros en proponer que la aplicación de un retinoide, el ácido all- trans-retinoico (tretinoína), podría ser efectivo en mejorar las consecuencias clínicas del fotoenvejecimiento. Posteriormente, Weiss et al. (12) demostraron en un estudio doble ciego controlado, que el uso de tretinoína al 0,1 % en crema mejoraba el fotoenvejecimiento. Desafortunadamente en la práctica clínica algunos pacientes no se benefician de este tratamiento, debido a la alta incidencia de efectos adversos, tal como lo demostró el estudio de Weiss, en el que 92 % de los pacientes experimentaron algún grado de dermatitis, eritema, inflamación, xerosis, descamación, sensación de quemadura y prurito (12). Aunque otros retinoides parecen ser mejor tolerados, lo más frecuente en la práctica médica es que la dermatitis producida por estos medicamentos limite su uso a largo plazo (13, 14).

El retinaldehído tópico puede ser usado como un precursor endógeno de los retinoides, ya que es convertido a la forma de almacenamiento (ésteres de retinil) y a la forma biológicamente activa de la vitamina A; adicionalmente, estudios previos han demostrado que el retinaldehído es mejor tolerado sin perder el efecto biológico de los retinoides (15-27).

El propósito de este estudio fue comparar la eficacia y tolerancia del retinaldehído y el ácido retinoico tópicos en el tratamiento del fotoenvejecimiento mediante perfil profilométrico y análisis clínico – fotográfico y determinar los efectos secundarios de estos medicamentos en el tratamiento del fotoenvejecimiento.

METODOLOGÍA

Pacientes

Se eligieron 126 mujeres colombianas, entre 35 y 60 años de edad, que asistieron a la consulta dermatológica del CES de Sabaneta (Medellín), con fotoenvejecimiento moderado -tipo II- o

fotoenvejecimiento avanzado -tipo III-, según la clasificación de fotoenvejecimiento de Glogau de 1994 (8) y fototipos de piel I a IV de Fitzpatrick (28,29); que no hubieran utilizado retinoides tópicos en el área de la cara en los 45 días previos al comienzo del estudio, ni por más de cuatro semanas durante los seis meses previos. Tampoco se incluyeron quienes se hubieran hecho "peelings" químicos, ni usado exfoliantes o cualquier sustancia abrasiva en la cara en los últimos seis meses.

Fueron excluidas: mujeres embarazadas o lactando; pacientes en tratamiento actual con PUVA o programados para iniciarlo; con sospecha de cáncer de piel y otras condiciones dermatológicas que pudieran interferir con la evaluación profilométrica o clínica del fotoenvejecimiento como alteración en la textura o del color de la piel, tales como: dermatosis inflamatorias, inmunológicas o infecciosas -las cuales fueron evaluadas por los investigadores-; pacientes que por sus necesidades ocupacionales o por sus hábitos recreacionales tuvieran una exposición solar de más de tres horas diarias, durante por lo menos cuatro días de la semana, entre las 10 a.m. y las 2 p.m; pacientes que en el momento de la inclusión mostraron aversión por el tratamiento, desinterés o incapacidad para cumplirlo; fototipos de piel V y VI de Fitzpatrick (28,29); y pacientes de sexo masculino

Método

Se realizó un ensayo clínico controlado y doble ciego con un total de 126 pacientes, los cuales fueron escogidos en forma aleatoria para hacer una selección de dos grupos de tratamiento comparativos: un grupo experimental que recibió retinaldehído y un grupo control o de comparación, el cual recibió ácido retinoico. Además se evaluaron los efectos benéficos y adversos, cuyos criterios se especificaron de antemano con el objetivo de realizar comparaciones no sesgadas. El estudio fue realizado entre noviem-

bre de 2001 y julio de 2002. La aleatorización se hizo asignado al azar los dos tratamientos rotulados como 1 (retinaldehído) y 2 (ácido retinoico), cuya marcación y empaque se hizo desde la oficina del proveedor de los mismos ubicada en una ciudad diferente (Bogotá) a aquella donde se realizó el estudio (Medellín). Ambos medicamentos están autorizados para uso terapéutico en Colombia por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. El proyecto fue sometido a consideración del Comité Operativo de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad CES, el cual no encontró objeciones para su realización. Además, el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad CES, de acuerdo a los criterios internacionales que rigen para este tipo de estudio. Todas las pacientes firmaron un documento de consentimiento informado, autorizando el tratamiento.

Grupo experimental o de tratamiento: se aplicó retinaldehído 0,05 % en emulsión (Ystheal®, laboratorios Avene, Boulogne, Francia).

Grupo control o de comparación: se aplicó ácido retinoico 0,05 % en crema (Reticream® Laboratorios Busié).

Todos los tubos de presentación del medicamento tenían un contenido de 30 gramos de crema, en cajas blancas del mismo tamaño y configuración, marcadas con el número correspondiente a cada paciente.

A las pacientes se les instruyó para que se aplicaran 0,5 gramos de crema en la cara en la noche durante 24 semanas y a la mañana siguiente se aplicaran un protector solar (Creme Ecran Extreme®, Laboratorios Avene, SPF 50). No se permitió la aplicación de ningún otro medicamento tópico, ni de otras terapias que pudieran afectar el seguimiento de los efectos de las dos intervenciones, como inyecciones de colágeno, productos de relleno facial, tratamientos con láser, etc.

Para evaluar el cumplimiento de la terapia los tubos de la medicación que se dieron en la visita previa, fueron devueltos vacíos dentro de la caja, al investigador en la siguiente visita.

Teniendo en cuenta que cada tubo contiene un total de 30 gramos y que se utilizaron 0,5 gramos por noche, cada tubo duró en promedio 60 días, por lo que se realizaron tres entregas de medicamentos durante el estudio.

Valoración de resultados

Los investigadores también desconocían el grupo de tratamiento al que pertenecían los pacientes e igualmente fueron ajenos al proceso de análisis profilométrico. Así mismo, los analistas del perfil profilométrico desconocían el grupo de tratamiento al que fueron asignados los pacientes. La valoración de los resultados se realizó mediante análisis profilométrico, evaluación clínica y seguimiento fotográfico de la siguiente manera:

Profilometría

La profilometría óptica es un método objetivo para cuantificar las arrugas faciales, con el cual

se documentan cambios en la textura pre y post tratamiento. Esta técnica descrita previamente por Grove en 1991 (30), consiste en realizar réplicas de silicona de la piel, tomada de sitios idénticos, en el área periorbitaria. Se colocan localizadores adhesivos en forma de anillo con un agujero central de un centímetro de diámetro, sobre la pata de gallina. Se utilizó como instrumento de ayuda un calibrador de medición para asegurar que las distancias desde los puntos de referencia de la órbita lateral (canto externo) y el auricular superior (trago), fueran consistentes. Con ésto y con los aros adhesivos ubicados apropiadamente en su lugar para cada sujeto, se facilitó la colocación posterior para las muestras tomadas al final del estudio (foto 1). Sobre los adhesivos localizadores se aplica una mezcla preparada de silicona que se endurece a los cinco minutos y la réplica se remueve arrancando los anillos de la piel (foto 2).

Las replicas se marcaron con el número de identificación del paciente y se enviaron a un centro de evaluación en Francia, en donde fueron procesadas utilizando el sistema Magiscan®; las imágenes resultantes fueron analizadas digitalmente y se le asignaron valores numéricos para reflejar las características de la superficie (foto 3).

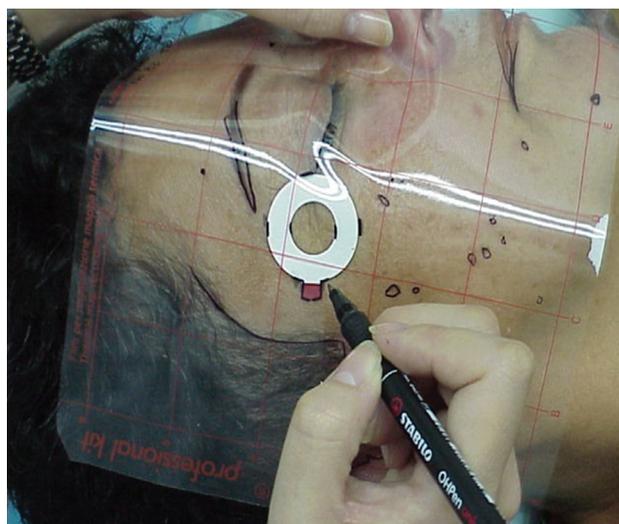


Foto 1. LOCALIZADOR ADHESIVO Y CALIBRADOR DE MEDICIÓN



Foto 2. APLICACIÓN DE LA SILICONA



**Foto 3. HUELLA PARA ANÁLISIS
PROFILOMÉTRICO**

Las técnicas profilométricas ópticas fueron utilizadas para generar un análisis de representación gráfica de la topografía de la superficie de la piel por medio de las réplicas de silicona. El análisis de estos campos generó parámetros proporcionales al grado de arrugamiento, aspereza y otros marcadores de la superficie, los cuales fueron medidos desde cuatro ángulos diferentes, relacionados con la orientación de las líneas mayores de la piel.

La explicación y modelo matemático fueron tomados textualmente del reporte estadístico enviado por el Laboratorio Percos S.A. y realizado por los estadísticos Christophe Lauze y Alain Taberly.

Para asegurar la consistencia de las medidas por computador, la iluminación y otras variables técnicas, el mismo operador realizó el análisis de imágenes de todas las réplicas hasta el final del estudio. El análisis se realizó sin conocimiento del tratamiento asignado o de los datos clínicos.

Se realizaron réplicas de piel con silicona del área periorbitaria derecha, al comienzo del estudio (tiempo 0) y en la semana 24.

Valoración de la eficacia según seguimiento clínico

En las semanas 4, 8, 16 y 20 se evaluaron los signos de mejoría clínica según la opinión subjetiva

de cada paciente y el criterio del investigador. Los parámetros se evaluaron de acuerdo a la siguiente escala de severidad:

Arrugas: 0 = sin arrugas, 1 = arrugas sólo con el movimiento, 2 = arrugas en reposo (se ocultan con maquillaje), 3 = arrugas en reposo (no se ocultan con maquillaje).

Coloración: 0 = piel rosada brillante, 1 = piel rosada opaca, 2 = piel amarilla en parches y opaca, 3 = piel amarilla cetrina generalizada y opaca.

Telangiectasias: 0 = sin telangiectasias, 1 = telangiectasias aisladas, 2 = telangiectasias agrupadas.

Textura: 0 = Suave, 1 = Aspereza en parches, 2 = Aspereza generalizada

Firmeza: 0 = piel firme generalizada, 1 = descolgamiento facial en una de las siguientes áreas: periorbitaria y mandibular, 2 = Descolgamiento facial en las dos áreas anteriormente mencionadas.

Valoración de los efectos adversos según seguimiento clínico

En las semanas 4, 8, 16 y 20 se evaluaron los signos locales de intolerancia según los siguientes parámetros en una escala de severidad:

Eritema: 0 = Sin eritema, 1 = Eritema por parches, 2 = Eritema generalizado.

Descamación: 0 = Sin descamación, 1 = Descamación por parches, 2 = Descamación generalizada.

Los siguientes parámetros se evaluaron según la opinión subjetiva de cada paciente, de acuerdo a los parámetros de la encuesta que se realizaron en cada visita:

Prurito: 0 = Sin prurito, 1 = Prurito leve, 2 = Prurito moderado, 3 = Prurito severo

Sensación de ardor: 0 = Sin ardor, 1 = Ardor leve, 2 = Ardor moderado, 3 = Ardor severo.

Cada paciente emitió una evaluación global de la mejoría clínica y tolerancia al tratamiento

mediante una escala visual análoga al final de cada visita.

Además de los parámetros anteriormente mencionados también se evaluó el cumplimiento del tratamiento por parte de las pacientes, el uso de sustancias concomitantes no permitidas y la aparición de manifestaciones clínicas indeseables diferentes a las esperadas para los efectos adversos de los medicamentos utilizados en el estudio.

Según la evaluación de los efectos adversos se modificó la aplicación del medicamento tópico, de acuerdo con el criterio de los investigadores y con instrucciones precisas para cada paciente.

Se creó además una escala para la comparación de la evolución del tratamiento con respecto a la visita anterior, de -1 a 3, donde -1 significa empeoramiento, 0: sin cambios, 1: mejoría leve, 2: mejoría moderada y 3: mejoría significativa. Esta misma escala fue utilizada por los expertos que evaluaron las fotografías.

Seguimiento fotográfico

En las semanas 0 y 24 también se tomaron fotografías del rostro, las cuales fueron analizadas por cinco observadores expertos diferentes a los que realizaron el trabajo, para determinar el grado global de mejoría de cero a cien por ciento. Las fotografías se tomaron con una cámara Sony Mavica Digital MPEG movie 2X® en plano frontal y $\frac{3}{4}$ retirando previamente el maquillaje de las pacientes evaluadas.

Análisis estadístico

Para cada uno de los parámetros estudiados se realizó un análisis aplicando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para comparar los valores basales (tiempo 0); así como las posibles diferencias dentro de los grupos (variación entre el tiempo 0 y el tiempo 1 para cada uno de los dos grupos); y las posibles diferencias entre los grupos (comparación de los tiempos 1 y com-

paración de la variación entre los tiempos 0 y los tiempos 1). Para el análisis de la respuesta al tratamiento de la evaluación clínico-fotográfica se aplicó la prueba no paramétrica de los rangos signados de Wilcoxon. Todos los análisis se hicieron considerando como significativas aquellas diferencias que tuvieran valores de p menores de 0,05.

RESULTADOS

Descripción de la población para el análisis clínico y subjetivo

De las 150 pacientes potencialmente elegibles, 24 cumplieron con alguno de los criterios de exclusión o no llenaron todos los criterios de inclusión. De las 126 restantes elegidas para participar en el estudio, 63 fueron asignadas de forma aleatoria en el grupo de retinaldehído y 63 en el grupo del ácido retinoico.

Entre la población total de pacientes reclutadas siete mujeres abandonaron el estudio, cinco del grupo control tratado con ácido retinoico y dos del grupo experimental tratado con retinaldehído. En el grupo experimental, una mujer fue excluida por los investigadores debido a la presencia de efectos adversos (empeoramiento de melasma previo) y otra se retiró por falta de tiempo para asistir a las visitas de seguimiento. En el grupo control, tres personas renunciaron voluntariamente sin evidencia clínica de efectos secundarios y dos se retiraron por falta de tiempo para asistir a las visitas de seguimiento. Lo cual representa una adherencia al tratamiento de 94,4 %.

Debido a que hubo una baja pérdida de pacientes y a que los grupos fueron comparables clínica y demográficamente, las pacientes que salieron del estudio fueron excluidas del análisis estadístico.

La población total objeto de seguimiento y análisis (clínico-fotográfico) fue de 119 pacientes, de las cuales al revelar el código, 61 eran del

grupo experimental y 58 del grupo control. Los datos demográficos y de antecedentes clínicos de ambos grupos fueron semejantes, tal como se resume en el cuadro 1.

Cuadro 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y CONTROL

	Retinaldehido % (n)	Ácido retinoico % (n)
Edad (promedio ± d.e.)	45,74±6,81	47,34±7,52
Características clínicas		
Telangiectasias	68,9 (43)	77,6 (48)
Léntigos	82 (51)	87,9 (55)
Arrugas con movimiento	100 (63)	100 (63)
Discromia	67,2 (42)	70,7 (44)
Arrugas en reposo	100 (63)	100 (63)
Fototipo de piel		
II	19,7 (12)	12,1(8)
III	27,9 (17)	37,9 (23)
IV	52,5 (33)	50 (31)
Hábito de fumar	14,8 (9)	17,5 (11)
Intensidad de exposición solar		
Leve: 0-2 horas por día	100 (63)	100 (63)

Criterio clínico de mejoría

Se encontró en las semanas 12, 16 y 24 una reducción significativa de la presencia de telangiectasias aisladas en el grupo de tratamiento con retinaldehido ($p= 0,007$; $0,017$ y $0,034$, respectivamente) y en la semana 12 una disminución estadísticamente significativa ($p= 0,042$) del descolgamiento facial en el área peri orbitaria y mandibular en el mismo grupo. No se encontraron diferencias significativas ($p>0,05$) en el comportamiento de otras características relacionadas con arrugas, coloración y textura. En la semana 24 también se encontró un aumento significativo de la proporción de pacientes sin telangiectasias en el grupo de tratamiento con respecto al control ($p= 0,008$) (gráfico 1).

En las semanas 4, 8 y 20 no se encontraron diferencias estadísticas ($p>0,05$) entre los grupos de

tratamiento y control con respecto al comportamiento de las arrugas, aclaramiento, telangiectasias, textura y firmeza de la piel (Gráfico 2).

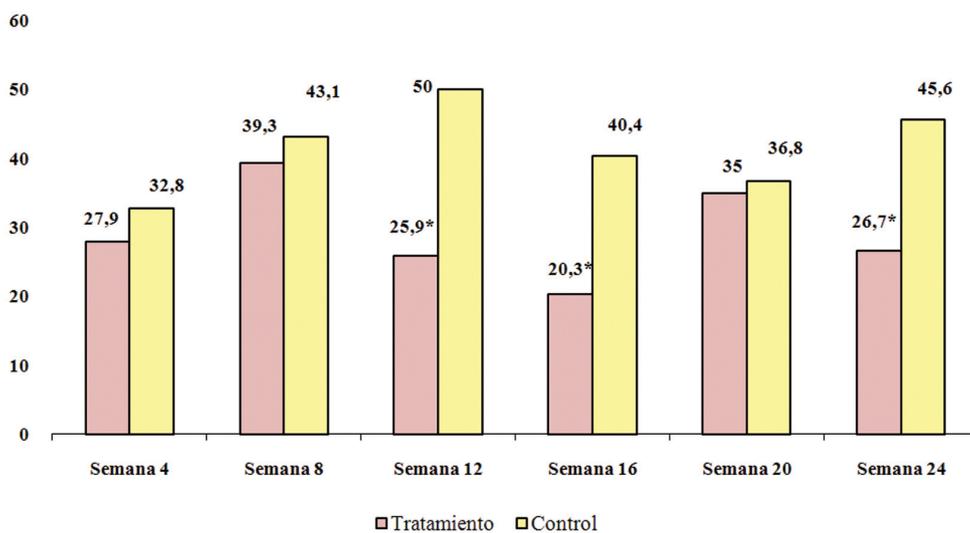
Criterio subjetivo de mejoría

Con respecto al criterio subjetivo de mejoría en los parámetros de arrugas, coloración, telangiectasias, textura y firmeza durante las 24 semanas de seguimiento, se encontró en la semana 12 que una proporción significativamente mayor en el grupo control de pacientes consideraron tener una mejoría moderada en la reducción de las telangiectasias ($p= 0,003$); mientras que hubo una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tratamiento que consideraron que esta mejoría fue significativa ($p= 0,015$).

En la semana 12 se encontró una proporción mayor de pacientes en el grupo control que con-

sideraron que tuvieron una mejoría leve de las arrugas ($p= 0,026$), mientras que en la semana 24 fue mayor la proporción de pacientes del gru-

po de tratamiento que consideraron una mejoría moderada de las arrugas con respecto al control ($p= 0,046$).



* $p < 0,05$

Gráfico 1. REDUCCIÓN DE LAS TELANGIECTASIAS

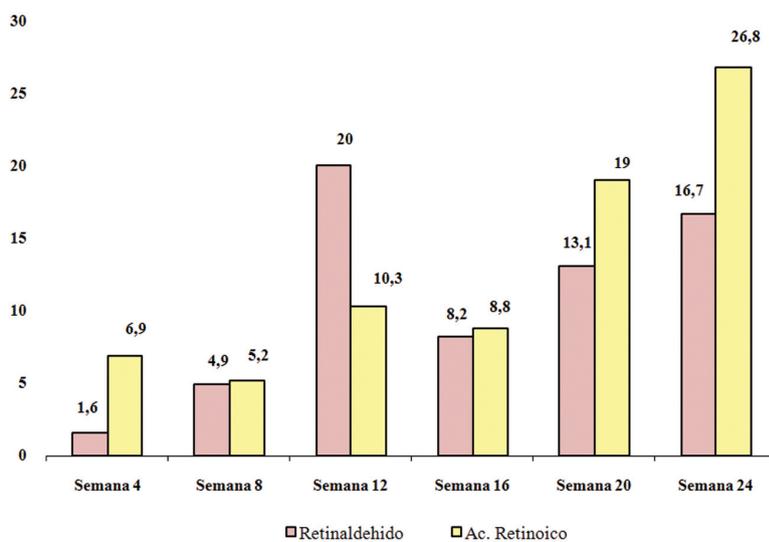


Gráfico 2. REDUCCIÓN DE LA PROFUNDIDAD DE LAS ARRUGAS SEGÚN CRITERIO CLÍNICO, (sin diferencia estadísticamente significativa)

En la semana 20 y 24 hubo una percepción de los pacientes en el grupo de tratamiento significativamente mayor de la mejoría leve y de la mejoría moderada de las telangiectasias con respecto al grupo de control (valores de $p= 0,0002$; $0,002$; $0,0008$ y $0,002$, respectivamente).

En las semanas 4, 8 y 16 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de arrugas, coloración, telangiectasias, textura y firmeza en los dos grupos ($p>0,05$). Respecto a la percepción subjetiva de mejoría de cada paciente según una escala visual análoga, no se encontró

diferencia estadísticamente significativa en las seis visitas realizadas ($p>0,05$) (cuadro 2).

Evaluación fotográfica

En la evaluación fotográfica realizada por consenso de cinco expertos no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las proporciones de mejoría, empeoramiento o no cambio producidos por el tratamiento en el grupo experimental y en el grupo control. Se encontró un χ^2 global de 1,16 entre los grupos y un valor de p de 0,560 (gráfico 3, fotos 4 y 5).

Cuadro 2. MEJORÍA GLOBAL SEGÚN CRITERIO SUBJETIVO MEDIANTE ESCALA VISUAL ANÁLOGA DURANTE LAS 24 SEMANAS DE TRATAMIENTO (sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos)

	Semana					
	4	8	12	16	20	24
Retinaldehido	18	27,43	35,3	44,92	52,1	52,63
Ac. Retinoico	16,53	26,47	36,93	44,69	51,53	59,03

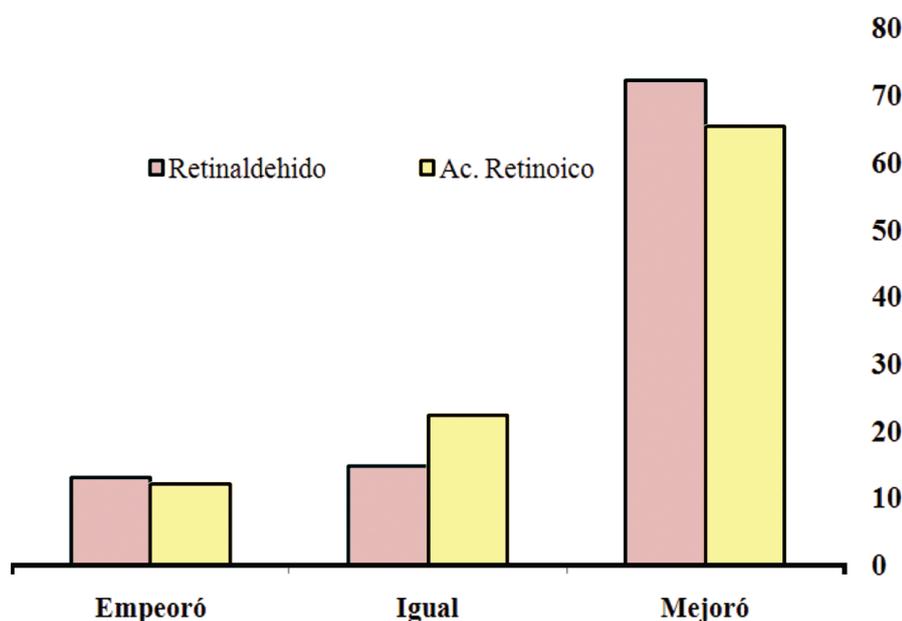


Gráfico 3. MEJORÍA GLOBAL DURANTE LAS 24 SEMANAS DE SEGUIMIENTO SEGÚN EVALUACIÓN FOTOGRAFICA (sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos)



Foto 4



Foto 5

Efectos adversos según criterio clínico y subjetivo

Respecto a la evaluación de los efectos adversos por parte de los investigadores y el criterio subjetivo de las pacientes, se encontró que durante todas las semanas de seguimiento las proporciones de eritema y descamación en el grupo control y tratamiento mostraron diferencia estadísticamente significativa, siendo siempre mayor

en el grupo control con un valor de $p < 0,05$, excepto en la semana 24, en la que no hubo diferencia alguna.

Solamente se encontró diferencia estadísticamente significativa en la aparición de prurito en las semanas 4, 8 y 16, siendo siempre mayor en el grupo control ($p < 0,05$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa con respecto al ardor durante las 24 semanas de tratamiento (Gráficos 4 y 5).

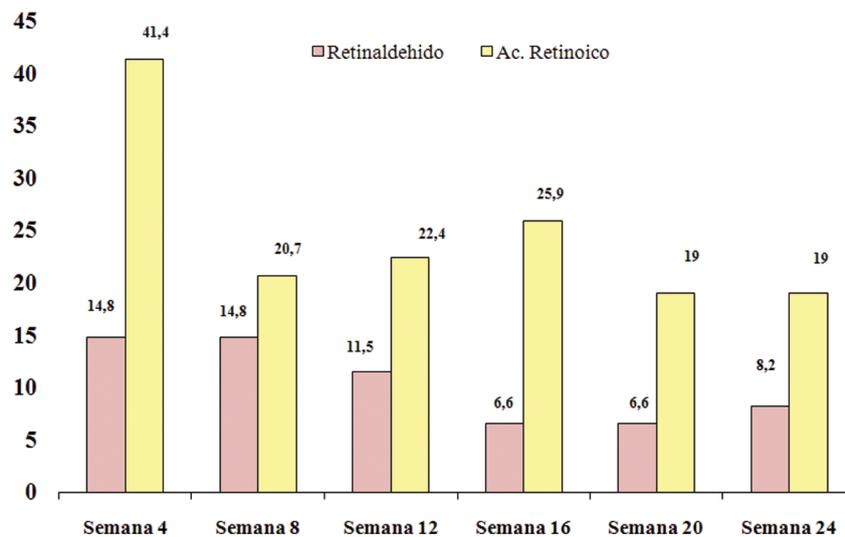


Gráfico 4. ERITEMA DURANTE LAS 24 SEMANAS DE TRATAMIENTO.

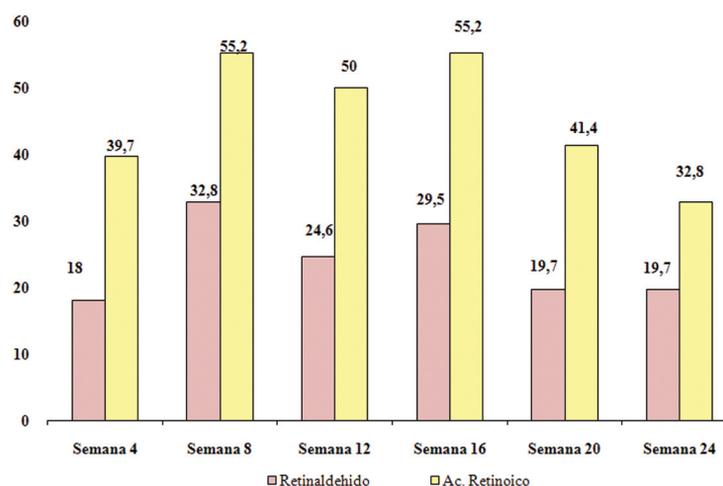


Gráfico 5. DESCAMACIÓN DURANTE LAS 24 SEMANAS DE TRATAMIENTO

Teniendo en cuenta los efectos adversos como eritema, ardor, descamación y prurito en las pacientes fue necesario modificar la frecuencia de aplicación de la crema en el grupo de tratamiento a una forma de "día por medio" (un día sí y otro día no) a una paciente en las semanas 4, 8, 12 y 16.

En el grupo control se modificó la frecuencia de aplicación de la crema de forma "día por medio" a una paciente en la semana 4 y a dos pacientes en las semanas 12, 16 y 20; además en la semana 16 se modificó la frecuencia de aplicación de la crema a tres veces por semana a una paciente.

Evaluación profilométrica

Para el análisis profilométrico, de las 126 pacientes incluidas inicialmente para el estudio,

siete fueron excluidas por las razones descritas previamente y cinco pacientes fueron excluidas debido a que sus huellas de silicona no cumplían los requisitos técnicos exigidos. Un total de 114 pacientes -59 en el grupo de tratamiento y 55 del grupo control- fueron estudiadas finalmente con la profilometría. Fueron estudiados 13 parámetros, los cinco parámetros de amplitud fueron considerados como los más relevantes para el estudio.

Se observó en los dos grupos una disminución global y significativa de los parámetros de amplitud del relieve. Estas evaluaciones reflejaron un aplanamiento del relieve comparable entre los 2 grupos (fotos 6 a 9)

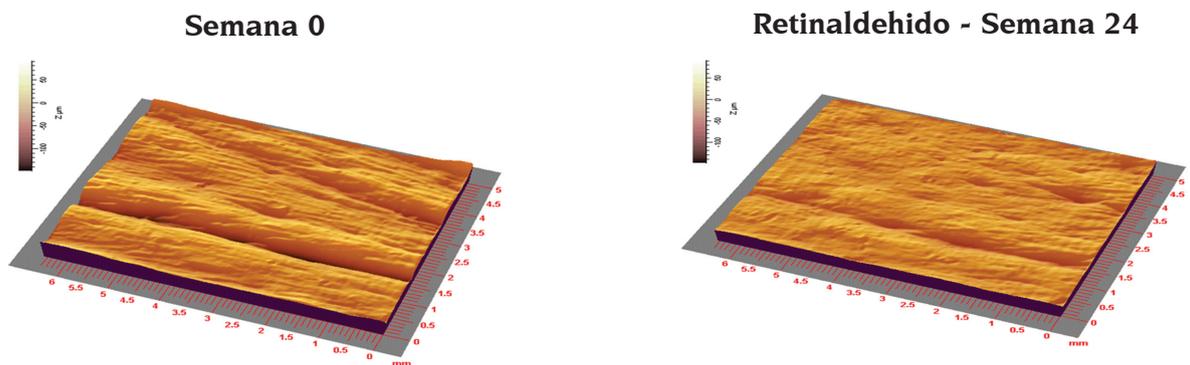


Foto 6. COMPARACIÓN PROFILOMÉTRICA A LA SEMANA 0 Y 24 CON RETINALDEHIDO

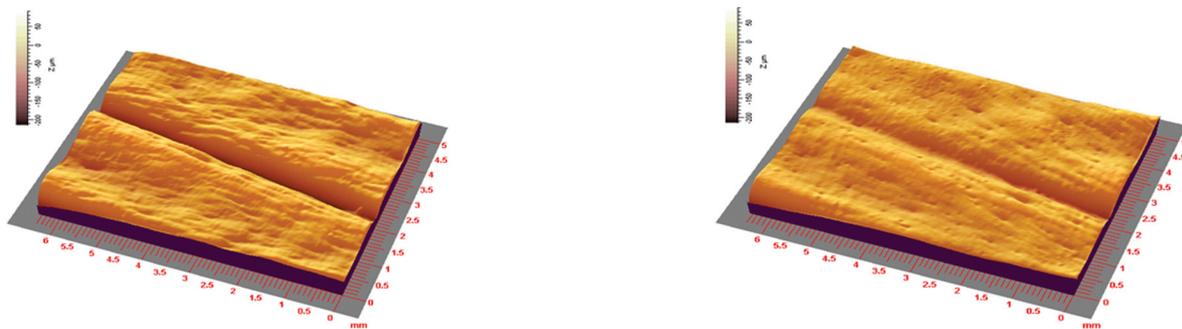


Foto 7. COMPARACIÓN PROFILOMÉTRICA A LA SEMANA 0 Y 24 CON ÁCIDO RETINOICO

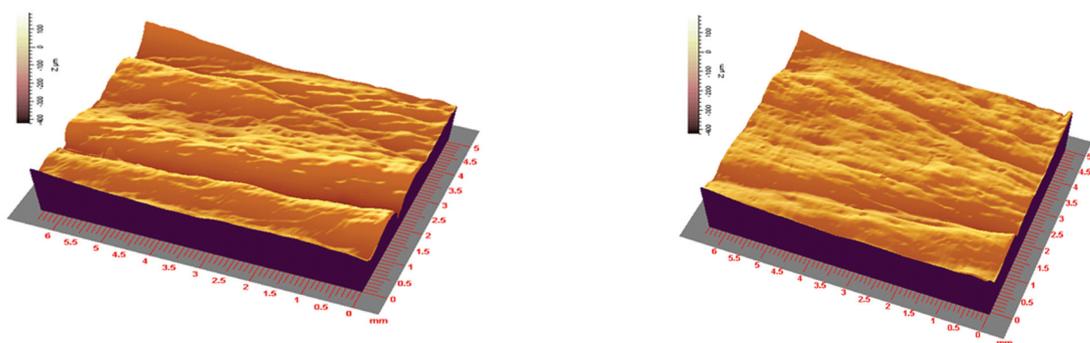


Foto 8. COMPARACIÓN PROFILOMÉTRICA A LA SEMANA 0 Y 24 CON RETINALDEHIDO

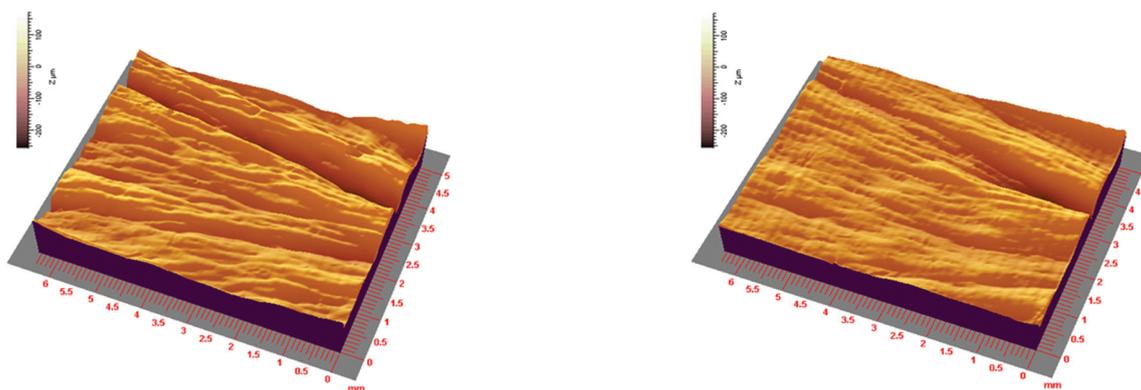


Foto 9. COMPARACIÓN PROFILOMÉTRICA A LA SEMANA 0 Y 24 CON ÁCIDO RETINOICO

DISCUSIÓN

Se han realizado numerosos estudios clínicos para evaluar la respuesta subjetiva a la terapia tópica en el fotoenvejecimiento, los cuales han demostrado la eficacia del ácido retinoico (2,11-14,22,26,30) y del retinaldehído (21-27); sin embargo las limitaciones en estos estudios

· subjetivos respecto a la confiabilidad y la poca
 · reproducibilidad para evaluar los efectos benéfi-
 · cos y adversos (12,14), han llevado al desarrollo
 · de técnicas de medición objetivas como el aná-
 · lisis computarizado de imágenes, con una muy
 · buena correlación entre los resultados clínicos
 · y profilométricos, además de la disminución ge-
 · neral en el sesgo (22, 30).

La veracidad y reproducibilidad del análisis de imágenes computarizadas de réplicas de piel en silicona ha sido establecida previamente (22,30). Escogimos este método para hacer objetivos los cambios en el perfil cutáneo posterior al tratamiento con retinaldehído o ácido retinoico, complementándolo con seguimiento clínico y fotográfico para documentar además cambios clínicos en textura, color y efectos adversos que no se pueden medir a través del análisis profilométrico.

El ácido retinoico, ha sido el retinoide más investigado en el tratamiento del fotoenvejecimiento. Solo a partir de los 80's se utilizó en dermatología para este fin. La eficacia del ácido retinoico en esta enfermedad fue demostrada por primera vez por Kligman y colaboradores (1984), usando un modelo animal de fotoenvejecimiento, encontraron que el tratamiento durante 10 semanas con ácido retinoico en ratones envejecidos, mejoraba significativamente el co-

lágeno en la dermis papilar, correlacionado con la disminución de las arrugas. Esta observación llevó a investigar el potencial del ácido retinoico en el tratamiento del fotoenvejecimiento. Más tarde investigaciones ex - vivo realizadas por Fisher y colaboradores (1996) ayudaron a comprender las bases moleculares de este hallazgo. Estos autores encontraron que el tratamiento con tretinoína al 0,1 % en crema, de la piel fotodañada, produjo un bloqueo completo de la síntesis de colagenasas y gelatinasas intersticiales, evitando la degradación del colágeno, también se encontró que el ácido retinoico bloquea la activación de los factores nucleares de transcripción AP-1 y NF-B, inducidos por la radiación ultravioleta.

Se han realizado múltiples estudios para evaluar el papel del ácido retinoico en el fotoenvejecimiento; de estos, los de mayor relevancia, son los que utilizan la molécula por un período de 6 meses, los cuales se pueden resumir en el cuadro 3:

Cuadro 3. ENSAYOS CLÍNICOS CON ÁCIDO RETINOICO EN FOTOENVEJECIMIENTO

Referencia	Tipo de estudio	Duración	Nº de pacientes	Observaciones
Leyden et al (1989)	Randomizado, doble ciego, tretinoína 0,05 % crema vs vehículo	6 meses	30	Mejoría de arrugas finas y gruesas, discoloración e hiperpigmentación
Caputo et al (1990)	Tretinoína en crema en dosis ascendentes	6 meses	89	Mejoría de arrugas finas y gruesas, hiperpigmentación moteada, textura y laxitud
Weinstein et al (1990)	Doble ciego, tretinoína en crema al 0,05 % y 0,01 % vs vehículo	6 meses	251	Respuesta dependiente de dosis, mejor con 0,05 %. Mejoría en todos los parámetros de fotoenvejecimiento
Bhawan et al (1991)	Randomizado, doble ciego, tretinoína en crema al 0 001 %, 0,01 % y 0,05 % vs vehículo	6 meses	533	Respuesta dependiente de dosis, mejor con 0,05 %. Mejoría en todos los parámetros de fotoenvejecimiento
Olsen et al (1992)	Similar al de Bhawan et al	6 meses	296	Similar al anterior

Se han realizado estudios a más largo plazo (> de 12 meses). En el estudio realizado por Ellis y colaboradores, en 1990, se observaron 16 pacientes en 22 meses de tratamiento, se encontró mejoría continua hasta el décimo mes y luego mantenimiento de esta hasta el final del estudio. En 1993 Green y colaboradores estudiaron el efecto de la tretinoína al 0,05 % en crema, diariamente, en un plazo de 12 meses, logrando una mejoría mayor, después de los seis meses de tratamiento. Un estudio realizado por Bhawan y colaboradores en 1995, encontró que los cambios en el colágeno dérmico, solo se aprecian después de seis meses de tratamiento continuo con tretinoína. Se han evaluado las diferentes concentraciones del ácido retinoico y sus efectos secundarios, y se ha encontrado que a mayor concentración se presenta un mayor potencial de irritación, eritema y descamación. En conclusión, el ácido retinoico tópico es eficaz para el tratamiento del fotoenvejecimiento, sin embargo la irritación cutánea secundaria a su uso es un factor limitante del tratamiento.

El retinaldehído, un precursor inmediato del ácido retinoico, ha demostrado una actividad biológica en la piel con menos efectos secundarios que el anterior (22,23,25). Saurat y colaboradores fueron los primeros en evaluar la actividad biológica y la tolerabilidad del retinaldehído en la piel humana, encontrando que el retinaldehído fue bien tolerado y produjo incremento en el grosor epidérmico, aumento en la expresión de queratina 14 y proliferación de queratinocitos.

El retinaldehído ejerce estas actividades biológicas, solo cuando se transforma en ácido retinoico. En un estudio abierto, Ochando y colaboradores en 1994, estudiaron el efecto del retinaldehído al 0,05 % en crema en 32 mujeres, durante cuatro meses, encontraron una disminución considerable en las arrugas, con muy pocos efectos adversos.

En 1998, 1999 Creidi y colaboradores, compararon la eficacia del ácido retinoico al 0,05 % y el retinaldehído al 0,05 %, mediante profilome-

tría, encontraron que ambos medicamentos son igualmente efectivos para disminuir el fotoenvejecimiento, sin embargo las pacientes que recibieron tratamiento con ácido retinoico tuvieron mayor porcentaje de efectos secundarios como eritema, descamación y ardor, en comparación con el retinaldehído. Los hallazgos en nuestro estudio fueron similares y comparables con este. En otro estudio, Diridollou y colaboradores (1999), evaluaron los efectos del retinaldehído al 0,05 %, comparándolo con vehículo en 40 pacientes, encontraron que el retinaldehído aumentó el grosor epidérmico y la elasticidad cutánea y fue muy bien tolerado por las pacientes (34).

Este estudio clínico controlado demostró que el uso regular del retinaldehído y del ácido retinoico mejoraran las manifestaciones clínicas del fotoenvejecimiento, como lo evidenciaron las réplicas de piel analizadas por profilometría y el análisis clínico realizado por los investigadores y por los pacientes, así como el estudio fotográfico. Es importante resaltar que el seguimiento clínico-fotográfico (cualitativo) y profilométrico (cuantitativo) arrojaron resultados semejantes.

Se evidenció además que las pacientes tratadas con ácido retinoico presentaron mayor frecuencia de efectos secundarios, tales como eritema y descamación que disminuyeron con la terapia continuada en el tiempo o con la disminución de la frecuencia de aplicación, lo cual se evidencia en la semana 24 en la que los efectos adversos son iguales en frecuencia en los dos grupos.

El retinaldehído es una droga bien tolerada y la dermatitis por irritación es infrecuente, a diferencia del ácido retinoico. Por lo tanto puede ser utilizado en el tratamiento del fotoenvejecimiento con muy buenos resultados clínicos y mayor seguridad.

Por ser un ensayo clínico controlado en el cual hubo un alto nivel de adherencia (94,4 %), muy pocos efectos colaterales (empeoramiento de melasma preexistente en una sola paciente),

una tamaño de muestra representativo y una alta concordancia entre la evaluación del envejecimiento realizada por los investigadores, el criterio subjetivo de las pacientes y el estudio profilométrico, este trabajo permite concluir que las mujeres entre 35 y 60 años, con fototipos de piel II, III y IV y grados de envejecimiento II y III, se benefician del tratamiento con retinaldehído y ácido retinoico después de seis meses de tratamiento continuado.

REFERENCIAS

1. Gilchrest BA. Age-associated changes in the skin. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30:139-43
2. Sewon K. Photoaging and topical tretinoin: Therapy, Pathogenesis, and Prevention. *Arch Dermatol*. 1997; 133:1280-84
3. Kligman AM. Early destructive effects of sunlight on human skin. *JAMA*. 1969; 210: 2377-80
4. Drake LA. Guidelines of care for photoaging / photodamage. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 462-6.
5. Gilchrest BA: Skin aging and photoaging: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:610-3
6. Kelly RI. The effects of aging on the cutaneous microvasculature. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:749-56.
7. Montagna W, Kirchner S, Carlisle K: Histology of sun damage human skin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:907-18.
8. Glogau RG. Physiologic and structural changes associated with aging skin. *Dermatol Clin* 1997; 15 (4):555-9.
9. Laurence N. Understanding premature skin aging. *N Engl J Med* 1997; 337(20)
10. Matarasso S, Hanke W. Cutaneous resurfacing. *Dermatol Clin* 1997;15(4):569-82
11. Gendler EC. Topical treatment of the aging face. *Dermatol clin* 1997; 15(4):561-7.
12. Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photodamaged skin: a double-blind vehicle-controlled study. *JAMA* 1988;259:527-532.
13. Verschoore M, Bouclier M, Czernielewski J, et al: Topical retinoids: their uses in dermatology. *Dermatol clin* 11: 107 - 115, 193
14. Weintin TP, Nigra PE, Pochi RC, et al: Topical tretinoin for the treatment of photodamaged skin. *Arch Dermatol* 1991; 127:659-65,
15. Sorg O, Didierjean L, Saurat JH. Metabolism of topical retinaldehyde. *Dermatology* 1999; 199(suppl 1):13-17
16. Didierjean L, Sorg O. Biological activities of topical retinaldehyde. *Dermatology* 1999; 199(suppl 1):19-24
17. Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafe JL. Inhibitory effects of retinoids on vascular endothelial growth factor production by cultured human skin keratinocytes. *Dermatology*. 1999; 199 (Suppl 1):25-7
18. Vienne MP, Ochando N, Borrel MT, Gall Y, Lauze C, Dupuy P. Retinaldehyde alleviates rosacea. *Dermatology*. 1999; 199(Suppl 1):53-6
19. Pechere M, Pechere JC, Siegenthaler G, Germanier L, Saurat J. H. Antibacterial activity of retinaldehyde against *Propionibacterium acnes*. *Dermatology*. 1999; 199(Suppl 1):29-31.
20. Fort-Lacoste L, Verscheure Y, Tisne-Versailles J, Navarro R. Comedolytic effect of to-

- pical retinaldehyde in the rhino mouse model. *Dermatology*. 1999; 199(Suppl 1):33-5.
21. Diridollou S, Vienne MP, Alibert M, Aquilina C, Briant A, Dahan S, Denis P, Launais B, Turlier V, Dupuy P. Efficacy of topical 0.05% retinaldehyde in skin aging by ultrasound and rheological techniques. *Dermatology*. 1999; 199(Suppl 1):37-41.
 22. Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Lagarde JM, Dupuy P. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec; 39(6):960-5
 23. Creidi P, Humbert P. Clinical use of topical retinaldehyde on photoaged skin. *Dermatology*. 1999; 199(Suppl 1):49-52.
 24. Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Le Charpentier Y, Segard C. Repair of UVA-induced elastic fiber and collagen damage by 0.05% retinaldehyde cream in an ex vivo human skin model. *Dermatology*. 1999; (Suppl 1):43-8.
 25. Sachsenberg-Studer EM. Tolerance of topical retinaldehyde in humans. *Dermatology*. 1999; (Suppl 1):61-3.
 26. Fluhr JW, Vienne MP, Lauze C, Dupuy P, Gehring W, Gloor M. Tolerance profile of retinol, retinaldehyde and retinoic acid under maximized and long-term clinical conditions. *Dermatology*. 1999; 199(Suppl 1):57-60.
 27. Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E, Piletta PA, Jaconi S, Chatellard-Gruaz D, Gumowski D, Masouye I, Salomon D, Siegenthaler G. Topical retinaldehyde on human skin: biologic effects and tolerance. *J Invest Dermatol*. 1994 Dec; 103(6):770-4.
 28. Rampen FHJ, Fleuren BAM, de Boo TM, Lemmens WAJG. Unreliability of self - reported burning tendency and tanning ability. *Arch Dermatol*. 1988; 124: 885 – 888
 29. McGregor JM. Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. Chapter 134. En: Fitzpatrick et al, eds, 8, pp 1555 – 1561
 30. Grove GL, Grove MJ, Leyden JJ, Lufrano L, Schwab B, Perry BH, et al. Skin replica analysis of photodamaged skin after therapy with tretinoin emollient cream. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:231-237
 31. Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA, et al. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol* 2007; 143(5): 606-612
 32. Sorg O, Antille C, Kaya G, Saurat JH. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol Ther* 2006; 19(5): 289-296
 33. Lee MS, Lee KH, Sin HS, Um SJ, Kim JW, Koh BK. A newly synthesized photostable retinol derivative (retinyl N-formyl aspartamate) for photodamaged skin: profilometric evaluation of 24-week study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2): 220-224
 34. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clinical interventions in Aging* 2006;1(4) 327-348.

