

---

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL  
RETINALDEHIDO VS EL ÁCIDO RETINOICO TÓPICO EN EL  
TRATAMIENTO DEL FOTOENVEJECIMIENTO MEDIANTE  
ANÁLISIS PROFILOMÉTRICO Y CLÍNICO-FOTOGRAFICO**

---

**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSTGRADO DERMATOLOGIA 2000 - 2003  
TRABAJO DE GRADO**

**Presentado por:**

**María Stella Mantilla Caballero** (Residente de Dermatología)

**Isabel Cristina Vásquez Yasser** (Residente de Dermatología)

**Angela Zuluaga de Cadena** (Profesor titular de dermatología, Directora de postgrado Dermatología)

Yolanda Torres de Cadena (Jefe de la división de Investigaciones, coordinadora del área de epidemiología)

**Ruben Darío Manrique** (Profesor titular de epidemiología área de investigaciones)

**Liliana Patricia Montoya Vélez** (Docente de la división de investigaciones)

---

# COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL RETINALDEHIDO VS EL ÁCIDO RETINOICO TÓPICO EN EL TRATAMIENTO DEL FOTOENVEJECIMIENTO MEDIANTE ANÁLISIS PROFILOMÉTRICO Y CLÍNICO-FOTOGRAFICO

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la piel ocurre de manera simultánea por dos procesos clínica y biológicamente independientes, el daño actínico o fotoenvejecimiento y el envejecimiento cronológico (1). Clásicamente el envejecimiento cronológico o intrínseco incluye aquellos cambios que ocurren debido a la degeneración lenta e irreversible de los tejidos, afectando tanto a la piel como a los órganos internos (2), es un proceso que ocurre en áreas expuestas y no expuestas de la piel, está genéticamente programado y se caracteriza por un adelgazamiento variable pero inexorable de la epidermis y dermis, pérdida de la elasticidad, disminución de la actividad metabólica y adelgazamiento de la unión dermoepidérmica.

El fotoenvejecimiento se refiere al envejecimiento prematuro de la piel causado por la exposición repetida a radiación ultravioleta (UV) del sol por muchos años (3). Está caracterizado primariamente por el desarrollo de arrugas y telangiectasias, resquebrajamiento, atrofia y pigmentación amarillenta de la piel. Las irregularidades de la pigmentación y el incremento de la fragilidad de los vasos sanguíneos que lleva a púrpura son también característicos (4). Su severidad depende de la extensión de la exposición solar y del tipo de piel del paciente, las personas con piel clara tienen mayor riesgo de fotoenvejecimiento severo (5).

Histológicamente el signo clásico de fotoenvejecimiento es la acumulación masiva de material elastótico, en la dermis media y superior, fenómeno conocido como elastosis solar, atribuido a cambios en la elastina. Además de la elastina, el material elastótico contiene una variedad de componentes de la matriz extracelular normalmente presentes en la piel, pero la organización supramolecular de estas estructuras y su función están alteradas. Estos cambios estructurales están usualmente acompañados por otros estigmas de daño solar incluyendo cambios clínicos en la microvasculatura dérmica que son evidenciados como telangiectasias.

Debido a la disminución del colágeno los vasos sanguíneos son pobremente sostenidos y sometidos a fácil ruptura resultando en púrpura solar.

Por otra parte se produce una 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.

<b>CASIFICACIÓN DEL FOTOENVEJECIMIENTO (8)</b>	
<b>TIPO I : SIN ARRUGAS</b>	<b>TIPO II : ARRUGAS EN MOVIMIENTO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotoenvejecimiento temprano</li> <li>• Cambios pigmentarios leves</li> <li>• No hay queratosis</li> <li>• Arrugas mínimas</li> <li>• Pacientes jóvenes entre 20 y 30 años</li> <li>• Maquillaje mínimo o sin maquillaje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotoenvejecimiento temprano a moderado</li> <li>• Léntigos seniles visibles tempranos</li> <li>• Queratosis palpables pero no visibles</li> <li>• Líneas paralelas a la sonrisa en los lados de la boca</li> <li>• Pacientes en su tercera década tardía y cuarta</li> <li>• Usan algo de base en el maquillaje</li> </ul>
<b>TIPO III : ARRUGAS EN REPOSO</b>	<b>TIPO IV : SOLO ARRUGAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotoenvejecimiento avanzado</li> <li>• Discromía obvia y telangiectasias</li> <li>• Queratosis visibles</li> <li>• Arrugas evidentes en reposo de la cara</li> <li>• Pacientes de + de 50 años</li> <li>• Uso de maquillaje pesado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotoenvejecimiento severo</li> <li>• Piel amarilla - grisácea</li> <li>• Lesiones precursoras malignas</li> <li>• Arrugas que predominan</li> <li>• Escasa o ninguna piel normal</li> <li>• Sexta o séptima década de la vida</li> <li>• No pueden usar maquillaje porque se resquebraja</li> </ul>

Los tratamientos para el fotoenvejecimiento caen en dos grandes categorías: tratamientos tópicos y rejuvenecimiento quirúrgico (9,10). Los tratamientos tópicos como ácido retinoico, alfa-hidroxiácidos, ácido ascórbico y retinaldehído tienen la ventaja de ser no invasivos, pero también tienen ciertas desventajas como 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, se necesita un mínimo de 24 semanas para que se manifiesten los signos visibles de mejoría. Kligman et al. (2) fueron los primeros en plantear 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 incluyendo las arrugas y la textura. Desafortunadamente en la práctica clínica algunos pacientes no se benefician de éste tratamiento tópico debido a la alta incidencia de efectos adversos como lo demostró el estudio de Weiss en el que 92% de los pacientes experimentaron algún grado de dermatitis, eritema, inflamación, xerosis, descamación así como 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 el uso a largo plazo de estos retinoides (13, 14).

El retinaldehído tiene actividad multipotencial de vitamina A en los distintos compartimentos de la epidermis. Modelos in vivo (15) han permitido demostrar que el retinaldehído es tomado por la piel y convertido predominantemente a ésteres de retinil (la forma de almacenamiento de la vitamina A). En conclusión: el retinaldehído tópico puede ser usado como un precursor endógeno de los retinoides ya que es convertido a la forma de almacenamiento 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, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

## **OBJETIVOS**

Los propósitos de éste estudio fueron 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.

Por otro lado se pretende comparar el análisis clínico – fotográfico versus el perfil profilométrico en la medición de la eficacia de ambos tratamientos tópicos y comparar la respuesta objetiva versus la subjetiva del retinaldehído y ácido retinoico en el tratamiento del fotoenvejecimiento.

## **HIPÓTESIS**

La hipótesis central de este estudio fue que un régimen diario durante 24 semanas con retinaldehído tópico en crema al 0.05% conduce a una mejoría, tanto objetiva como subjetiva en el fotoenvejecimiento.

## **PACIENTES Y METODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un ensayo clínico controlado 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 o de tratamiento y un grupo control o de comparación, 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 noviembre de 2001 y julio de 2002.

### **DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN**

Las pacientes elegidas fueron mujeres entre 35 y 60 años de edad, escogidas en los centros de atención de la consulta externa dermatológica de la escuela de Dermatología de la Universidad CES, en la ciudad de Medellín, Colombia.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de acuerdo a los criterios internacionales que rigen para este tipo de estudio.

### **MUESTRA DE ESTUDIO**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Las pacientes elegidas fueron mujeres entre 35 y 60 años de edad.
- Con fotoenvejecimiento caracterizado por: léntigos seniles visibles, líneas de expresión paralelas a la boca y a los ojos en reposo o con el movimiento, discromía obvia y telangiectasias. Es decir fotoenvejecimiento moderado: tipo II o fotoenvejecimiento avanzado: tipo III, según la clasificación de fotoenvejecimiento de Glogau de 1994. (8)
- Consentimiento informado aprobado y firmado por el paciente.
- No haber utilizado retinoides tópicos para el área de la cara por más de 4 semanas durante los seis meses previos al comienzo del estudio.
- No haber utilizado “peelings” químicos, exfoliantes o cualquier sustancia abrasiva en la cara, en los 45 días previos a comenzar el estudio.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Mujeres embarazadas o lactando
- Pacientes de sexo masculino
- Pacientes en tratamiento actual con PUVA o programados para iniciarlo
- Pacientes con sospecha de cáncer de piel evaluados mediante examen clínico
- Condiciones dermatológicas que puedan interferir con la evaluación profilométrica o clínica del fotoenvejecimiento y con alteración en la textura o del color de la piel, tales como: dermatosis inflamatorias, inmunológicas, infecciosas, proliferativas o neoplásicas 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 3 horas diarias, durante por lo menos 4 días de la semana, entre las 10 A.M. y las 2 P.M.
- Pacientes no confiables: 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)

## **CRITERIOS PARA SALIR DEL ESTUDIO**

- Retiro voluntario del paciente.
- Aparición de condiciones dermatológicas que pudieron interferir con la evaluación profilométrica o clínica del fotoenvejecimiento y que se caractericen por alteración de la textura o del color de la piel, tales como: dermatosis inflamatorias, inmunológicas, infecciosas, proliferativas o neoplásicas las cuales fueron evaluadas por los investigadores
- Embarazo
- Utilización de sustancias tópicas diferentes a las aprobadas en el estudio, tales como: emolientes, humectantes, despigmentantes, antibióticos, antiinflamatorios y antisolares diferentes al que se suministró en el estudio.
- Incumplimiento o uso inadecuado del tratamiento asignado.
- Incumplimiento de las citas de seguimiento y control del tratamiento.

- Intolerancia al tratamiento evidenciada por efectos secundarios severos, tales como: erosión de la piel asociado a inflamación, eritema y prurito que impidan que el paciente continúe con el tratamiento.
- Desarrollo de dermatitis de contacto alérgica al retinaldehído o al ácido retinoico.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Los estimativos del tamaño de la muestra requeridos para el ensayo clínico y con el cual se determinó el número de participantes en cada grupo se hizo según la proporción de curación más baja y la diferencia de proporción de curación entre los grupos, basados en el estudio realizado por Pierre Creidi y cols. en 1998 en el que se realizó una evaluación profilométrica del fotodaño después del tratamiento tópico con retinaldehído y ácido retinoico (22).

El análisis de estas proporciones se hizo según la tabla para prueba de una cola (Fuente: Gehan, E. Clinical Trials in Cancer Research. Environ Health Perspect 32:31,1979).

Teniendo en cuenta que Creidi utilizó una población por grupo de 45 pacientes en promedio, para una proporción de curación más baja esperada del 25%, en este estudio utilizamos una población de 63 pacientes por grupo para una proporción de curación más baja estimada del 20% según las tablas de Gehan.

### **ASIGNACIÓN DE LOS GRUPOS**

Los pacientes fueron asignados en dos grupos.

La aleatorización se hizo asignado al azar los tratamientos 1 (retinaldehído) o 2 (ácido retinoico) cuya marcación y empaque se hizo en forma aleatoria desde la oficina del proveedor de los mismos ubicada en una ciudad diferente (Bogotá) a aquella donde se realizó el estudio (Medellín).

**Grupo experimental o de tratamiento:** se aplicaron retinaldehído 0.05% en emulsión (Ystheal, laboratorios Avene, Boulogne, Francia)

**Grupo control o de comparación:** se aplicaron ácido retinoico 0.05% en crema

Todos los tubos tenían un contenido de 30 gramos de crema, en cajas blancas del mismo tamaño y configuración, marcadas con el número correspondiente a cada paciente, los investigadores no conocieron en que grupo fue asignada cada una de las pacientes.

## **METODOS**

Los pacientes se aplicaron 0.5 gramos de crema en la cara en la noche durante 24 semanas. La mañana siguiente se aplicaron un protector solar (Creme Ecran Extreme, laboratorios Avene, SPF 50)

No se permitió la aplicación de ningún otro medicamento tópico y ni otras terapias, como inyecciones de colágeno, productos de relleno facial, ni tratamientos con láser que pudieran afectar el seguimiento de la terapia.

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 3 entregas de medicamentos durante el estudio.

## **VALORACIÓN DE RESULTADOS**

Los investigadores que evaluaron los pacientes desconocían el grupo de tratamiento al que fueron asignados 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 replicas de silicona de la piel, tomada de sitios idénticos, en el área periorbitaria.



Antes de iniciar el procedimiento se limpia la región a evaluar con alcohol, para colocar posteriormente unos localizadores adhesivos en forma de anillo con un agujero central de un centímetro de diámetro. (Figura 1)

Para orientar apropiadamente la réplica con los adhesivos localizadores 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 esto 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. (Figura 2)

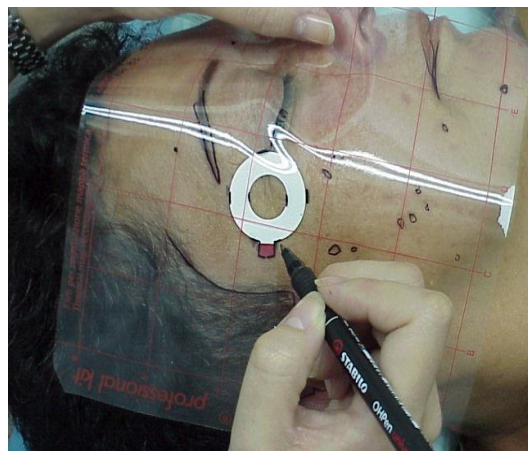
Sobre los adhesivos localizadores se aplica una mezcla preparada de siliconas frescas Silflo y Catalyst, la cual se endurece a los 5 minutos y la réplica se remueve arrancando los anillos de la piel. (Figuras 3, 4, 5)

Las réplicas se marcaron con el número de identificación del paciente y se enviaron al centro de evaluación en Francia, 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. (Figura 6)

**Figura 1.** Localizador adhesivo



**Figura 2.** Calibrador de medición



**Figura 3.** Presentación de la silicona



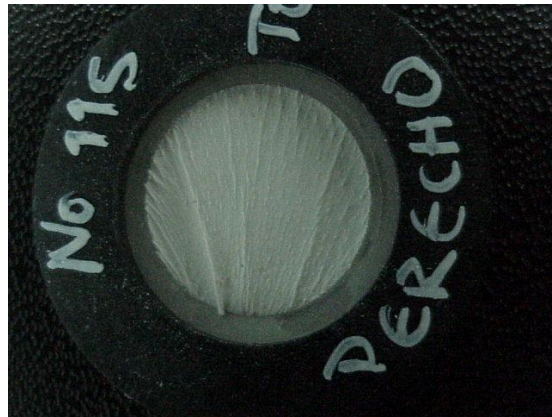
**Figura 4.** Mezcla de siliconas



**Figura 5.** Aplicación de la silicona



**Figura 6.** 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, relacionado 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, los cuales se describen a continuación:

## PARAMETROS DE AMPLITUD

**SPt ou SRt ou SWRt:** Pico – Surco máximo sobre toda la superficie

Distancia vertical máxima entre el pico más alto y el surco más profundo.

$$SPt = \max(Z \max i_{ij} - Z \min i_{ij})$$

**SPa ou SRa ou SWa:** La media de la suma de todos los valores de la rugosidad después de la corrección de la superficie.

$$SPa = \frac{1}{NM} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M |Z_{ij}(x, y)|$$

**SPtm ou SRtm ou SWtm:** Valor medio del pico – surco sobre toda la superficie

$$SPtm = \frac{1}{NM} \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^M R \max i_{ij}$$

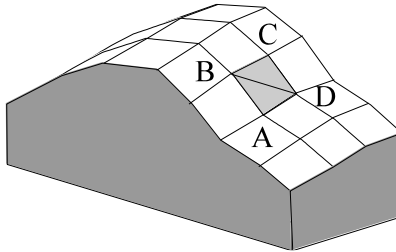
**SPsk ou SRsk ou SWsk: (Skewness):** El parámetro SPsk indica la asimetría de la superficie.

Un valor negativo de Sk indica la dominancia de poros y depresiones, mientras que un valor positivo indica una dominancia de las protuberancias o picos.

$$SPsk = \frac{1}{NM} \frac{1}{Spq^3} \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^M Z_{ij}^3(x, y)$$

**Sdev(%):**

La superficie desarrollada se define como el resultado del área de las superficies elementales locales y el área de la zona medida. El área elemental es el área pequeña del cuadrilátero ABCD de la siguiente figura:



El área total de las superficies elementales (ABCD) está dada por:

$$A = \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=1}^{M-1} A_{ij}$$

El reporte entre el total de las porciones de superficie del área de la zona analizada esta dada por:

$$Sdev = \frac{\sum_{J=1}^{N-1} \sum_{I=1}^{M-1} A_{ij} - (M-1)(N-1)\Delta x \Delta y}{(M-1)(N-1)\Delta x \Delta y} \cdot 100\%$$

Este parámetro indica la cantidad de relieve contenida dentro de una imagen por el resultado del área de la zona analizada.

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 solo 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 a 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. Ver siguiente párrafo)

**SEGUIMIENTO FOTOGRÁFICO**

En las semanas 0 y 24 también se tomaron fotografías del rostro las cuales fueron analizadas por 5 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 que se evaluaron.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Evaluación profilométrica**

Para cada uno de los parámetros estudiados se realizó un análisis de varianza aplicando el test de Student (T) para diferencia de medias, así:

- Comparación de los valores basales (Tiempo 0)
- Análisis intra-grupos (variación entre el tiempo 0 y el tiempo 1 para cada uno de los dos grupos)
- Análisis inter-grupos (comparación de los tiempos 1 y comparación de la variación entre los tiempos 0 y los tiempos 1)

Evaluación clínico-fotográfica:

Se aplicó el test de los signos de Wilcoxon (W) para evaluar la respuesta al tratamiento, con un nivel de significancia del 5%.

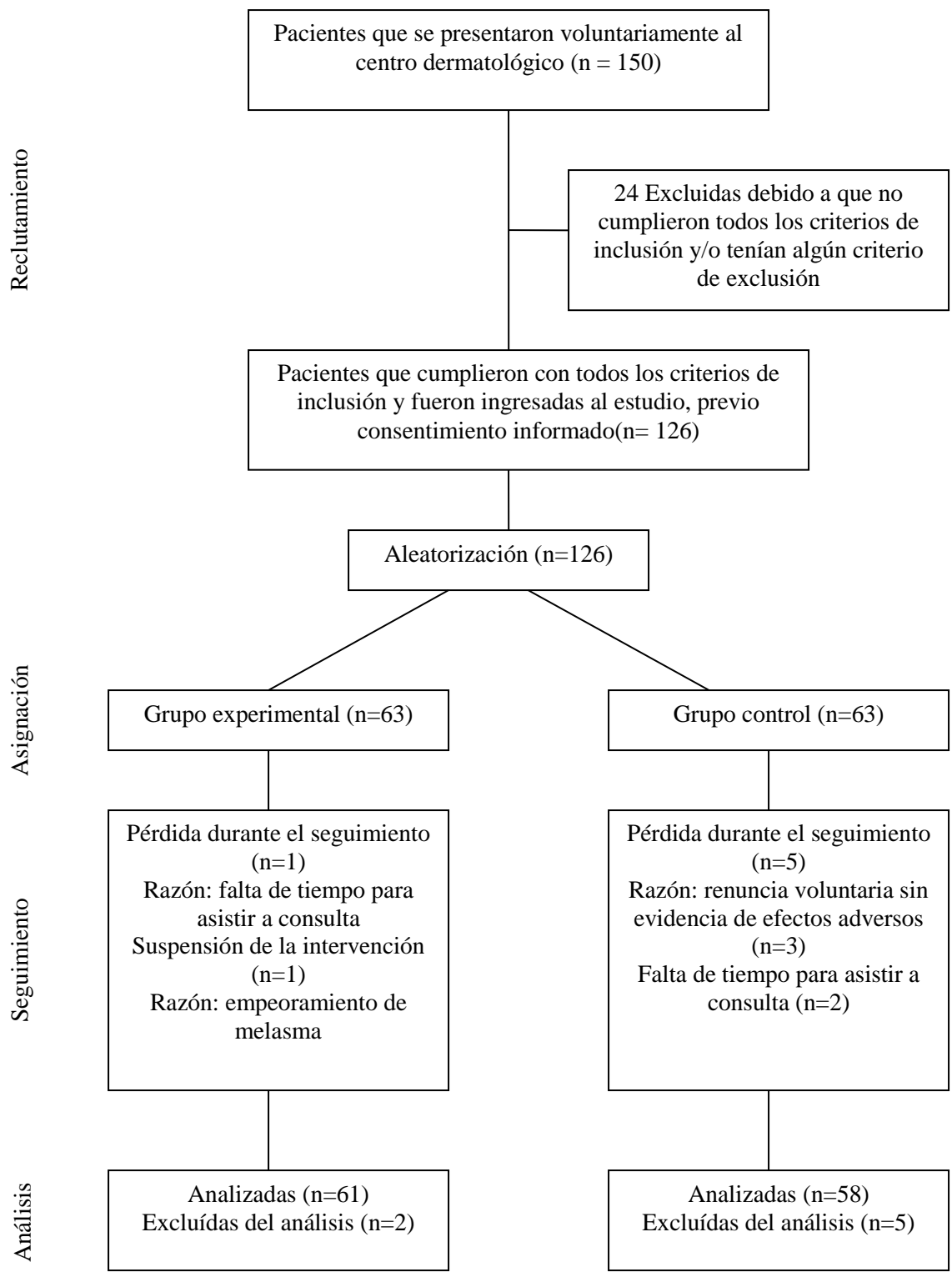
## **RESULTADOS**

### **DESCRIPCION DE LA POBLACION PARA EL ANALISIS CLINICO Y SUBJETIVO**

De las 150 pacientes potencialmente elegibles, 24 cumplieron con alguno de los criterios de exclusión y/o no llenaron todos los criterios de inclusión. (Figura 7). 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 7 mujeres abandonaron el estudio, 5 del grupo control tratado con ácido retinoico y 2 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 3 personas renunciaron voluntariamente sin evidencia clínica de efectos secundarios y 2 se retiraron por falta de tiempo para asistir a las visitas de seguimiento. Lo cual representa una adherencia al tratamiento de 94.4%.

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 la tabla 1.



**Figura 7.** Descripción de la población para el análisis clínico subjetivo

**TABLA 1. Características generales de los grupos de tratamiento y control**

	<b>TRATAMIENTO % (n)</b>	<b>CONTROL % (n)</b>
<b>EDAD</b>		
<b>PROMEDIO</b>	45.74	47.34
<b>SD</b>	6.81	7.52
<b>MINIMA</b>	35	35
<b>MÁXIMA</b>	59	60
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>		
<b>TELANGIECTASIAS</b>	68.9 (43)	77.6 (48)
<b>LENTIGOS</b>	82 (51)	87.9 (55)
<b>ARRUGAS CON MOVIMIENTO</b>	100 (63)	100 (63)
<b>DISCROMIA</b>	67.2 (42)	70.7 (44)
<b>ARRUGAS EN REPOSO</b>	100 (63)	100 (63)
<b>FOTOTIPO DE PIEL</b>		
<b>II</b>	19.7 (12)	12.1 (8)
<b>III</b>	27.9 (17)	37.9 (23)
<b>IV</b>	52.5 (33)	50 (31)
<b>CONSUMO DE CIGARRILLO</b>		
<b>HÁBITO DE FUMAR</b>	14.8 (9)	17.5 (11)
<b>INTENSIDAD DE EXPOSICIÓN SOLAR</b>		
<b>LEVE: 0-2 HORAS POR DÍA</b>	100 (63)	100 (63)

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.

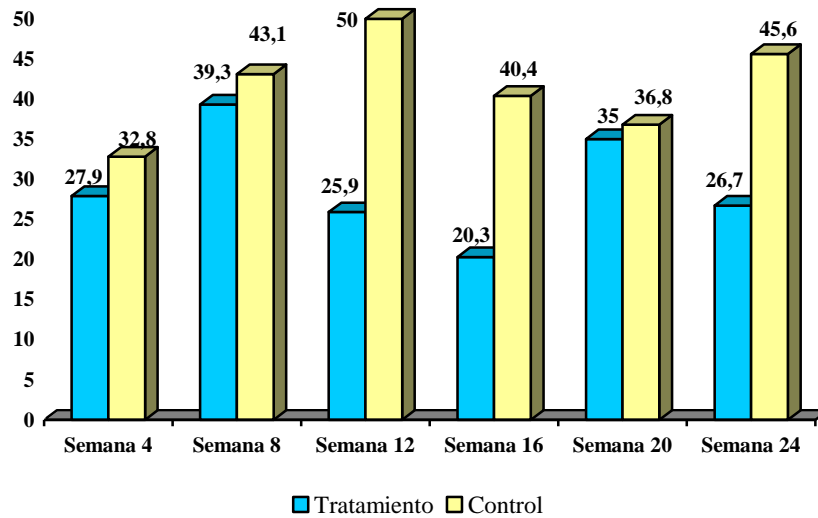
### **CRITERIO CLÍNICO DE MEJORA**

Con respecto al criterio clínico de mejoría en los parámetros de arrugas, coloración, telangiectasias, textura y firmeza durante las 24 semanas de seguimiento se encontró en las semanas 12, 16 y 24 una reducción significativa de la presencia de telangiectasias aisladas en el grupo de tratamiento (valores de  $p= 0.0075$ ,  $0.017$  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 significantes ( $p>0.05$ ) en el comportamiento de otras características relacionadas con arrugas, coloración y textura.

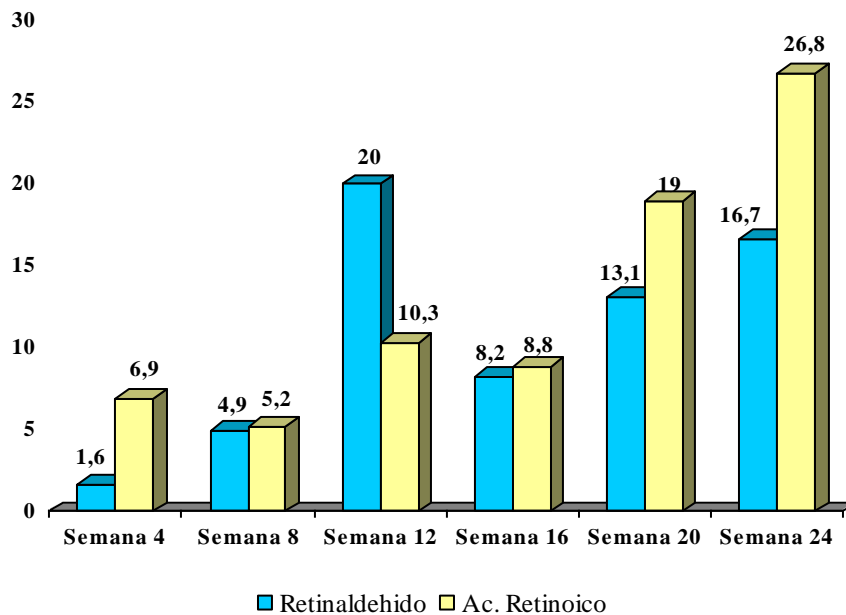
En la semana 24 también se encontró un aumento significativo de la proporción de pacientes sin telangiectasias en el grupo de tratamiento con respecto al control ( $p= 0.0081$ )



En las semanas 4, 8 y 20 no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ) entre los grupos de tratamiento y control con respecto al comportamiento de las arrugas, aclaramiento, telangiectasias, textura y firmeza de la piel. (Figuras 8 y 9)



**Figura 8.** Reducción estadísticamente significativa de las telangiectasias en las semanas 12, 16 y 24 en el grupo de tratamiento respecto al control según el criterio clínico.



**Figura 9.** Reducción de la profundidad de las arrugas según criterio clínico, a través de las 24 semanas de tratamiento observadas en ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativa.

## CRITERIO SUBJETIVO DE MEJORIA

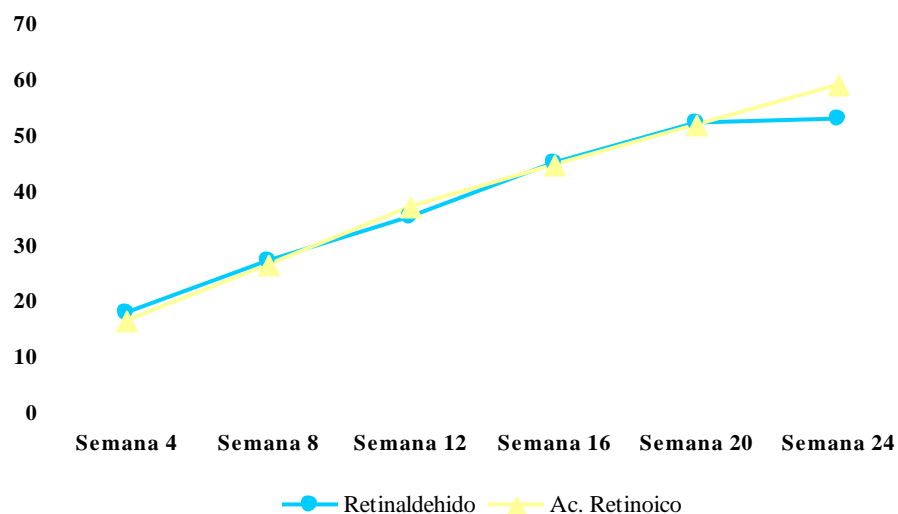
Con respecto al criterio subjetivo de mejoría en los parámetros de arrugas, coloración, telangiectasias, textura y firmeza durante las 24 semanas de seguimiento se encontró en la semana 12 una proporción significativamente mayor en el grupo control de pacientes consideraron tener una mejoría moderada 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 consideraron que tuvieron una mejoría leve de las arrugas ( $p=0.026$ ) mientras que en la semana 24 fue mayor la proporción de pacientes del grupo de tratamiento que consideraron una mejoría moderada de las arrugas con respecto al control ( $p=0.046$ ).

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 encontró diferencia estadísticamente significativa en los parámetros de arrugas, coloración, telangiectasias, textura y firmeza en los dos grupos ( $p>0.05$ ).

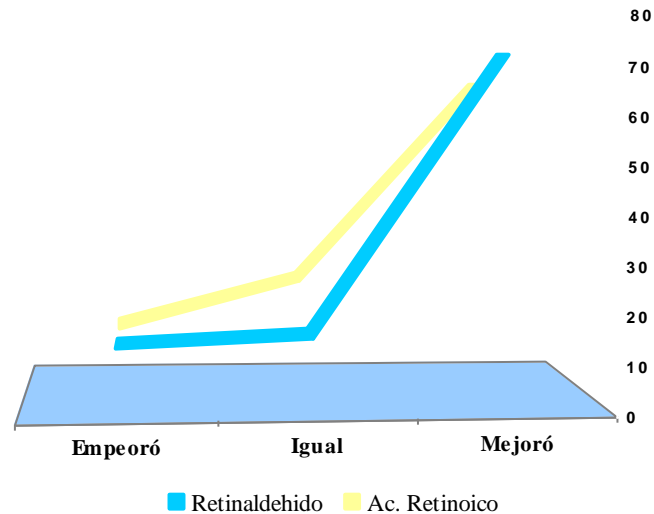
Respecto a la percepción subjetiva de mejoría de cada paciente según una escala visual análoga, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las 6 visitas realizadas ( $p>0.05$ ). (Figura 10)



**Figura 10.** Mejoría global según criterio subjetivo mediante escala visual análoga durante las 24 semanas de tratamiento sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

## EVALUACION FOTOGRAFICA

En la evaluación fotográfica realizada por consenso de 5 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  $\chi^2$  global de 1.16 entre los grupos y un valor de p: 0.56. (Figuras 11, 12 y 13)



**Figura 11.** Mejoría global durante las 24 semanas de seguimiento según evaluación fotográfica

**Figura 12.**



**Figura 13.**

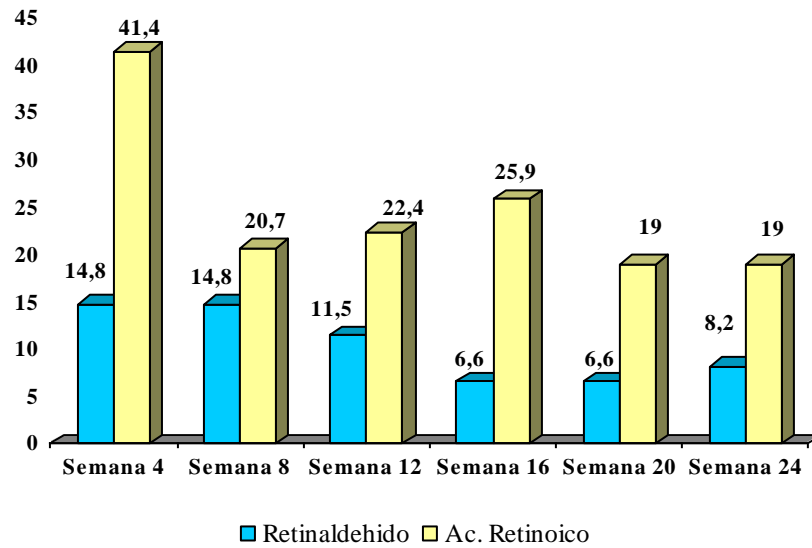


## EFFECTOS ADVERSOS SEGUN CRITERIO CLINICO Y SUBJETIVO

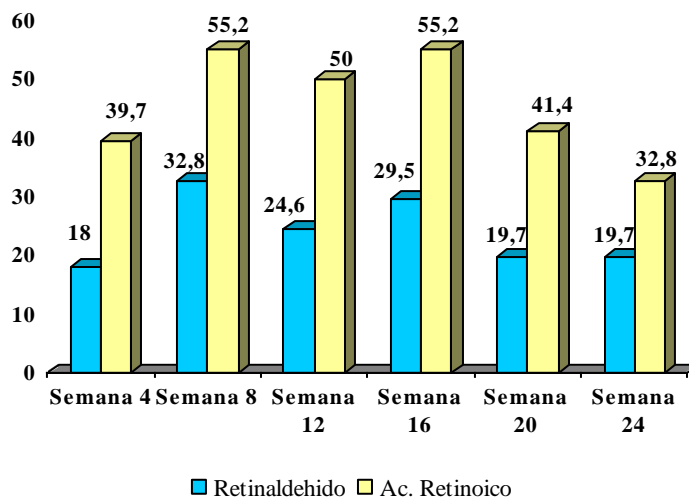
Respecto a la evaluación de los efectos adversos por parte de los investigadores y el criterio subjetivo de las pacientes, se encontró que durante todas las semanas de seguimiento las proporciones de eritema y descamación en

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. (Figuras 14 y 15)



**Figura 14.** Eritema durante las 24 semanas de tratamiento.



**Figura 15.** 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 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” en una paciente en la semana 4 y a 2 pacientes en las semanas 12, 16 y 20; además en la semana 16 se modificó la frecuencia de aplicación de la crema a 3 veces por semana a una paciente.

### **EVALUACION PROFILOMETRICA**

Para el análisis profilométrico, de las 126 pacientes incluidas inicialmente para el estudio, 7 fueron excluidas por las razones enumeradas previamente y 5 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 medidos 13 parámetros (**SPt**, **Spa**, SPq, **SPsk**, Spek, **Sdev**, SPp, SPv, **SPtm**, SPpm, SPvm, SPmx y Spmy) en dos tiempos (t0 y t1)

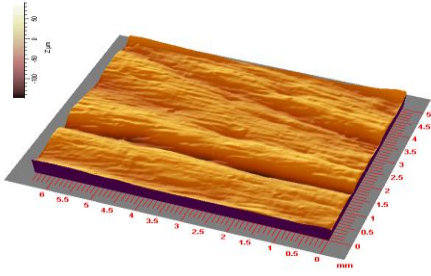
De los 13 parámetros estudiados, los cinco parámetros de amplitud fueron considerados como los más relevantes para el estudio.

Se observa en los dos grupos una disminución global y significativa de los parámetros de amplitud del relieve. Estas evaluaciones reflejan un aplanamiento del relieve comparable entre los 2 grupos. Tabla 2. (Figuras 16, 17, 18, 19.)

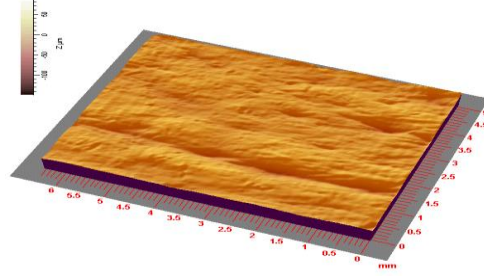
**TABLA 2.** Resumen de los resultados profilométricos.

PARAMETRO	TRATAMIENTO	CONTROL	INTERGRUPOS		COMENTARIOS
			T0	T1	
Spa Rugosidad media	-24.79% S (p<0.0001)	-20.98% S (p<0.0001)	NS	NS	Disminución S con aplanamiento del relieve
SPsk Asimetría	-12.35% S (p=0.0293)	-17.86% S (p=0.0132)	NS	NS	Disminución S de la « pata de gallina »
Sdev Desviación standard	-39.71% S (p<0.0001)	-37.04% S (p<0.0001)	NS	NS	Disminución S de la cantidad del relieve
SPTm Intervalo medio pico/surco	-20.48% S (p<0.0001)	-19.98% S (p<0.0001)	NS	NS	Disminución S del intervalo medio entre los surcos y los picos (aplanamiento)
SPt Intervalo máximo	-18.01% S (p<0.0001)	-19.83% S (p<0.0001)	NS	NS	Disminución S del intervalo máximo (distancia vertical entre el pico más alto y el surco más profundo)
Spek Finura del relieve	+0.60% NS	-3.68% NS	NS	NS	Poco cambio (NS)
SPq Intervalo de la distribución de las alturas	-24.89% S (p<0.0001)	-21.69% S (p<0.0001)	NS	NS	Disminución S con relieve más homogéneo
SPpm Media de la altura del pico máximo	-18.45% S (p<0.0001)	-16.75% S (p<0.0001)	NS	NS	Disminución S de la altura media de los picos
SPp Altura del pico máximo	-9.87% S (p=0.0463)	-16.12% S (p=0.0077)	NS	NS	Disminución S del pico más alto
SPvm Media del surco	-22.00% S (p<0.0001)	-22.20% S (p<0.0001)	NS	NS	Disminución S de la profundidad media de los surcos
SPv Surco máximo	-22.78% S (p<0.0001)	-22.01% S (p=0.0007)	NS	NS	Disminución S de la profundidad máxima de los surcos
SPmx Espacio en X	-0.92% NS	-2.28% NS	NS	NS	Poca evolución (NS)
SPmy Espacio en Y	-0.43% NS	+0.47% NS	NS	NS	Poca evolución (NS)

**Retinaldehido - Semana 0.**

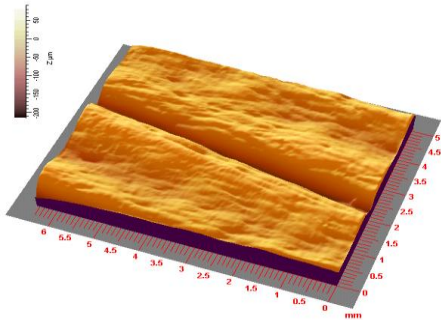


**Retinaldehido - Semana 24.**

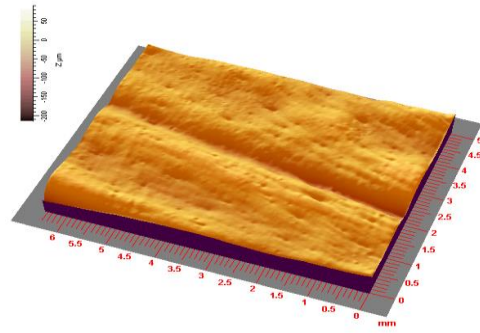


**Figura 16.** Comparación profilométrica a la semana 0 y 24 con Retinaldehido

**Ácido Retinoico – Semana 0.**

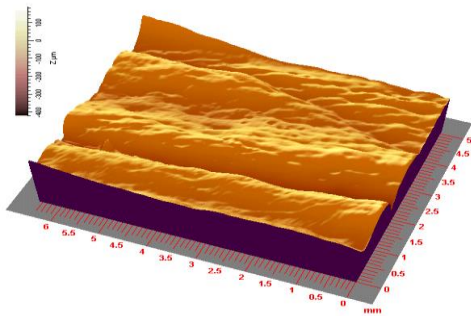


**Ácido Retinoico – Semana 24.**

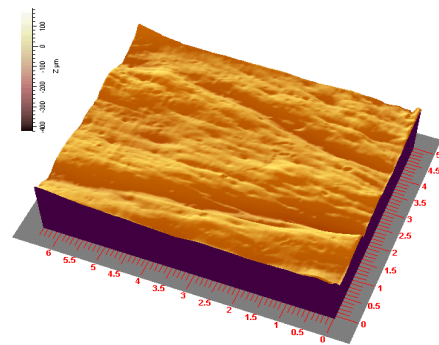


**Figura 17.** Comparación profilométrica a la semana 0 y 24 con Ácido Retinoico

**Retinaldehido - Semana 0.**

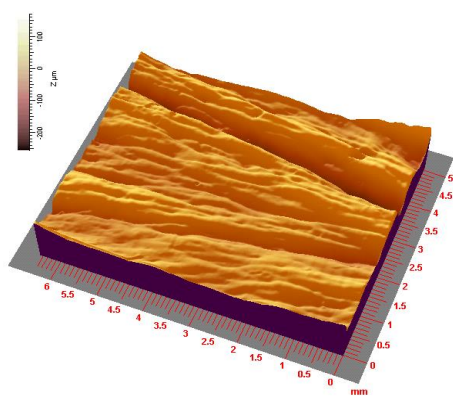


**Retinaldehido - Semana 24.**

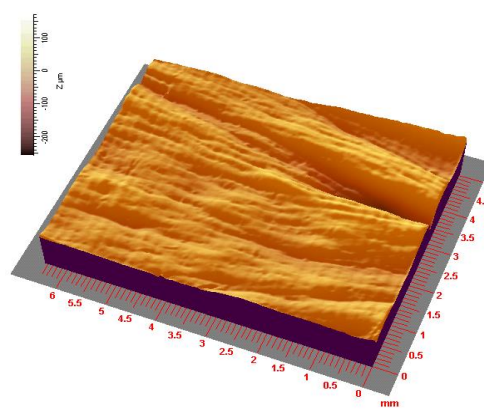


**Figura 18.** Comparación profilométrica a la semana 0 y 24 con Retinaldehido

**Ácido Retinoico – Semana 0.**



**Ácido Retinoico – Semana 24.**



étrica a la

## COMENTARIOS

Se han realizado en el pasado numerosos estudios clínicos subjetivos para evaluar la respuesta a la terapia tópica en el fotoenvejecimiento los cuales han demostrado la eficacia del ácido retinoico (2, 11, 12, 13, 14, 22, 26, 30) y del retinaldehído (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27); sin embargo las limitaciones en estos estudios subjetivos respecto a la confiabilidad y la poca reproducibilidad para evaluar los efectos benéficos (12, 14) y adversos han llevado al desarrollo de técnicas de medición objetivas como el análisis computarizado de imágenes con una muy buena correlación entre los resultados clínicos y profilométricos, además de la disminución general 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 y 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 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 ha demostrado una actividad biológica en la piel al parecer con menos efectos secundarios que el anterior (22, 23, 25 ).

Este estudio clínico controlado demostró que el uso regular del retinaldehído y del ácido retinoico mejoró 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 demostró además que las pacientes tratadas con ácido retinoico tuvieron 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 correspondiente a 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.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Gilchrest BA. Age-associated changes in the skin. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30:139-43
2. Sewon, Kang. Photoaging and topical tretinoin: Therapy, Pathogenesis, and Prevention. *Arch Dermatol.* 1997; 133:1280-4
3. Kligman AM. Early destructive effects of sunlight on human skin. *JAMA.* 1969; 210: 2377-80
4. Drake LA, et al: Guidelines of care for photoaging / photodamage. American Academy of Dermatology. *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, et al: 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 asociated with aging skin. *Dermatol Clin* 15 (4):555-9.
9. Laurence N. Understanding premature skin aging. *N Engl J Med* 1997; 337(20)
10. Matarasso S, Hanke W. Cutaneus resurfacing. *Dermatol Clin* 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. Weintein 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 JH. 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 topical 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. 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. Didierjean L, Masgrau E, Piletta PA, Jaconi S, Chatellard-Gruaz D, Gumowski D, Masouye I, 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. Capítulo 134. En: Fitzpatrick et al, eds, 8, pp 1555 – 1561
30. Grove GL, Grove MJ, Leyden JJ, Lufrano L, Schwab B, Perry BH, Thorne G. Skin replica analysis of photodamaged skin after therapy with tretinoin emollient cream. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:231-7