

INVESTIGACION CLINICO-TERAPEUTICA

EFFECTIVIDAD Y TOLERABILIDAD DE LA TRETINOINA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON "FOTO-ENVEJECIMIENTO" Estudio Multicéntrico Abierto

Falabella F., Rafael
Montoya, Luz Stella
Zuluaga, Angela

RESUMEN

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, con tretinoína al 0.05%, en 28 pacientes con signos claros de foto-envejecimiento, valorando la efectividad y tolerabilidad durante un período de 6 meses. Se presentó una mejoría moderada o marcada, en 19 de 28 pacientes, y en los restantes una leve recuperación, excepto en un enfermo que no manifestó cambios. La tolerabilidad fue catalogada de excelente a buena en 25 de 28 enfermos. No se observaron efectos secundarios de importancia.

Palabras Clave: Fotoenvejecimiento, tretinoína, efectividad, tolerancia.

INTRODUCCION

El fenómeno del envejecimiento cutáneo está determinado por dos claros factores en primer lugar el cronológico, que aparece simultáneamente en todos los tejidos, y en segundo lugar el "fotoenvejecimiento", que se asocia con la acción local de los rayos ultravioleta sobre la piel^{1,2}. La suma de estos factores ocasiona alteraciones mecánicas, bioquímicas, moleculares, histológicas y clínicas en la piel³.

El efecto de la exposición continua a la luz solar, a largo plazo, se manifiesta clínicamente con xerosis epidérmica, zonas de hiper o hipopigmentación focal o difusa, arrugas finas y, posteriormente gruesas, pérdida de la elasticidad y, finalmente,

cambios crónicos con hiperqueratosis que pueden resultar eventualmente en lesiones premalignas o cáncer cutáneo³.

Histológicamente, la característica más sobresaliente del fotoenvejecimiento es la elastosis dérmica^{4,5}, modificación que se detecta en la matriz extracelular con la tinción de hematoxilina eosina, en forma de fibras de elastina engrosadas, enmarañadas, con aspecto amorfo y granular que presuntamente ocurren por el efecto directo de la luz ultravioleta sobre los fibroblastos, y que se debería a una producción anormal de elastina o a la digestión enzimática de la matriz extracelular provocada por mediadores inflamatorios liberados por mastocitos o neutrófilo⁶. Los vasos sanguíneos se tornan tortuosos, dilatados, y se observa engrosamiento en las paredes de las vénulas post-capilares, provocado por el depósito de un material semejante a la membrana basal⁷. También ocurre una disminución del plexo vascular superficial⁸, lo cual influye en la termo-regulación; además se presenta disminución de los mastocitos perivascuales⁹, reducción de las células de Langerhans¹⁰ y de los linfocitos¹¹, que modulan la respuesta inflamatoria y la inmunidad mediada por células.

En la epidermis hay cambios marcados, pero variables, como atrofia o hiperpalsia, hiperpigmentación o zonas carentes de pigmento, diferentes grados de atipia en los queratinocitos o melanocitos y una disminución en la maduración de aquellos¹².

En años recientes, se ha observado que el ácido retinóico (tretinoína) tiene la capacidad de corregir la degeneración dérmica ocasionada por la edad cronológica y la exposición actínica solar y repara el daño provocado por los rayos ultravioleta, al regular la queratinización y proliferación mediante el estímulo de los elementos celulares de la piel, especialmente a los fibroblastos, pues induce la síntesis de nuevo colágeno¹³. La distribución de la melanina en los queratinocitos retorna parcialmente o se normaliza y mejoran las máculas características del fotoenvejecimiento¹⁴.

En el presente estudio clínico, de tipo abierto, se evalúa la respuesta en pacientes tratados con tretinoína.

Rafael Falabella F. MD Dermatólogo, Profesor
Sección de Dermatología, Universidad del Valle, Cali
Luz Stella Montoya MD, Dermatóloga
Bucaramanga,

Angela Zuluaga MD, Dermatóloga
Medellin

MONITORES: Doctores: José A. Daunas y Orlando Sarmiento C.
Departamento médico Janssen Farmacéutica S.A.
Santafé de Bogotá, Colombia.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, valorando la efectividad y tolerabilidad de la tretinoína en el fotoenvejecimiento cutáneo.

Los pacientes recibieron tretinoína al 0.05% (Retin-A)[®], en crema, la cual fue usada 1 vez al día en horas de la noche, luego de limpiar la piel con el jabón de uso habitual para el enfermo. La crema se aplicó uniformemente en el rostro, mediante un suave masaje, evitando las áreas cercanas a los párpados y a los orificios nasal y bucal. Se aceptó como variable normal la sensación leve de ardor acompañada por discreta descamación durante el tratamiento.

Se previno al paciente acerca de no utilizar concomitantemente queratolíticos, corticoesteroides, jabones medicados y abrasivos, cosméticos con efectos deshidratantes y productos con altas concentraciones de alcohol o astringentes.

La exposición a la luz solar fue contraindicada y, en los casos estrictamente necesarios, se debería utilizar un adecuado protector solar (ésteres de PABA con Benzofenona SPF-15) y protegerse del exceso de la luz solar.

Se evaluaron 28 pacientes con edades entre los 32 y 65 años, en buenas condiciones de salud, quienes presentaban en el cutis facial cambios compatibles con fotoenvejecimiento, como son: arrugas, cambios de tonalidad, estructura, color y elasticidad de la piel, telangiectasias y queratosis. En ningún caso se realizó el tratamiento en mujeres en edad reproductiva o con riesgo de embarazo.

Los criterios de evaluación incluyeron los siguientes signos clínicos: aspereza táctil; arrugas finas; arrugas gruesas; hiperpigmentación; lividez y laxitud, cuyos grados se establecieron en leve, moderado y severo, dependiendo del compromiso cutáneo.

El tipo de piel de cada paciente, al ingreso del estudio, fue clasificado de 1 a 4, de acuerdo con la sensibilidad de la piel a la luz solar:

1. Eritema solamente, nunca bronceamiento.
2. Eritema general con pigmentación leve.
3. Leve eritema, con pigmentación moderada.
4. Eritema esporádico, con pigmentación mayor que la promedio.

SEGUIMIENTO

Después de realizar un examen clínico inicial, se analizaron las variaciones que ocurrieron con el tratamiento después de los meses 1o. 2o. 4o. y 6o. se tomaron fotografías al inicio y al final del tratamiento.

RESULTADOS

Se incluyeron 26 mujeres y 2 hombres, con un rango de edad de los 32 a los 65 años, y un promedio de 51 años.

Sus profesiones, en orden de frecuencia, fueron: hogar 15, técnicas de laboratorio 2, profesores 2; los restantes tenían cada uno como profesión: comercio, tecnología, ganadería, secretaria, odontología, economía, medicina, biología y una persona declaró estar cesante.

Dentro de los pasatiempos preferidos por los sujetos: 5 se dedicaban a la jardinería, 3 al juego de tenis, 2 a la equitación; los demás indicaron: lectura, costura, natación y deportes al aire libre. No especificaron sus pasatiempos 14 pacientes. La piel de los sujetos, de acuerdo con la clasificación anteriormente mencionada, fue: tipo 3 en 8 casos, seguidos por los tipos 1 y 2 en 7 casos, finalmente de tipo 4 con 6 casos. Los 28 pacientes que fueron incluidos cumplieron el protocolo en forma adecuada, excepto 1, quien aplicaba dosis mínimas del medicamento.

Seis pacientes presentaron reacciones adversas con la droga: 2 por irritación leve y excoriación, y 4 por irritaciones menores de diferente intensidad. Ninguno interrumpió su empleo por ello. Seis sujetos experimentaron exposición a la luz solar durante la terapia, cinco durante los 6 meses y uno por 1 mes.

Los observadores señalaron al final del tratamiento los resultados que se muestran en el Cuadro 1. El Cuadro 2 ilustra la valoración indicada por los pacientes.

La tolerabilidad y aceptabilidad, según médico-paciente, se presenta en los Cuadros 3 y 4.



Fig. No. 1. A: Estado Pre-tratamiento.



Fig. No. 1. B: Control post-tratamiento.

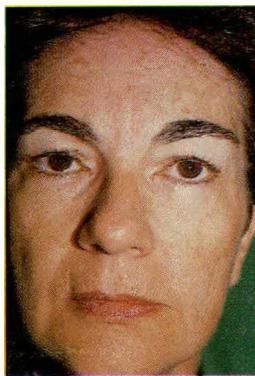


Fig. No. 2. A: Pre-tratamiento.

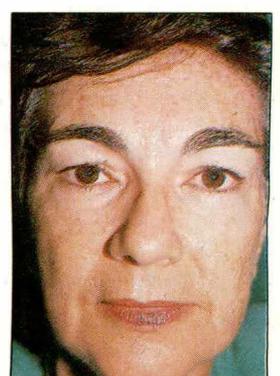


Fig. No. 2. B: Post-tratamiento.

COMENTARIOS

En el presente estudio la tretinoína al 0.05%, empleada como medicación del fotoenvejecimiento, tuvo una tolerabilidad y aceptabilidad calificada de buena a excelente, a juzgar por los cambios obtenidos y descritos por médico tratante y paciente.

Exceptuando uno de los sujetos, en todos los pacientes fue evidente una mejoría progresiva a medida que el tratamiento avanzaba. También, cuanto menor grado de lesión cutánea presentaba un individuo, su recuperación era más evidente y rápida, obteniéndose mejores resultados en las pieles más blancas, de acuerdo con la clasificación previamente descrita. El informe médico mostró mejoría, moderada o marcada, en 19 de 28 casos, y leve en 8 de ellos; uno de los sujetos no presentó cambio alguno. Según los datos suministrados por los pacientes, 22 de los 28 manifestaron una mejoría moderada o marcada y 6 de ellos leve mejoría. Las reacciones secundarias fueron las esperadas y nunca tuvieron una severidad especial; desaparecieron sin ningún tipo de secuela.

Una de las mayores dificultades para evaluar pacientes tratados con la tretinoína, es el componente subjetivo en la graduación de los cambios que ocurren según los parámetros que se han establecido para el daño actínico, especialmente cuando éstos son poco notorios. Para corregir esta deficiencia, en la actualidad se trabaja en el desarrollo de un método muy refinado, que evalúa las modificaciones en las arrugas de la piel, por medio de la obtención de réplicas de la superficie cutánea con silicona, que son posteriormente comparadas mediante un analizador de imagen computarizado¹⁵; se ha encontrado, de esta manera, después de 24 semanas, una diferencia estadísticamente significativa a favor, en un grupo de sujetos tratados con tretinoína, a diferentes concentraciones versus el grupo placebo¹⁶.

También se ha observado en 480 pacientes tratados por más de 2 años consecutivos, que la prolongación de la terapia aumenta notablemente los cambios de reversión del fotoenvejecimiento¹⁷.

Aunque el mecanismo de acción no es totalmente conocido, la tretinoína podría actuar uniéndose a su receptor en el núcleo, el cual, a su vez, se une al DNA y afecta la expresión de genes; la forma exacta mediante la cual este receptor modifica la transcripción del RNA mensajero todavía es motivo de investigación. Pero, a pesar del desconocimiento de tales mecanismos, se ha encontrado, que la aplicación de este fármaco modifica la diferenciación terminal del queratinocito, altera la producción de queratinas de alto peso molecular y aumenta las de bajo peso molecular; además, estimula la proliferación de los queratinocitos, de los gránulos de queratohialina y la producción de un material semejante a los glicosaminoglicanos en el espacio intercelular¹⁷.

CONCLUSIONES

El presente estudio confirma que la tretinoína al 0.05% , utilizada en el fotoenvejecimiento, es una alternativa segura y eficaz para mejorar y revertir parcialmente los daños cutáneos ocasionados por el natural envejecimiento de los tejidos y la radiación ultravioleta solar.

SUMMARY

A multicentric, open study, with 0.05% tretinoin in 28 patients with clear signs of photoageing, assessing the effectiveness and tolerability during a period of 6 months was carried out. A moderate or marked improvement was seen in 19 out of 28 patients, and in the remaining ones a slight amelioration was observed, excepting 1 patient that revealed no changes. Tolerability was excellent or good in 25 out of 28 subjects. No secondary effects were noted.

Keys Words: Photoaging, tretinoin.

**CUADRO I
VALORACION DE RESULTADOS POR EL OBSERVADOR**

| | |
|------------------|----|
| Sin Cambios | 1 |
| Leve Mejoria | 8 |
| Moderada Mejoria | 16 |
| Marcada Mejoria | 3 |

**CUADRO II
VALORACION DE RESULTADOS SEGUN LOS PACIENTES**

| | |
|------------------|----|
| Sin Cambios | 0 |
| Leve Mejoria | 6 |
| Moderada Mejoria | 12 |
| Marcada Mejoria | 10 |

**CUADRO III
TOLERABILIDAD**

| | |
|-----------|----|
| Excelente | 19 |
| Buena | 6 |
| Regular | 3 |
| Mala | 0 |

**CUADRO IV
ACEPTABILIDAD**

| | |
|-----------|----|
| Excelente | 26 |
| Buena | 1 |
| Regular | 0 |
| Mala | 1 |

BIBLIOGRAFIA

1. Kligman AM, Graham JA. The psychology of appearance in the elderly. In: Gilchrist BA (ed). The aging skin. Vol. 4 No. 3, Dermatologic Clinics. Philadelphia, WB Saunders Co., 1986, pp. 425-462.
2. Kligman AM. Early destructive effect of sunlight on human skin. JAMA 1969, 210:2377-2380.
3. Committee on Chemical Toxicity and Aging. Aging in Today's Environment. Washington, D.C. National Academy Press, 1987.
4. Mitchell RG. Chronic solar dermatosis: A light and electron microscopic study of the dermis. J Invest Dermatol 1967; 43: 203-220.
5. Kligman AM. Solar Elastosis in Relation to Pigmentation. In: Bathk, MA et al (eds); Sunlight and Man. Tokyo: Univ of Tokyo Press, 1974; 157-163.
6. Lavker RM, Kligman AM. Chronic heliodermatitis: A morphologic evaluation of chronic actinic dermal damage, with emphasis on the role of mast cells. J Invest Dermatol 1988, 90: 325-330.
7. Braverman IM, Fonferko E. Studies in cutaneous aging. II: The microvasculature. J

Invest Dermatol 1982; 78: 444-448.

8. Lavker RM. Structural alteration in exposed and unexposed aged skin. J Invest Dermatol. 1979; 73: 59-66.
9. Gilchrist BA, Soter NA, Hawk JLM et al. Chronologic aging alters the response to UV-induced inflammation in human skin. J Invest Dermatol. 1982; 79: 11-15.
10. Scheibner A, McCarthy W, Milton GW, et al. Langerhans cells and melanocyte distribution in "normal" human epidermis. Preliminary Report. Australas J Dermatol. 1983; 24: 9-16.
11. Makinodan T, Kay NMB. Age influences on the immune system. Adv Immunol 1980; 29: 287-330.
12. Martin GM, Sprague CA, Etein CJ. Replicative life span of cultivated human cells: Effect of donors age issue and phenotype. Lab Invest 1970; 23: 86-92.

13. Weiss JS, Ellis CN, Headington JT et al. Topical tretinoin improves photoaged skin: A double-blind vehicle-controlled study. JAMA 1988; 259: 527-532.
14. Meyskens FL, Edwards L, Levine NS. Role of topical tretinoin in melanoma and dysplastic nevi. J Am Acad Dermatol. 1986; 15: 822-825.
15. Leyden JJ, Grove GL, Grove MJ et al. Treatment of photodamaged facial skin with topical tretinoin. J Am Acad Dermatol. 1989; 21: 638-644.
16. Grove GL, Grove MJ, Leyden JJ et al. Skin replica analysis of photodamaged skin after therapy with tretinoin emollient cream. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 231-237.
17. Goldfarb MD, Ellis CN, Weiss JS et al. Topical tretinoin therapy: Its use in photoaged skin. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 645-650.