



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Eficacia de los Retinoides y Coenzima Q10 aplicado al antienvjecimiento

Trabajo fin de grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autor: Nuria Olcina Forner

Modalidad: Revisión sistemática.

Tutor/es: Amelia Ramón López y Ricardo Nalda Molina.

RESUMEN

El envejecimiento de la piel puede ser debido al sol (fotoenvejecimiento) o no (envejecimiento cronológico). Ambos procesos son clínicamente distintos, pero comparten características bioquímicas y celulares similares. La exposición crónica al sol causa el fotoenvejecimiento y puede ser visto como un daño ambiental superpuesto al envejecimiento cronológico. Ambas formas de envejecimiento cursan mediante procesos oxidativos que conllevan a la aparición de arrugas, hiperpigmentación, melasmas, pérdida de laxitud y luminosidad entre otras muchas características.

Con el paso de los años, la tendencia a cuidar el aspecto físico es mayor y con ello, aumentan los tratamientos antiedad (inyección de toxina botulínica, luz pulsada intensa o microdermoabrasión entre muchos otros) y los estudios de activos que ayuden a retrasar este proceso (retinoides, ácido hialurónico, coenzima Q10 o vitamina C).

Este trabajo se centra en evaluar la efectividad de los retinoides junto con algunos de sus derivados y de la coenzima Q10 (ubiquinona) para retrasar el envejecimiento y corregir los signos típicos asociados a este proceso irreversible.

ÍNDICE

Introducción.....	4
Materiales y Métodos.....	12
Resultados.....	15
Discusión.....	21
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	38
Anexo I.....	40



INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano pudiendo tener una longitud máxima de 2m² y sus características tales como el coloración, espesor y textura son distintas en función de la zona del cuerpo. La piel se constituye por 3 capas principales: la epidermis o capa externa, ésta pierde su capacidad de regeneración a medida que la edad aumenta, la dermis o capa intermedia es la porción más extensa y está formada por una matriz extracelular (MEC) de colágeno, la cual confiere cierta resistencia mecánica, resiliencia y elasticidad, y la hipodermis o capa más profunda.



Figura 1: Estructura capas de la piel. (29)

El envejecimiento se define como un proceso continuo, intrínseco, irreversible y universal, que padece todo ser vivo como resultado de la interacción entre la genética del individuo y factores ambientales. En la actualidad, el envejecimiento tiene un gran impacto social y ese es el motivo principal del aumento de investigaciones en el campo de la dermatocósmica. (1) El proceso de envejecimiento de la piel está afectado por factores intrínsecos y extrínsecos causando una serie de cambios en la estructura, apariencia y función de ésta. Además de ser un proceso fisiológico, también puede suponer un problema para la salud provocando una mayor fragilidad, retraso en la cicatrización de las heridas y mayor incidencia de cánceres e infecciones de piel. Los factores intrínsecos o cronológicos se aprecian en las zonas no afectadas por el sol, mostrando

una influencia de factores genéticos, mientras que los factores extrínsecos se deben principalmente a la exposición ultravioleta del sol, siendo más evidente en zonas como la cara y los brazos. Habitualmente los signos de envejecimiento se aprecian mejor en la piel envejecida a causa de la radiación solar que en la que no ha estado tan expuesta a ésta. (2) En la siguiente figura se recoge un resumen de los principales factores que afectan al envejecimiento cutáneo.

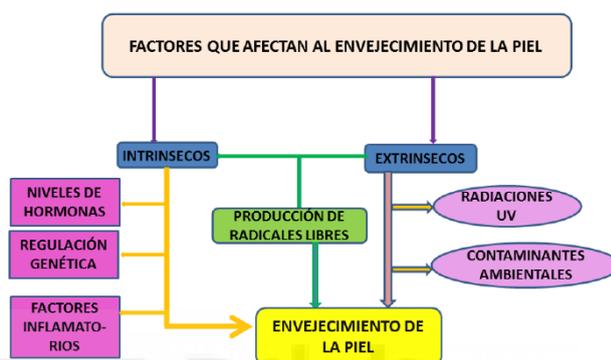


Figura 2: Principales factores que afectan al envejecimiento. (1)

La piel desempeña numerosas funciones, y todas estas se verán afectadas a causa del envejecimiento. Las principales funciones a destacar son: la función barrera tanto física como química impidiendo la entrada de patógenos exógenos, mantiene el balance hidroelectrolítico impidiendo por tanto la pérdida de agua y la termorregulación. Un adecuado porcentaje de contenido hídrico es fundamental para mantener una correcta hidratación de la piel y con ello retrasar el envejecimiento. Un signo significativo del fotoenvejecimiento es la acumulación de elastina amorfa en la dermis superior originando un déficit de resiliencia.

La red de elastina también se ve afectada en el envejecimiento cronológico, aunque en menor medida que en el fotoenvejecimiento.

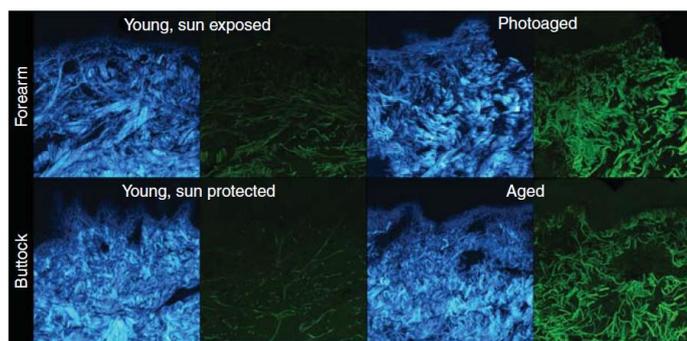


Figura 3: Alteraciones morfológicas de las fibras de colágeno y elastina entre una piel joven y una envejecida. (3)

En la anterior imagen se observa las alteraciones morfológicas de las fibras de colágeno y elastina en piel humana. La figura de arriba a la izquierda corresponde con piel de antebrazo expuesto al sol de una persona de 25 años y la de arriba a la derecha corresponde a una persona de 54 años. La imagen de abajo a la izquierda corresponde a piel de nalgas protegidas del sol de una persona de 25 años y la imagen de la derecha corresponde a una persona de 54 años. En las imágenes correspondientes a la piel joven se observan abundantes fibras de colágeno mientras que en la piel envejecida hay una notable reducción y mayor fragmentación de este componente.

En la siguiente imagen se aprecia la diferencia entre la composición de la matriz extracelular (MEC) en una piel joven y otra envejecida.

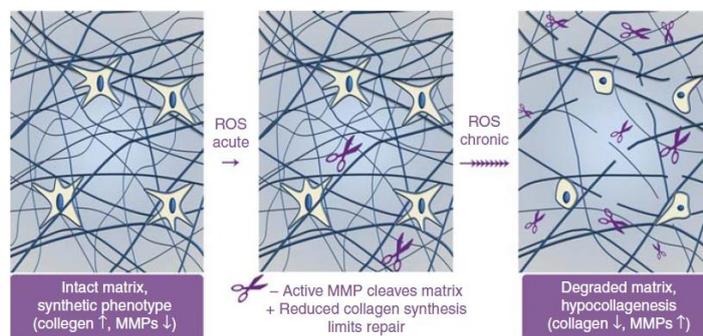


Figura 4: Estructura de la matriz de una piel joven y una envejecida. (3)

En la imagen izquierda, se observa una alta producción de colágeno y baja la producción de metaloproteinasas de la matriz en la piel joven, donde el colágeno está intacto y proporciona lugares de unión y resistencia mecánica para los fibroblastos, éstos pueden alargarse con cierta tensión mecánica. En la imagen central se muestra una acumulación de colágeno fragmentado en la MEC provocando a una disminución de la síntesis de colágeno en la piel envejecida, tanto por factores intrínsecos como extrínsecos. En la imagen derecha se muestra como la exposición al estrés oxidativo o a la radiación UV origina las especies reactivas de oxígeno (ROS) que activan las vías de señalización induciendo una reducción del colágeno y aumento de las metaloproteinasas de la matriz quienes fragmentan la MEC de colágeno. En este nuevo estadio se crea un fenotipo que promueve la fragilidad de la piel, así como las enfermedades relacionadas con la edad.

Existen varios mecanismos que explican el proceso del envejecimiento, aunque el más conocido de ellos es la degradación de la MEC a causa de la senescencia celular por estrés oxidativo. La fragmentación paulatina de la MEC de colágeno origina una reducción de la resistencia mecánica, favorece la formación de arrugas y la formación y/o progresión cancerígena. (3) La siguiente imagen muestra los posibles mecanismos del envejecimiento cutáneo.

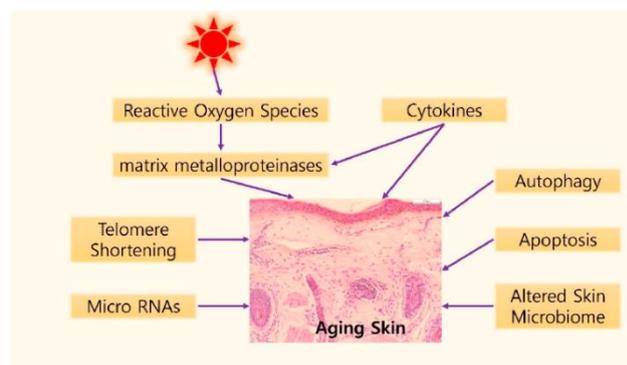


Figura 5: Posibles mecanismos del envejecimiento cutáneo. (2)

La exposición solar puede provocar acortamiento de los telómeros produciendo los ROS. Esta reducción de los telómeros puede dar lugar a senescencia celular. La acumulación de ROS origina daños en el ADN activando 2 vías importantes de señalización reguladora; la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y el factor nuclear kappa B (NF-κB) que inducen la activación de metaloproteinasas en la matriz. La presencia de citoquinas, factor de necrosis tumoral alfa, ciertas interleucinas, autofagia y la apoptosis pueden estar asociadas en este proceso y se han reportado casos de microbioma alterado de la piel y micro ARN específicos en el campo de la epigenética.

(2)

Es de gran importancia el papel que tienen los radicales libres en este proceso causando una mayor rigidez de las membranas celulares y tejido conectivo. Para compensar la acumulación de especies reactivas tóxicas para el organismo, el cuerpo humano ha creado procesos de detoxificación, mecanismos reparadores del ADN y cuenta con sus propios antioxidantes naturales. Un pequeño porcentaje del oxígeno que se inhala se convierte en radicales tóxicos, a pesar de ser un pequeño porcentaje con el paso del tiempo se convierte en una gran cantidad de oxígeno introducido en el organismo que se ha transformado en radicales libres tóxicos, especialmente destaca el radical hidroxilo (.OH). Los radicales son altamente reactivos y por ello atacan a las células del organismo. Otra teoría del envejecimiento es la teoría genética, en la cual se propone la existencia de ciertos genes con efectos beneficiosos durante la juventud pero perjudiciales en el envejecimiento. Se ha descubierto con recientes investigaciones que los genes son los responsables de muchas funciones en la piel, tales como la elasticidad, humedad, textura y capacidad antioxidante.

El proceso del envejecimiento se puede tratar tanto desde un punto preventivo como desde un punto reparador.

Los principales objetivos son, conseguir un buen estado de hidratación y protección de los radicales libres, así como de la exposición UV. Aunque existen numerosos componentes que ayudan a conseguir estos objetivos, este trabajo se centra únicamente en los retinoides y la coenzima Q10.(1)

La coenzima q10, es uno de los componentes más conocidos en el campo de la dermocosmética por su aplicación en el envejecimiento. En el organismo se puede encontrar en forma de ubiquinol (forma reducida), semiquinona (forma intermedia) o ubiquinona (forma oxidada). La función antioxidante principalmente la cumple el ubiquinol, protegiendo de la peroxidación lipídica. En condiciones habituales se encuentra en grandes cantidades en las mitocondrias, pero con el paso de la edad estas cantidades disminuyen. Destaca su papel bioenergético, esencial para la síntesis de energía y la función antioxidante para proteger a las células de daño causado por los radicales libres. La coenzima q10 se puede utilizar como suplemento proporcionando soporte a la piel, como antienvjecimiento y antioxidante evitando la formación de arrugas y participa en la recuperación y prevención de lesiones cutáneas a causa de los rayos UV. (4)

Los retinoides son sustancias derivadas de la vitamina A. El ácido retinoico o tretinoína es la forma activa ácida de la vitamina A siendo un componente primordial en el antienvjecimiento, actuando sobre las marcas y manchas de la piel. La principal desventaja que presenta esta forma ácida es su efecto irritante provocando eritemas o escozor. El ácido retinoico se une a sus receptores induciendo la activación del gen de procolágeno I y III, lo cual desencadena un mayor depósito de fibras de colágeno en la dermis. El retinol también se obtiene de la vitamina A y tiene un gran uso en el campo de la cosmética. Este componente favorece la estimulación de factores de transcripción, además del crecimiento de queratinocitos. Entre las principales funciones que lleva a cabo destacan, aumento de la síntesis de colágeno y con ello favorecen el efecto antienvjecimiento, mejora la función barrera de la epidermis y disminuye la cantidad de agua perdida en la piel.

Su utilización es necesaria al haber una disminución de las metaloproteinasas. (5) (6)

España es un país que cada vez cuenta con más personas mayores de 65 años. Según datos obtenidos por el Instituto Nacional de Estadística (INE), la esperanza de vida de las personas cada vez es mayor, donde a día 1 de enero de 2021 las personas con 65 años o más en nuestro país suponen un 19,77% del total de la población (7) y según la tendencia que estima el INE, en 2068 podría alcanzar los 29,4% respecto al total, mientras que la tasa neta de natalidad en 2020 es del 7,19% y se observa cómo tiene una tendencia decreciente con el paso del tiempo. (8)

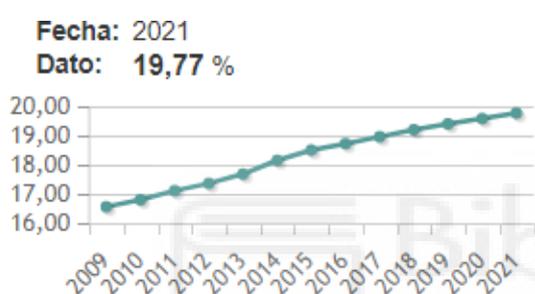


Figura 6: Porcentaje de población con 65 años o más en 2021. (7)

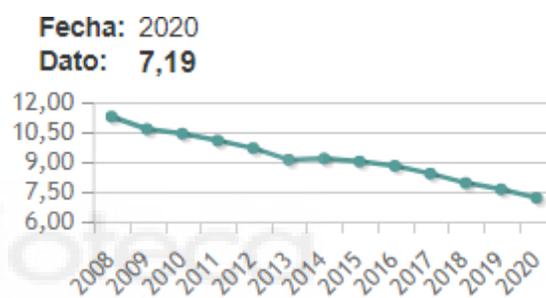


Figura 7: Tasa neta natalidad en 2020. (8)

La industria cosmética cada vez cobra más importancia y tiene mayor peso en la sociedad debido a que la estética es un factor muy importante en mayoría de las personas. En las siguientes figuras se muestra la evolución de los datos de facturación obtenidos de la empresa cosmética L'Oréal entre el año 2011 a 2020 en %. También se muestran los datos de facturación en billones de las principales empresas cosméticas del mundo. (9)

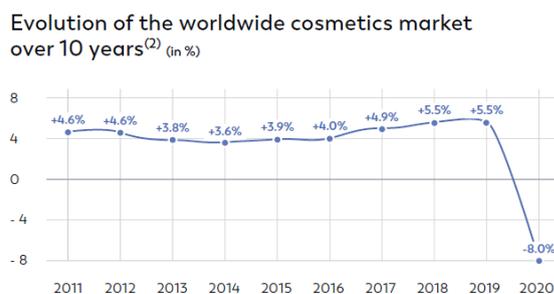


Figura 8: Evolución de los datos de facturación del mercado cosmético entre 2011 a 2020. (9)

Main worldwide players in sales⁽¹⁾ (in billions of USD)

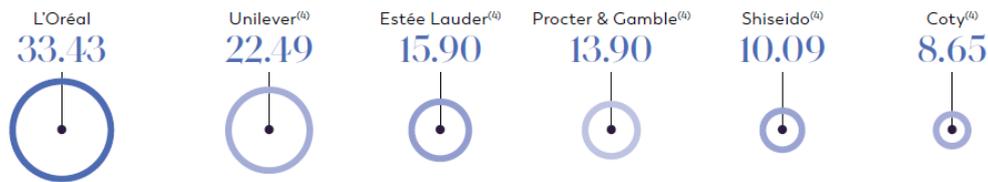


Figura 9: Datos facturación de las principales empresas cosméticas. (9)

Por otro lado, los productos cosméticos tienen una legislación muy estricta que se regula mediante el Real Decreto 85/2018. Este RD regula los requisitos y condiciones que deben reunir las empresas que realicen actividades de fabricación e importación de productos cosméticos y el Sistema Español de Cosmetovigilancia, recogerá y evaluará la información sobre efectos graves no deseados ocasionados por productos cosméticos. (10)

Como consecuencia del aumento de estos productos en el mercado también pueden aumentar las falsificaciones de productos antiedad. En el mundo de la dermocosmética se pueden encontrar productos de toda clase de precios desde muy baratos a extremadamente caros donde influyen la marca, el *marketing*, número de activos y su concentración y si son recomendados por profesionales de la salud, pero ahorrar demasiado en este mercado puede suponer prescindir de estándares regulatorios y toxicológicos.

En las oficinas de farmacia también se pueden comercializar estos productos y además muchas de estas farmacias únicamente trabajan mediante canales farmacéuticos con laboratorios dermocosméticos, es decir, solo proporcionan sus productos a farmacia o parafarmacia como son Neostrata, Laboratorio Cantabria, MartiDerm y BABE Laboratorios, donde en estos establecimientos se aseguran los controles pertinentes regularizados por el RD 85/2018.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la eficacia de los retinoides y coenzima Q10 aplicado al antienvjecimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se lleva a cabo una revisión sistemática, en la cual la búsqueda de artículos se ha realizado en la base de datos Medline a través del buscador Pubmed, Cochrane Library y Scopus.

Así mismo para obtener los términos MeSH (*Medical Subject Heading*) que se incluirán en la ecuación de búsqueda, primeramente, se consultaron los términos DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud). Los términos DeCS que se utilizaron son “Fotoenvejecimiento de la piel”, “Coenzima Q”, “Retinol”, “Usos terapéuticos” y “Eficacia/Efectividad Clínica”, de modo que los términos MeSH correspondientes son “Skin Aging”, “Ubiquinone”, “Vitamin A”, “Therapeutic uses” y “Treatment outcome”. La ecuación obtenida en la base de datos Medline vía Pubmed quedaría de la siguiente forma:

“Skin Aging”[MeSH Terms] OR “Skin Aging”[Title/Abstract] AND (“Ubiquinone”[MeSH Terms] OR “Ubiquinone”[Title/Abstract] OR “Vitamin A”[MeSH Terms] OR “Vitamin A”[Title/Abstract] OR “Retinol”[Title/Abstract] AND (“Therapeutic Uses”[MeSH Terms] OR “Therapeutic Uses”[Title/Abstract] OR “Treatment Outcome”[MeSH Terms] OR “TreatmentOutcome”[Title/Abstract])

Tras esta ecuación hay que aplicar los criterios de inclusión/exclusión. Los criterios de inclusión que aplico para escoger un artículo son:

- Que sea un artículo original donde se lleve a cabo una revisión por pares.
- Artículos en castellano, inglés y francés puesto que son los idiomas que manejo y si incluyo otra lengua podría haber un error de traducción.
- Artículos que cumplan con el objetivo del trabajo, llevando a cabo la revisión sistemática en personas adultas.

- Artículos que no lleven más de 10 años publicados puesto que es un campo donde la información se actualiza muy rápido y, por tanto, tiene una rápida obsolescencia.

Con los artículos que me quedan tras aplicar los criterios de inclusión, entonces se aplican los criterios de exclusión, entre ellos:

- Revisiones Sistemáticas.
- No encontrar el texto completo.
- Estudios en animales o in vitro.
- Estudios donde se incluyen fármacos o activos distintos a los que mencione en mi objetivo (por ejemplo: vitamina C, ácido hialurónico...)

Tras estos criterios, la **ecuación final** de la búsqueda realizada con los filtros aplicados quedaría:

((“Skin Aging”[MeSH Terms] OR “Skin Aging”[Title/Abstract]) AND (“Ubiquinone”[MeSH Terms] OR “Ubiquinone”[Title/Abstract] OR “Vitamin A”[MeSH Terms] OR “Vitamin A”[Title/Abstract] OR “Retinol”[Title/Abstract]) AND (“Therapeutic Uses”[MeSH Terms] OR “Therapeutic Uses”[Title/Abstract] OR “Treatment Outcome”[MeSH Terms] OR “Treatment Outcome”[Title/Abstract])) AND ((y_10[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR french[Filter] OR spanish[Filter]) AND (alladult[Filter]))

Para realizar la búsqueda en Cochrane Library y Scopus, se adaptó la ecuación de búsqueda para recuperar el mayor número de artículos.

La ecuación de búsqueda de Scopus sería la siguiente:

(TITLE-ABS-KEY ("skin aging") AND TITLE-ABS-KEY ("vitamin a" OR "ubiquinone") AND TITLE-ABS-KEY ("treatment outcome"))

La ecuación de búsqueda adaptada de Cochrane Library sería:

[Skin Aging] explode all trees AND [Vitamin A] explode all trees OR [Ubiquinone] explode all trees AND [Treatment Outcome] explode all trees



RESULTADOS

Los artículos totales recuperados tras aplicar los criterios previos de inclusión fueron, 35 artículos en la base de datos Medline, 172 artículos en Cochrane Library y 33 artículos en Scopus, haciendo un total de 240 artículos. Además, se recuperaron 3 artículos más mediante una búsqueda manual que, aunque no cumplen con el criterio de menos de 10 años publicados, son de especial relevancia y por ello se decide su inclusión en la revisión.

Sobre los artículos recuperados en Medline, se aplicaron los criterios de exclusión anteriormente mencionados y se fueron rechazando hasta obtener 9 artículos.

Sobre los 172 artículos recuperados en Cochrane Library se rechazaron 153 artículos debido a que no ajustarse al objetivo definido del trabajo, 7 artículos por estar duplicados en la base de datos Medline y 8 artículos por no encontrar el texto completo, incluyendo únicamente 4 artículos finales.

Sobre los 33 artículos recuperados en Scopus, 10 artículos están duplicados en la base de datos Medline, 16 artículos no cumplen con el objetivo del trabajo y no se encontró el texto completo de 5 artículos. Finalmente, se incluyeron 2 artículos finales.

Finalmente se obtienen 9 artículos en Medline, 4 artículos en Cochrane Library, 2 artículos en Scopus y 3 artículos mediante una búsqueda manual, haciendo un total de 18 artículos.

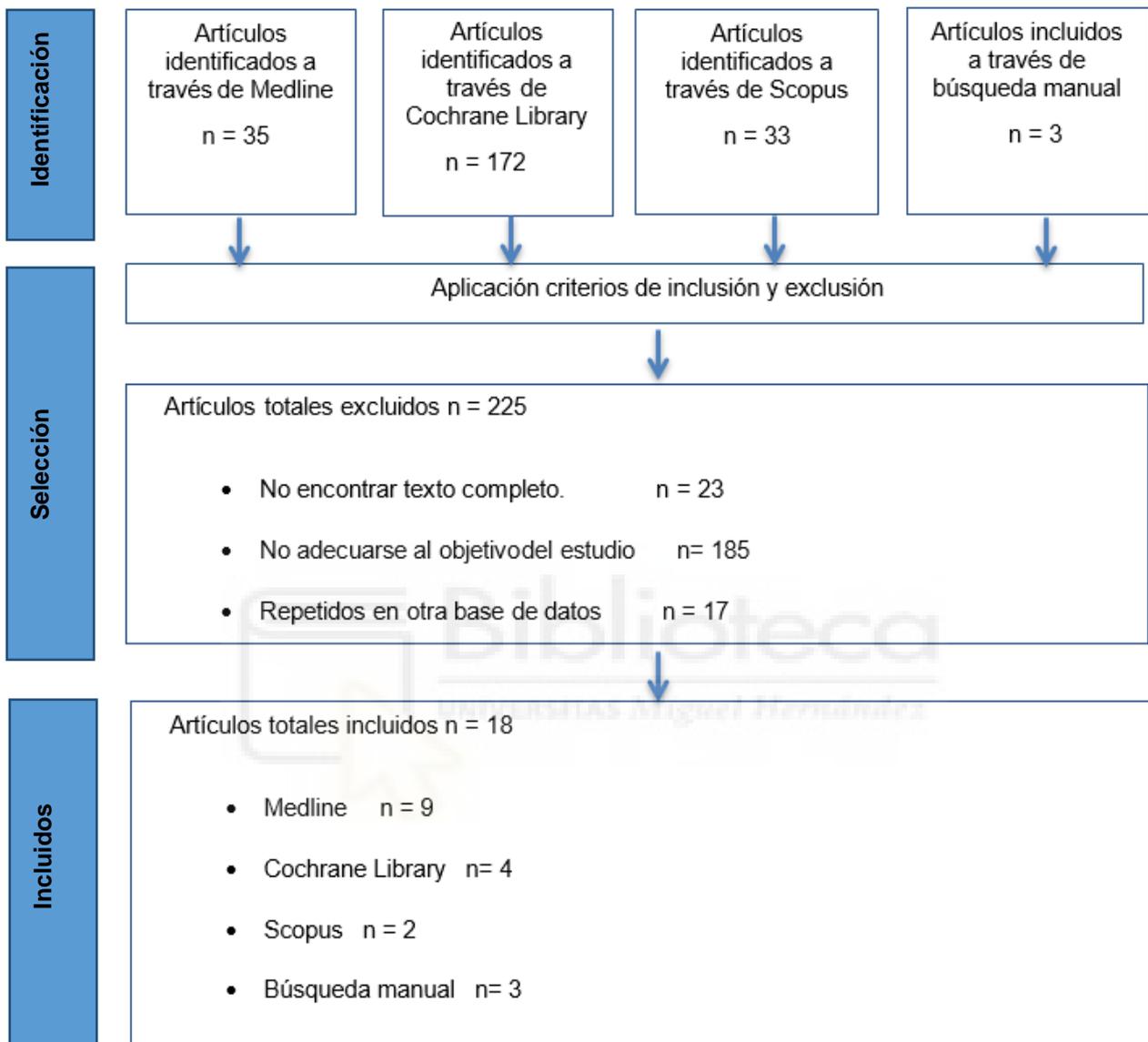


Figura 10: Identificación y selección de estudios.

Tabla 1: Características de los artículos evaluados para la discusión.

Autor, año	Diseño	Número pacientes	Periodo seguimiento	Objetivo	Resultados
Schlessinger <i>et al</i> (2), 2011	Estudio multicéntrico, aleatorizado y enmascarado	61 pacientes, la mayoría mujeres caucásicas, de edad media de 50 años.	120 días	Evaluar la eficacia de un sistema de hidroquinona más tretinoína para mejorar la apariencia facial en comparación con un régimen estándar de toxina botulínica tipo A.	El uso complementario del sistema HQ más tretinoína puede mejorar aún más la apariencia de la piel, incluidas mejoras significativas en las líneas/arrugas de expresión y la hiperpigmentación.
Woodhall <i>et al</i> (2), 2009	Estudio controlado por placebo, aleatorizado y enmascarado.	35 pacientes, la mayoría mujeres caucásicas entre 35-65 años.	90 días	Observar mejoría de la hiperpigmentación, líneas finas y arrugas y textura de la piel combinando el sistema hidroquinona/tretinoína más luz pulsada intensa (IPL)	Mejoría del 89% en los pacientes tratados con el sistema HQ/tretinoína junto con la luz pulsada. El tratamiento fue bien tolerado con niveles medios de sequedad, descamación y ardor.
Zoe Diana Draeos, 2005	Estudio aleatorizado, doble ciego	44 mujeres caucásicas, asiáticas e hispánicas entre 30-50 años.	112 días	Evaluar el efecto en el fotoenvejecimiento de la hidroquinona al 4% / retinol al 0.3% frente a la tretinoína al 0.05%.	La crema emoliente con hidroquinona al 4% / retinol al 0.3% disminuyó más significativamente los signos de fotodaño que la crema emoliente de tretinoína al 0.05%

Rendón <i>et al</i> (1), 2016	Estudio enmascarado de un solo centro.	38 mujeres entre 35-65 años.	168 días	Evaluación clínica de un tratamiento con hidroquinona al 4% y retinol al 1% para mejorar el melasma y el fotodaño.	El tratamiento combinado de HQ al 4% más retinol al 1% logra reducciones significativas del fotoenvejecimiento, así como de la gravedad del melasma.
Dhaliwal <i>et al</i> (12), 2019	Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego.	44 pacientes, la mayoría mujeres entre 31-56 años (media de 44 años)	84 días	Comparar la eficacia clínica y los perfiles de efectos secundarios del bakuchiol y el retinol para mejorar los signos comunes del envejecimiento facial.	Tanto el bakuchiol como el retinol reducen significativamente las arrugas y la hiperpigmentación. Además, el bakuchiol es mejor tolerado que el retinol.
Draelos <i>et al</i> (3), 2020	Estudio clínico de un solo centro.	60 mujeres entre 40-65 años.	28 días	Evaluar la tolerabilidad, eficacia y efectos del bakuchiol en pieles sensibles.	El bakuchiol es bien tolerado y eficaz en términos de suavidad visual y táctil, claridad, luminosidad, apariencia general y antienvjecimiento.
Zasada <i>et al</i> (3), 2020	Estudio enmascarado.	16 pacientes entre 35-60 años (media de 49 años)	49 días	Comparar la eficacia del retinol al 0.3% y 0.5% de aplicado por sonoforesis.	Mejora percibida del estado de la piel, mayor hidratación, reducción de arrugas y la coloración de la piel.
Zasada <i>et al</i> (1), 2020	Ensayo clínico de control paralelo, aleatorizado y enmascarado.	20 mujeres con una media de edad de 48 años.	56 días	Evaluar la tolerancia y eficacia del tratamiento de los signos de envejecimiento cutáneo con retinol 0.15% y 0.3%.	Mejoría del color, hidratación, luminosidad de la piel y disminución de las arrugas. Los efectos secundarios fueron mínimos.
Farooq <i>et al</i> (4), 2018	Estudio comparativo, simple ciego de cara dividida.	11 varones entre 24-29 años (media de edad de 25.5)	60 días	Evaluar la eficacia antienvjecimiento de dos formulaciones que contienen palmitato de retinilo.	Mejora significativa de los parámetros medidos en la superficie de la piel.

Tancrède-Bohin <i>et al</i> (9), 2015	Estudio doble ciego.	20 mujeres entre 50-65 años.	32 días	Determinar la efectividad de los retinoides y la relevancia de la microscopía multifotónica para la evaluación antienvjecimiento.	Engrosamiento epidérmico, aumento de la ondulación y disminución del contenido de melatonina.
Bouloc <i>et al</i> (2), 2015	Estudio clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado.	120 mujeres entre 45-65 años (media de edad 50 años)	84 días	Comparar la eficacia, tolerabilidad y percepción de una combinación de retinol 0.2% / LR2412 2% con tretinoína 0.025%	Ambos productos mejoran considerablemente los signos de envejecimiento y los efectos adversos son leves. Los resultados clínicos no fueron estadísticamente diferentes.
Miura <i>et al</i> (2), 2012	Estudio clínico con doble ciego.	15 pacientes, la mayoría mujeres con una media de edad de 58,6 años.	56 días	Evaluar el efecto antiarrugas del complejo tretinoína ciclodextrina y el alivio de los efectos secundarios en comparación con el tratamiento de tretinoína convencional.	El uso del complejo de tretinoína ciclodextrina supera los inconvenientes de la tretinoína sola y posee el mismo efecto en los pacientes.
Kim <i>et al</i> (8), 2010	Estudio clínico aleatorizado, prospectivo, enmascarado y controlado.	46 mujeres coreanas entre 34-53 años	84 días	Evaluar la eficacia del retinoato de retinilo fotoestable en el tratamiento de las arrugas periorbitales.	El retinoato de retinilo aplicado 2 veces al día es significativamente más efectivo que el placebo o el tratamiento con retinol. No se observaron efectos adversos severos.
Kafi <i>et al</i> (11), 2007	Estudio comparativo aleatorizado, enmascarado y controlado	36 pacientes, la mayoría mujeres entre 80-96 años (media de 87 años).	168 días	Evaluar la eficacia del retinol tópico en la mejora de los signos de la piel envejecida naturalmente.	El retinol tópico mejora las arrugas finas relacionadas con el envejecimiento natural.
Min-Suk <i>et al</i> (5), 2006	Estudio clínico prospectivo, controlado, aleatorizado simple ciego.	24 mujeres coreanas entre 30-54 años (media de 40.3 ± 0.5 años)	168 días	Evaluar la eficacia de un derivado de retinol fotoestable en pacientes con piel fotodañada.	El aspartamato de retinilo N-formilo aplicado en una cara fotodañada, es mucho más eficaz que el placebo sin efectos secundarios graves.

Samantha-Tucker <i>et al</i> (5), 2009	Estudio clínico aleatorizado, enmascarado de cara dividida.	64 mujeres entre 40-65 años	56 días	Evaluar la eficacia del retinol 0.1% en la mejora de la apariencia del fotodaño.	Tras el estudio, el retinol es mucho más eficaz que el vehículo en la mejora de las arrugas, pigmentación, elasticidad, firmeza y en general en el fotoenvejecimiento.
Rawling <i>et al</i> (5), 2013	Estudio clínico aleatorizado, controlado y enmascarado.	67 pacientes afroamericanos, asiáticos, caucásicos e hispánicos entre 30-70 años.	84 días	Evaluar clínicamente el efecto de un humectante a base de aceite de palmitato de vitamina A en la cara, cuello, escote, brazos y parte inferior de las piernas.	Hay mejoras significativas en el grupo con el humectante de palmitato de vitamina A. Las diferencias en la eficacia del humectante entre las diferentes partes del cuerpo probablemente reflejen las diferencias en el daño solar.
McDaniel <i>et al</i> (3), 2017	Estudio clínico de cara dividida.	47 mujeres entre 30-65 años (media de 55 años).	84 días	Evaluar la eficacia y la tolerabilidad de una crema retinoide doble conjugada para mejorar los signos visibles del fotoenvejecimiento frente al 1% de retinol o 0,025% de tretinoína.	El tratamiento con una crema retinoide doble conjugada demostró reducciones en los signos del fotoenvejecimiento y mejoría de la piel. Además, fue mejor tolerado y con menos efectos secundarios que el retinol o la tretinoína.

DISCUSIÓN

En primer lugar, se hará una discusión de los artículos que traten sobre el uso de la hidroquinona junto o en comparación con los retinoides.

De manera general, para todos los artículos seleccionados, se evaluaron las siguientes medidas por el investigador en cada estudio: grado de hiperpigmentación, líneas de expresión / arrugas, rugosidad táctil, laxitud, telangiectasia, mejora general de la apariencia facial, satisfacción del paciente con el tratamiento del estudio y, en algún artículo, la gravedad y la intensidad de la coloración del melasma y la mejoría de esta.

En cuanto a los parámetros de tolerabilidad cutánea que principalmente se evaluaron, fueron: sequedad, eritemas, descamación, sensación de picazón, ardor y hormigueo.

A continuación, se exponen los artículos seleccionados.

En un artículo realizado por Schlessinger y col. se observó que los niveles medios de ardor, sequedad, descamación y eritema fueron significativamente mayores en el grupo de hidroquinona al 4% más tretinoína al 0.05% que en el grupo de cuidado cutáneo facial estándar (SC) en los días 30, 60 y 90 y en el día 120 para sequedad y descamación.

Por otro lado, los resultados de este estudio confirman que el uso adyuvante del sistema de hidroquinona más tretinoína puede mejorar aún más la apariencia facial después de un tratamiento de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) con mejoras significativas en las líneas finas de expresión/arrugas, hiperpigmentación, suavidad de la piel, y uniformidad del tono de color de la piel.

También ofrece una probabilidad relativamente mayor de pacientes que informan que su tratamiento de estudio tópico mejoró aún más el aspecto facial después del tratamiento con BoNT-A y una probabilidad relativamente mayor de que los pacientes se perciban a sí mismos más jóvenes que con su edad real. Finalmente, la aplicación del sistema de hidroquinona más tretinoína ofrece una mayor satisfacción del paciente que el cuidado cutáneo estándar.

Se concluyó que el tratamiento combinado de hidroquinona más tretinoína ayudó a optimizar la mejora estética general a través de múltiples parámetros de calidad de la piel. (11)

El siguiente estudio realizado por Woodhall y otros autores, concluyó que tanto las calificaciones médicas de mejora general en la piel facial como las de los pacientes fueron significativamente superiores y más favorables en el sistema hidroquinona/tretinoína + luz pulsada intensa (IPL) en comparación con placebo + IPL.

El uso adyuvante del sistema hidroquinona/tretinoína incrementa las mejoras generales en la piel facial logradas con la terapia IPL sola, lo que resulta en niveles significativamente más bajos de hiperpigmentación y laxitud, y niveles significativamente mayores de mejora general y satisfacción del paciente. El uso del sistema hidroquinona/tretinoína en combinación con el tratamiento IPL fue generalmente bien tolerado con niveles medios de sequedad, descamación y ardor que permanecieron muy leves durante todo el estudio.(12)

El siguiente estudio llevado a cabo por Zoe Diana Draelos, demostró que la hidroquinona al 4% junto con retinol estabilizado al 0,3% en una crema emoliente puede ser una alternativa viable para el tratamiento de la piel fotodañada, ya que esta mejoró más que la crema emoliente de tretinoína al 0.05% todas las medidas a evaluar mencionadas anteriormente. En general, la severidad del melasma y el área de afectación mejoró con ambos tratamientos. Una de las diferencias entre los dos tratamientos del estudio fue que, mientras que la hidroquinona/retinol causó una reducción de los parámetros de tolerabilidad cutánea en comparación con la línea de base, el uso de crema emoliente de tretinoína produjo un aumento de estos durante las semanas del estudio. La adición de un vehículo hidratante junto a un retinoide menos irritante puede disminuir la rugosidad de la piel en las formulaciones para la pigmentación.

Esto es probablemente debido a la capacidad de la hidroquinona para disminuir la producción del pigmento del melanocito, mientras que, la tretinoína

disminuyó principalmente la transferencia de melanosomas. La rápida mejora de la línea fina se ve facilitada por un vehículo hidratante eficaz con una mejora no irritante a largo plazo más lenta inducida por un retinol estabilizado. Con la hidroquinona se puede lograr una mejora inmediata y sostenida de la pigmentación. (13)

Un estudio realizado en Estados Unidos sobre una variada muestra de pacientes de diversas nacionalidades (asiáticos, hispánicos o latinos, africanos y caucásicos), demostró que el tratamiento del síndrome epidérmico con un sistema de cuidado de la piel con hidroquinona al 4% más retinol al 1.0% logra reducciones significativas en la severidad del melasma y la intensidad de la pigmentación de esta. El tratamiento combinado condujo a una mejora significativa y temprana del fotoenvejecimiento. La satisfacción de los pacientes fue alta y el tratamiento del estudio se asoció con una mejora en la condición de la piel. En general, la mayoría de los pacientes reportaron mejoras en el estado de salud de la piel, aunque los principales efectos adversos que se detectaron fueron, piel seca, eritema, prurito o exfoliación de la piel. Muchas de las reacciones objetivas del estudio y las observadas o reportadas por los propios pacientes, son típicas de los productos tópicos que contienen retinol o hidroquinona.(14)



Figura 11: Imágenes de pacientes con mejoría del melasma y del fotoenvejecimiento desde el día de inicio del estudio y las semanas 18 y 24.

A continuación, se detallan los artículos relacionados con el uso y eficacia del bakuchiol junto con retinoides tópicos. El bakuchiol es un componente de origen vegetal que activa los mismos receptores que el retinol. Se trata de un

fitoretinol y su origen natural permite su aplicación en las pieles más sensibles siendo este activo mejor tolerado que el retinol. En los dos próximos artículos seleccionados, se evaluaron la reducción de las líneas de expresión junto con la hiperpigmentación de la piel facial y la aparición de los efectos adversos más comunes por el uso tópico de estos activos a lo largo de los estudios.

Según un estudio clínico realizado en Estados Unidos, tanto el bakuchiol como el retinol reducen significativamente la afectación de la superficie de arrugas finas en la cara en comparación con la línea de base y del mismo modo, mejoran la hiperpigmentación en la semana 12. Con respecto a la tolerabilidad, se observó un aumento significativo en el grupo de retinol en todos los momentos del seguimiento.

Este estudio demuestra que el bakuchiol es más eficaz que el retinol en su capacidad para mejorar el fotoenvejecimiento. En cuanto a la tolerabilidad, los pacientes que recibieron bakuchiol tuvieron menos efectos secundarios cutáneos adversos que el grupo del retinol, con menor escozor y descamación. Además, no se ha demostrado que el bakuchiol aumente la fotosensibilidad, a diferencia de los productos retinoides. No hubo informes de fotosensibilidad en este estudio. Mientras los pacientes del grupo de tratamiento con retinol aplicaban el producto una vez al día, los del grupo de tratamiento con bakuchiol lo aplicaban una vez por la mañana y otra por la noche, lo cual demuestra que el bakuchiol es bien tolerado durante el uso diurno sin fotosensibilidad. Igualmente, se muestra una gran mejoría en las arrugas y la hiperpigmentación con el uso de cualquiera de los compuestos. (15)

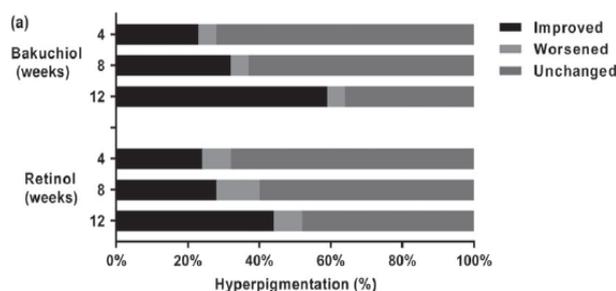


Figura 12: Cambios en la graduación clínica de la hiperpigmentación a lo largo de las semanas del estudio.

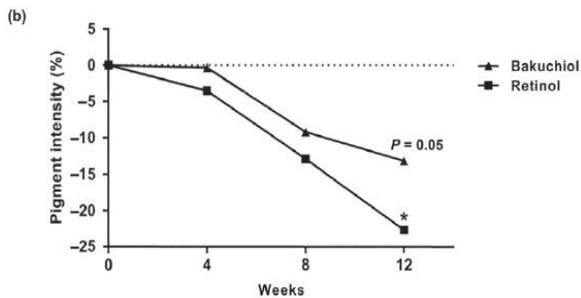


Figura 13: Análisis informático sobre la intensidad del pigmento a lo largo de las semanas de estudio.

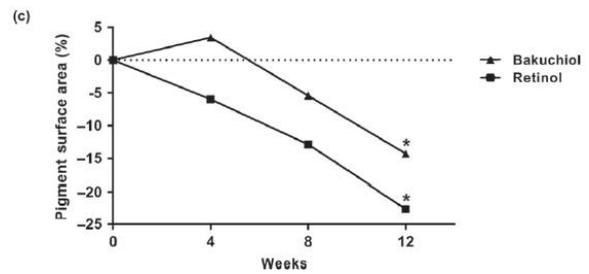


Figura 14: Evaluación de la pigmentación en el área superficial en comparación con las semanas de estudio.

El siguiente estudio realizado por Zoe Diana Draelos junto con otros autores, determinó que el ingrediente basado en la naturaleza bakuchiol se colocó en un vehículo hidratante que mejoró el fotoenvejecimiento y no dañó la barrera cutánea, ya que no hubo pérdida de agua transepidérmica, lo que resulta en una mayor hidratación, demostrado por un aumento del 16% en la corneometría. La combinación del limpiador/humectante de bakuchiol tenía buena tolerabilidad en una población de piel sensible, a la vez que producía una mejora en la suavidad, claridad, luminosidad, apariencia general y antienvjecimiento global después de 4 semanas de uso. Además, los sujetos con eccema/dermatitis atópica no experimentaron empeoramiento de la función de la barrera, aquellos con rosácea tampoco experimentaron un aumento del enrojecimiento o pápulas inflamatorias, y los sujetos del síndrome de intolerancia cosmética fueron capaces de utilizar los productos sin molestias sensoriales faciales.

Se encontró que un limpiador e hidratante antienvjecimiento a base de bakuchiol era adecuado para su uso en sujetos de piel sensibles con eccema, dermatitis atópica, rosácea o síndrome de intolerancia cosmética.

Las formulaciones de bakuchiol parecen servir como una alternativa al retinol con menos efectos secundarios. Los dos estudios mencionados, muestran que la aplicación dos veces al día de bakuchiol puede conducir a mejoras

marcadas en una serie de parámetros antiedad. Aunque retinol y bakuchiol son estructuralmente diferentes, bakuchiol ha demostrado servir como un análogo funcional al retinol. Ambos componentes inducen, en un alto grado, la expresión de genes similares en la piel humana. Dichos genes, incluyen la síntesis de retinol endógeno, la activación de este en la piel y la producción de proteínas de matriz extracelular que proporcionan soporte e integridad epidérmica.

Se ha demostrado que el bakuchiol activa el factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2, un factor de transcripción que juega un papel importante en la resistencia celular oxidativa. Bakuchiol ha sido estudiado como un antioxidante por su capacidad para interferir con los sistemas de producción de radicales libres, inhibir la peroxidación lipídica microsomal, disminuir la translocación del factor inducido por apoptosis mitocondrial (AIF), e inhibir los radicales superóxido e hidroxilo in vitro. También puede inhibir la metaloproteasa de matriz MMP-1, de manera más efectiva que el retinol. Además, es fotoestable y proporciona una mayor facilidad de formulación.

El bakuchiol puede interferir en la vía de síntesis de melanina; bloqueando tanto la activación de la hormona estimulante del melanocito como a la tirosinasa (enzima limitante de la velocidad en la síntesis de melanina).

Los efectos supresores del bakuchiol sobre la producción de melanina cutánea preparan al compuesto para su uso tanto en cosméticos *antiageing* como antihiperpigmentación. Finalmente, bakuchiol no es fototóxico requiriendo el uso de protectores solares. (16)

Por último, se explicarán los artículos relacionados con el uso de los retinoides en el fotoenvejecimiento. En los siguientes artículos seleccionados, se evaluaron las líneas de expresión, la hiperpigmentación, rugosidad de la piel, luminosidad y elasticidad. Complementariamente, se evaluó la aparición de los principales efectos adversos por el uso tópico de los retinoides a lo largo de los estudios, siendo las reacciones cutáneas más frecuentes el eritema, descamación, irritación y picazón.

En un estudio realizado en Polonia, se evaluó el efecto del retinol al 0,3% y 0,5% en fórmula de cristal líquido, aplicado con sonoforesis, en pieles maduras. Se aplicó suero con concentraciones de retinol de 0.5% en el lado izquierdo y 0.3% de retinol en el lado derecho de la cara y se trató con ultrasonido. El tratamiento combinado con retinol y sonoforesis produjo una reducción significativa desde la línea de inicio con respecto al contenido medio de humedad, los niveles de sebo, la hiperpigmentación y el eritema. Se logró mejorar la elasticidad de la piel después de 7 semanas de tratamiento.

La combinación de suero con sonoforesis no produjo efectos secundarios visibles. Todos los participantes reportaron un aumento de la hidratación y el brillo de la piel en todo el rostro, así como una mejora general en la condición de la piel. Evaluaron la piel como más suave e indicaron el deseo de usar el suero y el tratamiento en el futuro. En este estudio, la efectividad del tratamiento fue confirmada no sólo por la documentación fotográfica sino también por medio de las sondas especializadas. Además de mejorar la condición del envejecimiento de la piel como aclarar la decoloración y la uniformidad de la piel, la hidratación aumentó. La mejora de la penetración de los ingredientes se asocia con la mejora de la eficacia de la terapia. Teniendo en cuenta la mejor penetración de ingredientes activos, en los datos de investigación, por sonoforesis que iontoforesis, se eligió el ultrasonido para este estudio. Muchos de los estudios realizados confirman la eficiencia de los tratamientos con sonoforesis. (17)



Figura 15: Paciente con mejoría de las condiciones generales de la piel con una reducción de la hiperpigmentación tras 7 semanas de tratamiento.



Figura 16: Paciente con mejoría de las condiciones evaluadas sobre la piel con una reducción del eritema tras 7 semanas de tratamiento.

El siguiente estudio también se llevó a cabo en una universidad polaca, con el fin de evaluar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento de los signos de envejecimiento cutáneo con retinol 0,15% y 0,3%. El retinol se añadió a la fórmula original de cristal líquido y se evaluó dicha fórmula, la cual redujo el riesgo de intolerancia y garantizó una alta eficacia antiarrugas.

A los pacientes que presentaban signos de envejecimiento, se les aplicó una formulación de concentraciones de retinol al 0,15% a la izquierda y al 0,3% a la derecha diariamente en sus caras durante 2 meses. Después de 8 semanas se realizó una evaluación ciega de las imágenes realizada por un experto. Se evaluó la tolerabilidad a lo largo de todo el estudio.

Los resultados mostraron que la aplicación de retinol es efectiva y bien tolerada en el tratamiento de la piel con signos visibles de envejecimiento, es decir, piel fotoenvejecida, manchas de hiperpigmentación, y, en la mayoría de los casos, piel sensible. En este estudio no se observaron diferencias significativas entre las concentraciones séricas de retinol del 0,15% y el 0,3%. Para evaluar su eficacia, el tratamiento con retinol debe proporcionarse a una concentración convenientemente seleccionada que garantice una buena tolerancia para la piel sin efectos adversos graves como irritación, eritema o dermatitis, que a menudo conduce a la interrupción del tratamiento. El estudio piloto fue crucial para evaluar los efectos de las dos concentraciones diferentes en una formulación original para verificar si la concentración en productos cosméticos causa cambios visibles en el tratamiento y, lo que es más, si el producto con retinol podría ser al mismo tiempo bien tolerado y cómodo para la piel. Los efectos beneficiosos del retinol pueden observarse durante un largo período de tiempo, lo que nos da la oportunidad de prolongar el tiempo de la aplicación, y comparar los efectos de una mayor concentración y sus efectos sobre la piel.(18)

Un estudio realizado por Farooq y otros autores en una universidad de Pakistán, evaluó la eficacia antienvjecimiento de dos formulaciones comerciales de venta libre que contienen palmitato de retinilo utilizando una cámara de video UVA de alta resolución para así corroborar algunas afirmaciones como *onecream* que afirma sus efectos en 1 semana y otros que afirman que funciona más de 4 semanas de aplicación. Por lo tanto, nuestro objetivo era probar el potencial antienvjecimiento real de estas cremas nocturnas en voluntarios humanos sanos.

Un total de 11 voluntarios masculinos sanos, acordaron participar en este estudio de diseño de cara dividida con enmascaramiento simple. Cada noche, los voluntarios aplicaron un tipo de crema en el lado izquierdo y otro tipo de crema en el lado derecho de la cara durante 60 días. Las mujeres voluntarias rara vez están disponibles para este tipo de estudios debido a los paradigmas sociales de esta área geográfica.

Tras evaluar y comparar los resultados, se demostró que ambas cremas producen un cambio estadísticamente significativo en todos los parámetros evaluados de la piel. El palmitato de retinilo ha ganado importancia con el tiempo en la industria cosmética para ser utilizado en productos cosméticos antienvjecimiento, y además aquellas cremas que lo contienen, ayudan a la piel a mejorar la queratinización anormal. Hasta donde se sabe, fue el primer estudio en personas del sudeste asiático para evaluar la eficacia de las cremas antienvjecimiento de venta libre que contienen palmitato de retinilo para mejorar los parámetros evaluados de la piel envejecida. Durante el período de estudio de 2 meses, se concluyó que: hubo una disminución significativa de la rugosidad de la piel con el tiempo después de la aplicación de ambas cremas.(19)

En el siguiente estudio realizado en Francia, participaron autores que trabajan para la empresa de *L'Oreal Research and Innovation* quienes apoyan este estudio. Uno de los productos estudiados de retinol es proporcionado por la empresa, pero se utiliza como patrón oro, siendo el objetivo del estudio validar un método innovador para evidenciar el efecto conocido de los retinoides y la

relevancia de la microscopía multifotónica para la evaluación cinética y cuantitativa.

En el presente estudio, participaron 20 mujeres a quienes se les aplicó retinol 0,3% y ácido retinoico 0,025% al lado dorsal fotodañado de su antebrazo bajo parches oclusivos durante 12 días. Se aplicó un parche solo a una tercera área como control. La evaluación se realizó mediante microscopia multifotónica. El espesor epidérmico, el área normalizada de la unión dérmica-epidérmica (DEJ) y la densidad de melanina se estimaron utilizando herramientas de procesamiento de imágenes 3D. La microscopia multifotónica es una técnica de imagen cutánea in vivo reciente que permite una evaluación no invasiva de productos dermatológicos/cosméticos inducidos por modificaciones cutáneas a lo largo de un estudio. Según estudios previos, tanto el retinol como el ácido retinoico mostraron un aumento del espesor epidérmico después del período de oclusión. En este estudio, los efectos beneficiosos sobre la morfología epidérmica y la pigmentación en la piel fotodañada son más pronunciados con retinol que con ácido retinoico, lo que probablemente se deba a la alta concentración de retinol utilizada, 12 veces mayor que la del ácido retinoico. Por la misma razón, la irritación local también fue más frecuente e intensa con retinol, pero se resolvió en ambos casos en pocos días en todos los voluntarios. En conclusión, este estudio muestra que el protocolo a corto plazo en combinación con la microscopía multifotónica in vivo no invasiva permite detectar y cuantificar con precisión los efectos epidérmicos inducidos por retinoides, incluido el contenido de melanina, a lo largo del tiempo. (20)

Un estudio realizado en Brasil quiso comparar la eficacia, la tolerancia y la percepción de una combinación patentada fija (retinol 0,2% / LR2412 2%) frente a la crema de tretinoína al 0,025% en mujeres con piel fotoenvejecida. LR2412 o ácido tetrahidrojasmónico es un derivado potente del ácido jasmónico que ha demostrado in vitro e in vivo su eficacia en la lucha contra los signos de envejecimiento de la piel. Las investigaciones clínicas realizadas durante 3 meses sobre la aparición de las patas de gallo con una aplicación diaria demostraron que el LR2412 redujo las arrugas faciales.

Además, LR2412 mejora las propiedades mecánicas de la piel y aumenta la deposición de microfibras ricas en fibrilina.

En este estudio clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado, las mujeres que cumplieron los criterios de inclusión se aplicaron durante 3 meses en todo el rostro un protector solar SPF 50 (proporcionado por *Laboratoires Vichy*) por la mañana y por la noche la asociación de retinol 0,2% / LR2412 2% crema (*Liftactiv Advanced Filler* o *Retinol HA Advanced* por Laboratorios *Vichy*, Francia) o crema de tretinoína 0,025% (*Vitanol-A cream* por Laboratorios *Stiefel*, Brasil).

Los resultados obtenidos reportaron una eficacia similar con ambos productos, así como efectos secundarios similares. Por otro lado, el retinol/LR2412 aplicado diariamente durante 84 días no proporcionó un resultado de tratamiento diferente al de la tretinoína al 0,025%, pero se observaron menos efectos secundarios con retinol/LR2412. La percepción de los sujetos confirmó el buen perfil de seguridad de retinol/LR2412 frente al de la tretinoína 0.025%. En conclusión, el resultado del tratamiento de la asociación de retinol 0,2%/LR2412 2% no difiere del de la tretinoína, el producto estándar de oro. Además, retinol 0.2%/LR2412 2% crema es mejor tolerado y mucho mejor percibido por las mujeres para procedimientos de rejuvenecimiento. Sus ventajas clínicas permiten que la crema de retinol 0.2%/LR2412 2% sea una apreciada alternativa de venta libre a los tratamientos tópicos contra el envejecimiento que contienen tretinoína. (21)

Un estudio realizado por Miura y col. en Japón, tuvo como objetivo evaluar el efecto antiarrugas del complejo tretinoína ciclodextrina (RA/CyD), siendo tretinoína encapsulada por ciclodextrina y el alivio de los efectos secundarios en comparación con el tratamiento tópico de la tretinoína sola [ácido todo-trans-retinoico (RA)]. En este estudio, 12 pacientes mujeres fotoenvejecidas completaron un estudio de 8 semanas usando RA y RA/CyD de forma doble ciego. El RA/CyD se aplicó a un lado de la cara, y la RA convencional se aplicó al otro lado de la cara dos veces al día.

La tretinoína tópica es bien aceptada, pero los dos problemas más importantes que están asociados con el uso de la tretinoína son la preparación y las reacciones irritantes inevitables. En cuanto a la preparación, la tretinoína presenta baja solubilidad acuosa e inestabilidad fotográfica. Para superar estos problemas, se introdujeron complejos de inclusión de tretinoína con ciclodextrina. La ciclodextrina es un portador de fármacos y la encapsulación de la tretinoína por ciclodextrina es un enfoque que utiliza un sistema de administración de medicamentos para optimizar la terapia tópica con tretinoína al conocer que las ciclodextrinas mejoran la solubilidad acuosa de los fármacos hidrofóbicos. Además, la tretinoína es sensible a la luz porque se somete a isomerización cuando se expone a esta. Las ciclodextrinas dificultan la isomerización estéricamente lo que conlleva a un aumento de la fotoestabilidad de la tretinoína.

Nuestro estudio confirmó que el efecto de rejuvenecimiento de la tretinoína se mantuvo por complejación con ciclodextrina, mientras que los inconvenientes se redujeron, por lo que se concluye que la ciclodextrina tiene un papel importante en la aplicación del tratamiento con tretinoína. (22)



Figura 17: En el lado A se aplicó el complejo tretinoína ciclodextrina y en el lado B se aplicó tretinoína sola.

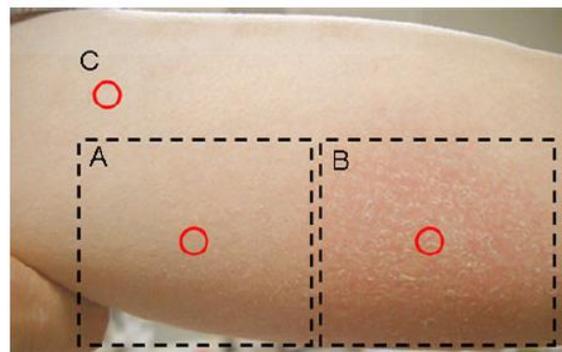


Figura 18: Muestras de piel donde se aplicó en el lado A el complejo tretinoína ciclodextrina, en el lado B se aplicó la tretinoína sola, y se utilizó un tercer lado C como control en la parte superior del brazo.

El siguiente estudio se realizó por Kim y col. en Corea con el objetivo de evaluar la eficacia del retinoato de retinilo fotoestable en el tratamiento de mujeres mayores de 30 años con arrugas periorbitales. Se realizaron dos estudios clínicos con un total de 46 mujeres coreanas con arrugas periorbitales. En el primer estudio clínico, se comparó la eficacia del retinoato de retinilo con placebo. Veinticuatro pacientes completaron un ensayo de 12 semanas de retinoato de retinilo 0,06% aplicado dos veces al día a un lado de la cara y un placebo aplicado al otro lado. En el segundo estudio clínico, la eficacia del retinoato de retinilo se comparó con retinol. Veintidós pacientes completaron un ensayo de 8 semanas de retinoato de retinilo 0,06% aplicado dos veces al día a un lado de la cara y retinol 0,075% aplicado al otro lado. El presente estudio demostró una mejora significativa en el tratamiento de arrugas finas inducidas por fotoenvejecimiento mediante la aplicación tópica de retinoato de retinilo en mujeres con fotolesión facial. Los datos clínicos basados en la evaluación del sujeto y el investigador revelaron una mayor mejoría en las arrugas finas usando retinoato de retinilo que con un placebo o retinol. En este estudio, se demostró que el retinoato de retinilo desempeña un papel más importante en la mejora de las arrugas de la piel que el retinol, que se utiliza en la industria cosmética como agente antiarrugas. Por lo tanto, debido a su excelente estabilidad en condiciones severas e irradiadas por UV, el retinoato de retinilo puede ser convenientemente utilizado como un aditivo en cosméticos y medicamentos para prevenir y mejorar el envejecimiento de la piel.(23)

Otro estudio clínico realizado por Kafi y otros autores y aprobado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan, quiso evaluar la efectividad del retinol tópico en la mejora de los signos clínicos de la piel envejecida de forma natural. Las áreas de tratamiento consistieron en porciones internas superiores (protegidas contra el sol) de los brazos bilateralmente, en los cuales se aplicó una loción de retinol en el brazo y una loción para vehículos en el brazo contralateral. Aproximadamente 2mL de retinol y loción para vehículos se extrajeron mediante jeringa y se aplicaron al

brazo en cada sesión de tratamiento. Estas aplicaciones de retinol tópico se realizaron hasta 3 veces por semana durante 24 semanas.

Las áreas tratadas no fueron cubiertas posteriormente con ropa. Nuestra preparación de retinol fue relativamente bien tolerada por los sujetos mayores. El retinol tópico es un tratamiento prometedor y seguro para aumentar la matriz dérmica de la piel envejecida y mejorar las características clínicas asociadas con la piel arrugada atrófica. (24)



Figura 19: Mejoría de las arrugas en la parte interna superior del brazo entre el inicio y el final del estudio.

Un estudio realizado en Corea del Sur contó con un total de 24 pacientes que completaron un ensayo clínico de 24 semanas con retinil N-formil aspartamato aplicado dos veces al día en la parte izquierda de la cara y un placebo en la parte derecha de la cara. Retinil N-formil aspartamato aplicado en una cara fotodañada dos veces al día fue significativamente más eficaz que un placebo, sin efectos secundarios graves. Retinil N-formil aspartamato tiene los mismos efectos que el ácido retinoico, pero no tiene los efectos secundarios asociados a este como la irritación de la piel, picazón y la fotoinestabilidad, por lo que puede evitar estos problemas. Este estudio demostró una reducción en la severidad de las arrugas finas usando una aplicación tópica de retinil N-formil aspartamato en mujeres con fotodaño facial. (25)



Figura 20: Imagen de las arrugas periorbitales de una paciente antes (A) y después de 24 semanas de tratamiento (B) con retinil N-formil aspartamato.

El siguiente artículo se realizó por autores que trabajaban para Johnson & Johnson Consumer Companies Inc y se comparó un humectante estabilizado que contenía retinol al 0,1% *versus* el vehículo en mujeres con fotodaño facial moderado. Cada producto se aplicó una vez al día en la mitad designada del rostro. Los resultados de este estudio apoyan los efectos del retinol en el fotoenvejecimiento con unos parámetros similares a los del ácido retinoico. Tras 8 semanas con una aplicación diaria, el lado donde se administró retinol fue mejor significativamente que el lado donde se aplicó el vehículo en cuanto a los parámetros valorados.

Este estudio demuestra que el humectante facial con retinol 0.1% fue muy eficaz en la mejora de la apariencia facial fotodañada con leves irritaciones cutáneas.(26)

Según un estudio realizado en la ciudad de Dallas (Estados Unidos) por Rawlings y otros autores, hasta donde se sabe, este es el primer estudio que demuestra el efecto de un aceite hidratante *antiaging* anhidro cosmético sobre los signos de fotodaño en la cara, el cuello, el escote, los brazos y la parte inferior de las piernas. En comparación con el grupo sin tratamiento, y con la línea base, el aceite mejoró las líneas finas, las arrugas gruesas, la pigmentación moteada, el tono desigual de la piel, la rugosidad, la firmeza y la claridad de la piel en la cara y el cuello y también se demostró que mejora la textura de la piel de crepa, sequedad, descamación y rugosidad en el escote, los brazos y la parte inferior de las piernas. La eficacia del producto parecía ser mayor para la cara en comparación con el cuello con mejoras en las puntuaciones de arrugas, pero similar para los problemas de color de la piel. Esta respuesta relativa en los diferentes sitios del cuerpo parece ser similar en otros estudios clínicos que utilizan luz pulsada intensa. La calificación de las fotografías apoyó los resultados de la calificación in vivo. Las mejoras en la rugosidad y sequedad fueron más fáciles de tratar en las piernas que en los brazos y el escote, lo sugiere una menor capacidad de respuesta al tratamiento. (27)

Se llevó a cabo un estudio clínico por David McDaniel y col. en Estados Unidos, aleatorizado de 12 semanas con la cara dividida en 48 sujetos femeninos con fotodaño de leve a severo. Se aplicó la crema con retinoide doble conjugado (AlphaRet Overnight Cream; AHA-Ret) en un lado de la cara y retinol 1,0% (n=24) o tretinoína 0,025% (n=24) en el otro lado. La tolerabilidad se evaluó a lo largo del estudio. La avanzada tecnología de doble conjugación permite la liberación gradual del retinoide y ácido láctico en la piel, minimizando el eritema y la irritación tradicionalmente asociados con productos a base de retinoides. La inclusión del ácido láctico en la molécula AHA-Ret contribuye a sus beneficios hidratantes. Además, AHA-Ret está formulado con una serie de ingredientes activos *antiaging* que se suma a sus propiedades rejuvenecedoras e hidratantes. El tratamiento con AHA-Ret, una crema retinoide doble conjugada, representa un nuevo avance en el rejuvenecimiento de la piel, ofreciendo una eficacia retinoide óptima con una irritación mínima en personas con piel fotodañada. (28)

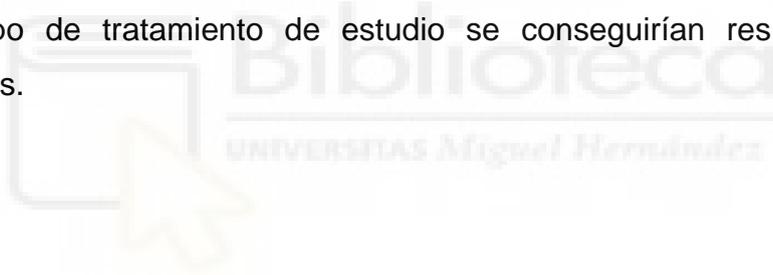


Figura 21: Reducciones visibles en la semana 12 en (A) líneas finas/arrugas y (B) eritemas.

CONCLUSIONES

En los trabajos seleccionados para realizar la discusión, los activos en cuestión demuestran tener efectividad en la mejoría de la piel y de los signos de la edad que aparecen con el paso de los años. Se observan mejorías significativas en los parámetros estudiados a la vez que se evidencian las principales reacciones adversas más comunes.

El principal sesgo que tienen algunos de estos estudios son el bajo número de participantes, que puede ser debido a las reacciones adversas que aparecen en los voluntarios causando el abandono de éstos del estudio. También podría influir el tiempo de tratamiento de los estudios. Con una mayor muestra y mayor tiempo de tratamiento de estudio se conseguirían resultados más prometedores.



BIBLIOGRAFÍA

1. Adolfini M, Martínez R, Morales Hernández, Encarnación M. Correspondencia Correspondence Aproximación al tratamiento del envejecimiento cutáneo Approach to the Treatment of Skin Aging. Vol. 56, *Ars Pharm.* 2015.
2. Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI; 2021.
3. Rittié L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2015;5(1).
4. M^a D, Alonso J. Coenzima Q10 (Ubiquinol), profundizando en su estudio.
5. Sumita JM, Bagatin E, Leonardi GR. Tretinoin peel: A critical view. Vol. 92, *Anais Brasileiros de Dermatologia.* Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2017. p. 363–6.
6. Castaño Amores C, Hernández Benavides PJ, Castaño Amores C, Hernández Benavides PJ. Activos antioxidantes en la formulación de productos cosméticos antienvjecimiento. *Ars Pharmaceutica (Internet) [Internet].* 2018 [cited 2022 Mar 31];59(2):77–84. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942018000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Proporción de personas mayores de cierta edad por comunidad autónoma (1451) [Internet]. [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1451>
8. Tasa de Natalidad por comunidad autónoma, según nacionalidad (española/extranjera) de la madre (1433) [Internet]. [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1433>
9. L'Oréal. 2020 Annual Report - L'Oréal. 2020.
10. Núm. Disposición 2693 del BOE núm. 51 de 2018 [Internet]. 2018. Available from: <http://www.boe.es>
11. Schlessinger J, Kenkel J, Werschler P. Further enhancement of facial appearance with a hydroquinone skin care system plus tretinoin in patients previously treated with botulinum toxin type a. *Aesthetic Surgery Journal.* 2011 Jul;31(5):529–39.
12. Woodhall KE, Goldman MP, Jolla L, Michael C, Gold H, Biron J. BENEFITS OF USING A HYDROQUINONE/TRETINOIN SKIN CARE SYSTEM IN PATIENTS UNDERGOING INTENSE PULSED LIGHT THERAPY FOR PHOTOREJUVENATION: A PLACEBO-CONTROLLED STUDY [Internet]. Available from: <http://conditionandenhance.com/?q=node/11>.
13. Draelos ZD. Novel Approach to the Treatment of Hyperpigmented Photodamaged Skin: 4% Hydroquinone/0.3% Retinol versus Tretinoin 0.05% Emollient Cream. North Carolina, and Dermatology Consulting Services. 2005.
14. Rendon MI, Ba SB. Clinical Evaluation of a 4% Hydroquinone + 1% Retinol Treatment Regimen for Improving Melasma and Photodamage in Fitzpatrick Skin Types III-VI. Vol. 15, *J Drugs Dermatol.* 2016.
15. Dhaliwal S, Rybak I, Ellis SR, Notay M, Trivedi M, Burney W, et al. Prospective, randomized, double-blind assessment of topical bakuchiol and retinol for facial photoageing. *British Journal of Dermatology.* 2019 Feb 1;180(2):289–96.
16. Draelos ZD, Gunt H, Zeichner J, Levy S. Clinical Evaluation of a Nature-Based Bakuchiol Anti-Aging Moisturizer for Sensitive Skin. *J Drugs Dermatol.* 2020 Dec 1;19(12):1181–3.
17. Zasada M, Drożdż Z, Erkiert-Polguj A, Budzisz E. A blinded study assessment of the efficacy of an original formula with retinol in combination with sonophoresis.

- Dermatologic Therapy. 2020 Jan 1;33(1).
18. Zasada M, Budzisz E. Randomized parallel control trial checking the efficacy and impact of two concentrations of retinol in the original formula on the aging skin condition: Pilot study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020 Feb 1;19(2):437–43.
 19. Farooq U, Mahmood T, Shahzad Y, Yousaf AM, Akhtar N. Comparative efficacy of two anti-aging products containing retinyl palmitate in healthy human volunteers. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018 Jun 1;17(3):454–60.
 20. Tançrède-Bohin E, Baldeweck T, Decencièrè E, Brizion S, Victorin S, Parent N, et al. Non-invasive short-term assessment of retinoids effects on human skin in vivo using multiphoton microscopy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015 Apr 1;29(4):673–81.
 21. Bouloc A, Vergnanini AL, Issa MC. A double-blind randomized study comparing the association of Retinol and LR2412 with tretinoin 0.025% in photoaged skin. Vol. 14, *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2015.
 22. Miura T, Takada A, Ooe M. Tretinoin cyclodextrin complex (RA/CyD) causes less irritation with an equal antiwrinkle effect compared with conventional tretinoin: Clinical and histologic studies of photoaged skin. In: *Aesthetic Plastic Surgery*. 2012. p. 971–81.
 23. Kim H, Kim N, Jung S, Mun J, Kim J, Kim B, et al. Improvement in skin wrinkles from the use of photostable retinyl retinoate: A randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(3):497–502.
 24. Kafi R, Heh ;, Kwak SR, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, et al. Improvement of Naturally Aged Skin With Vitamin A (Retinol) [Internet]. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>
 25. 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 Aug;55(2):220–4.
 26. Tucker-Samaras S, Zedayko T, Cole C, Miller D, Wallo W, Leyden JJ. A Stabilized 0.1% Retinol Facial Moisturizer Improves the Appearance of Photodamaged Skin in an Eight-Week, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study *ORIGInAl ARTICLES Journal of Drugs in Dermatology*. 2009.
 27. Rawlings A v, Stephens TJ, Herndon JH, Miller M, Liu Y, Lombard K. The effect of a vitamin A palmitate and antioxidant-containing oil-based moisturizer on photodamaged skin of several body sites. Vol. 12, *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2013.
 28. McDaniel DH, Mazur C, Wortzman MS, Nelson DB. Efficacy and tolerability of a double-conjugated retinoid cream vs 1.0% retinol cream or 0.025% tretinoin cream in subjects with mild to severe photoaging. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2017 Dec 1;16(4):542–8.
 29. Conejo-Mir Sánchez J 1956, Moreno Giménez JC, Camacho Martínez F. *Manual de dermatología*. Aula Médica; 2018.

ANEXO I



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 05 de mayo del 2022

Nombre del tutor/a	Amelia Ramón López
Nombre del alumno/a	Nuria Olcina Forner
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Revisión sistemática de la eficacia de los retinoides y coenzima Q10 aplicado al antienvejecimiento.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220505140250
Código de Investigación Responsable	TFG.GFA.ARL.NOF.220505
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Revisión sistemática de la eficacia de los retinoides y coenzima Q10 aplicado al antienvejecimiento**, ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

