



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EFECTIVIDAD DEL RETINOL EN EL FOTOENVEJECIMIENTO**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

**Autora:** Alba Guilló Antón

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramon Lopez

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera expresar mi sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido de manera significativa a la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

En primer lugar, a mi tutora la Dra. Amelia Ramón López por ofrecerse, desde el primer momento, a compartir sus conocimientos, su tiempo y orientarme durante el proceso de elaboración del trabajo. Ha sido una fuente de motivación durante todo el grado.

También quiero expresar mi gratitud a mis compañeras y, sobre todo, amigas por escucharme y asesorarme día tras día, compartiendo juntas cada etapa de estos cinco años.

Por último, a mi familia y pareja, quienes estuvieron siempre presentes brindándome ánimo y comprensión. Su apoyo ha sido fundamental para superar momentos de dificultad y alcanzar mi objetivo.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
DISEÑO.....	15
FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS.....	16
TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	16
SELECCIÓN FINAL DE LOS ARTÍCULOS.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIÓN.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36



## RESUMEN

El envejecimiento cutáneo es un fenómeno fisiológico inevitable, causado por factores intrínsecos y extrínsecos que contribuyen sinérgicamente alterando la estructura y actividad celular. Dentro de los factores ambientales, destaca la radiación solar por su capacidad de penetrar en las distintas capas de la piel, dando lugar al fotoenvejecimiento. Tras una exposición crónica, los procesos oxidativos provocan la aparición de signos visibles, como arrugas, hiperpigmentación, queratosis y pérdida de elasticidad y firmeza.

La sociedad actual presta un papel importante a la salud y cuidado de la piel en su bienestar general, por lo que buscan minimizar el envejecimiento cutáneo. Los tratamientos combinan el uso de protectores solares con la administración tópica o invasiva de activos que ayudan a reparar el daño celular, manteniendo hábitos saludables.

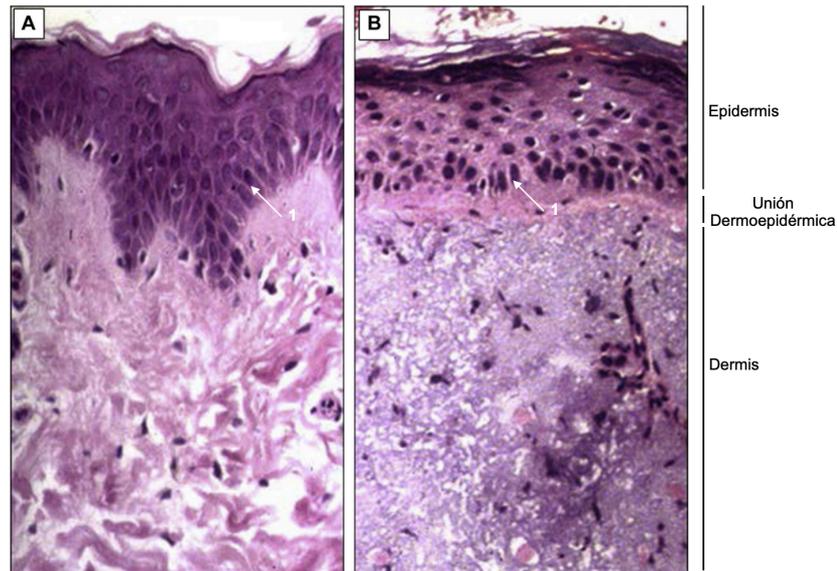
La terapia cosmética apuesta por los derivados de la vitamina A, en concreto el retinol o la tretinoína como principales agentes para revertir los signos de la edad. Por tanto, se ha realizado una revisión sistemática para evaluar la efectividad de ambos compuestos en el fotoenvejecimiento y su capacidad de mejorar el aspecto global de la piel.

## INTRODUCCIÓN

La piel, barrera natural con el medio externo, es el órgano más extenso y visible del cuerpo humano con una superficie aproximada de 2 metros cuadrados, cuya composición, espesor y textura varían dependiendo de la zona en la que se encuentren. Funcionalmente, se enfrenta al mayor desafío, responder ante los agentes externos<sup>(1)</sup>.

Para ello, cuenta con una estructura formada por tres capas: la epidermis, la dermis y la hipodermis. La más superficial es la epidermis, compuesta principalmente por los queratinocitos que se desarrollan y maduran a lo largo de cinco estratos: basal, espinoso, granuloso, lúcido y córneo. Este último es el responsable de la barrera cutánea que proporciona una extraordinaria protección frente a los daños físicos, la entrada de sustancias nocivas y mantiene la hidratación óptima de la piel, evitando tanto la pérdida de agua pasiva como la sobrehidratación. La segunda capa, mucho más gruesa, es la dermis que está formada por tejido conectivo laxo con fibras elásticas y de colágeno tipo I y II finas (estrato papilar) y, tejido conectivo denso que se dispone en una red de fibras elásticas y de colágeno tipo I de gran tamaño (estrato reticular), proporcionando en conjunto a la piel fuerza, elasticidad y extensibilidad. La hipodermis, la capa más profunda, contiene tejido adiposo que aísla el cuerpo y ayuda a conservar el calor<sup>(2)</sup>.

Sin embargo, a lo largo de la vida, la piel sufre un proceso de envejecimiento causado por factores endógenos y exógenos, siendo la exposición a la radiación ultravioleta (UV) el factor ambiental más importante que determine el fotoenvejecimiento cutáneo.



**Figura 1:** Comparación de un examen histológico de piel joven (A) y envejecida (B). Se observa la disminución de la proliferación de queratinocitos (1) y el aplanamiento de la unión dermoepidérmica<sup>(3)</sup>.

El envejecimiento intrínseco o biológico es un proceso continuo, universal e irreversible que conduce al desgaste celular y que determina una pérdida progresiva de la capacidad de adaptación. Histológicamente, la piel va a experimentar una reducción del grosor epidérmico y un aplanamiento de la unión dermoepidérmica, lo que reduce el flujo de nutrientes provocando un aumento en el tiempo habitual de renovación de la piel (28 días). La producción de lípidos disminuye generando una mayor tendencia a la xerosis, prurito e irritación y los queratinocitos se vuelven resistentes a la apoptosis acumulando daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y las proteínas<sup>(1)</sup>. En cuanto a la dermis, adelgaza y disminuye la producción de colágeno, por lo que se pierde turgencia. La proteína fundamental de la piel, el colágeno tipo I, altera tanto su organización como estructura, favoreciendo la aparición de arrugas, sello ineludible de la piel envejecida.

Otros elementos que influyen son las modificaciones en la musculatura y la disminución de grasa en el tejido subcutáneo, que junto con reducción del volumen óseo y cartilaginoso en el rostro, provoca que la piel pierda su soporte

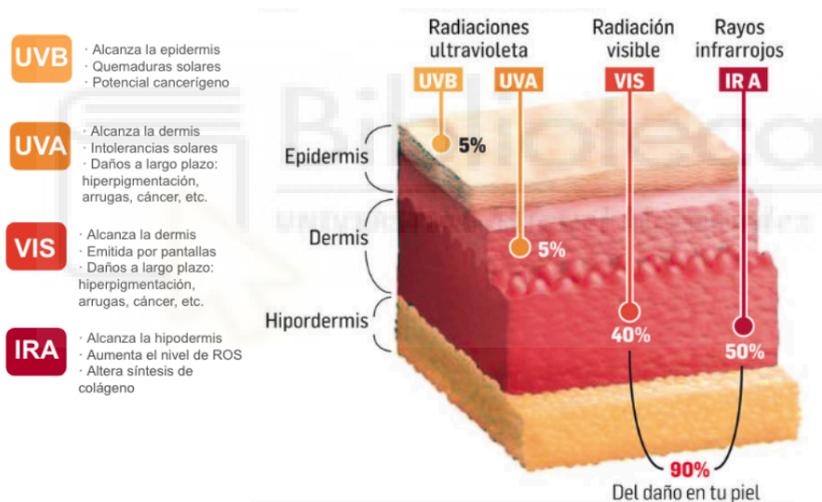
natural y caiga por efecto de la gravedad, dando lugar a mayor laxitud y pérdida de turgencia.

El envejecimiento cronológico, por tanto, se caracteriza por manifestarse con un adelgazamiento de la piel, sensibilidad, flacidez y arrugas finas, lo cual conduce a una mayor visibilidad de los vasos sanguíneos, una disminución de la elasticidad y una mayor fragilidad de la piel, pero no está asociado a cambios en la pigmentación o arrugas profundas, que son características de la exposición al sol<sup>(4)</sup>.

El envejecimiento extrínseco de la piel es un proceso degenerativo causado por factores ambientales, que no depende exclusivamente del paso del tiempo, sino también del nivel de exposición a los diferentes agentes, afectando más a las zonas que tienden a ser visibles como la cara, cuello, escote y brazos, sobre todo en las personas con pieles más claras<sup>(5)</sup>. De las causas externas, la que tiene un mayor impacto negativo sobre la piel es la radiación ultravioleta (UV) del sol, ya que provoca fotoenvejecimiento al favorecer la producción de radicales libres que dañan lípidos, proteínas y ADN, alterando la integridad y función de las células.

La luz solar se compone de tres tipos de rayos UV, que se clasifican según su longitud de onda. La radiación UVC (100-290 nm), es mayoritariamente bloqueada por la capa de ozono por lo que no genera ningún impacto en nuestra piel; UVB (290-320 nm), penetra hasta la epidermis y es responsable de ocasionar el característico enrojecimiento tras las quemaduras solares, conocido como eritema, además de presentar un gran potencial cancerígeno; y UVA (320-400 nm) alcanza la dermis influyendo también, pero de forma indirecta, en la formación de cáncer<sup>(6)</sup>. Es la principal causante de intolerancias solares (reacción fototóxica y fotoalérgica), de la hiperpigmentación, alterando al melanocito, y de la formación de la mayoría de los radicales libres que produce la radiación solar, por lo que tiene un papel muy importante en el fotoenvejecimiento.

Aunque el fotodaño solar siempre ha estado asociado a la radiación UV solo representa en torno al 10% del espectro solar que alcanza la piel, por lo que cada vez están ganando más protagonismo la luz visible (400-780 nm) y la infrarroja (780 - 1400 nm), que constituyen el 40% y el 50% de la radiación total que emana el sol, respectivamente. La luz visible o luz azul, que también proviene de las pantallas, alcanza la dermis, favoreciendo la aparición de manchas en fenotipos altos (IV-V) y genera especies radicales de oxígeno (ROS) que contribuyen a un aspecto envejecido. La radiación infrarroja consigue alcanzar la capa más profunda de la piel, la hipodermis, aumentando el nivel de radicales libres intramitocondriales, que alteran la síntesis de colágeno, provocando un notable efecto a nivel del fotoenvejecimiento<sup>(7,8)</sup>.

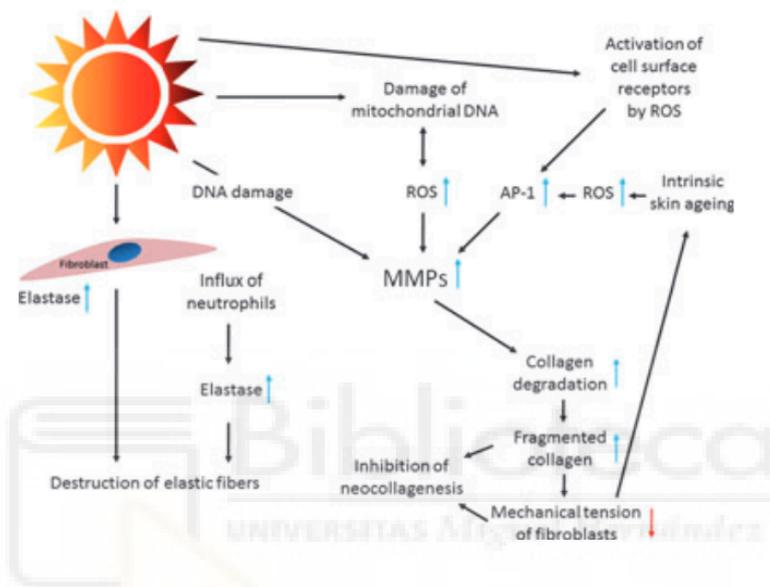


**Figura 2:** Daño solar producido en la piel y sus consecuencias.

Elaboración propia.

La respuesta molecular de la piel humana a dichas radiaciones provoca que la energía sea absorbida por cromóforos celulares endógenos, como el ADN o el ácido trans-urocánico, muy abundante en el estrato córneo, que se excitan en presencia de oxígeno, dando lugar a productos de oxidación y ROS. Estos, desencadenan cascadas de señalización que incluyen la activación de la

proteína activadora-1 (AP-1), la cual actúa estimulando la transcripción de las metaloproteinasas de matriz (MMP) 1, 3 y 9, responsables de la degradación del colágeno en la dermis. Además, reduce la producción de procolágenos (precursores solubles del colágeno) al inhibir la transcripción de los genes que codifican los procolágenos I y III. Como resultado, la irradiación deteriora la integridad estructural de la piel, provocando los signos del fotoenvejecimiento<sup>(5)</sup>.



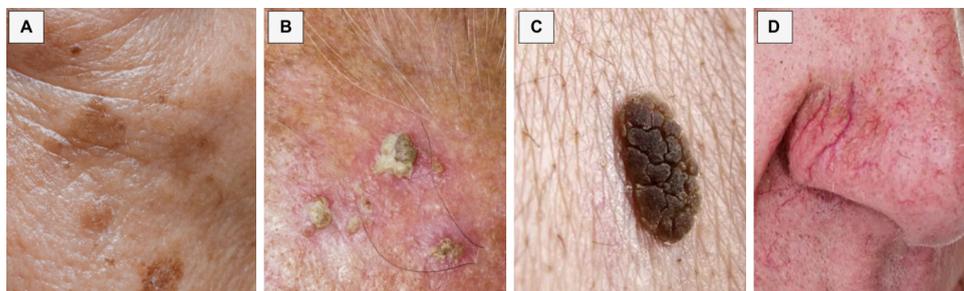
**Figura 3:** Modelo esquemático del proceso de fotoenvejecimiento a nivel de las fibras de colágeno y elastina causadas por el daño de la radiación solar en la piel<sup>(9)</sup>.

La modificación de la piel ocurre de forma constante, afectando a todos los niveles de la estructura de la piel sin embargo, su apariencia y gravedad es aún más visible en las áreas fotoexpuestas como el rostro. La aparición de los signos del envejecimiento presenta variaciones fenotípicas debido al género, estilo de vida y origen étnico, siendo resultado de la variabilidad de las causas intrínsecas y extrínsecas.

En las áreas crónicamente expuestas al sol se producen trastornos en la pigmentación de los melanocitos, responsables de la producción de melanina, un pigmento fotoprotector natural que aporta color tanto a la piel como al

cabello y que se activa con la radiación UV. En la epidermis de adultos jóvenes, los melanocitos están uniformemente distribuidos sin embargo, a partir de los 30 años disminuyen entre un 6% y un 8% cada década, provocando que la pigmentación se vuelva desigual con la edad. El rostro adquiere un aspecto apagado y grisáceo como consecuencia de una disminución de la capacidad de fotoprotección (hipopigmentación), y en él, aparecen lesiones pigmentadas como **lentigos solares** o manchas de la edad, que son máculas irregulares de color marrón que se originan por la reducción en la eliminación natural de las células llenas de melanina durante el recambio de queratinocitos<sup>(10)</sup>.

Las lesiones solares también se manifiestan en forma de **queratosis actínicas**, crecimientos precancerosos que se presentan como pápulas escamosas y ásperas sobre un tejido eritematoso. Representan la fase inicial más común de patologías malignas, puesto que sus células realizan un mayor número de mitosis y su núcleo es irregular, lo que puede conducir a un carcinoma. Por el contrario, las **queratosis seborreicas** son neoplasias cutáneas no cancerosas que aparecen comúnmente durante el envejecimiento en el tronco o las sienes. Su aspecto es de una lesión epitelial superficial pigmentada, de tamaño variable que suele ser de tipo verrugoso y que da la sensación de estar “anclada” a la piel<sup>(11)</sup>. Las fluctuaciones de temperatura en las zonas expuestas al sol también provocan la aparición de **telangiectasias**, vasos sanguíneos permanentemente dilatados que forman pequeñas líneas finas causadas por la fragilidad capilar.



**Figura 4:** Signos comunes en la piel provocados por el fotoenvejecimiento: lentigos solares (A), queratosis actínicas (B), queratosis seborreicas (C) y telangiectasias (D). Elaboración propia.

El principal signo que caracteriza visualmente el fotoenvejecimiento es la aparición de arrugas, pero no todas son iguales ni se producen por las mismas causas (Tabla 1). Las primeras en aparecer son las **arrugas expresionales** o dinámicas, que se manifiestan como líneas finas y numerosas, que con el tiempo se vuelven permanentes. Se originan en las áreas del movimiento (frente, contorno ocular, labio superior, etc.) como consecuencia de la contracción repetida de la musculatura facial, por lo que su distribución es diferente en cada persona. A diferencia de estas, las **estáticas** son más profundas y se aprecian incluso cuando la piel está en reposo, puesto que son resultado de la pérdida progresiva de colágeno y elastina en la dermis. La pérdida de elasticidad también favorece la aparición de las **arrugas atróficas** o de sueño, que son líneas finas, casi paralelas, que se forman al ejercer presión sobre el rostro y el cuello, y que desaparecen cuando esta cesa, aunque pueden acentuarse con el paso del tiempo. El cronoenvejecimiento, provoca la pérdida de las estructuras de soporte del rostro (musculatura, tejido adiposo y óseo), que junto con el efecto de la gravedad da lugar a las **arrugas gravitacionales**, mucho más profundas y permanentes, aportando flacidez a la piel. Por último, la exposición acumulada de los rayos UV acelera el proceso de envejecimiento al alterar las fibras de sostén de la dermis, causando las **arrugas actínicas** y acentuando la aparición del resto de tipos<sup>(10)</sup>.

**Tabla 1.** Tipos de arrugas en la piel. Elaboración propia.

TIPO DE ARRUGA	CARACTERÍSTICAS	UBICACIÓN	ORIGEN
<b>EXPRESIONAL O DINÁMICA</b>	Líneas finas y numerosas. Orientadas según las contracciones de los músculos faciales	Frente, glabella, extremo exterior de los ojos, labio superior	Contracción repetida de la musculatura facial
<b>ESTÁTICAS</b>	Profundas y marcadas que alcanzan la dermis	Alrededor de nariz y boca	Pérdida de colágeno y elastina
<b>ATRÓFICAS</b>	Líneas finas y paralelas. Orientadas según las presiones	Frente, cuello, escote	Fuerzas de presión en la piel. Atrofia del colágeno
<b>GRAVITACIONALES</b>	Surcos marcados, flacidez	Surco nasogeniano, mejillas, pómulo	Pérdida de estructuras de soporte, fuerzas gravitacionales
<b>ACTÍNICAS</b>	Profundas y marcadas	Zonas expuestas al sol: frente, mejillas, labios, cuello, escote	Acumulación del daño solar. Elastosis actínica

El aumento de la esperanza de vida junto con el modelo social actual, ha provocado que la salud y belleza de la piel adquieran una mayor relevancia en el bienestar general de las personas. Los tratamientos antienvjecimiento están dirigidos a retrasar la aparición de los signos de la edad o, en su defecto, a corregirlos, lo cual requiere una terapia multidisciplinar. Se puede abordar mediante el uso de medidas de protección solar, ya que es el principal factor del fotoenvejecimiento, la aplicación tópica de sustancias que actúan sobre los procesos moleculares involucrados en el daño celular y adoptando hábitos saludables.

La estrategia preventiva clave en el fotoenvejecimiento es el uso de **protección solar** frente a la radiación UV. Para ello, se debe combinar el uso de protectores solares con barreras físicas como ropa adecuada, gafas de sol o sombreros, y evitar la exposición durante las horas de mayor intensidad, entre las 10:00 y las 16:00 en verano. Los fotoprotectores tópicos incluyen factores primarios, que son los filtros UV, y factores secundarios, compuestos por antioxidantes, osmolitos y enzimas reparadoras de ADN que ayudan a reducir el daño cutáneo ocasionado por la radiación. A su vez, dentro de los filtros UV se distinguen los orgánicos o químicos cuya función es bloquear los UVB y UVA, y los inorgánicos o físicos que se encargan de reflejar y dispersar la luz. Para que su uso sea efectivo, es importante escoger un factor de protección solar (SPF) superior a 30, y aplicar una cantidad suficiente para cubrir la piel, 15 o 30 minutos antes de la exposición solar y replicarlo cada 2 o 3 horas<sup>(12)</sup>.

Como complemento a la protección tópica se puede emplear fotoprotección oral. Se trata de cápsulas o comprimidos formulados con agentes antioxidantes y antiinflamatorios que potencian la defensa de la piel frente al daño solar, siendo importante destacar que su uso no es un método sustitutivo, sino adyuvante<sup>(13)</sup>.

Otro paso fundamental dentro de la lucha contra el envejecimiento es la aplicación de activos tópicos. Las vitaminas son compuestos que participan en

la prevención y tratamiento de los signos de la edad, por lo que son muy utilizados en la cosmética. La **vitamina C** o ácido ascórbico, es uno de los principales antioxidantes, junto con la coenzima Q10, que actúa neutralizando los ROS y la oxidación celular producidos durante el fotoenvejecimiento, siendo mucho más efectiva al combinarse con la vitamina E. También induce la expresión de los genes de colágeno, inhibe su degradación y estabiliza las fibras, por lo que es un componente esencial que consigue mejorar tanto la textura de la piel como la apariencia de las arrugas<sup>(14)</sup>.

Para que los productos penetren y aumentar su efectividad es fundamental mantener la piel hidratada. La **niacinamida**, forma activa de la vitamina B3, reduce la pérdida de agua transepidérmica, manteniendo la integridad de la función barrera y evita la tirantez, descamación y rugosidad propias de la deshidratación. Con su aplicación, se consigue mejorar el aspecto gracias a sus propiedades antiinflamatorias, seborreguladores y su capacidad de favorecer la producción de colágeno en los fibroblastos<sup>(15)</sup>. El **ácido hialurónico (HA)** contribuye aportando una gran hidratación, ya que se mantiene en la superficie de la piel reteniendo el agua, que aporta volumen a los tejidos. Su efecto rejuvenecedor también se debe a su papel en el proceso de reepitelización de la epidermis y la estimulación del colágeno. Presenta un alto peso molecular (1000 kDa) que impide que alcance las capas más profundas de la piel, por lo que los resultados de su uso son mucho más evidentes cuando se administran de forma invasiva mediante una inyección<sup>(16)</sup>.

Dentro de los tratamientos invasivos también destaca la administración de la **toxina botulínica**, un neuromodulador inyectable, producido por *Clostridium botulinum*, que provoca la parálisis instantánea del músculo esquelético al inhibir la liberación de acetilcolina en la contracción muscular. Como resultado, se obtiene la relajación temporal de la musculatura facial, reduciendo las arrugas de expresión y evitando su aparición<sup>(17)</sup>.

Otra terapia de rejuvenecimiento dentro de esta vertiente es el uso del **láser facial**, el cual actúa dirigiendo haces de luz sobre las capas superficiales de la piel, incidiendo en las imperfecciones como líneas finas, cicatrices o hiperpigmentación, de forma que al regenerarse la epidermis se favorece la despigmentación y la eliminación de arrugas, obteniendo una piel mucho más lisa y tersa.

Es importante que todos los tratamientos comentados vayan siempre acompañados de hábitos de vida saludable que contribuyan a prevenir el envejecimiento.

Una dieta variada y equilibrada con un aporte nutricional antioxidante va a influir notablemente en la reparación del daño celular provocado por los ROS, retrasando la aparición de los signos de la edad. Además, se recomienda mantener una adecuada hidratación a través de la ingesta de agua y evitar el consumo de azúcares y alimentos procesados puesto que afectan a la función de las proteínas dérmicas como el colágeno<sup>(18)</sup>.

Por otro lado, abstenerse a fumar es crucial para no promover la aparición de los signos del envejecimiento, dado que el tabaquismo es uno de los factores extrínsecos causantes de la aparición de arrugas como consecuencia de su efecto nocivo sobre los mecanismo de reparación celular y el aumento de MMP-1 que contribuyen en la degradación del colágeno<sup>(19)</sup>.

En conjunto, adoptar un estilo de vida saludable puede potenciar los efectos de los tratamientos antienvjecimiento y contribuir a mantener una piel joven y saludable a lo largo del tiempo.

## OBJETIVO

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es realizar un revisión sistemática sobre la efectividad del retinol en el fotoenvejecimiento, con el fin de analizar los datos recabados en los ensayos clínicos y extraer conclusiones que puedan ser aplicadas en la práctica clínica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO

Estudio descriptivo y análisis crítico de los ensayos clínicos recuperados mediante una revisión sistemática.

### FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS

Los datos para la realización del presente trabajo se obtuvieron de la consulta, vía Internet, de la base de datos bibliográfica del ámbito de las ciencias de la salud MEDLINE (vía PubMed).

### TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Los términos para la búsqueda se definieron a partir del *Thesaurus* desarrollado por la *U.S National Library of Medicine* y se aplicó el filtro “Ensayos Clínicos” en el tipo de artículo. La ecuación final fue la siguiente:

((Vitamin A[MeSH Terms]) OR (Vitamin A[Title/Abstract]) OR (Aquasol A[Title/Abstract]) OR (Retinol[Title/Abstract]) OR (11-cis-Retinol[Title/Abstract]) OR (Tretinoin[MeSH Terms]) OR (Tretinoin[Title/Abstract]) OR (Retinoic Acid[Title/Abstract]) OR (all trans Retinoic Acid[Title/Abstract]) OR (Retin A[Title/Abstract]) OR (Tretinoin Zinc Salt[Title/Abstract]) OR (Tretinoin Sodium Salt[Title/Abstract])) AND (((Cosmetics[MeSH Terms]) OR (Cosmetic\*[Title/Abstract]) OR (Cosmeceutical\*[Title/Abstract]) OR (skin aging[MeSH Terms]) OR (skin aging[Title/Abstract]) OR (aging[MeSH Terms]) OR (aging[Title/Abstract]) OR (antiaging[Title/Abstract]) OR

(skincare[Title/Abstract]) OR (wrinkle\*[Title/Abstract]) OR (skin wrinkling\*[Title/Abstract]) OR (photoaging[Title/Abstract]) OR (photodamage[Title/Abstract])

La búsqueda se desarrolló en diciembre de 2023 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los ensayos clínicos seleccionados.

### **SELECCIÓN FINAL DE LOS ARTÍCULOS**

La selección de los artículos se llevó a cabo aplicando los siguientes criterios de inclusión:

1. Artículos que se ajusten al objetivo de la búsqueda, es decir, que midan la efectividad del retinol en el fotoenvejecimiento.
2. Artículos originales, es decir, ensayos clínicos publicados en revistas indexadas o revisadas por pares.
3. Artículos cuyo objeto de estudio sea el humano.

Se descartó todos aquellos artículos, en función de los siguientes criterios de exclusión:

1. Artículos que no tuvieran acceso al texto completo.
2. Artículos cuyo estudio incluye combinaciones de principios activos que difieren del fármaco objetivo (retinol).
3. Artículos con idioma diferente al español o inglés.

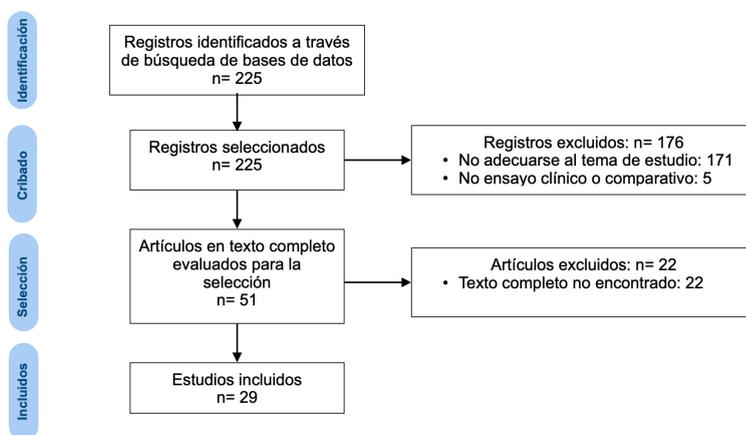
## RESULTADOS

En la ecuación de búsqueda descrita se ha incluido una gran variedad de términos relacionados con el objetivo del estudio con el propósito de ampliar el rango de búsqueda y así poder obtener el mayor número de artículos posibles.

Tras su aplicación en la base de datos MEDLINE se recuperaron un total de 225 artículos y se procedió a realizar una primera lectura de los *abstracts* aplicando los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron los ensayos clínicos que coincidían con la finalidad del estudio y fueron llevados a cabo en humanos, se excluyeron 171 artículos por no adaptarse a la temática y/o evaluar sustancias en combinación, y 5 artículos que basaban su tipo de estudio en una revisión sistemática.

Los escogidos se evaluaron a texto completo, excluyendo 22 por no poder acceder a la información, por lo que en la selección final y definitiva se recuperaron 29 artículos para la realización de la revisión sistemática.

A continuación, se presenta un diagrama de flujo que esquematiza la búsqueda bibliográfica, aplicando los criterios de inclusión y exclusión mencionados (Figura 5). Además, se proporciona una tabla que muestra el diseño y los resultados de los estudios finalmente seleccionados (Tabla 2).



**Figura 5:** Identificación y selección de estudios.

**Tabla 2:** Análisis y descripción de los artículos seleccionados.

APELLIDO AUTOR	AÑO ESTUDIO	FÁRMACO CON EL QUE SE COMPARA	DOSIS DE CADA BRAZO	NÚMERO MUESTRAS ANALIZADAS	PERIODO DE SEGUIMIENTO	MÉTODOS DE EVALUACIÓN	RESULTADOS
Goberdhan LT <sup>(20)</sup>	2022	Estado inicial vs. Retinol	0,50%	23 (Mujeres y hombres)	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales de rostro completo (VISIA-CR Blue) y zonas específicas</li> <li>- Escala de Griffiths modificada (de 0 a 9)</li> <li>- Mediciones con espectrofotómetro</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes</li> </ul>	Se observaron mejoras significativas en las líneas de expresión a partir de la semana 4 en frente y mejillas. Al final del estudio, se redujo la rugosidad y las arrugas finas y gruesas
Chien AL <sup>(21)</sup>	2022	Precursores tópicos de tretinoína (TTP) vs. Tretinoína (RA)	1,1 % vs. 0,02 %	20 (Mujeres y hombres)	24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales en las visitas periódicas</li> <li>- Evaluación clínica clasificada mediante la escala de Griffiths (de 0 a 8)</li> <li>- Biopsia 3 mm</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes</li> </ul>	Ambas concentraciones de tretinoína mostraron eficacia para mejorar la apariencia de las arrugas finas y profundas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 brazos de tratamiento
Zasada M <sup>(22)</sup>	2020	Retinol vs. Retinol	0,3% (lado derecho) vs. 0,15% (lado izquierdo)	20 (Mujeres)	8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales tomadas al inicio y al final del estudio</li> <li>- Evaluación clínica mediante una escala visual analógica (VAS)</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes</li> </ul>	No se encontraron cambios significativos entre el lado izquierdo y derecho de la cara. El retinol al 0,3% y al 0,15% da resultados similares después de 8 semanas. La cantidad de arrugas disminuyó y se redujo la decoloración de la piel
Zasada M <sup>(23)</sup>	2020	Retinol vs. Retinol	0,3% (lado derecho) vs. 0,5% (lado izquierdo)	37 (Mujeres)	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El tono de la piel se midió con un Mexameter MX18®.</li> <li>- La hidratación de la piel se midió con un Corneómetro CM825®.</li> <li>- El nivel de sebo de la piel se midió usando un Sebómetro®.</li> <li>- La elasticidad y firmeza de la piel se midió con un SEM 575 Cu- tometer®.</li> <li>- La profundidad y el volumen de las arrugas se midió con PRIMOS GFMesstechnik GmbH</li> </ul>	Ambas concentraciones de retinol, 0,5% y 0,3%, no presentan diferencias significativas. Tanto en el lado izquierdo como en el derecho se observa una mejoría significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre las 8 y 12 semanas de tratamiento en el alisado de la superficie de la piel

						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las fotografías clínicas se clasificaron mediante el software FotoMedicus y una escala visual analógica (VAS)</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes después de la semana 8 y 12</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	
Dhaliwal S <sup>(24)</sup>	2019	Bakuchiol vs. Retinol	0,5% vs. 0,5%	44 (Mujeres y hombres)	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales (BTBP 3D Clarity Pro) clasificadas por ordenador mediante un algoritmo computacional validado previamente</li> </ul>	Tanto el bakuchiol como el retinol redujeron significativamente la superficie de las arrugas y la hiperpigmentación, sin diferencias estadísticas entre los compuestos
Sadick N <sup>(25)</sup>	2019	Estado inicial vs. Exfoliante retinol (contiene: citrato de trietilo y acetil tirosinamida)	3%	14 (Mujeres)	24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala de Griffith modificada (de 0 a 9)</li> <li>- Fotografías faciales (VISIA-CR and Omnia)</li> <li>- Evaluación subjetiva de los pacientes</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	El aspecto general del fotoenvejecimiento mejoró significativamente ( $p \leq 0,05$ ), observando una reducción de las líneas finas y arrugas y una mayor firmeza en la piel
Sumita JM <sup>(26)</sup>	2018	Tretinoína en crema vs. Tretinoína como agente exfoliante	0,05% vs. 5%	23 (Mujeres)	24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales (VisioScan VC 98) clasificadas mediante la escala de Guimaraes</li> <li>- Perfilometría (VisioScan VC 98<sup>®</sup>)</li> <li>- Ecografía de alta frecuencia (DermaScan-C<sup>®</sup>)</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes</li> <li>- Biopsia de 3 mm</li> </ul>	Ambas formas farmacéuticas fueron efectivas y seguras en el tratamiento del fotoenvejecimiento. La crema produjo una mayor restauración dérmica, mientras que el exfoliante redujo el daño solar con tendencia cancerígena
Bagatin E <sup>(27)</sup>	2018	Gel adapaleno vs. Tretinoína	0,3% vs. 0,05%	114 (Mujeres y hombres)	24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala de Griffiths (de -1 a 5) para valorar el nivel del fotoenvejecimiento en cada visita</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes en la semana 12 y 24</li> <li>- Biopsia 3mm</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	La evaluación global del fotoenvejecimiento no mostró diferencias significativas entre tratamientos ( $p = 0,739$ )

McDaniel DH <sup>(28)</sup>	2017	Retinoides doble conjugados (AHA-Ret) vs. Retinol o tretinoína	1,0% o 0,025%	48 (Mujeres)	13 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales (Canfield Scientific VISIA-CR) clasificadas en una escala del 0 al 5 según el nivel de gravedad</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	<p>AHA-Ret demostró reducciones significativas en la gravedad promedio desde el inicio en líneas finas y una mejora de la hidratación con mayor seguridad que el retinol y la tretinoína</p>
Miura T <sup>(29)</sup>	2012	Tretinoína ciclodextrina vs. Tretinoína	0.05 % vs. (% tretinoína no especificado)	12 (Mujeres)	8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación clínica según la gravedad del fotoenvejecimiento mediante una escala (de 0 a 8)</li> <li>- La elasticidad de la piel se midió mediante un succionador no invasivo</li> <li>- Medición del área de las arrugas utilizando una réplica de la piel</li> <li>- Análisis histológico (en 3 hombres)</li> </ul>	<p>La tretinoína ciclodextrina demostró un efecto antiarrugas estadísticamente igual al de la tretinoína</p>
Bellemère G <sup>(30)</sup>	2009	Vehículo vs. Retinol	0% vs. 0,10%	48 (Mujeres)	36 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales</li> <li>- Estudio ex vivo en muestras de piel abdominal</li> <li>- Análisis de la expresión génica mediante una reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real.</li> <li>- Estudio histológico</li> <li>- Mediciones de fluorescencia</li> <li>- Perfilometría</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	<p>Se observó una mejora significativa (<math>p &lt; 0,05</math>) en los signos de envejecimiento evaluados (arrugas debajo de los ojos, líneas finas y uniformidad del tono). Se obtuvo una mayor proliferación celular <i>in vivo</i></p>
Kikuchi K <sup>(31)</sup>	2009	Vehículo vs. Retinol	0% vs. 0,075%	54 (Mujeres)	26 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fotografías faciales evaluados mediante una escala de 0 a 3 grados</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	<p>Se observaron mejoras significativas (<math>p &lt; 0,05</math>) en las arrugas finas a partir de la semana 4 y en las arrugas profundas al final del estudio</p>
Kafi R <sup>(32)</sup>	2007	Vehículo vs. Retinol	0% vs. 0,40%	23 (Mujeres y hombres)	24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales clasificadas en una escala semicuantitativa del 0 al 9 según su gravedad.</li> <li>- Biopsia de 4 mm</li> </ul>	<p>Diferencias significativas entre la piel tratada con retinol y la piel tratada con vehículo en las arrugas finas y la rugosidad</p>

Kang S <sup>(33)</sup>	2005	Vehículo vs. Tretinoína	0% vs. 0,05%	204 (Mujeres y hombres)	2 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales al inicio y final del estudio</li> <li>- Evaluaciones clínicas periódicas</li> <li>- Biopsia 2 mm</li> <li>- Análisis histológico</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes</li> </ul>	La tretinoína produjo una mejora significativa ( $p < 0,05$ ) del fotodaño (arrugas finas y gruesas, hiperpigmentación moteada, lentigos y cetrina) y un aumento en la síntesis de procolágeno, en el mes 12.
Kligman DE <sup>(34)</sup>	2004	Estado inicial vs. Tretinoína	0,25%	32 (Mujeres)	4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fotografías faciales evaluadas mediante una escala (de 0 a 3) según la severidad del fotodaño</li> <li>- Evaluación clínica para valorar la mejora del tratamiento al finalizar el estudio</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes</li> </ul>	Los sujetos mejoraron en todos los signos del fotodaño estudiados (líneas finas, pigmentación moteada, textura/rugosidad de la superficie) al final del estudio.
Lowe N <sup>(35)</sup>	2004	Tazaroteno vs. Tretinoína	0,1% vs. 0,05%	157 (Mujeres)	24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Evaluaciones clínicas periódicas mediante una escala (de 0 al 6) para la respuesta al tratamiento y el fotodaño</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	Se observaron mejoras significativas con el tratamiento de tazaroteno para las arrugas finas, hiperpigmentación moteada y arrugas gruesas con mayor rapidez que con la tretinoína.
Orringer JS <sup>(36)</sup>	2004	Vehículo vs. Tretinoína	0% vs. 0.05%	11 (Mujeres)	6 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación clínica mediante una escala semicuantitativa (de 0% a 100%)</li> <li>- Biopsia 5 mm</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	No se identificaron diferencias significativas entre el uso de vehículo o tretinoína antes del proceso de rejuvenecimiento con láser CO <sub>2</sub>
Kligman DE <sup>(37)</sup>	1998	Estado inicial vs. Tretinoína	0,25%	50 (Mujeres)	4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales al inicio y final del estudio</li> <li>- Biopsia del área preorbital</li> <li>- La hidratación facial y la pérdida de agua transepidérmica se midieron mediante un evaporímetro</li> </ul>	Los sujetos mostraron una mejoría clínica global en el fotoenvejecimiento. Disminuyeron las líneas finas, la hiperpigmentación y la rugosidad de la superficie.

Olsen EA <sup>(38)</sup>	1997	Estado inicial vs. Tretinoína (a diferentes concentraciones)	0,01% vs. 0,05%	126 (Mujeres y hombres)	48 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluaciones clínicas según la gravedad del fotoenvejecimiento (escala 0-9), para la respuesta del tratamiento (escala 1-4) y para la apariencia global de la piel (escala 1-4).</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes mensualmente</li> <li>- Biopsia 2 mm en la semana 24 y 48</li> <li>- Análisis histológico</li> <li>- Réplicas de silicona de la mejilla derecha y el área preorbital</li> </ul>	<p>Se produjo una mayor mejoría en con la tretinoína al 0,05% que con la de 0,01%, sin embargo, en la semana 48 apenas hubo diferencias entre las dos concentraciones.</p> <p>El análisis histológico reveló un aumento del espesor epidérmico y del número de capas de células granulares observado después de 24 semanas.</p>
Olsen EA <sup>(39)</sup>	1997	Estado facial tras aplicar 48 semanas de tretinoína al 0,05% vs. Aplicación de tretinoína 0,05% tres, una o ninguna vez por semana		126 (Mujeres y hombres)	24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación clínica del fotodaño en una escala (de 0 a 9) y de las características táctiles y visuales en una escala (de 1 a 4)</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	<p>Se observó un empeoramiento significativo (<math>p &lt; 0,05</math>) de las arrugas finas en el grupo que no se aplicó tretinoína y en el que se lo aplicó una vez por semana. El uso continuado mantiene y mejora los signos del envejecimiento.</p>
Bhawan J <sup>(40)</sup>	1996	Estado facial tras aplicar 6 meses tretinoína 0,05% vs. Aplicación gradual de tretinoína de 0,05% a 0,001 %		27 (Mujeres y hombres)	4 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia de 2 mm del área preorbital al inicio, 6 meses, 12 meses y 4 años</li> <li>- Análisis histológico</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	<p>La tretinoína mejoró el fotodaño a los 6 meses, aumentando el grosor de la epidermis y reduciendo la hiperpigmentación. Tras 4 años de aplicación, el principio activo fue seguro y eficaz en los sujetos.</p>
Yamamoto O <sup>(41)</sup>	1995	Vehículo vs. Tretinoína	0,05%	25 (Mujeres y hombres)	12 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia 2 mm después de 6 y 12 meses</li> <li>- Microscopía electrónica</li> <li>- Morfometría</li> </ul>	<p>No se observaron cambios significativos en la dermis papilar de los pacientes tratados con tretinoína o con vehículo en los 6 primeros meses. A los 12 meses se observó reconstrucción dérmica papilar en los pacientes con tretinoína</p>

Kligman AM <sup>(42)</sup>	1993	Vehículo vs. Tretinoína	0,03%	6 (Mujeres)	9 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia 4 mm</li> <li>- Microscopía electrónica</li> <li>- Análisis histológico</li> </ul>	La tretinoína produjo un marcado aumento en el espesor epidérmico, incrementando las fibras elásticas y la formación de nuevos vasos sanguíneos.
Andreano JM <sup>(43)</sup>	1993	Estado inicial vs. Tretinoína	0,01%	40 (Mujeres y hombres)	48 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales mensuales</li> <li>- Evaluación clínica según la gravedad del fotoenvejecimiento mediante una escala (de 0 a 9)</li> <li>- Biopsia de 2 y 3 mm</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	La tretinoína mejoró significativamente la evaluación global en las arrugas finas y las gruesas a las 24 semanas. Se observó una mejora más relevante en los antebrazos que en el rostro.
Olsen EA <sup>(44)</sup>	1992	Vehículo vs. Tretinoína (a diferentes concentraciones)	0,05% vs. 0,01% vs. 0,001%	269 (Mujeres y hombres)	24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotografías faciales clasificadas en una escala del 0 al 9 según el nivel de gravedad</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes</li> <li>- Biopsia de 2 mm</li> </ul>	La tretinoína al 0,05 % dio una respuesta global significativamente mejor a la terapia que el vehículo ( $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias significativas entre el vehículo y la crema emoliente de tretinoína al 0,01% o al 0,001%
Caputo R <sup>(45)</sup>	1992	Estado inicial vs. Tretinoína (a diferentes concentraciones)	0,01% vs. 0,025% vs. 0,05%	163 (Mujeres)	2 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación clínica según la gravedad del fotoenvejecimiento mediante una escala (de 0 a 9)</li> <li>- Fotografías faciales</li> <li>- Evaluación subjetiva de los participantes</li> </ul>	La tretinoína mejoró los signos del fotoenvejecimiento en las tres concentraciones, demostrando su amplio rango de eficacia. Sin embargo, se obtuvieron mejores resultados a concentraciones mayores
Lever L <sup>(46)</sup>	1990	Vehículo vs. Tretinoína	0,05%	20 (Mujeres y hombres)	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fotografías faciales evaluadas mediante una escala (de 0 a 10)</li> <li>- Biopsia 4 mm</li> <li>- Análisis histológico</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	Se observaron mejoras significativas ( $p < 0,05$ ) en las arrugas finas alrededor de los ojos, la boca y las mejillas, las arrugas en el dorso de las manos y la decoloración amarilla. Las biopsias de piel mostraron un aumento en el espesor epidérmico medio con el tratamiento de tretinoína ( $P = 0,019$ )

Leyden JJ <sup>(47)</sup>	1989	Estado inicial vs. Tretinoína	0,05%	40 (Mujeres)	6 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación clínica según la gravedad del fotoenvejecimiento mediante una escala (de 0 a 4)</li> <li>- Fotografías faciales periódicas</li> <li>- Análisis estadístico</li> </ul>	La tretinoína mejoró significativamente las arrugas finas, las gruesas, la palidez, la flacidez y la hiperpigmentación. En el procesamiento de imágenes digitales del área de las patas de gallo se comprobó que la topografía de la superficie de la piel era más suave y menos arrugada
Kligman AM <sup>(48)</sup>	1986	Vehículo vs. Tretinoína	0,05%	16 (Mujeres)	3 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Microscopía óptica y electrónica</li> <li>- Fluorescencia</li> <li>- Biopsia 4 mm</li> </ul>	La tretinoína reduce el daño solar provocado por la exposición crónica solar y desacelera el proceso de fotoenvejecimiento.



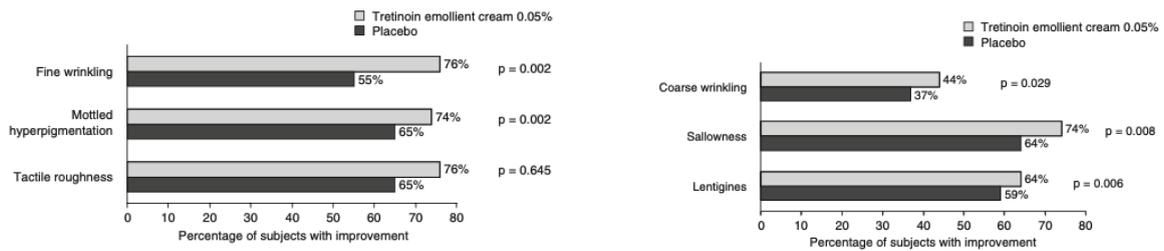
## DISCUSIÓN

La siguiente discusión se inicia con la descripción y análisis de los datos obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados, que centran su estudio en la comparación de los derivados de la vitamina A, retinol y tretinoína, a diferentes concentraciones con el vehículo empleado.

La vitamina A y sus derivados naturales como el retinol y la tretinoína (ácido retinoico) actúan en la epidermis, una vez aplicados, estimulando la síntesis de queratinocitos y la renovación del estrato córneo, lo que se traduce en una regeneración de la capa más superficial de la piel. En la dermis, reducen la degradación de colágeno al inhibir las MMP, y favorecen la formación de las fibras de colágeno y elastina, mejorando la firmeza y la elasticidad de la piel. Además, unifican el tono igualando la distribución de la melanina y disminuyendo la hiperpigmentación.

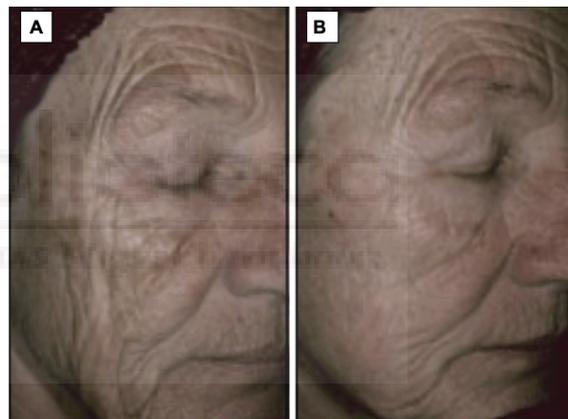
Un artículo realizado por Kligman AM. demostró que la administración de tretinoína al 0,05% tanto en el antebrazo como en el rostro mejora los signos del fotoenvejecimiento, sobre todo en las pieles más dañadas. En ambas zonas, la atipia y la queratosis actínica fueron corregidas, además de estimular la activación de fibroblastos que repercutió en la formación de colágeno. Los melanocitos concentrados en la dermis superior y media también se atenuaron, por lo que los pacientes en tratamiento reportaron una mejora generalizada en la apariencia del rostro en contraposición al grupo control<sup>(48)</sup>.

Dicha comparativa también fue examinada en un ensayo clínico multicéntrico que incluyó 204 sujetos durante un periodo de 2 años de duración. Tras la aplicación diaria de tretinoína al 0,05% o placebo se evaluaron los efectos del fotoenvejecimiento (arrugas finas y gruesas, hiperpigmentación moteada, rugosidad, lentigos y palidez) al final del estudio, obteniendo una mejora significativa ( $p \leq 0,05$ ) en la gravedad general del fotodaño (Fig. 6).



**Figura 6:** Porcentaje de mejora en los sujetos desde el inicio hasta el mes 24 en las variables de eficacia (arrugas finas y gruesas, hiperpigmentación moteada, rugosidad táctil, lentigos y palidez).

Se concluyó que la aplicación tópica de tretinoína al 0,05% en el rostro es segura y efectiva en pacientes con fotoenvejecimiento moderado y severo, consiguiendo resultados a partir del primer mes de uso en las arrugas más profundas y 4 meses para la hiperpigmentación y los lentigos<sup>(33)</sup>.



**Figura 7:** Sujeto tratado con crema emoliente de tretinoína 0,05% al inicio (A) y después de 24 meses de tratamiento (B)<sup>(33)</sup>.

La tretinoína, por tanto, es aceptada como uno de los principios activos fundamentales en un régimen antienvjecimiento por sus múltiples beneficios demostrados, sin embargo, su elevada potencia en ocasiones está ligada a la aparición de irritación, descamación y enrojecimiento en la piel, ya que no es bien tolerada. Es por ello, que el estudio llevado a cabo por Olsen EA y otros autores, trató de estimar la dosis mínima efectiva del principio mediante un

ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el que se compararon tres concentraciones de tretinoína (0,05%, 0,01% y 0,001%) con el vehículo. Los sujetos seleccionados se aplicaron todas las noches la crema emoliente asignada y durante el día se mantuvieron protegidos de la exposición solar con el uso de protección mínima de SPF 15.

Tras las 24 semanas de estudio las arrugas finas, la hiperpigmentación y la aspereza mejoraron significativamente ( $p \leq 0.05$ ) más en aquellos que recibieron tretinoína al 0,05% que los tratados con vehículo, por lo que se redujo la gravedad general del fotoenvejecimiento, pero ni la crema de tretinoína al 0,01% ni al 0,001% obtuvieron diferencias significativas con el vehículo. Los hallazgos fueron respaldados por un examen histológico que se realizó mediante una biopsia de 2 mm en el área preorbital, la cual mostró un aumento en el espesor de la capa epidérmica y una disminución tanto del contenido de melanina como de la compactación del estrato córneo a concentraciones de 0,05% y 0,01% de tretinoína.

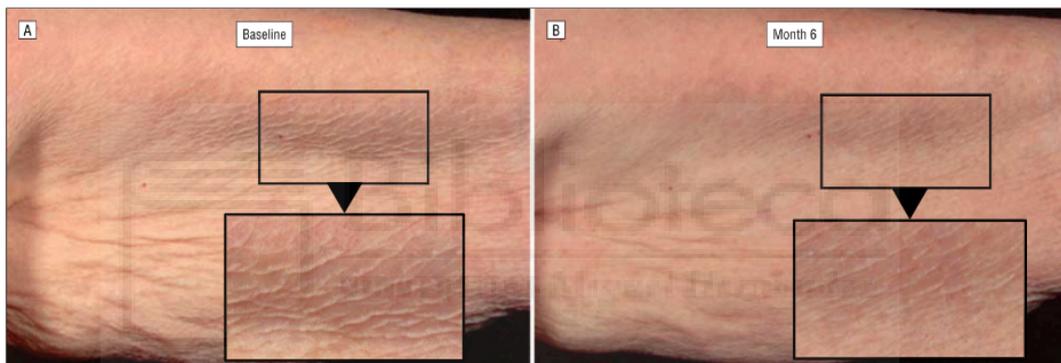
Por tanto, se concluye que la tretinoína al 0,05% es segura y eficaz en el tratamiento del fotoenvejecimiento y que a concentraciones menores no se aseguran resultados relevantes<sup>(44)</sup>.

En cuanto al retinol, dado que es precursor del ácido retinoico o tretinoína, es decir, de la forma biológicamente activa de la vitamina A, una vez aplicado debe penetrar en la piel y oxidarse secuencialmente a ácido retinoico. Este hecho provoca que el retinol sea mejor tolerado y cause menor irritación, pero debe formularse a concentraciones superiores a los de la tretinoína para alcanzar resultados comparables.

En el estudio realizado por Kafi R, se aplicó una loción de retinol al 0,4% y otra de vehículo en la parte interna de los brazos, con el objetivo de evaluar la efectividad del principio activo en las arrugas causadas concretamente por el envejecimiento intrínseco, ya que dicha zona se encuentra protegida del sol. El

ensayo demuestra que la administración tópica de retinol es capaz de eliminar las líneas finas propias de la atrofia y la gravedad a partir de la cuarta semana, con una mejora continua de la rugosidad a lo largo de las 24 semanas del periodo de estudio (Fig. 8).

Por otro lado, también se comparó la acción del retinol 0,4% con una solución de ácido retinoico 0,1% y con el vehículo mediante la medida de la expresión del gen CRABP11, puesto que su ARN mensajero es inducido por la aplicación tópica de retinoides. Se obtuvo que la acción del retinol 0,4% es 3 veces superior a la del vehículo ( $p \leq 0,05$ ) y comparable a la del ácido retinoico, confirmando su capacidad para inducir cambios moleculares<sup>(32)</sup>.



**Figura 8:** Comparación entre la parte superior de los brazos internos al inicio (A) y 6 meses después de aplicar retinol al 0,4% (B)<sup>(32)</sup>.

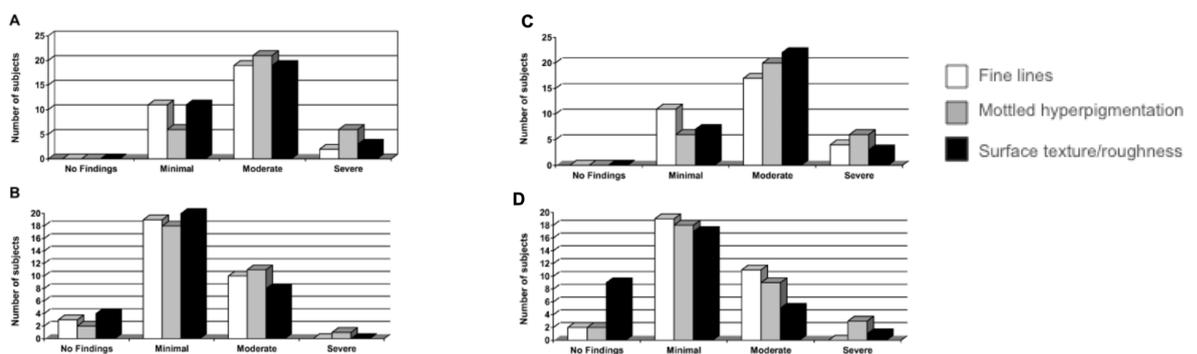
A continuación, se expondrán los estudios que plantean una comparativa entre el estado inicial de la piel de los sujetos y tras el periodo de duración del ensayo clínico, en el que se han sometido a la administración de retinol o tretinoína. En los siguientes artículos seleccionados, el fotoenvejecimiento es evaluado a partir de sus principales signos: líneas de expresión, arrugas profundas, hiperpigmentación, rugosidad y palidez.

Con la formulación habitual de la tretinoína al 0,05% los resultados empiezan a ser visibles tras varios meses de tratamiento, como se ha comentado en los

ensayos anteriores, por lo que el equipo dirigido por Kligman DE decidió analizar una tretinoína de mayor concentración para potenciar el paso de la molécula activa a través del estrato córneo y agilizar los cambios clínicos en la piel. En el estudio se incluyeron a 32 mujeres con fotoenvejecimiento moderado o severo que siguieron un régimen antienvjecimiento con una solución de tretinoína al 0,25% aplicada todas las noches durante un mes, siendo evaluadas cada semana mediante fotografías digitales. Los signos del envejecimiento (arrugas finas, hiperpigmentación moteada y rugosidad) se clasificaron en una escala de cero a tres, siendo cero ningún hallazgo y tres grave.

Los resultados mostraron una mejoría tanto del lado derecho como izquierdo del rostro, disminuyendo la gravedad en la escala de clasificación (Fig. 9) y consiguiendo eliminarlos en algunos sujetos, por lo que la mejoría global tanto por parte de los investigadores como de las participantes fue descrita como satisfactoria.

El ensayo demostró la rápida eficacia y seguridad de la tretinoína al 0,25%, puesto que es capaz de mejorar la piel fotodañada en un mes, destacando que todas pudieron tolerar el tratamiento y que la irritación y descamación notificadas fueron propias del proceso de retinización de la piel<sup>(34)</sup>.



**Figura 9:** Escala de clasificación de los signos del fotoenvejecimiento del lado izquierdo antes del tratamiento (A) y después (B), y del lado derecho antes (C) y después del tratamiento (D)<sup>(34)</sup>.

En el siguiente artículo el propósito fue determinar la frecuencia de aplicaciones de la crema emoliente de tretinoína al 0,05% para mantener la mejora del fotoenvejecimiento, evaluando su efectividad.

Previamente al estudio, los sujetos completaron 48 semanas de tratamiento en otro ensayo con la misma crema, obteniendo resultados favorables, con una reducción de los signos del fotoenvejecimiento que fue confirmada mediante un análisis histológico de la piel que reveló un aumento del espesor epidérmico y del número de capas de células granulares observadas<sup>(38)</sup>. De los pacientes que finalizaron la investigación comentada, 126 decidieron inscribirse para recibir durante 24 semanas la tretinoína 0,05% ninguna, una o tres veces por semana, comprobando con qué pauta se mantenía o mejoraba el estado de la piel.

Los investigadores revelaron que la mejora se mantuvo en la pauta de tres aplicaciones por semana, mientras que fue mínima con una dosis a la semana y retrocedió sin tratamiento de mantenimiento, puesto que hubo un empeoramiento significativo ( $p \leq 0,05$ ) en los tres signos evaluados: arrugas finas, hiperpigmentación y rugosidad. Se concluyó que el uso continuado, tres veces por semana, es capaz de mantener e incluso mejorar el envejecimiento y que la interrupción del tratamiento provoca la reversión de los beneficios<sup>(39)</sup>.

Por último, se explicarán los artículos relacionados con el uso de otros principios activos, también indicados para el fotoenvejecimiento, comparados con los derivados de la vitamina A comentados, siempre con el objetivo de conocer su efectividad.

En el estudio llevado a cabo por Lowe N y su equipo se asignó aleatoriamente una crema de tazaroteno 0,1% o una de tretinoína al 0,05% que los participantes tuvieron que aplicarse en el rostro cada noche durante 24 semanas. A pesar de que ambos son derivados de la vitamina A, difieren en su

manera de actuar ya que, el tazaroteno es un retinoide sintético de tercera generación que una vez administrado ha de transformarse en su metabolito activo (ácido tazaroténico), mientras que la tretinoína actúa directamente en la piel. Los signos del fotoenvejecimiento (arrugas finas y profundas, hiperpigmentación moteada, lentigos, despigmentación irregular, rugosidad, telangiectasia, elastosis y queratosis actínica) se evaluaron en una escala del 0 al 6, siendo 0 nada y 6 severo, en relación a la apariencia de estos, y las cremas se consideraron efectivas al producir en los sujetos una mejora global del 50%.

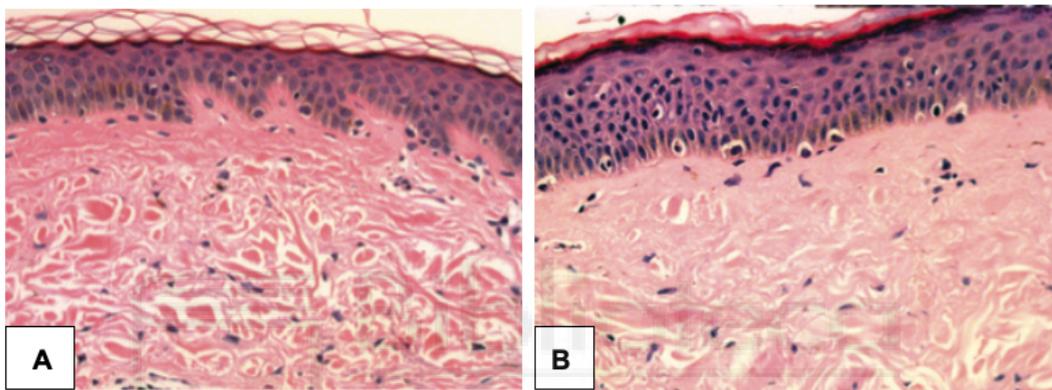
En cuanto a los resultados obtenidos, el tazaroteno fue eficaz en el 78% de los casos, mientras que la tretinoína en el 67%, con una diferencia significativa en la mejora de los signos a favor del primero. El tazaroteno produjo cambios relevantes en las arrugas gruesas a partir de la semana 4 y de la hiperpigmentación en la 12, consiguiendo que el aspecto general del fotodaño mejorase en la semana 16, aunque presentó una menor tolerabilidad ya que produjo sensación de ardor en la piel durante la primera semana. En consecuencia, la crema de tazaroteno 0,1% ofrece una mayor eficacia que la tretinoína 0,05%, sobre todo en la rapidez de aparición de los resultados<sup>(35)</sup>.

En un estudio diferente, se realizó un ensayo multicéntrico en el que se evaluó si el gel de adapaleno al 0,3% presentaba una efectividad comparable a la de la tretinoína 0,05% para tratar la piel fotoenvejecida. El adapaleno es un análogo retinoide que está indicado principalmente para el tratamiento del acné vulgar leve-moderado, debido a que interviene en los procesos inflamatorios disminuyendo la formación de microcomedones, sin embargo, su capacidad para estimular el recambio de células epidérmicas también puede mejorar los signos de la edad.

Durante 24 semanas los participantes se aplicaron una vez al día (cada noche) el gel de adapaleno o la crema de tretinoína, establecidos al azar. La evaluación del fotoenvejecimiento en la semana 12 y 24 reveló que ambos

tratamientos no difieren significativamente en la eficacia clínica, ya que el porcentaje de sujetos que mostró una reducción general del daño solar al final del estudio fue el mismo (96,5%). Los signos estudiados como las arrugas periorbitales, la queratosis actínica o la hiperpigmentación evolucionaron de forma muy similar desde el inicio del tratamiento, obteniendo resultados satisfactorios que fueron confirmados mediante un examen histológico (Fig.10).

Por tanto, los investigadores concluyeron que el adapaleno al 0,3% es también una opción segura y eficaz para combatir el envejecimiento leve o moderado<sup>(27)</sup>.



**Figura 10:** Biopsia de la zona periorbital del rostro que muestra el aumento de la capa epidérmica y la mayor proliferación de queratinocitos. Estado inicial (A) y 24 semanas después del gel de adapaleno 0,3% (B)<sup>(27)</sup>.

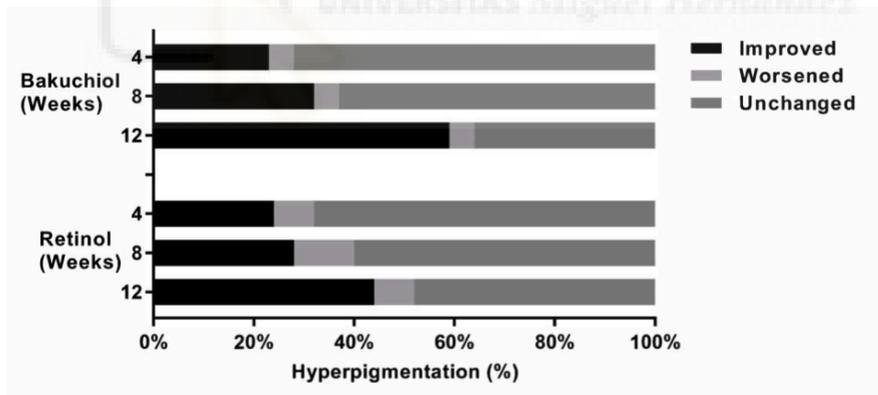
La última incorporación en el mundo de la cosmética antiedad es el bakuchiol, un agente de origen natural que activa los mismos receptores que el retinol, pero que es tolerado en las pieles más sensibles, convirtiéndose en una alternativa tópica de los retinoides clásicos.

El autor Dhaliwal S. junto a su equipo, decidió llevar a cabo un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo de comprobar la eficacia y seguridad del bakuchiol en comparación con el retinoide más comúnmente empleado, el retinol.

Durante las 12 semanas del estudio los 44 participantes tuvieron que aplicarse la crema de bakuchiol 0,5% dos veces al día o la de retinol 0,5% cada noche.

La evaluación de los principales signos del fotoenvejecimiento, arrugas e hiperpigmentación demuestra que tras el tratamiento ambos principios consiguen reducir significativamente ( $p \leq 0,05$ ) dichas lesiones solares. Sin embargo, a pesar de que el bakuchiol tuvo un mayor porcentaje de mejora no hubo diferencias estadísticas entre los compuestos (Fig.11). En cuanto a la tolerabilidad, los sujetos que recibieron retinol experimentaron mayor enrojecimiento y quemazón que el grupo de bakuchiol, los cuales pudieron aplicarse el principio durante el día sin sufrir reacciones de fotosensibilidad.

Por tanto, se confirma que el bakuchiol presenta una eficacia comparable a la del retinol en su capacidad de combatir el envejecimiento, con un mejor perfil de tolerabilidad, convirtiéndolo en una opción más segura en las pieles reactivas<sup>(24)</sup>.



**Figura 11:** Evolución de la clasificación clínica de la hiperpigmentación en ambos compuestos desde su inicio. Se evaluaron a las 4, 8 y 12 semanas en ambos grupos de tratamiento<sup>(24)</sup>.

## CONCLUSIÓN

El envejecimiento cutáneo, asociado principalmente a la exposición solar, produce la aparición de signos en la piel que preocupan a gran parte de la población, la cual busca retrasar o reducir el fotoenvejecimiento para mantener un aspecto joven y sano.

En los artículos seleccionados se estudia el retinol y la tretinoína, ambos derivados naturales de la vitamina A, ampliamente utilizados en cosmética por su capacidad de revertir el daño solar. Los ensayos clínicos descritos han demostrado este hecho al obtener en todos ellos, como resultado de la aplicación de los activos, una mejora significativa de la apariencia de la piel, reduciendo los principales signos evaluados: arrugas finas y profundas, hiperpigmentación y rugosidad. Los resultados se confirmaron a través de una evaluación mediante escalas de gravedad, fotografías y exámenes histológicos a lo largo del tiempo, revelando una mayor firmeza y elasticidad de la piel, a la vez que se unifica el tono, consiguiendo igualar la distribución de melanina.

Por tanto, tras la revisión sistemática se concluye que tanto el retinol como la tretinoína son efectivos en el fotoenvejecimiento, obteniendo beneficios en tratamientos a diferentes concentraciones y periodos de duración, que se deberán ajustar a las necesidades del paciente, según los criterios de los profesionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage.* septiembre de 2006;52(9):24-35; quiz 36-7.
2. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Structural characteristics of the aging skin: a review. *Cutan Ocul Toxicol.* 2007;26(4):343-57.
3. Han A, Chien AL, Kang S. Photoaging. *Dermatol Clin.* julio de 2014;32(3):291-9, vii.
4. Alves R, Castro Esteves T, Trelles MA. Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento cutáneo. *Cir Plástica Ibero-Latinoam.* marzo de 2013;39(1):89-102.
5. Rittié L, Fisher GJ. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* enero de 2015;5(1):a015370.
6. Mesa-Arango AC, Flórez-Muñoz SV, Sanclemente G, Mesa-Arango AC, Flórez-Muñoz SV, Sanclemente G. Mechanisms of skin aging. *Iatreia.* abril de 2017;30(2):160-70.
7. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem Photobiol Sci.* enero de 2012;12(1):54-64.
8. Hudson L, Rashdan E, Bonn CA, Chavan B, Rawlings D, Birch-Machin MA. Individual and combined effects of the infrared, visible, and ultraviolet light components of solar radiation on damage biomarkers in human skin cells. *FASEB J.* 2020;34(3):3874-83.
9. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies R -M. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* agosto de 2011;25(8):873-84.
10. Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. *Subcell Biochem.* 2019;91:249-80.
11. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [citado 29 de marzo de 2024]. Queratosis seborreica - Trastornos dermatológicos. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/tumores-cut%C3%A1neos-benignos,-proliferaciones-y-lesiones-vasculares/queratosis-seborreica>
13. Parrado C, Philips N, Gilaberte Y, Juarranz A, González S. Oral Photoprotection: Effective Agents and Potential Candidates. *Front Med.* 2018;5:188.

14. Michalak M, Pierzak M, Kręcisz B, Suliga E. Bioactive Compounds for Skin Health: A Review. *Nutrients*. 12 de enero de 2021;13(1):203.
15. Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol*. 2009;27(5):469-74.
16. Tokudome Y, Komi T, Omata A, Sekita M. A new strategy for the passive skin delivery of nanoparticulate, high molecular weight hyaluronic acid prepared by a polyion complex method. *Sci Rep*. 5 de febrero de 2018;8:2336.
17. Ruiz Martínez MA, Morales Hernández ME. Aproximación al tratamiento del envejecimiento cutáneo. *Ars Pharm Internet*. diciembre de 2015;56(4):183-91.
18. Katta R, Sanchez A, Tantry E. An Anti-Wrinkle Diet: Nutritional Strategies to Combat Oxidation, Inflammation and Glycation. *Skin Ther Lett*. marzo de 2020;25(2):3-7.
19. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*. marzo de 2017;85(3):152-61.
20. Goberdhan LT, Pellacani G, Ardigo M, Schneider K, Makino ET, Mehta RC. Assessing changes in facial skin quality using noninvasive in vivo clinical skin imaging techniques after use of a topical retinoid product in subjects with moderate-to-severe photodamage. *Skin Res Technol*. 2022;28(4):604-13.
21. Chien, AL, Kim, DJ, Cheng, N., Shin, J., Leung, SG, Nelson, AM, Zang, J., Suh, H., Rainer, B., Wallis, L., Okoye, GA, Pérdida, M. y Kang, S. (2022). Biomarcadores de precursores de tretinoína y eficacia de la tretinoína en pacientes con fotodaño facial de moderado a grave: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Dermatología (Chicago, Illinois)* , 158 (8), 879. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.1891.pdf>.
22. 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. *J Cosmet Dermatol*. febrero de 2020;19(2):437-43.
23. Zasada M, Budzisz E, Erkiert-Polguj A. A Clinical Anti-Ageing Comparative Study of 0.3 and 0.5% Retinol Serums: A Clinically Controlled Trial. *Skin Pharmacol Physiol*. 2020;33(2):102-16.
24. 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. *Br J Dermatol*. febrero de 2019;180(2):289-96.

25. Sadick N, Edison BL, John G, Bs KLB, RPh BG. An Advanced, Physician-Strength Retinol Peel Improves Signs of Aging and Acne Across a Range of Skin Types Including Melasma and Skin of Color. 2019;18(9).
26. Sumita JM, Miot HA, Soares JLM, Raminelli ACP, Pereira SM, Ogawa MM, et al. Tretinoin (0.05% cream vs. 5% peel) for photoaging and field cancerization of the forearms: randomized, evaluator-blinded, clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* octubre de 2018;32(10):1819-26.
27. Bagatin E, Gonçalves HDS, Sato M, Almeida LMC, Miot HA. Comparable efficacy of adapalene 0.3% gel and tretinoin 0.05% cream as treatment for cutaneous photoaging. *Eur J Dermatol.* mayo de 2018;28(3):343-50.
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. *J Cosmet Dermatol.* diciembre de 2017;16(4):542-8.
29. 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. *Aesthetic Plast Surg.* agosto de 2012;36(4):971-81.
30. Bellemère G, Stamatas GN, Bruère V, Bertin C, Issachar N, Oddos T. Antiaging Action of Retinol: From Molecular to Clinical. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22(4):200-9.
31. Kikuchi K, Suetake T, Kumasaka N, Tagami H. Improvement of photoaged facial skin in middle-aged Japanese females by topical retinol (vitamin A alcohol): A vehicle-controlled, double-blind study. *J Dermatol Treat.* 1 de enero de 2009;20(5):276-81.
32. Kafi R, Kwak HSR, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA, et al. Improvement of Naturally Aged Skin With Vitamin A (Retinol). *Arch Dermatol* [Internet]. 1 de mayo de 2007 [citado 13 de mayo de 2024];143(5). Disponible en: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.143.5.606>
33. Kang S, Bergfeld W, Gottlieb AB, Hickman J, Humeniuk J, Kempers S, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Tretinoin Emollient Cream 0.05% in the Treatment of Photodamaged Facial Skin: A Two-Year, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(4):245-53.
34. Kligman DE, Draeos ZD. High-Strength Tretinoin for Rapid Retinization of Photoaged Facial Skin. *Dermatol Surg.* junio de 2004;30(6):864-6.

35. Lowe NJ, Gifford M, Tanghetti E, Poulin YP, Goldman M, Tse Y, et al. Tazarotene 0.1% cream versus tretinoin 0.05% emollient cream in the treatment of photodamaged facial skin: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *J Cosmet Laser Ther.* junio de 2004;6(2):79-85.
36. Orringer JS, Kang S, Johnson TM, Karimipour DJ, Hamilton T, Hammerberg C, et al. Tretinoin treatment before carbon-dioxide laser resurfacing: A clinical and biochemical analysis. *J Am Acad Dermatol.* diciembre de 2004;51(6):940-6.
37. Kligman DE, Sadiq I, Pagnoni A, Stoudemayer T, Kligman AM. High-strength tretinoin: a method for rapid retinization of facial skin. *J Am Acad Dermatol.* agosto de 1998;39(2):S93-7.
38. Olsen EA, Katz HI, Levine N, Nigra TP, Pochi PE, Savin RC, et al. Tretinoin emollient cream for photodamaged skin: Results of 48-week, multicenter, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol.* agosto de 1997;37(2):217-26.
39. Olsen EA, Pochi PE, Lufrano L. Sustained improvement in photodamaged skin with reduced tretinoin emollient cream treatment regimen: Effect of once-weekly and three-times-weekly applications. *J Am Acad Dermatol.* 1997;
40. Bhawan J, Olsen E, Lufrano L, Thorne EG, Schwab B, Gilchrist BA. Histologic evaluation of the long term effects of tretinoin on photodamaged skin. *J Dermatol Sci.* marzo de 1996;11(3):177-82.
41. Yamamoto O, Bhawan J, Solares G, Tsay AW, Gilchrist BA. Ultrastructural effects of topical tretinoin on dermo-epidermal junction and papillary dermis in photodamaged skin. A controlled study. *Exp Dermatol.* junio de 1995;4(3):146-54.
42. Kligman AM, Dogadkina D, Lavker RM. Effects of topical tretinoin on non-sun-exposed protected skin of the elderly. *J Am Acad Dermatol.* julio de 1993;29(1):25-33.
43. Andreano JM, Bergfeld WF, Medendorp SV. Tretinoin emollient cream 0.01% for the treatment of photoaged skin. *Cleve Clin J Med.* 1 de enero de 1993;60(1):49-55.
44. Olsen EA, Irving Katz H, Levine N, Shupack J, Billys MM, Praver S, et al. Tretinoin emollient cream: A new therapy for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol.* febrero de 1992;26(2):215-24.
45. Caputo R, Monti M, Rigoni C, Pinelli S, Motta S, Barbareschi M. Experience with tretinoin therapy in temperate regions. *Br J Dermatol.* septiembre de

1992;127(S41):51-3.

46.Lever L, Kumar P, Marks R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage. Br J Dermatol. enero de 1990;122(1):91-8.

47.Leyden JJ, Grove GL, Grove MJ, Thorne EG, Lufrano L. Treatment of photodamaged facial skin with topical tretinoin. J Am Acad Dermatol. septiembre de 1989;21(3):638-44.

48.Kligman AM, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. 1986;15(4).

