

# **ACIDO RETINOICO EN**

# **FOTOENVEJECIMIENTO**

Dra. Marina Viviana Galineusky

El envejecimiento puede ser definido como un proceso biológico, genéticamente determinado, que consiste en la disminución progresiva e irreversible de la capacidad

homeostática. Al hablar de envejecimiento cutáneo hemos de establecer la diferencia entre el cronológico y el fotoenvejecimiento.

Sobre el hecho biológico del envejecimiento, pueden sumarse una serie de factores

extrínsecos, como las radiaciones solares, que inducen la aparición de alteraciones clínicas, histológicas y moleculares características, que conocemos como fotoenvejecimiento.

La piel, al igual que el resto del organismo, sufre un proceso de envejecimiento cronológico que afecta de forma similar a las zonas expuestas y no expuestas a la luz solar y que juega un importante papel en lo que respecta a la percepción de la edad del individuo.

Mientras que una piel envejecida debido a la acción del "reloj biológico" presenta arrugas finas, disminución de la elasticidad y un grado variable de atrofia, la piel fotoenvejecida, tiene un aspecto apergaminado, con una superficie nodular y amarillenta, las arrugas son más profundas y la disminución de la elasticidad más intensa.

A pesar de estas diferencias tan significativas, existe un punto de conexión entre ambos procesos que se sitúa a nivel de las fibras elásticas: por un mecanismo u otro son anómalas y disfuncionales, lo que hace pensar que ahí radica el hecho central de los procesos del envejecimiento cutáneo.

Las fibras elásticas están constituidas por dos componentes fundamentales: un componente microfibrilar sobre el que se organiza la tropoelastina constituida por glicoproteínas ricas en puentes disulfuro, que a su vez está probablemente formada por fibrillas que interactuarían entre sí, sin que se conozca bien el mecanismo exacto, y un componente soluble (elastina), que se constituye a partir de la tropoelastina, el cual es sintetizado por los fibroblastos cutáneos.

El proceso de formación de las fibras elásticas se inicia con la transcripción de un DNA, que contiene la información genética, dando lugar a un RNA mensajero, que tras un proceso de "splicing" que explicaría la aparición de formas isoméricas, permitiría la síntesis de la cadena polipeptídica de tropoelastina, siendo transportado al medio extracelular, donde se produciría su incorporación a las fibras elásticas. En la estabilización de éstas interviene la desmosina e isodesmosina, que a través de una reacción iniciada enzimáticamente por la lisil-oxidasa permitirían la formación de enlaces covalentes entre tres tropoelastinas con lisinas modificadas, con cuatro lisinas intactas. La desmosina e isodesmosina no se encuentran en otras proteínas mamíferas, por lo que su concentración sirve como índice de entrecruzamiento de las fibras elásticas en el tejido, pudiéndose detectar mediante técnicas de ELISA y Radioinmunoensayo en hidrolizados de piel. Las fibras elásticas se degradan a través de un proceso enzimático en el que las proteasas juegan un papel crucial, estas se encuentran en macrófagos y polimorfonucleares, neutrófilos fundamentalmente. Pueden ser inhibidas por la alfa-1-antitripsina (alfa 1 proteasa inhibidor) y la alfa-2-macroglobulina.

El equilibrio entre la formación y degradación es lo que permite mantener las características normales de la piel.

Otro componente fundamental de la dermis, que tiene un rol importante en el fotoenvejecimiento cutáneo, es el colágeno, pudiéndose evaluar a través de la hidroxiprolina marcada. En la piel fotoexpuesta se encuentra un aumento de la concentración de desmosina marcada hasta cuatro veces el normal, mientras que la expresión del gen del colágeno está disminuida, como se demuestra a través de

la síntesis de hidroxiprolina marcada. Así mismo se observan alteraciones en la relación del colágeno I y III.

Sin embargo, existen una serie de hallazgos que no se explicarían bien si consideráramos el fotoenvejecimiento como un proceso progresivo.

Se ha visto en estudios experimentales con cultivos de fibroblastos midiendo el RNA mensajero, que la producción de fibras elásticas es similar en un feto que en un individuo de 45 años, declinando bruscamente hacia los 60 años. Así mismo, los mayores cambios en el metabolismo del colágeno se producen durante la vida fetal y postfetal precoz.

Los glicosaminoglicanos y proteoglicanos intervienen en los mecanismos de hidratación

dérmica y su capacidad para transportar agua. Los estudios a este respecto son pocos pero parece existir un aumento de ácido urónico en la piel fotoexpuesta, mientras que en las zonas no expuestas disminuiría.

El modelo animal más empleado en los estudios de fotoenvejecimiento es el ratón calvo albino, a pesar de las diferencias existentes en lo que se refiere a los mecanismos de reparación del DNA. De los estudios realizados con este modelo animal se concluye que la radiación más directamente responsable del fotoenvejecimiento es la UVB, sin embargo la UVA también tiene un papel importante, sobre todo si tenemos en cuenta que está presente muchas más horas al día en la radiación solar, en todas las estaciones y todas las latitudes.

Otro hecho importante observado consiste en una reparación espontánea que se inicia a nivel del colágeno subepidérmico con posterior eliminación del tejido elastósico.

En conclusión, el fotoenvejecimiento es la superposición de los cambios crónicamente inducidos por la radiación ultravioleta, con los cambios del envejecimiento cronológico.

Más allá de la repercusión psíquica en sus portadores y de las especulaciones comerciales, el fotoenvejecimiento es muy importante por su rol, no totalmente esclarecido, en la fotocarcinogénesis.

Resumiendo, los signos clínicos del fotodaño son:

- Arrugas: profundas y gruesas. Las líneas de expresión facial están muy marcadas (arrugas dinámicas) y la laxitud de los tejidos lleva a la formación de arrugas por flaccidez (arrugas por gravedad).

-Cambios vasculares: los pequeños vasos de la dermis superior pierden su trama de soporte: se produce ectasia vascular con atrofia de las paredes. Es común el eritema difuso persistente y la presencia de numerosas telangiectasias y en ocasiones, lagos venosos o poiquilodermia de Civatte.

-Atrofia o afinamiento, transparencia, laxitud, xerosis: se manifiesta clínicamente como piel adelgazada con una red venosa fácilmente visible, con alteración de las fibras elásticas (la piel "no vuelve a su lugar" luego de ser estirada) seca, rugosa, descamada y a veces agrietada.

-Discromías pigmentarias:

- Melanocíticas:

\* Efélides: exposición a la radiación UV, especialmente en pieles con fototipo I-II.

\* Léntigos actínicos: en áreas expuestas, relacionadas con la radiación UVA.

- No melanocíticas: relacionadas con cambios vasculares.

-Discromías no pigmentarias: Elastoidosis.

- Hiperplasia sebácea: afecta la cara, predominantemente la frente.

- Comedones solares: aparecen en el área periorbitaria, en personas de edad avanzada en piel expuesta al sol.

- Cicatrices estrelladas: posterior a la púrpura de Bateman.

-Queratosis: asociadas con el riesgo de carcinoma espinocelular.

-Neoplasias: los factores de riesgo son piel blanca, dificultad para broncearse, edad avanzada, facilidad para quemarse y quemaduras antes de los 20 años.

Los tratamientos para el fotoenvejecimiento se agrupan en dos grandes categorías: tratamientos tópicos y rejuvenecimiento quirúrgico.

Los tratamientos tópicos tienen la ventaja de ser no invasivos; y entre sus desventajas están: el uso prolongado e indefinido, la irritación por contacto y la

alergia. Los retinoides han sido una de las sustancias más estudiadas y más comúnmente usadas para el tratamiento del fotoenvejecimiento. El tratamiento efectivo con tretinoína depende de la dosis y de la duración, necesitándose un mínimo de 24 semanas para que se manifiesten los signos visibles de mejoría. Kligman fue el primero en proponer que la aplicación de un retinoide, el ácido all-trans-retinoico (tretinoína), podría ser efectivo en mejorar las consecuencias clínicas del fotoenvejecimiento. Posteriormente, Weiss, demostró en un estudio doble ciego controlado, que el uso de tretinoína al 0,1 % en crema mejoraba el fotoenvejecimiento.

Desafortunadamente en la práctica clínica algunos pacientes no se benefician de este tratamiento, debido a la alta incidencia de efectos adversos, tal como lo demostró el estudio de Weiss, en el que 92 % de los pacientes experimentaron alguna de la siguiente signo-sintomatología: dermatitis, eritema, inflamación, xerosis, descamación, calor local y prurito.

Aunque otros retinoides parecen ser mejor tolerados, lo más frecuente en la práctica médica es que la dermatitis producida por estos medicamentos limite su uso a largo plazo.

El retinaldehído tópico puede ser usado como un precursor endógeno de los retinoides, ya que es convertido a la forma de almacenamiento (ésteres de retinil) y a la forma biológicamente activa de la vitamina A.

Estudios previos han demostrado que el retinaldehído es mejor tolerado sin perder el efecto biológico de los retinoides.

El ácido retinoico, ha sido el retinoide más investigado en el tratamiento del fotoenvejecimiento. Solo a partir de los 80's se utilizó en dermatología para este fin.

La eficacia del ácido retinoico en esta enfermedad fue demostrada por primera vez por Kligman y colaboradores (1984), usando un modelo animal de fotoenvejecimiento, encontraron que el tratamiento durante diez semanas con ácido retinoico en ratones envejecidos, mejoraba significativamente el colágeno en la dermis papilar, correlacionado con la disminución de las arrugas. Esta

observación llevó a investigar el potencial del ácido retinoico en el tratamiento del fotoenvejecimiento.

En años posteriores, investigaciones realizadas por Fisher y colaboradores (1996) ayudaron a comprender las bases moleculares de este hallazgo, encontraron que el tratamiento con tretinoína al 0,1 % en crema, de la piel fotodañada, produjo un bloqueo completo de la síntesis de colagenasas y gelatinasas intersticiales, evitando la degradación del colágeno, también se encontró que el ácido retinoico bloquea la activación de los factores nucleares de transcripción AP-1 y NF-B, inducidos por la radiación ultravioleta.

Se han realizado múltiples estudios para evaluar el papel del ácido retinoico en el fotoenvejecimiento, los de mayor relevancia, son los que utilizan la molécula por un período de seis meses.

En el estudio realizado por Ellis y colaboradores, en 1990, se observaron dieciséis pacientes, en veintidós meses de tratamiento, se encontró mejoría continua hasta el décimo mes y luego mantenimiento de esta hasta el final del estudio.

En 1993 Green y colaboradores estudiaron el efecto de la tretinoína al 0,05 % en crema, diariamente, en un plazo de doce meses, logrando una mejoría mayor, después de los seis meses de tratamiento.

Un estudio realizado por Bhawan y colaboradores en 1995, encontró que los cambios en el colágeno dérmico, solo se aprecian después de seis meses de tratamiento continuo con tretinoína.

Se han evaluado las diferentes concentraciones del ácido retinoico y sus efectos secundarios, y se ha encontrado que a mayor concentración se presenta un mayor potencial de irritación, eritema y descamación.

En conclusión, el ácido retinoico tópico es eficaz para el tratamiento del fotoenvejecimiento, sin embargo la irritación cutánea secundaria a su uso es un factor limitante del tratamiento.

El retinaldehído, un precursor inmediato del ácido retinoico, ha demostrado una actividad biológica en la piel con menos efectos secundarios que el anterior. Saurat y colaboradores fueron los primeros en evaluar la actividad biológica y la tolerabilidad del retinaldehído en la piel humana, encontrando que el retinaldehído

fue bien tolerado y produjo incremento en el grosor epidérmico, aumento en la expresión de queratina 14 y proliferación de queratinocitos.

El retinaldehído ejerce estas actividades biológicas, solo cuando se transforma en ácido retinoico.

Ochando y colaboradores en 1994, estudiaron el efecto del retinaldehído al 0,05 % en crema en 32 mujeres, durante cuatro meses, encontraron una disminución considerable en las arrugas, con muy pocos efectos adversos.

En 1998, 1999 Creidi y colaboradores, compararon la eficacia del ácido retinoico al 0,05 % y el retinaldehído al 0,05 %, mediante profilometría, encontraron que ambos medicamentos son igualmente efectivos para disminuir el fotoenvejecimiento, sin embargo las pacientes que recibieron tratamiento con ácido retinoico tuvieron mayor porcentaje de efectos secundarios como eritema, descamación y ardor, en comparación con el retinaldehído.

En otro estudio, Diridollou y colaboradores (1999), evaluaron los efectos del retinaldehído al 0,05 %, comparándolo con vehículo en 40 pacientes, encontraron que el retinaldehído aumentó el grosor epidérmico y la elasticidad cutánea y fue muy bien tolerado por las pacientes. Este estudio demostró que el uso regular del retinaldehído y del ácido retinoico mejoran las manifestaciones clínicas del fotoenvejecimiento, como lo evidenciaron las réplicas de piel analizadas por profilometría y el análisis clínico realizado por los investigadores y por los pacientes, así como el estudio fotográfico. Se evidenció además que las pacientes tratadas con ácido retinoico presentaron mayor frecuencia

de efectos secundarios, tales como eritema y descamación que disminuyeron con la terapia continuada en el tiempo o con la disminución de la frecuencia de aplicación, lo cual se evidencia en la semana veinticuatro, en la que los efectos adversos son iguales en frecuencia en los dos grupos.

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

Una de las preguntas más importantes a la hora de aplicar el ácido retinoico tópico se refiere a la posibilidad de su absorción. Estudios realizados en voluntarios, aplicándose concentraciones similares en el 40% de la superficie corporal durante un mes, no han permitido detectar niveles en sangre. Sin embargo, algunos autores no recomiendan su uso para el tratamiento del fotoenvejecimiento durante el embarazo.

Por lo tanto, el ácido retinoico tópico parece un fármaco útil, bien tolerado y con pocos riesgos, en la prevención y tratamiento del fotoenvejecimiento. Las investigaciones sobre nuevos retinoides permitirán en el futuro tener en nuestras manos armas terapéuticas sin duda más eficaces y con menos efectos adversos.

#### Bibliografía:

- Yaar M, Gilchrest BA: Photoageing: mechanism, prevention and therapy Br J Dermatol 2007; 157: 84-87
- Mordoh A: Antioxidantes y envejecimiento cutáneo Arch Argent Dermatol 2003; 53; 147-57
- Consalvo L, Dahbar M, Santisteban M y col: Envejecimiento cutáneo, Arch Argent Dermatol 2006; 56: 1-15
- Youn CS, Kwon SK, Won CH. Et al: Effect of Pregnancy and Menopause on Facial Wrinkling in Women, Acta Derm Venereol, 2004; 83: 419-421
- Kligman, A. M., Lavker, R M.: Cutaneous aging: the differences between intrinsic aging and photoaging. Journal of cutaneous aging and cosmetic, dermatology. 1988; 1: 5-12.
- Gilchrest, B. A.: Skin aging and photoaging: an overview. Journal of American Academy of Dermatology. 1989; 21: 610-613.
- Uitto, J., Fazio, M. J., Olsen, D. R.: Cutaneous aging: molecular alterations in elastic fibers. Journal of cutaneous aging and cosmetic dermatol; 1988; 1: 13-26.