

## COSMÉTICA

# Tratamiento médico del fotoenvejecimiento cutáneo

Helena Torras

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Barcelona.

Existen muchos tratamientos para el fotoenvejecimiento cutáneo, pero se debe escoger el más idóneo para las alteraciones que quiera corregir el paciente, que no siempre son las que el dermatólogo trataría. Así pues, a una paciente le pueden molestar las arrugas peribucales («código de barras») (fig. 1) y el dermatólogo considera más importante tratar unos léntigos solares o unas queratosis actínicas. Además, y de acuerdo con el paciente, a veces es preferible ir más despacio para tratar una enfermedad que hacer un tratamiento rápido que requiera una baja laboral. Si bien sólo nos vamos a referir al tratamiento farmacológico del fotoenvejecimiento cutáneo, las distintas posibilidades terapéuticas se recogen en la tabla I.

El fotoenvejecimiento se suele clasificar en 4 grupos: mínimo, moderado (35-50 años), avanzado (50-65 años) e intenso (más de 60 años), pero hay que tener en cuenta que en ocasiones una mujer de 38 años que haya tomado mucho el sol puede tener más léntigos y arrugas que una mujer de 55 años que se haya protegido mucho del sol; por tanto, hemos de individualizar el tratamiento en cada caso. El tratamiento farmacológico está indicado en el fotoenvejecimiento mínimo y moderado como única terapia y en el fotoenvejecimiento avanzado e intenso como tratamiento complementario o de mantenimiento después de haber efectuado un *peeling* medio (ácido tricloroacético a más del 35%), una dermoabrasión, un láser *resurfacing* o bien implantes o rellenos de una localización determinada de la cara.

Hay que recordar que, clínicamente, el envejecimiento cutáneo biológico o cronoinducido<sup>1</sup> se caracteriza por una piel fina y tendencia a la atrofia, xerosis, aparición de arrugas finas (fig. 2), flacidez, hipopigmentación y un aumento de neoplasias benignas (acrocordones, fibromas péndulos, puntos rubí y queratosis seborreicas). Por el contrario, el fotoenvejecimiento cutáneo debido a los efectos a largo plazo causados por la exposición a la radiación ultravioleta y a la radiación solar se caracteriza por la presencia de arrugas finas y profundas (fig. 3),

Correspondencia: Dra. H. Torras.  
Servicio de Dermatología.  
Hospital Clínic.  
C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona.



Figura 1. Arrugas peribucales («código de barras»).



Figura 2. Arrugas en la cara externa de los párpados («patas de gallo»).



Figura 3. Fotoenvejecimiento en la cara en una mujer anciana.

TABLA I. Posibilidades terapéuticas del fotoenvejecimiento

Tratamiento farmacológico: retinoides tópicos, alfa-hidroxiácidos, ácido ascórbico y despigmentantes
Tratamiento químico: <i>peelings</i> químicos
Dermoabrasión
Láser <i>resurfacing</i>
Implantes o rellenos

xerosis, rugosidad de la piel, piel cetrina, flacidez, telangiectasias, pseudocicatrices estelares, hipo e hiperpigmentaciones.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los tratamientos farmacológicos intentan promover una diferenciación celular para que la misma célula elimine el daño recibido por la irradiación solar. Los fármacos más eficaces son los retinoides tópicos (tretinoína e isotretinoína). Además, se utilizan los alfa-hidroxiácidos (AHA), el ácido ascórbico y los despigmentantes (hidroquinona, ácido azelaico, ácido kójico y otros).

#### Retinoides tópicos

El uso de la tretinoína tópica en el tratamiento de las dermatosis se inició con Stüttgen y Krause en 1959<sup>2</sup>. Estos autores sugirieron que dado que el retinol y el retinil palmitato eran eficaces para tratar diversas enfermedades cuando se administraban por vía oral, pero no de forma tópica, un metabolito ácido (tretinoína) podía ser la molécula efectora. En 1962<sup>3</sup> Stüttgen publicó efectos terapéuticos en el tratamiento de las queratosis actínicas, las queratosis seborreicas, las verrugas virales y los epitelomas basocelulares.

En 1969, Kligman et al<sup>4</sup> introducen la aplicación de la tretinoína tópica en el acné y años más tarde en la ictiosis, la enfermedad de Darier, la psoriasis y el liquen plano. Cuando Cordero<sup>5</sup> en 1983 observa que los pacientes afectados de una enfermedad de Favre-Racouchot tratados con tretinoína mejoran de su fotoenvejecimiento cutáneo, trata el fotoenvejecimiento cutáneo con tretinoína a diversas concentraciones, observando que mejora el aspecto global de la piel, hay una disminución de las arrugas superficiales y aumenta la circulación en la dermis. Otras indicaciones más recientes de la tretinoína son el tratamiento del melasma, las alopecias (combinada con minoxidil), el nevo comedoniano, la porokeratosis actínica superficial y las estrías cutáneas. Pero la tretinoína no es el único retinoide tópico utilizado, ya que desde hace años se está utilizando el isotretinoína tópico o ácido 13-cis-retinoico en el tratamiento del acné y del fotoenvejecimiento cutáneo. La tretinoína y el isotretinoína son retinoides de primera generación, ya que son metabolitos del retinol-vitamina A. Recientemente se ha introducido el retinaldehído, que es el precursor natural del ácido retinoico y también es eficaz en el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo<sup>6</sup> y otras enfermedades dermatológicas.

**Mecanismo de acción.** Cuando se aplica tretinoína tópica, ésta se transforma en la epidermis y probablemente en la dermis en ácido 13-cis, 9-cis y 4-hidroxitretinoico, aunque un 50% se mantiene en su forma *all-trans*<sup>7</sup>. Dentro del citoplasma, el ácido retinoico se une a una proteína transportadora de ácido retinoico o CRABP, que transporta el ácido retinoico al núcleo. Se han descrito CRABP I y II, y se ha observado que la actividad de estas proteínas es más elevada en los queratinocitos que en los fibroblastos en la piel de recién naci-

dos. Asimismo, se han descrito 6 receptores nucleares específicos para el ácido retinoico: RARalfa, RARbeta, RARgamma y RXRalfa, RXRbeta y RXRgamma. Todos ellos están presentes en la piel humana. El RARgamma y RXRalfa son los más importantes en la epidermis. El RARbeta es expresado por los fibroblastos. Los retinoides producen sus efectos modulando el programa de diferenciación celular que se halla afectado en la patogénesis del fotoenvejecimiento.

**Eficacia de los retinoides en el fotoenvejecimiento cutáneo.** Desde la introducción de los retinoides tópicos en el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo, se han hecho múltiples estudios multicéntricos y revisiones<sup>8</sup> que confirman la eficacia de los retinoides tanto clínica como histológicamente.

A escala histológica se ha podido demostrar que después de unos meses de su utilización, en la epidermis el estrato córneo se vuelve más compacto y homogéneo, hay un aumento de depósitos de GAG (glicosaminoglicanos) en el estrato córneo y espinoso, disminuye la actividad de los melanocitos<sup>9</sup> y aumenta el grosor de la epidermis de 0,06 a 0,08 mm, aproximadamente. En la dermis, los retinoides tópicos aumentan la actividad de los fibroblastos, hay formación de nuevo colágeno en la dermis papilar, favorecen la angiogénesis, aumentan las fibrillas de anclaje de la unión dermoepidérmica (colágeno VII), disminuyen los depósitos de GAG en pieles fotoenvejecidas y aumentan los depósitos de GAG en zonas de piel no fotoexpuesta.

Sobre la eficacia clínica de los retinoides tópicos se comentan los estudios más significativos. Leyden et al<sup>10</sup> en un extenso estudio sobre 251 pacientes comprueban una mejoría del fotoenvejecimiento en un 79% de los pacientes tratados con tretinoína al 0,05%. Más tarde Olsen et al (1997)<sup>11</sup>, en un estudio doble ciego sobre 298 pacientes, observan una mejoría evidente del fotoenvejecimiento cutáneo en los pacientes que habían utilizado tretinoína tópica al 0,05% y constataron que los pacientes toleraban mejor el tratamiento en la segunda parte del estudio (del mes 25 al 48) que en la primera parte (los primeros 24 meses).

En un amplio estudio sobre 776 pacientes tratados durante 36 semanas, Sendagorta et al<sup>12</sup> confirman la eficacia del isotretinoína tópico al 0,1% en crema para el tratamiento de las arrugas finas, las lesiones pigmentarias y la mejoría global de la piel. Recientemente Creidi y Humbert<sup>6</sup> aconsejan la utilización de retinaldehído en el fotoenvejecimiento cutáneo, ya que después de 4 meses de su utilización se puede observar una mejoría de las arrugas finas y profundas, de las telangiectasias faciales y del color de la piel; es relativamente bien tolerado.

**Modo de empleo.** Para que el paciente haga un uso correcto de los retinoides tópicos, el dermatólogo debe instruir correctamente al paciente y advertirle que, sobre todo al principio, puede ser difícil tolerar el tratamiento. Además, debe asegurarse de que no existe contraindicación alguna para el tratamiento, como la exis-



**Figura 4.** Fotoenvejecimiento en la cara antes de iniciar isotretinoíno tópico.

tencia de enfermedades fotosensibles. Sabemos que los pacientes que tolerarán mejor los retinoides son los mayores de 50 años, de tipos cutáneos III-IV, con poros grandes y piel grasa. En cambio, los que los tolerarán peor son las personas algo más jóvenes, de piel y ojos claros, que en ocasiones su piel se irrita fácilmente con los cosméticos, que presentan una vasodilatación en la cara y que tienen una piel seca y fina.

En el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo se puede utilizar la tretinoína a concentraciones ascendentes desde al 0,010, el 0,025, 0,05 y el 0,1%. Cuando se formula isotretinoíno, éste es siempre al 0,1% en crema. Los retinoides se aplican por la noche en la cara, excepto el párpado superior y a 1 cm del borde ciliar del párpado inferior. Es difícil de tolerar en el cuello, pero no en los antebrazos y en el dorso de las manos. Para compensar la sequedad de piel que producen, hay que hidratarla varias veces al día. Los primeros efectos se observan a los 3 meses de tratamiento y son máximos a los 12 meses (figs. 4 y 5), y es aconsejable luego un tratamiento de mantenimiento a razón de tres veces por semana durante toda la vida, ya que al suprimir los retinoides en algunos casos puede revertir al cabo de unos meses la mejoría conseguida.

**Efectos secundarios.** Es frecuente que al principio no se toleren bien los retinoides y por ello hay que empezar a concentraciones bajas. También se pueden aplicar tres veces por semana. En caso de que aparezca la «dermatitis por retinoides» (eritema, prurito, descamación y sensación de quemazón), hay que suspender unos días el tratamiento, hidratar mucho y pasar a una concentración inferior. Si la reacción persiste, puede añadirse indometacina al 3% a la formulación de tretinoína o isotretinoína.

Si durante el tratamiento con retinoides no se puede evitar el sol, se debe utilizar filtros solares ya que los retinoides tópicos son fotosensibilizantes, sobre todo al principio del tratamiento. Hay que aconsejar filtros UVA, UVB e IR con un factor de protección solar mínimo de 15.

Se ha discutido la posibilidad de que los retinoides tópicos sean teratogénicos. Camera y Pregliasco<sup>13</sup> publica-



**Figura 5.** Fotoenvejecimiento en la cara después de 9 meses de isotretinoíno tópico.

ron un caso de malformación de oreja en un recién nacido cuya madre se aplicaba tretinoína, pero Jick et al<sup>14</sup> en un amplio estudio no observan diferencias estadísticamente significativas de malformaciones congénitas e insisten en que hacen falta más estudios para esclarecer la posible teratogénesis. Sería aconsejable evitar el uso de retinoides tópicos en mujeres en edad fértil si no se toma una medida contraceptiva.

#### Alfahidroxiácidos

Los alfahidroxiácidos (AHA) son unas sustancias que se extraen de los alimentos, sobre todo las frutas, y por ello también se les denomina ácidos frutales. Si bien últimamente se han puesto de moda, su uso ya data desde la antigüedad: Cleopatra se bañaba en leche fermentada para mejorar su piel y las mujeres de la época romana y las francesas del siglo XVII utilizaban los posos de vino tinto para embellecer su cara.

Los AHA más conocidos son: ácido glicólico (caña de azúcar), ácido láctico (leche agria o fermentada), ácido alfahidroxiacético (mantequilla rancia), ácido málico (manzana), ácido oxálico (chucruta), ácido tartárico (uva) y ácido cítrico (limón). De todos ellos el más utilizado es el ácido glicólico que es la molécula más pequeña de los AHA, lo que le confiere una mayor capacidad de penetración transepidérmica. No es tóxico, no se absorbe sistémicamente, no es fotosensibilizante ni teratogénico. También se utiliza el ácido pirúvico, que procede de la oxidación del ácido láctico, siendo pues un alfacetoácido. Van Scott y Yu<sup>15</sup> introdujeron el empleo de los AHA en dermatología en 1974, al publicar su eficacia en el control de los trastornos de la queratinización como la ictiosis. Posteriormente se han utilizado en acné, psoriasis, queratosis pilar, queratosis seborreicas, melasmas, preparación para el láser *resurfacing* y fotoenvejecimiento cutáneo.

Los AHA a concentraciones moderadas, del 5 al 15%, disminuyen el espesor de la capa córnea hiperqueratósica y la cohesión de los corneocitos en la parte inferior de la capa córnea (de ahí su utilidad en xerosis e ictiosis). También evitan la oclusión de los canales foliculares y la formación de nuevos comedones, siendo útiles en el acné.

Los AHA a concentraciones superiores entre un 50 y un 70% causan epidermolisis completa con separación de la epidermis y una serie de efectos poco conocidos sobre la dermis papilar y reticular que puede dar lugar a la síntesis de nuevo colágeno<sup>16</sup>. Se considera que este efecto puede estar relacionado con el del ácido ascórbico, que en realidad corresponde a un derivado lactónico de un AHA (el 2,4,5,6 tetrahidroxi-3-cetoheptanoico). Por tanto, si el ácido ascórbico aumenta la síntesis de colágeno, los AHA también podrían hacerlo. Como causa epidermolisis se usa como *peeling* químico en el fotoenvejecimiento cutáneo.

Los AHA producen pocos efectos secundarios: sequedad y descamación de la piel, que si es muy importante obliga a suprimir el tratamiento.

**Modo de empleo.** Para el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo se puede usar el ácido glicólico solo del 5 al 15%, pero la tendencia actual es combinarlo con los retinoides tópicos para potenciar sus efectos. Uno de los posibles métodos sería el siguiente: primero, un *peeling* con ácido glicólico al 70% una vez al mes, a continuación entre los *peeling* se aplican de noche cremas que contengan tretinoína o isotretinoína y, por último, de día se aplica una crema de ácido glicólico (del 5 al 15%) y encima un filtro solar si debe exponerse al sol.

### Ácido ascórbico

El ácido ascórbico (AA) es un cofactor esencial en los procesos de hidroxilación de la prolina y la lisina, necesarios para que el colágeno adquiera la adecuada estructura y pueda hacer sus funciones. Se ha comprobado que el cuerpo contiene 20 mg/kg peso de AA, que se encuentra en casi todos los tejidos y órganos como los leucocitos, las glándulas adrenales, el cristalino, el cerebro, el hígado, el páncreas y por supuesto la piel. Para poder mantener esta concentración, se debe ingerir 100 mg/día de AA. Se ha demostrado que los fumadores y las mujeres que toman anticonceptivos consumen más AA y por ello deberían ingerir 140 mg/día.

El AA se aplica tópicamente y es estable en solución acuosa. Penetra en la piel y alcanza valores farmacológicos en la misma. Es antiinflamatorio y actúa inactivando radicales de oxígeno. Estimula la síntesis de colágeno<sup>17</sup>, proteoglicanos y otros constituyentes orgánicos de la matriz intercelular. Favorece la absorción intestinal de hierro. Es un fotoprotector, pero no actúa como un filtro solar. Darr et al<sup>18</sup> demuestran que la aplicación tópica de vitamina C disminuye las alteraciones producidas por la radiación UVB (eritema UVB y formación de *sunburn cells*) y retrasa las alteraciones producidas por la Puvaterapia (fotoenvejecimiento cutáneo). Los autores también sugieren que la vitamina C tópica potencia los efectos de los filtros solares tópicos.

El AA puede formularse en soluciones o cremas al 5%. En general, se aconseja la aplicación de AA a todos los pacientes en tratamiento con retinoides tópicos como tratamiento complementario, utilizando los retinoides

tópicos de noche y el AA de día. El AA también mejora los procesos de cicatrización de la piel tratada con láser o radioterapia.

### Despigmentantes

Cuando en el fotoenvejecimiento existen muchas lesiones pigmentadas, podemos asociar despigmentantes a los fármacos anteriores (retinoides, AHA y AA que también tienen una acción despigmentante). Se pueden utilizar los siguientes despigmentantes:

**Hidroquinona (HQ).** La hidroquinona es un hidroxifenol que, al inhibir la tirosinasa, impide la conversión de DOPA en melanina. La HQ bloquea la melanogénesis al actuar directamente sobre el melanocito. Es el despigmentante más utilizado y conocido desde hace más años. Se emplea a concentraciones del 2 al 5% y en general se formula con AHA. Debe advertirse que a veces produce una dermatitis de contacto alérgica e irritativa. A altas concentraciones puede aparecer una acronia «en *confetti*» que es irreversible.

**Ácido azelaico.** Es un ácido dicarboxílico que se obtiene por la oxidación de ácido oleico con ácido nítrico<sup>19</sup>. El *Pityrosporum ovale* es capaz de oxidar ácidos grasos insaturados dando lugar a estos ácidos dicarboxílicos. Parece ser que la hipocromía en la pitiriasis versicolor podría ser debida a la actividad antitirosinasa de estos ácidos. Por ello, el ácido azelaico es eficaz en el tratamiento de los melasmas, los lentigos solares, el lentigo maligno de Dubreuilh y en el acné. Se utiliza a una concentración del 20% en crema.

**Ácido kójico.** El ácido kójico es un derivado pirónico que proviene de una levadura (*Coji-Aspergillus oryza*) y se emplea a concentraciones entre el 0,05 y el 4%<sup>20</sup>. Actúa inhibiendo la tirosinasa por la quelación del cobre y supresión de la tautomerización del dopacromo a 5,6 dihidroindole 2-carboxyácido. Se suele formular combinado con AHA, tretinoína o hidroquinona.

**Arbutin.** También denominada beta-delta-glucopiranoside de hidroquinona, proviene de la planta *Busserola*. Es un competidor de la dopa a nivel del receptor de la tirosinasa. Se asocia a AHA en preparados comerciales.

**Ácido fítico.** Denominado también hexafosfato de inositol, es un quelante del cobre y del hierro que se usa al 1-2%. Al no ser irritante puede usarse en pieles sensibles.

### Conclusión

Desde la antigüedad el hombre busca «la fuente de juventud eterna» y mantener sana su piel y embellecerla. Parece ser que con los medios actuales cada vez estamos más cerca de conseguirlo. Por ello es importante estar al día e ir adoptado las nuevas terapias para el control del fotoenvejecimiento cutáneo en nuestros pacientes.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Torras H. Envejecimiento y fotoenvejecimiento cutáneos. Cuidados de la piel y terapéutica tópica. En: Iglesias L, editor. *Dermatología geriátrica*. Madrid: Aula Médica, 1997; 1-14.
2. Stüttgen G, Krause J. Der Nachweis von trikkummarkietten vitamin A ind en Schihten der Haut mach lokalen application. *Hautarzt* 1959;10:504-6.
3. Stüttgen G. Zur lokalbehandlung von keratosen mit vitamin-A saure. *Dermatologica* 1962;124:65-80.
4. Kligman A, Fulton JE Jr, Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1969;99:469-76.
5. Cordero A. La vitamina A ácida en la piel senil. *Actua Ter Dermatol* 1983;6: 49-54.
6. Creidi P, Humbert P. Clinical use of topical retinaldehyde on photoaged skin. *Dermatology* 1999;199(Suppl 1):49-52.
7. Griffiths CEM, Voorhees JJ. Topical retinoid acid for photoaging: Clinical response and underlying mechanisms. *Skin Pharmacol* 1993;6(Suppl 1):70-7.
8. Torras H. Retinoids in aging. *Clinics in Dermatology* 1996;14:207-15.
9. Castanet J, Ortonne J-P. Pigmentary changes in aged and photoaged skin. *Arch Dermatol* 1997;133:1296-9.
10. Leyden JJ, Grove GL, Grove MJ, Thorne EG, Lufrano L. Treatment of photoaged facial skin with topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:638-44.
11. Olsen EA, Katz HI, Levine N, Nigra Th P, Pochi PE, Sanvin RC, et al. Tretinoin emollient cream for photoaged skin: Results of 48-week, multicenter, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:217-26.
12. Sendagorta E, Lesiewicz J, Armstrong RB. Topical isotretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:S15-8.
13. Camera G, Pregliasco P. Ear malformation in boby born to mother using tretinoin cream. *Lancet* 1992;339:687.
14. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet* 1993;341:1181-2.
15. Van Scott EJ, Yu RJ. Control of keratinisation with alphahydroxyacids and related compounds. *Arch Dermatol* 1974;110:586-90.
16. Puig L. Alfa-hidroxiácidos: potencial terapéutica en Dermatología. *Med Cut Ila* 1993;21:37-41.
17. Pinnell S, Muraad D, Darr D. Induction of collagen synthesis nby ascorbic acid. *Arch Dermatol* 1987;123:1684-6.
18. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol* 1992;127:247-53.
19. Breathnach AS, Nazzarro-Porro M, Passi S. Azelaic acid. *Br J Dermatol* 1984;111:115-21.
20. Piquero Martin J, Piquero-Casals J. Diagnóstico y tratamiento del melasma. *Piel* 2000;15:182-7.