

S.S.

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.C.

11212

2EJ

**CENTRO DERMATOLOGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"**

**ESTUDIO PILOTO DOBLE CIEGO
COMPARATIVO ENTRE ISOTRETINOIN
GEL AL 0.05% TOPICO Y TRETINOIN GEL
AL 0.05% TOPICO, PARA DETERMINAR SU
EFICACIA TERAPEUTICA EN PACIENTES
CON ACNE JUVENIL**

**TESIS DE POSTGRADO EN:
DERMATOLOGIA,
LEPROLOGIA Y MICOLOGIA.**

DRA. MARIA DEL ROSARIO BARONA MAZUERA.

ASESOR: DR. MANUEL MALACARA DE LA GARZA.

MEXICO, D.F.

1992 - 1994

FACULTAD DE CIENCIAS

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

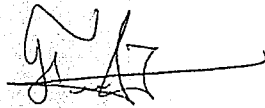


Vo. Bo.

**DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.
DIRECTORA Y PROFESORA TITULAR DEL CURSO**

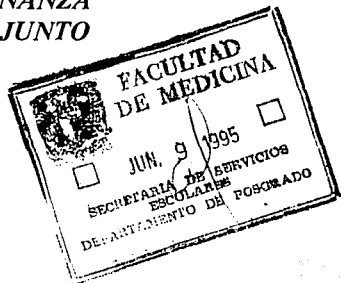


S. S. A.
D. G. S. P. D. F.
CENTRO DERMATOLÓGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"
DIRECCION



Vo. Bo.

**DR. FERMIN JURADO SANTACRUZ
JEFE DE ENSEÑANZA
Y PROFESOR ADJUNTO**



A LA DRA OBDULIA RODRIGUEZ.
POR SUS ENSEÑANZAS, COLABORACIÓN Y
PERMITIR REALIZAR MIS ESTUDIOS DE
POSTGRADO EN EL CENTRO
DERMATOLOGICO PASCUA.

AL DR. FERMIN JURADO.
TODO MI AGRADECIMIENTO POR SU
INVALUABLE APOYO Y CONSTANTE
MOTIVACION ACADEMICA.

AL DR. MANUEL MALACARA.
MUCHAS GRACIAS POR SU ASESORIA.

AL DR. VIRGILIO SANTAMARIA
AGRADECIENDO SU COLABORACION.

A TODOS MIS MAESTROS ,CON ESPECIAL
GRATITUD A LA DRA JOSEFA NOVALES Y
DRA.GISELA NAVARRETE.

A MIS PACIENTES CON TODO EL RESPETO
QUE MERECEEN.

A MI ESPOSO POR SU INAGOTABLE PACIENCIA.

A MIS PADRES Y HERMANOS POR SU FE Y APOYO
CONSTANTE.

A MIS AMIGOS:

ULISES, ANGELICA, LETICIA, JOSEFINA,
MARIA VICTORIA, PATRICIA, POR SU CONFIANZA
E INCOMPARABLE AMISTAD.

A RENE POR SU LEALTAD, DEDICACION Y
AMISTAD INCONDICIONAL.

INDICE

I.- INTRODUCCION	1.
II.- ACNE JUVENIL	
- DEFINICION	3.
- INCIDENCIA	3.
- MANIFESTACIONES CLINICAS	4.
- ETIOPATOGENIA	6.
- HIPERCORNIFICACION DUCTAL	7.
- AUMENTO PRODUCCION DE SEBO	8.
- PROLIFERACION DEL PROPINEBACTERIUM ACNES	15.
- INFLAMACION	19.
- FACTORES QUE AGRAVAN EL ACNE	22.
- RESOLUCION DEL ACNE	23.
- TRATAMIENTO	23.
III.- RETINOIDES	
- INTRODUCCION	34.
- CLASIFICACION DE RETINOIDES	38.
IV.- RETINOIDES ORALES	
- FARMACOCINETICA	41.
- MECANISMO DE ACCION	44.
- RECEPTORES PROTEICOS	53.
- USOS TERAPEUTICOS	54.
- EFECTOS COLATERALES	61.
- INTERACCION DE RETINOIDES ORALES	74.
- PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES	75.

V.- RETINOIDES TOPICOS

- INTRODUCCION	76.
- MECANISMO DE ACCION	79.
- ABSORCION	80.
- METABOLISMO Y EXCRECION	80.
- HALLAZGOS BIOQUIMICOS IN VITRO	82.
- HALLAZGOS BIOQUIMICOS IN VIVO	84.
- FORMAS DE ACIDO RETINOICO	92.
- USOS TERAPEUTICOS	93.
- EFECTOS COLATERALES E INTERACCIONES	100.

VI.- ISOTRETINOIN TOPICO

- INTRODUCCION	102.
- MECANISMO DE ACCION	103.
- FARMACODINAMIA	105.
- INDICACIONES	109.
- EFECTOS COLATERALES	112.
- ISOTRETINOIN COMPARADO CON PLACEBO Y PEROXIDO DE BENZOILO	113.
- EFICACIA DE ISOTRETINOIN TOPICO EN GEL AL 0.05% EN ACNE VULGAR	114.

VII.- TRETINOIN TOPICO

- GENERALIDADES	115.
- MECANISMO DE ACCION	116.
- METABOLISMO Y ACTIVIDAD BIOLOGICA	117.
- INDICACIONES	119.
- EFECTOS COLATERALES	122.
- EMBRIOTOXICIDAD Y TERATOGENICIDAD	124.

- COMPARACION DE LA ESTABILIDAD DE ISOTRETINOIN TOPICO Y TRETINOIN TOPICO Y SU EFICACIA EN EL ACNE _____	125.
- FARMACOLOGIA DE UN NUEVO RETINOIDE TOPICO _____	127.

VII.- PROTOCOLO DE TESIS

- JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	129.
- HIPOTESIS _____	129.
- OBJETIVOS _____	130.
- DISEÑO _____	130.
- DESCRIPCION DE LA INVESTIGACION _____	132.
- ANALISIS DE DATOS Y METODO MATEMATICO _____	133.
- ESTADISTICA _____	133.
- FINANCIAMIENTO _____	134.
- PROBLEMAS ETICOS _____	134.
- CARTA DE CONSENTIMIENTO _____	134.
- CALENDARIO DE ACTIVIDADES _____	134.
- RESULTADOS _____	134.
- DISCUSION _____	136.
- CONCLUSIONES _____	137.
- ANEXO 1 _____	138.
- ANEXO 2 _____	139.
- TABLAS _____	140.
- GRAFICAS _____	147.
- FOTOGRAFIAS _____	154.
- BIBLIOGRAFIA _____	

INTRODUCCION

La palabra acné probablemente tiene su origen en la palabra griega "akmé", que significa punto de elevación.¹

Para otros, probablemente derive de la palabra griega "akné" que significa eflorescencia o bien "akmee" que significa punta, aludiendo a las características clínicas de la enfermedad.^{2,3} Sin embargo, el origen de la palabra permanece incierto.

El término "acné" fue utilizado por William para designar aquellas dermatosis que a su juicio eran debidas a alteraciones de la glándulas sebáceas. Actualmente se emplea para denominar a las enfermedades cutáneas originadas por obstrucción de la glándula sebácea; de todas ellas, la más conocida y frecuente es el acné vulgar o acné juvenil, que aparece generalmente en la pubertad y tiende a la curación espontánea entre los 20 a 25 años de edad.⁴

Es tan frecuente en la adolescencia, que en ocasiones, se ha considerado un proceso fisiológico. Sin embargo, el desarrollo de lesiones inflamatorias y secuelas de carácter cicatrizal, así como la existencia de formas graves o de curso crónico, condicionan trastornos estéticos y psicológicos importantes. Por ello, es un proceso que tanto el dermatólogo, como el médico general, deben enfrentarse en múltiples ocasiones y estar preparados para dar una respuesta adecuada a cada paciente.⁴

Actualmente existen en el mercado mundial diferentes tipos de tratamientos para el manejo del acné juvenil, basados en la posible etiopatogenia de esta dermatosis. Hasta la fecha, podemos decir que muchos de estos tratamientos están enfocados a controlar las manifestaciones clínicas, brotes y recaídas.

Los retinoides orales en particular el isotretinoin, ha mostrado ser un excelente medicamento en el tratamiento del acné y otras patologías; pero sus múltiples efectos colaterales limitan en ocasiones su uso, siendo entonces los retinoides tópicos una buena alternativa en el manejo terapéutico del acné.

En este estudio, se comparó la eficacia y tolerancia de dos retinoides tópicos en el acné juvenil: Isotretinoín gel al 0.05% y Tretinoín gel al 0.05%. Realizando una revisión de los aspectos más importantes del acné juvenil, y de los retinoides orales y tópicos .

ACNE JUVENIL

DEFINICION:

El acné juvenil, es una enfermedad común, que afecta alrededor del 85% de personas entre los 12 y 25 años de edad. La patogénesis del acné no está completamente entendida; quizás este relacionado como una respuesta inmunológica y hereditaria a bacterias y productos bacterianos.⁵

El acné es una enfermedad autolimitada,⁶ es un trastorno de una estructura especializada de la piel, el folículo pilosebáceo.⁷

Compromete cara y tronco superior y se manifiesta clínicamente por comedones, pápulas, pústulas, nódulos y quistes. Las lesiones inflamatorias se forman básicamente por escape del contenido del folículo pilosebáceo hacia la dermis.⁸

INCIDENCIA

Aproximadamente el 85% de la población ha tenido alguna manifestación de acné en algún momento de su vida.⁹ Las estadísticas varían según la población; en población mexicana las cifras llegan del 20 al 25%, en Estados Unidos la incidencia es mayor.

Afecta ligeramente más al varón que a la mujer y se inicia prácticamente poco después de los 10 años en la mujer y de los 12 años en el hombre. La mayor incidencia de casos se sitúa en la segunda década de la vida y disminuye rápidamente en la tercera. No hay una fecha límite para su desaparición, en general es alrededor de los 22 o 23 años y es raro después de los 25.³

MANIFESTACIONES CLINICAS

TOPOGRAFIA: El acné afecta predominantemente aquellas áreas donde las glándulas sebáceas son más numerosas, por lo tanto la cara, espalda, región preesternal y hombros son las localizaciones predilectas. Las formas graves tienen preferencia por afectar el tronco, incluso extenderse hasta los glúteos.⁴

Las manifestaciones del acné pueden clasificarse en lesiones activas y secuelas. Las lesiones activas se dividen a su vez en inflamatorias y no inflamatorias. Los comedones son lesiones no inflamatorias; las lesiones inflamatorias son las pápulas, pústulas y abscesos, y las secuelas o lesiones residuales son las cicatrices y los senos epiteliales.^{6,7} Los comedones abiertos (puntos negros) aparecen como una lesión aplanada o ligeramente elevada, con una impactación folicular central de queratina y líquido. El color pardo o negro, no es el resultado de la acumulación de tierra, ni la compactación del material queratinoso en el orificio folicular. Las evidencias indican que existen melanocitos en el orificio folicular y el pigmento del punto negro ha sido identificado como melanina.^{10,11} Los comedones cerrados, en contraste con los comedones abiertos, son difíciles de visualizar, aparecen como pápulas pequeñas, pálidas, ligeramente elevadas. No tienen un orificio clínicamente visible. El estiramiento de la piel ayuda a detectar estas lesiones. Como los comedones cerrados son los precursores de las grandes lesiones inflamatorias tienen considerable importancia clínica.

Los comedones son las lesiones primarias del acné, pero no son exclusivas de esta enfermedad, ya que pueden observarse en otras afecciones como la elaiocniosis, elastoidosis a quistes y comedones de Favre y Racouchot.^{6,12}

Las lesiones inflamatorias varían desde pápulas pequeñas con una areola inflamatoria, hasta pústulas y grandes "nódulos" fluctuantes, sensibles y quistes. Todas estas lesiones tienen un infiltrado inflamatorio en la dermis y su aspecto clínico depende de la localización del infiltrado.⁶

Las secuelas del acné; cicatrices y senos epiteliales pueden ser profundos o superficiales, en picahielos, atróficas, hipertróficas o queloides; hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Los senos

epiteliales se reconocen como túneles dentro de la piel, que ha menudo cuando se les manipula exudan un material purulento o amarillo parecido a queso. La mayoría de los pacientes tienen una combinación de comedones, pápulas y pústulas que es el acné vulgar. Cuando predominan los comedones se denomina acné comedónico, cuando predominan las pápulas se denomina acné papular, y cuando predominan las lesiones quísticas acné conglobata¹ (tabla 1).

(tabla 1)

Grados:	P.P.	C:a.c.	C:d.t.	Q.N.	Abscs.	Cic.
Grado I: Acné comedónico	+	+++	-	-	-	-
Grado II: Acné papulopustuloso	+++	++	-	-	-	-
Grado III: Acné noduloquístico o Acné conglobata	++	++	++	+++	++	+++

(P.P.): pápulas y pústulas.

(C:a.c.): Comedones abiertos y cerrados.

(C:d.t.): Comedones dobles y triples.

(Q.N.): Quistes y Nódulos.

(Abscs): Abscesos.

(Cic.): Cicatrices.¹

ETIOPATOGENIA

Las glándulas sebáceas son parte integral del sistema pilosebáceo. En las áreas de la piel donde se encuentran en mayor cantidad como en la cara, son más grandes, con muchos acinos y cada uno de ellos posee un conducto que se une directa o indirectamente a un gran conducto central excretor.⁸

Los folículos pilosos, son de tres tipos: los vellosos, que son los más abundantes, ya que existen en todo el cuerpo, excepto en palmas y plantas. Formados por un folículo rudimentario con un pelo muy delgado y una glándula sebácea también muy pequeña. Los folículos terminales de la piel cabelluda, barba, bigote, pelo axilar y pubiano, se caracterizan por un pelo grueso que ocupa todo el espacio del folículo que es muy grande, con una glándula sebácea alargada y grande. Los folículos llamados seborréicos son abundantes solo en la cara y el tronco, tienen un pelo delgado, pero el espacio del folículo es grande y queda mucho espacio entre el pelo y las paredes del folículo, además, la glándula sebácea es muy grande y arracimada. Estos son los folículos cuyas alteraciones darán origen al acné juvenil.³

La causa básica del acné juvenil es desconocida. Existen cuatro eventos principales en el desarrollo del acné:

I.- Hipercornificación ductal

(alteración en la queratinización folicular).

II.- Aumento en la producción del sebo.

III.- Proliferación del *Propionibacterium acnes*.

IV.- Inflamación.⁸

I.- HIPERCORNIFICACION DUCTAL.

Los pacientes de acné, muestran hiperornificación ductal, que produce comedones cerrados o abiertos. Hay una significativa correlación entre la severidad del acné y el tamaño de los tubos foliculares que son una medida de la comedogénesis.¹⁴

La razón para esta hiperornificación ductal es poco clara. A la microscopía electrónica las lesiones tempranas no inflamatorias, tomadas de pacientes prepuberales y en la pubertad temprana han mostrado pocas o ninguna bacterias.

La cuantificación de bacterias en el comedón sugiere que la colonización folicular puede no estar relacionada con la comedogénesis. La biopsia y cultivo de lesiones tempranas no inflamatorias han mostrado que el 30% de estas no presentan bacterias, sugiriendo que las bacterias ductales no son necesarias para la iniciación de la hiperornificación ductal.¹³

El estímulo para la hiperornificación podría ser mediado por andrógenos o ser el resultado de un efecto irritante de lípidos sebáceos a través del folículo piloso, como se ha demostrado en modelos experimentales. El desarrollo de un modelo humano para comedogénesis, ha sugerido que el modelo experimental en orejas de conejo es sobrereactivo. En general los animales de laboratorio no desarrollan comedones cerrados o lesiones inflamatorias de acné; aunque las orejas de conejo desarrollan fácilmente comedones.¹⁵

Al examinar los lípidos polares recuperados de comedones, muestran que el acil-ceramida contiene solamente 6% de ácido linoléico entre los ácidos grasos esterificados, comparado con el 45% en epidermis humana normal. De forma similar, el ácido linoléico se encuentra disminuido en el sebo de pacientes con acné, pero retorna a lo normal al dar tratamiento con isotretinoin y antiandrógenos. En animales de experimentación una disminución en la producción de ácido linoléico, produce hiperornificación y un decremento de la función de barrera epidérmica que podría hacer al comedón más permeable a sustancias inflamatorias.¹³

Los anticuerpos monoclonales para queratina 6 y 16 confirman que los comedones son hiperproliferativos, pero que el daño en la separación del comeocito probablemente también sea importante. La hiperornificación parece ser provocada por persistencia del desmosoma o cuerpos desmosomales. Pero no está claro si tales cambios son primarios o secundarios.

Los factores que convierten un folículo normal en un comedón cerrado o abierto son oscuras.

Posiblemente la hidratación de la salida del ducto puede causar una lesión no inflamatoria o inflamatoria. Esto podría ser una explicación parcial para el acné tropical.¹³

Otros autores comentan acerca de la queratinización anormal aludiendo que el primer cambio visible en el acné mediante microscopía de luz, tiene lugar en el infundíbulo. El patrón de descamación del epitelio se altera, las células muestran más desmosomas y tonofilamentos, como resultado, el estrato córneo se hace más cohesivo. Los queratinocitos contienen prominentes inclusiones lipídicas y en vez de una descamación normal, se acumulan hasta ocluir el canal folicular con un denso tapón de queratina.

El folículo taponado, el cual puede no verse distendido en ese momento se llama microcomedón. Este precede a todas las demás lesiones de acné. No se conoce con precisión que es lo que inicia el proceso. Ciertos materiales exógenos son comedogénicos, pero quizás, la sustancia comedogénica más importante sean los ácidos grasos libres producidos por el *Propionibacterium acnes*.⁸

Otros explican esta alteración de la queratinización de la manera siguiente: El cambio primario es una alteración en el patrón de queratinización del interior del folículo. Normalmente, el material queratinoso del folículo está flexiblemente organizado. A nivel estructural, se observan un gran número de gránulos laminares y relativamente pocos gránulos de queratohialina.

Los cambios iniciales en la formación del comedón, se observan en la porción inferior del infundíbulo folicular. El material queratinoso se hace más denso, los gránulos laminares son menos numerosos, aumentan los gránulos de queratohialina y algunas células contienen material amorfo, que probablemente corresponden a lípidos degenerados durante el proceso de queratinización.

Estudios cinéticos han demostrado que existe un aumento del recambio celular en los comedones.⁶

II.- AUMENTO EN LA PRODUCCION DEL SEBO:

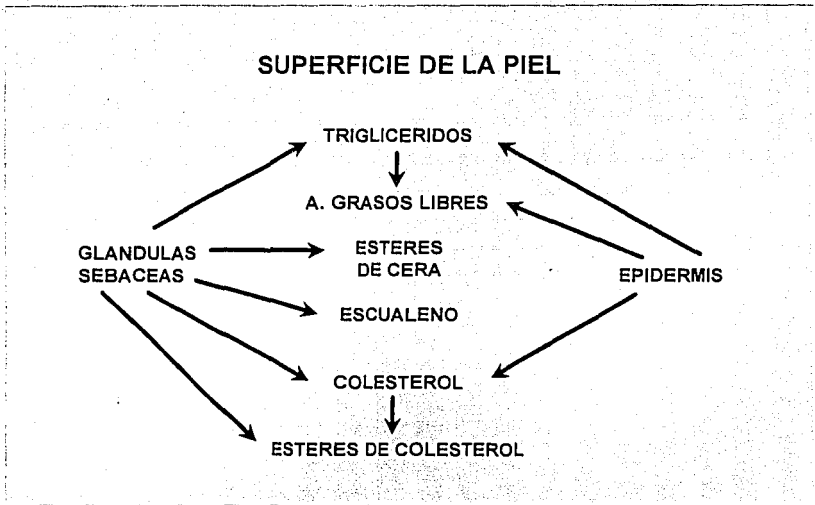
El segundo factor en la génesis del acné es una hipertrofia de las glándulas sebáceas, inducida por andrógenos, lo cual lleva a una sobreproducción de sebo. En el microcomedón, el sebo

queda atrapado por detrás del tapón de queratina. El folículo se agranda hasta perder su arquitectura normal y se forma una lesión quística de paredes delgadas, el comedón.

La epidermis de forma aislada produce triglicéridos, ácidos grasos libres y colesterol. Las "glándulas sebáceas" elaboran triglicéridos, ésteres de la cera, escualeno, colesterol y ésteres de colesterol.⁸

Las glándulas sebáceas no fabrican ácidos grasos libres; su presencia en grandes cantidades sobre la superficie de la piel se atribuye a la hidrólisis bacteriana de los triglicéridos (cuadro 1).

(cuadro 1)



El colesterol, derivado de la dieta y por síntesis endógena, vía acetato, es el principal compuesto que inicia la esteroidogénesis. Los principales esteroides son los glucocorticoides (cortisol), los mineralocorticoides (aldosterona) y los andrógenos adrenales (dehidroepiandrosterona).

Los andrógenos son secretados por la glándula suprarrenal y por el ovario, en respuesta a sus respectivas hormonas tróficas, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y hormona luteinizante (LH).

Durante la pubertad, la **dehidroepiandrosterona sulfato** es el andrógeno más importante secretado por la glándula suprarrenal en respuesta a la ACTH. Y la **androstenediona** es el principal andrógeno sintetizado por el ovario en respuesta a la LH. La androstenediona es el precursor tanto de la testosterona como la síntesis de los estrógenos. Los andrógenos son un mal necesario en el ovario. Por una parte, son intermediarios obligados en la síntesis de estradiol y, por otro lado, son potentes agentes inductores de quistes ováricos. Es muy importante, entonces, para la función del ovario que la concentración intraovárica de andrógeno sea mínima.

La testosterona es sintetizada en partes iguales tanto por la glándula suprarrenal como por el ovario.

La **testosterona** es el andrógeno circulante de mayor importancia. Es el determinante mayor de la androgenicidad del plasma.

Alrededor de un 96% de la testosterona circula en el plasma unida a proteínas transportadoras de hormonas sexuales; la más importante y específica es la *Sex hormone binding globulin* (SHBG); alrededor de un 2% de la testosterona circula libre y es la fracción biológicamente activa.

En la mayoría de las mujeres y prácticamente en todos los hombres, con acné, los niveles de andrógenos circulantes se encuentran dentro de límites normales; en ellos adquieren importancia los eventos periféricos a nivel de la célula blanco, el sebocito. En este tejido la testosterona es metabolizada a dihidrotestosterona (DHT) mediante una enzima, la 5 α -reductasa (5 α R); la DHT es más potente que la testosterona; la DHT posteriormente se une al receptor de andrógenos, localizado en el núcleo de la célula. Este complejo hormona/receptor interactúa con una molécula de DNA para iniciar la transcripción del material de información, permitiendo la síntesis del material sebáceo en la glándula sebácea. De tal modo que el aumento de la actividad de la glándula sebácea en la gran mayoría de los pacientes con acné correspondería a una respuesta exagerada de la unidad pilosebácea a los niveles normales de andrógenos circulantes, expresada por un aumento del metabolismo periférico de los andrógenos.

El 3 α androstenediol-glucurónido es un metabolito de la dihidrotestosterona, y sus niveles en el plasma en algún momento se consideraron como un buen marcador del metabolismo periférico de los andrógenos. Sin embargo, recientes estudios han demostrado que este metabolito

clínicamente no es tan útil como inicialmente se pensó y sería la androsterona glucurónico, el metabolito de la androstenediona un marcador más valioso para la evaluación de la acción periférica de los andrógenos en el acné.

Recientemente se ha detectado la unión de hormona de crecimiento (HC) a receptores protéicos localizados en la epidermis, y especialmente en células de glándulas sebáceas; este es otro factor que determina actividad androgénica.

La HC tiene un efecto sinérgico con la testosterona a nivel de la glándula sebácea en la producción de material sebáceo; ambas se potencian.

Se ha observado que la HC tiene un patrón temporal de cambio de concentración plasmática. Los niveles más altos de HC se encuentran en la adolescencia más que en el adulto; coincidiendo el período de crecimiento con la severidad del acné.

Respecto a los estrógenos (E) se sabe que en dosis fisiológicas no regulan la actividad de la glándula sebácea. En dosis altas no fisiológicas, administradas por vía sistémica, reducen la producción de material sebáceo y el tamaño de la glándula sebácea en ambos sexos.

La cantidad de E contenida en los anticonceptivos orales es baja, pero suficiente como para disminuir la producción de material sebáceo en un 20%-40% sin una reducción apreciable del tamaño de la glándula sebácea, lo que es generalmente suficiente para mejorar el acné.

Los E disminuyen la fracción libre de la testosterona, aumentando las *sex hormone binding globulin* (SHBG).

Durante el embarazo, los E aumentan en forma importante; la SHBG aumenta 5 a 10 veces lo normal, disminuyendo, por consiguiente, la testosterona libre. Generalmente el acné mejora durante el embarazo; sin embargo, en ocasiones puede empeorar; se ha sugerido que el aumento en la producción de material sebáceo en asociación con el embarazo es debido al aumento en la síntesis de prolactina.

Existen controversias respecto a los efectos de la progesterona (P) sobre la glándula sebácea.

La P en cantidades fisiológicas no tiene efecto en la actividad de la glándula sebácea. Las progestinas sintéticas tienen efectos androgénicos considerables.

La producción de material sebáceo permanece constante durante el ciclo menstrual. Esta es otra evidencia de que la P no está involucrada. Sin embargo, existe alguna posibilidad de que la P puede precipitar el acné premenstrual de un modo desconocido.

La P es un potente inhibidor de la 5 α -reductasa *in vitro*. No obstante, no se ha demostrado que el aumento de la P en la fase lútea causado por la ovulación esté asociado con la disminución de los niveles de 3 α -androstanoediol, como consecuencia de la disminución de la actividad de la 5 α -reductasa.

Por otra parte, se podría esperar que los niveles altos de P disminuyan la actividad de la enzima; si así fuera, la mujer con ovulación regular podría, al menos en parte, estar protegida de los efectos adversos del metabolismo cutáneo de los andrógenos.

La testosterona actúa principalmente por conversión a dihidrotestosterona (DHT) mediante la 5 α -reductasa; la DHT es el andrógeno intracelular más potente, porque tiene alta afinidad por el receptor nuclear y una lenta disociación.

El complejo andrógeno-receptor tiene factores que regulan la transcripción genética, porque se une a un segmento específico de DNA celular; de esta manera, dirige la actividad metabólica, que en el caso de la glándula sebácea es la producción de material sebáceo.

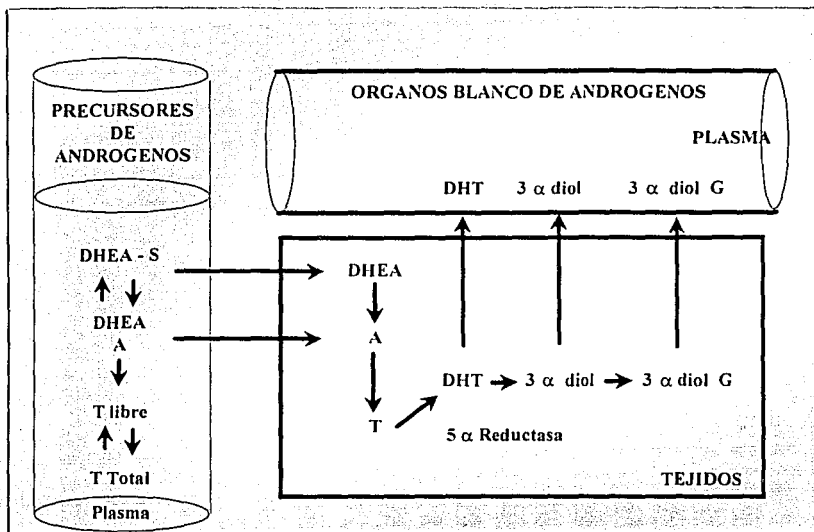
En resumen, los andrógenos provenientes de los testículos y las suprarrenales, estimulan directamente las glándulas sebáceas.

Se han postulado tres teorías sobre la influencia de los andrógenos en el acné.

- 1.- Elevación de los precursores plasmáticos de los andrógenos principalmente de origen glandular (gonadal y/o suprarrenal).
- 2.- Aumento de la conversión de los precursores plasmáticos a andrógenos más potentes, lo cual ocurre en la piel.
- 3.- Ambos procesos se llevan a cabo.

Los mayores precursores plasmáticos de los andrógenos en la mujer son: Androstenediona (A), Sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S), y testosterona (T). La DHEA-S y A se derivan casi exclusivamente de la secreción glandular DHEA-S de las suprarrenales y A de ovarios y suprarrenales). En la mujer la testosterona proviene tanto de la secreción glandular directa como de una conversión periférica, proceso que ocurre en la grasa, músculo y otros tejidos (cuadro No 2).⁸

(cuadro 2)



8

Producción de andrógenos tisulares en mujeres y su transformación en los tejidos y el plasma. tomado de : Cunliffe WJ: Acne Year Book. Medical Publishers 1989.

Varios estudios han demostrado, que dependiendo de la severidad del acné se puede encontrar una alteración hormonal en diferentes puntos: En el acné leve a moderado, es mayor la actividad de la enzima 5α reductasa, la cual convierte la testosterona en dihidrotestosterona que es el andrógeno tisular más potente. Las concentraciones de los andrógenos precursores son normales en tales casos, y es usual que las pacientes tengan ciclos menstruales regulares.¹⁶

En pacientes con acné severo se ha encontrado que además de la actividad aumentada de la 5α reductasa, hay un incremento en DHEA-S y la T. La mayoría de estas mujeres tienen ciclos menstruales irregulares, y algunas muestran hirsutismo.⁸

Algunos autores como John S. Strauss, consideran que los pacientes con acné, como grupo producen más sebo que las personas normales y aquellos con acné severo segregan más sebo que las que sufren enfermedad leve (tabla 2).

(tabla 2)

	mg de lípidos por 10cm ² /3 h
Controles normales	1.69 ± 0.52
Acné mínimo	2.26 ± 0.65
Acné moderado	3.00 ± 0.88
Acné severo	3.28 ± 0.91

6

Sin embargo, la producción de sebo en el grupo de pacientes con acné varía considerablemente, indicando que la enfermedad no está relacionada exclusivamente con la actividad de la glándula sebácea.⁶ Muchos otros hechos indican que el sebo desempeña un papel en la patogénesis global de la enfermedad. Estas incluyen lo siguiente: El sebo es comedogénico ya que causa inflamación cuando es inyectado en la piel; se produce acné en el período neonatal cuando las glándulas sebáceas están bien desarrolladas; el acné aparece como parte del espectro puberal en el momento que se produce el desarrollo sebáceo y el acné puede ser controlado con estrógenos, que son inhibidores de las glándulas sebáceas.⁶

La fracción de ácidos grasos libres del sebo ha sido considerada importante en la causa de inflamación. La eliminación de ácidos grasos libres de muestras de lípidos de la superficie cutánea, obtenidas de áreas ricas en glándulas sebáceas, reduce notablemente la respuesta inflamatoria inducida por los lípidos cuando estos son inyectados en la piel.¹⁷ La inyección de los ácidos grasos libres induce inflamación severa. Cuando se aplican tópicamente con oclusión ácidos grasos de cadena par e impar de C2 a C16, los ácidos grasos de C8 a C14 producen más irritación que aquellos de cadenas más largas o más cortas. Sin embargo, este concepto sobre la importancia de los ácidos grasos libres en el acné ha sido cuestionado.⁶

Puhner y Sakamoto, inyectaron ácidos grasos libres en la piel en cantidades calculadas como representativas de la cantidad presente en los folículos sebáceos. Estos autores no encontraron

ninguna respuesta inflamatoria con las inyecciones. Las cantidades de ácidos grasos libres inyectadas por Strauss y cols. en su estudio eran superiores a la contenida en los folículos sebáceos. El problema aún no ha sido resuelto, porque en el estudio de Puhuer y Sakamoto, no consideraron que constantemente se generan nuevos ácidos grasos libres en el folículo.⁶

Se han realizado varios estudios para demostrar que el sebo de pacientes con acné es diferente al de individuos normales. En general no se observan alteraciones constantes. Sin embargo, se demostró que existe una disminución significativa en los niveles de ácido linoléico en el sebo de pacientes con acné.¹³

La cantidad normal de ácido linoléico es inferior al 1%, pero como la hiperqueratosis forma parte del síndrome de deficiencia de ácidos grasos esenciales, es interesante especular que una disminución en la cantidad de este ácido graso esencial podría intervenir en la iniciación de la hiperqueratinización en el interior del folículo.¹³

III.- PROLIFERACION DEL PROPINEBACTERIUM ACNES.

El acné no es infección.¹³ La microflora de la cara y tronco es cualitativamente la misma en individuos con o sin acné y consiste en la triada de: cocos aerobios (*Estafilococos* y *Micrococos*), levaduras (*Pityrosporum*) y difteroides anaerobios (*Propinebacterium acnes*).¹⁸ Hay tres subgrupos mayores del *Propinebacterium*; *P. acnes*, *P. granulosum* y *P. avidum*. El *P. acnes* y el *P. granulosum* (menos extendidos) son los más importantes. No obstante, como ellos viven en asociación con el *Staphylococcus epidermidis* y *Malassezia furfur* (*Pityrosporum*) es probable que estos organismos tengan algún control sobre el crecimiento del *P. acnes*.¹³

La adolescencia se acompaña de aumento de seborrea, asociada con un incremento significativo en *P. acnes*, pero no hay relación estrecha entre el número de bacterias sobre la superficie de la piel o en los ductos y la severidad del acné; en contraste con la rata de excreción de sebo y la hipercornificación ductal que están relacionadas aparentemente con la severidad clínica.¹³

Por estudios de microscopía electrónica se demostró que cocos aeróbios se encuentran en la superficie del acroinfundíbulo folicular sebáceo y cerca de los orificios de los ductos sudoríparos. Debido a que estas bacterias residen primariamente en la superficie de la piel, más que dentro del folículo, no hay evidencia que sugiera que jueguen algún papel en la patogénesis del acné. Las levaduras *Pityrosporum* existen como dos especies o dos variantes morfológicas de la misma

especie, conocidos como *P. ovale* y *P. orbiculare*. Estos organismos se localizan en la apertura del folículo sebáceo y por lo tanto, están fuera del área del acné, aunque pueden estar implicados en una foliculitis, particularmente del pecho y espalda.⁸

Los difteroides anaeróbicos hallados en la piel humana incluyen los tipos *P. acnes*, *P. granulosum* y *P. avidum*. *P. acnes* y *P. granulosum* dominan la flora cutánea de la cara; el *P. acnes* no es hallado excepto en muy bajo número en la piel humana durante la infancia. El *P. avidum* es más frecuente en regiones húmedas de la piel. A la microscopía electrónica se demuestra que estos organismos residen dentro de las profundidades del folículo sebáceo.⁸

El medio ambiente de la bacteria es probable que sea más importante que su número absoluto para el desarrollo de lesiones. La tensión de oxígeno, el pH, suministro de nutrientes, afectan marcadamente el crecimiento del *P. acnes* in vitro y la producción bacteriana de sustancias activas, tales como las lipasas, proteasas, fosfatasas y sustancias de la contracción del músculo liso.¹³

In vivo el pH de los comedones abiertos varía marcadamente entre: 3.6 y 3.7 y esto probablemente afecte a la bacteria. Tales factores podrían determinar si un folículo va a desarrollar una lesión inflamatoria o una no inflamatoria.¹³

Con el conocimiento actual, no es claro si la microflora de la piel inicia la patología del acné o simplemente los microorganismos sacan ventaja de su hábitat en las lesiones; o si existiese un número crítico de microorganismos ocupando un folículo como un factor esencial en la acneogénesis.⁹ Pero si es evidente que la microflora folicular es más importante que la de la superficie de la piel en la patogénesis del acné.⁸

Con el advenimiento de los antibióticos y su uso en el tratamiento del acné desde 1950, se reforzó la importancia de las bacterias en la etiopatogenia del acné vulgar especialmente el *P. acnes* en el acné.

Se dice que si se dirigen antibióticos apropiados contra los gérmenes y son exitosos en el tratamiento del acné, entonces las bacterias son esenciales en la génesis de esta enfermedad. Pero el argumento no es totalmente cierto pues es sabido que los antibióticos, particularmente los que interfieren con la síntesis de proteínas como las tetraciclinas, actúan sobre el sistema de respuesta del huésped. Por lo tanto, el tratamiento antibiótico puede tener una acción antiinflamatoria directa.⁸

En la década de los 60s y 70s, el entusiasmo por la etiología bacteriana fue arrollador, y se centró en la hipótesis de las lipasas, la cual fue asumida por muchos como cierta y elevada al estatus

de teoría: El sebo recién producido, alto en triglicéridos y sin ácidos grasos libres, bajo el efecto de las lipasas producidas por el *P. acnes* (que reside en la unidad pilosebacea) se transforma en ácidos grasos de cadena larga, glicerol, mono y diglicéridos, quedando algunos triglicéridos.

Los ácidos grasos libres (AGL), son la causa probable de la formación de comedones y de la irritación. Este razonamiento se apoya en lo siguiente: 1) Presencia de *P. acnes* en muestras tomadas por la técnica de frotamiento. 2) Evidencia *in vitro* de la producción de lipasa por el *P. acnes*. 3) Reducción de la cantidad de AGL en la piel durante el tratamiento con tetraciclinas, a través de mecanismos como son: a) Efecto bacteriostático sobre el *P. acnes*, b) Inhibición de las lipasas, c) Inhibición de la síntesis de lipasas, d) Combinación de las posibilidades anteriores dependiendo de la concentración folicular del antibiótico.¹⁹

La hipótesis de las lipasas ha sido cuestionada al revisar la información previa y los datos más recientes, como son:

- La poca de diferencia en los niveles de AGL entre los pacientes con o sin acné.
- Ausencia de actividad biológica con las concentraciones fisiológicas de los AGL de cadena larga.⁹
- El hecho de que al tratar un grupo de pacientes con antilipasas, se redujo el nivel de AGL en la piel pero la severidad de la enfermedad no disminuyó.^{8,9}

Se sigue investigando sobre el *P. acnes* y se ha demostrado que puede iniciar la inflamación y posiblemente la comedogénesis. Sin embargo, no hay evidencia convincente de que el *P. acnes*, o parte de él, sus productos o una combinación de estos factores produzcan patología *in vivo*. La inoculación del *P. acnes* o de sus productos en la piel producirá una determinada respuesta del huésped y esto es lo esperado, pero en un folículo normal, los microorganismos y sus productos están separados del sistema de defensa del huésped por la pared folicular y esta es una situación bien diferente de su inoculación en la dermis.⁸

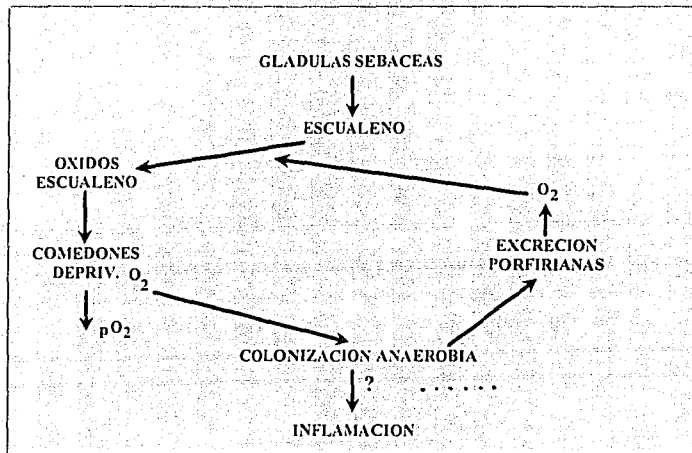
En trabajos recientes se ha encontrado que, tanto en algunos comedones como en ciertas lesiones inflamatorias, no se demuestran bacterias viables y que es concebible que se hayan formado sin ninguna influencia microbiológica. Este razonamiento asume que los microorganismos colonizan los comedones y las lesiones después de que el proceso patológico se ha iniciado.⁹

Se ha sugerido entonces la siguiente hipótesis: El escualeno producido por la glándula sebácea se oxida en el folículo y el producto de tal oxidación promovería la comedogénesis; el

proceso de oxidación reduce los niveles de oxígeno en el folículo, facilitando su colonización por el *P. acnes*.²⁰

Las porfirinas producidas por estas bacterias, catalizan una mayor oxidación de escualeno produciendo una disminución adicional del oxígeno folicular, es posible entonces que el folículo con una baja tensión de oxígeno y un alto número de bacterias se inflame (cuadro 3).

(cuadro 3)



Esta hipótesis es atractiva, pues toma en cuenta la variabilidad existente de un folículo a otro, los grados de oxidación dentro de el y por lo tanto, explicaría porque la mayoría de los folículos permanecen normales mientras tengan una baja oxidación de escualeno.²⁰

¿Tienen los microorganismos foliculares un papel en el acné? La respuesta a esta pregunta con el conocimiento actual es SI y NO.

Se cree posible que algunas lesiones evolucionan sin la influencia bacteriana, mientras que en otras esta puede ser importante. Es posible también que, para algunos sujetos, los microorganismos cutáneos tengan un mayor significado.

Finalmente, aunque el *P. acnes* ha recibido la mayor atención, los otros microorganismos no pueden ser ignorados.⁸

IV.- INFLAMACION:

La inflamación dérmica no es causada por bacterias en la dermis, en esta área rara vez son demostradas por métodos de rutina o de inmunofluorescencia. Esto probablemente resulte de mediadores biologicamente activos que difunden del folículo pilosebáceo donde son producidos por el P. acnes.

Los factores precisos que inducen la inflamación en las lesiones de acné son desconocidas. El P. acnes produce muchas enzimas, incluyendo tres proteasas, lipasas, fosfatasa y hialuronidasa, todas teóricamente pueden estar implicadas en la respuesta inflamatoria. Los corneocitos ductales producen interleucinas (IL1, e IL2) y factor de necrosis tumoral (FNT), y son sobre regulados por antibióticos en particular minociclina. Estas citocinas pueden estar involucradas en la inflamación.¹³

El linfocito es la primera célula del infiltrado dérmico, la ruptura del ducto es observada solamente en el 33% de las pápulas a las 36 horas y el 67% a las 72 horas. Esta inflamación temprana es posible que se deba a mediadores moviéndose a través de la pared ductal. El P. acnes, en particular su fracción de la pared celular es un potente quimiotáctico para células polimorfonucleares y mononucleares.¹³

Los estudios de inmunofluorescencia han demostrado que en lesiones tempranas no inflamatorias e inflamatorias, hay activación de la vía clásica y alterna del complemento (C). A medida que las lesiones progresan se incrementan las reacciones del tipo 3 y 4 a expensas del C.¹³ No se ha evidenciado la presencia de complejos inmunes circulantes en el suero de pacientes con acné juvenil.²¹

Las pruebas de piel con suspensión de P. acnes muertos por calor, han demostrado que sujetos con acné severo producen una gran respuesta inflamatoria en 48 horas en comparación con otros sujetos, sugiriendo que la respuesta del huésped puede ser muy importante.²² Los cambios observados en la quimiotaxis de neutrófilos puede ser un evento secundario. También, se ha demostrado que la activación de la vía clásica y alterna del complemento son estimuladas por el P. acnes, lo que también podría contribuir a la respuesta inflamatoria.⁶

Algunos autores como son Badaway y cols, Meunier L., Alirezai, en una publicación del European Journal of Dermatology de 1992, explican y resumen en forma muy clara el papel del P. acnes en el acné inflamatorio: El P. acnes no parece estar implicado en la patogénesis de las lesiones

de acné no inflamatorio, pero sí en el desarrollo de las lesiones inflamatorias. Al parecer, actúa en los leucocitos polimorfonucleares, a través de la secreción de un factor quimiotáctico o por activación de la vía del complemento. Las enzimas extracelulares pueden desempeñar un papel importante en la inflamación del acné y la inmunidad del huésped es responsable del grado de severidad de la misma. En este trabajo, los autores realizaron un detallado estudio de los distintos mecanismos implicados en el desarrollo del acné inflamatorio.

El *P. acnes*, ha sido relacionado con el acné desde que fue observado por Unna en 1986. Sin embargo, su papel en la patogénesis del acné no está todavía bien determinado; al parecer está implicado en la patogénesis de la inflamación de las lesiones de acné, pero no en la comedogénesis. Se pensaba que la inflamación del acné era debida a la presencia de ácidos grasos libres, que resultaban irritantes tras la hidrólisis de los triglicéridos del sebo por lipasas secretadas por el *P. acnes*. Esta teoría ha sido abandonada por varias razones; entre otras; la respuesta de la piel de los pacientes con acné frente a los ácidos grasos libres no es diferente a la de los individuos sin acné; la utilización de un inhibidor de la lipasa bacteriana no modifica el acné inflamatorio, a pesar de disminuir los ácidos grasos libres; y la composición del sebo no cambia cuando mejora el acné, ni tampoco se produce inflamación por inyección subcutánea de ácidos grasos libres.²³

La inflamación de las lesiones de acné se caracteriza por la alteración del epitelio folicular y la presencia de un infiltrado inicialmente constituido por linfocitos, y posteriormente por polimorfonucleares.

Probablemente, la actividad quimiotáctica de los leucocitos inicia la inflamación de las lesiones del acné. La sospecha de que el *P. acnes* está implicado en la quimiotaxis de los polimorfonucleares, y por lo tanto, en la inflamación del acné, es razonable desde que se sabe que secreta como mínimo un factor quimiotáctico para polimorfonucleares. Numerosos estudios han encontrado una sustancia quimiotáctica de bajo peso molecular, producida por el *P. acnes*. Algunos autores, han demostrado la existencia de una sustancia parecida a las prostaglandinas en una fracción lipídica de *P. acnes*, mientras que otros no han podido encontrarla.²³

La activación del complemento es otro mecanismo importante de la quimiotaxis leucocitaria. Al inicio de la respuesta inflamatoria se puede encontrar depósitos de C3 en la membrana basal del folículo pilosebáceo, así como en las paredes de los vasos adyacentes a los comedones. Diversos autores han encontrado que, el *P. acnes* activa la vía del complemento, tanto la

vía clásica como la vía alterna, mientras que otros autores creen que otros microorganismos tales como estafilococo y *Pityrosporum* activan la vía alterna del complemento.

La quimiotaxis de los linfocitos ha sido bien estudiada en el acné vulgar, ya que se consideran las primeras células que inician el infiltrado inflamatorio del acné.

El *P. acnes* ha manifestado una actividad quimiotáctica para los linfocitos por secreción de un factor quimiotáctico.²³

Las diferentes especies de *P. acnes* son capaces de excretar numerosas enzimas extracelulares, las cuales pueden iniciar e intensificar el proceso inflamatorio. El *P. acnes* secreta muchas enzimas tales como la hialuronidasa, lipasa, proteasas, desoxirribonucleasa, neuromidasa y fosfatasa. La producción de las diferentes enzimas varía según los cambios de pH, en la concentración de oxígeno o en los constituyentes nutricionales de los medios de cultivo utilizados. Se han encontrado variaciones del pH entre los comedones abiertos y la superficie de la piel; por tanto, las variaciones del entorno del folículo pilosebáceo pueden constituir un factor determinante para el inicio de la inflamación.

El papel de la inmunidad del huésped en el acné inflamatorio es un factor determinante de su gravedad, ya que puede incrementar la respuesta inflamatoria. El número de linfocitos está significativamente aumentado en los pacientes con acné grave, al igual que el título de anti-propionebacterium *acnes* en pacientes con acné grave inflamatorio; siendo negativo en personas sin acné.²³ Contrario a lo reportado por Burkhart C.G., Lehmann P.F. (Absence of circulating immunocomplexes in acne vulgaris. Br J Dermatol 1989).

Otra explicación en el proceso de inflamación en el acné vulgar es que las pápulas, pústulas y nódulos se forman cuando los comedones cerrados se rompen y dejan salir su contenido. Se cree que el *P. acnes* produce factores quimiotácticos de bajo peso molecular, los cuales difunden a través del delgado epitelio folicular y atraen neutrófilos hacia la luz del comedón; allí, los neutrófilos fagocitan al *P. acnes* y liberan enzimas hidrolíticas. Estas dañan la pared del folículo y causan su ruptura.⁸

La reacción inflamatoria del acné es debida a una variedad de procesos patológicos: la queratina, el pelo, los lípidos del sebo en contacto con la dermis inician la inflamación directamente por una reacción no inmune tipo cuerpo extraño. Los ácidos grasos libres liberados con el sebo son citotóxicos, y probablemente contribuyen al proceso inflamatorio.

El *P. acnes* activa ambas vías del complemento y produce factores quimiotácticos adicionales los cuales atraen más leucocitos y exacerbaban la inflamación. La proliferación del *P. acnes* aumenta por la reducida tensión de oxígeno existente en el microcomedón, la cual favorece el crecimiento de este organismo anaerobio.⁸

Otros grupos han reportado aumento en niveles de IgE relacionado con la severidad clínica, pero otros estudios no han encontrado cambios en el total de IgE o sus subclases.

No es común ver mujeres con formas severas de acné, y esto puede ser porque las mujeres reúnan mejores mecanismos de defensa contra el *P. acnes* que los hombres.¹³

Hasta la fecha, no hay una verdadera claridad en la participación del *P. acnes* en el acné vulgar.⁶

En resumen, existen diferentes teorías acerca de la patogénesis del acné vulgar, pero casi todos coinciden en puntos relevantes como la hipercornificación ductal, aumento en producción de sebo, proliferación de *P. acnes* e inflamación.

FACTORES QUE AGRAVAN EL ACNE:

La intensidad y curso de la enfermedad pueden estar influenciados por muchos agentes, incluyendo estrés, drogas, irritantes y tratamientos iatrogénicos; se ha identificado una gran variedad de factores exógenos que pueden complicar y empeorar el acné.¹⁹

Las sustancias acneogénicas, capaces de estimular la formación de lesiones foliculares en cualquier persona, se ha observado que producen mayor daño en los pacientes con acné.

Los folículos de los individuos propensos al acné reaccionan ante dos tipos de sustancias:

- 1) Comedogénicas; como el alquitrán, que induce hiperqueratosis.
- 2) Pustulogénicas; por ejemplo, el yoduro de potasio que produce foliculitis.

Las principales sustancias que de una u otra manera provocan o agravan el acné son:

Algunos componentes de los cosméticos; miristrato de isopropilo, ésteres de isopropil, ácido oléico, ácido esteárico, petrolato, lanolina, aceite de linaza, aceite de oliva y manteca de cacao.

Hay drogas que definitivamente empeoran el acné como son:

Compuestos halogenados, barbitúricos, difenil hidantoína, hidrazida del ácido nicotínico, litio y algunas hormonas como los corticoesteroides, anticonceptivos, progesterona y hormona tiroidea.⁸

RESOLUCION DEL ACNE:

El tiempo de evolución del acné ha tenido considerable atención. Algunos estudios sugieren que la resolución no está relacionada con la disminución en la producción de sebo o en la población bacteriana. La relación estrecha entre hipercornificación, mediadores de inflamación, cambios en la respuesta del huésped y la resolución del acné permanece oscura. Pierard, ha mostrado sin embargo que en pacientes con acné existe un porcentaje diferente en la función glandular individual y la resolución del acné puede estar asociada con cambios específicos en esta hipersecreción glandular.¹³

TRATAMIENTO DEL ACNE VULGAR:

Durante los últimos años, la dermatología ha hecho grandes progresos en la terapéutica de esta enfermedad, ya que la mayoría de los tratamientos actuales no existían hace una década. En la actualidad se puede afirmar que el acné puede ser controlado.

Como hemos comentado, se trata de un proceso autoinvolutivo, y ya que no existe ningún agente que lo erradique definitivamente, puesto que se desconoce su causa primaria, el objetivo de la terapéutica consistirá en disminución del número de lesiones, prevenir su aparición y conseguir que las secuelas sean las mínimas posibles.⁴

La falta de información y los conceptos erróneos han difundido la idea de que el acné es un proceso fisiológico, sobre el cual los tratamientos disponibles no son efectivos.

1 Existen diversas opciones terapéuticas encaminadas a alterar de modos diversos la fisiopatología del acné, o a corregir sus secuelas (tabla 3). Ninguna de ellas es útil por sí sola, debiendo ser utilizadas de acuerdo con la forma clínica, el grado de afección y sobre todo la idiosincrasia del paciente que vaya a recibirla.⁴

El tratamiento del acné lo podemos dividir en:

- Medidas generales.
- Terapia local.
- Terapia física.
- Terapia sistémica.²⁴

(tabla 3)

PRINCIPIOS DE LA TERAPEUTICA DEL ACNE

CORREGIR EL TRASTORNO DE LA QUERATINIZACION.

Tópico: vitamina A ácida, peróxido de benzoilo.

Sistémico: retinoides (isotretinoin).

Cirugía: extracción de comedones.

DISMINUIR LA ACTIVIDAD DE LA GLANDULA SEBACEA.

Tratamiento Hormonal: antiandrógenos, anovulatorios.

Retinoides: Isotretinoin (oral y tópico).

REDUCIR LA POBLACION DE P. ACNES.

Tópico: antibióticos; peróxido de benzoilo.

Sistémico: antibióticos; retinoides (isotretinoin).

PRODUCCION DE EFECTO ANTIINFLAMATORIO.

Esteroides sistémicos o intralesionales (excepcionalmente).

Retinoides; Isotretinoin (oral y tópico).

Sulfona.

Criocirugía.

4

TRATAMIENTO TOPICO:

En general debe emplearse en acné leve o como coadyuvante en casos graves.

QUERATOLITICOS.

Son fármacos que disminuyen el grosor de la capa córnea. En el acné modifican la hiperqueratosis, adhesividad y actúan por tanto como comedolíticos.

Los agentes como el resorcinol, azufre o ácido salicílico, ampliamente empleados con anterioridad, han sido desplazados por la vitamina A ácida (ácido transretinóico, tretinoin), es un producto muy efectivo y es el mejor comedolítico que se conoce en el tratamiento del acné. Se

puede utilizar en crema o loción, al 0.025% o 0.1%. Es un agente muy irritante, por lo que al principio se debe emplear a baja concentración, y en aplicaciones espaciadas, aumentándolas progresivamente según la tolerancia, pero es lógico que produzca cierto eritema.⁴ La vitamina A ácida es el agente comedolítico más efectivo en la terapia del acné vulgar.

Los antibióticos son útiles en el tratamiento de lesiones inflamatorias. Entre todos los antibióticos utilizados, la eritromicina es la más segura cuando se utiliza en aplicación tópica. La combinación de retinol y eritromicina da mejores resultados que cuando se utilizan por separado. En las primeras semanas el tretinoín agrava temporalmente la enfermedad, lo que puede evitarse con el efecto antiinflamatorio de la eritromicina, si se aplican simultáneamente.²⁴

El peróxido de benzoilo tiene acción mixta: comedolítica y antibacteriana. Es muy eficaz, y su uso está muy difundido, ya que puede asociarse a otros medicamentos. Se utiliza sobre todo en geles, cuya concentración varía entre el 2.5% y el 10%. Por su acción queratolítica es irritante, por lo que, se debe comenzar a bajas concentraciones.⁴

En un estudio multicéntrico y abierto, 109 pacientes con acné vulgar fueron tratados con peróxido de benzoilo (PB) al 2.5, 5 y 10%. La eficacia del tratamiento tópico con PB dependió en gran parte de la aceptación del producto por el paciente, indicando que, una buena tolerancia, lleva a una buena cooperación.²⁴

En un estudio de 12 semanas, se comparó el gel de PB al 5% con solución de fosfato de clindamicina. Ambos agentes fueron efectivos, pero el número total de lesiones disminuyó significativamente con PB, más que con la clindamicina. Esta, sin embargo, provocó menos sequedad y descamación. Los autores sugieren que, el PB puede ser más efectivo por su doble efecto, comedolítico y antimicrobiano.²⁴

En un estudio comparativo doble ciego, realizado en 69 pacientes con acné ligero y moderado, se comparó una preparación convencional de tetraciclina tópica, con un gel alcohólico de PB al 5%, y con oxitetraciclina oral (250 mg, 2 veces al día). Después de 12 semanas el acné de la cara mejoró significativamente en los tres grupos, no así el del pecho, y solo la oxitetraciclina mejoró el acné de la espalda. Los autores concluyen que, la tetraciclina tópica es igual de efectiva que el PB al 5%, o a 500 mg de oxitetraciclina en acné mínimo a moderado.²⁴

No hay evidencia sustancial que sugiera un cambio de la queratinización por efecto del PB en las concentraciones usadas para el acné, como ha sido hipotetizado. Si lo hace, es probablemente

mediante la supresión de P. acnes y la reducción resultante de los ácidos grasos libres (AGL) intrafoliculares. Tampoco tiene efecto directo sobre la producción o composición del sebo.⁸

ANTIBIOTICOS TOPICOS.

Su acción se basa en la reducción de la población de P. acnes.⁴ No son tan efectivos como su contraparte sistémica. Reducen la población de P. acnes no tan efectivamente como el PB. Los niveles subletales de los antibióticos son capaces de reducir la producción de factores quimiotácticos por P. acnes, los cuales juegan un papel muy importante en la ruptura del microcomedón y la promoción de la inflamación.⁸

Los más empleados son la clindamicina y la eritromicina en solución hidroalcohólica al 1 y 2%. Como antibióticos alternativos se utilizan las tetraciclinas o la meclociclina.⁴

El único trabajo de antibióticos tópicos publicado en México y efectuado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, en 1989, fue un estudio doble ciego, aleatorio, en 60 pacientes integrados en dos grupos. A uno se le suministró fosfato de clindamicina al 1% tópica y cápsulas de placebo, y al otro solución placebo y cápsulas de tetraciclina 500 mg diarios. Los resultados mostraron una eficacia similar en ambos grupos.

En un estudio doble ciego, se comparó fosfato de clindamicina al 1% tópica, dos veces al día, con minociclina oral, en 66 pacientes con acné juvenil, localizado en cara grado II y III durante 12 semanas. Ambos tuvieron resultados significativos de mejoría, tanto en el grado de acné como en las lesiones inflamatorias; no así en la cuenta de lesiones no inflamatorias. Ambos regímenes fueron bien tolerados. Este tratamiento tópico puede ser una alternativa a la minociclina oral en el acné juvenil localizado en cara grado II y III.²⁴

En otro estudio, también se comprobó la eficacia de la eritromicina tópica, en este caso al 1%, y fue probada en 30 pacientes de edades entre 16 y 27 años; que presentaban acné papulopustuloso 12 casos, acné pustuloso 13, y 5 con acné conglobata.²¹

ACIDO AZELAICO.

Existen varios trabajos Publicados en relación al ácido azelaico (AAZ), un ácido dicarboxílico de nueve carbonos no tóxico y que ha mostrado resultados benéficos en el tratamiento

del acné juvenil. En el primer estudio, el AAZ en crema al 20% redujo las lesiones inflamatorias y no inflamatorias. No afectó la excreción de sebo, pero disminuyó los AGL de la superficie cutánea después de un mes de tratamiento. También disminuyó la densidad de micrococos foliculares y a los dos meses de *P. acnes*.

En otro estudio con el AAZ, se encontró que esa misma crema de AAZ fue más efectiva que su vehículo, y tanto como la crema de tretinoín al 0.05%, al compararlas en 289 pacientes con acné comedónico. Sin embargo el AAZ fue mejor tolerado y presentó menos efectos colaterales que el tretinoín. Se concluye que dicho ácido dicarboxílico es, por sí mismo un agente activo en el tratamiento del acné.

También se comparó el AAZ aplicado 2 veces al día con tetraciclina oral y se encontró una reducción del 80% de las lesiones con ambos métodos de tratamiento en pacientes con acné papulopustuloso, y en acné conglobata. En otras series de investigaciones usando AAZ en crema al 20%, se encontró que reduce las lesiones inflamatorias del acné papulopustuloso y es tan efectivo como el PB y la tetraciclina oral. Se observó también que el AAZ muestra efectos benéficos y significativos y su acción es más pronunciada en tratamiento a largo plazo.^{13,24}

Varios estudios han demostrado que el AAZ tiene una influencia moduladora en el proceso de queratinización y que actúa como queratolítico y anticomedogénico. Hay evidencias de que inhibe las oxidoreductasas mitocondriales y microsomales, incluidas la 5- α Reductasa y que interfiere en el proceso de la sebogénesis.

Su actividad antimicrobiana tanto in vitro como in vivo es contra microorganismos aeróbicos y también es efectivo contra *P. acnes*. No es irritante ni produce reacciones alérgicas o fotoalérgicas. Su uso no se asocia a teratogenicidad ni posibles alteraciones endocrinas. Puede aplicarse por periodos largos en recidivas, y como tratamiento de sostén en aplicaciones ocasionales contra lesiones individuales.²⁴

ACIDO LACTICO.

Producto de la glicolisis anaerobia junto con los ácidos pirúvicos, y glicólico. Corresponde al grupo de los hidroxiaácidos. Se ha usado en dermatología desde 1943 como antiséptico en numerosas fórmulas.

Una solución al 10.5% suprime las bacterias patógenas de la piel. A dosis altas, se comporta como queratolítico, y se ha usado en verrugas vulgares, queratosis actínicas, en exfoliación química, para tratamiento de cicatrices de acné, previene la formación de comedones. Se usa en concentraciones que van del 5% al 10%, en agua, etanol, o propilenglicol.

En un estudio comparativo en el Centro Dermatológico Pascua, con el ácido retinoico, resultó superior este último, pero con mayores efectos adversos. Por lo tanto, el ácido láctico ocupa un sitio en la terapéutica antiacné.²⁵

OPC-7251.

Un estudio publicado en J Am Acad Dermatol 1991. Habla de un nuevo producto tópico el OPC-7251. Se realizó un estudio en 28 pacientes afectados de acné vulgar. Los pacientes fueron tratados en forma aleatoria en un estudio doble ciego con OPC-7251 (nuevo derivado de la fluoroquinolona) al 1% en crema base, o placebo; valorándose el efecto antibacteriano del fármaco en las bacterias existentes en el folículo piloso y valorando la respuesta clínica con tratamiento diario. El P. acnes fue aislado en 21 de 28 pacientes afectados de acné. Al comparar el número de P. acnes antes y después del tratamiento, el recuento de P. acnes después de la aplicación de OPC-7251 al 1% en crema base estaba significativamente reducido ($P=0,000$) comparado con el grupo tratado con placebo. La respuesta clínica fue también significativamente superior en el grupo tratado con OPC-7251 al 1% ($P=0,019$), que en el tratado con placebo. El P. acnes y el Estafilococo epidermidis de las lesiones de acné suelen ser sensibles a diversos antibacterianos. La concentración mínima inhibitoria del OPC-7251, frente al P. acnes y S. epidermidis fue de 0.1 a 0.2 y 0.0024 a 01 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, lo que indica que el fármaco presenta un potente efecto antibacteriano para ambos.

En un estudio doble ciego se valoró la relación entre el tratamiento con OPC-7251 al 1% en crema base y la población de P. acnes en el folículo piloso, así como la respuesta clínica a dicho tratamiento. Se incluyeron 28 sujetos (un masculino y 27 femeninos), entre 18 y 30 años, afectados de acné. Como único tratamiento recibieron una crema base (con o sin OPC-7251 al 1%), que debían aplicarse 2 veces al día sobre las lesiones de acné, durante 4 semanas. Fueron valorados clínicamente antes del tratamiento a las 2 y 4 semanas tras su inicio.

Los estudios bacteriológicos se realizaron antes de iniciar el tratamiento, y a las 4 semanas.

El resultado de este estudio mostró que el OPC-7251 al 1% en crema base es superior al placebo. El mecanismo mediante el cual el OPC-7251 al 1% ejerce un efecto terapéutico frente al acné vulgar parece estar ligado a un efecto supresor frente al P. acnes, produciendo un descenso en la población de P. acnes y una mejoría clínica apreciable.²⁶

LIMPIADORES ABRASIVOS.

Se componen de partículas finamente divididas, en general polietileno, junto a agentes limpiadores. Su acción se basa en inducir una mayor descamación cutánea por efecto "peeling". Siempre que sean bien tolerados no existe inconveniente para su uso.⁴

TRATAMIENTO SISTEMICO DEL ACNE VULGAR.

Debe reservarse para los casos más severos, o que no responden al tratamiento tópico.⁴

Antibióticos Orales: por 30 años se han usado las tetraciclinas en el acné juvenil. A menudo se usan a dosis menores que las requeridas para lograr un efecto antibacteriano.²⁴

Actúan de la siguiente manera:

- 1.- Disminuyen la población de P. acnes, y por lo tanto reducen la cantidad de AGL.
- 2.- Reducen la inflamación folicular no bacteriana.
- 3.- Inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos in vivo e in vitro.
- 4.- Bloquean la producción de lipasas por el P. acnes in vitro.²⁷ Su efecto puede demorarse de 6 a 8 semanas.

Tetraciclinas

Son los fármacos de elección, por su efectividad, bajo costo y escasos efectos secundarios a las dosis habituales. El más usado es el clorhidrato de tetraciclina. El tratamiento debe iniciarse con dosis de 0.5 g a 1 g, por vía oral, repartido en dos tomas en ayunas, ya que los alimentos o antiácidos disminuyen su absorción. Debe mantenerse la misma dosis hasta mejoría de las lesiones, en general 4-5 semanas, y disminuir posteriormente a la mitad durante varios meses. Algunos casos severos requieren dosis de 2 a 3 g/día. Los efectos secundarios son escasos, pero pueden presentarse trastornos gastrointestinales, vaginitis candidiásica, discrasias sanguíneas, toxicodermias,

fototoxicidad o foliculitis por Gram (-). Esta última posibilidad obliga a suspender el tratamiento y debe sospecharse ante la ausencia de respuesta o el súbito empeoramiento de enfermos tratados con tetraciclina. Nunca debe ser utilizada en embarazadas o en niños menores de 12 años, por inducir pigmentación dental y/o anomalías óseas.⁴

Eritromicina: tan efectiva como la tetraciclina, es útil en aquellos pacientes que no pueden ser tratados con tetraciclinas. La dosis es la misma.^{4,8}

Minociclina: Este derivado de la tetraciclina puede ser tomado con las comidas. Produce un efecto más rápido en la resolución de ciertas lesiones de acné. Se ha demostrado la utilidad de la minociclina en el acné, aunque se use por tiempos prolongados, en especial cuando a fallado la oxitetraciclina. En estudios controlados administrando en promedio 100 a 200 mg/día de minociclina, se ha demostrado que no es mejor que 1 g. de tetraciclina⁸; sin embargo, muchos otros autores opinan que las dos dosis diarias de minociclina y su fácil absorción en el tracto gastrointestinal, ofrecen más ventajas que otras tetraciclinas. Lo simple de su administración, y la mejoría tan rápida, hace que sea mejor aceptada por los enfermos, y por tanto optimiza su respuesta terapéutica. Ello justifica su empleo como primera elección.^{8,24}

Doxiciclina: Estudios clínicos han demostrado que dosis de 50 mg/día, utilizada en 15 pacientes con acné vulgar, y minociclina 50 mg/día en 19 pacientes durante 2 semanas, fueron igualmente efectivas. Quienes no responden a tetraciclinas o eritromicina, pueden tomar doxiciclina, que es más barata que la minociclina. Sin embargo, la doxiciclina frecuentemente produce fototoxicidad, no así la minociclina.²⁴

Trimetoprim-Sulfametoxazol: Es eficaz en los casos resistentes a los antibióticos anteriores. Su uso está poco difundido. Es más útil en los casos de acné noduloquístico.^{4,8}

RETINOIDES ORALES.

Son derivados de la Vitamina A, que en los últimos años han sido una novedad en la terapéutica dermatológica, encontrándose de utilidad en numerosos procesos cutáneos.

Acido 13-cis-retinoico (isotretinoin). Es muy útil en ciertos casos de acné, aunque su uso debe restringirse a la forma noduloquística severa, que no responden a otros tratamientos, en 9pacientes que tienen foliculitis por gérmenes Gram (-), también en aquellos pacientes que han respondido bien al tratamiento en 2 o 3 ocasiones, pero recaen rápidamente al terminarlo.^{4,8}

El isotretinoín reduce la excreción de sebo. Esta supresión es mantenida por muchos meses de manera dosis-dependiente. Asimismo, produce considerables cambios ultraestructurales en los corneocitos ductales, en particular pérdida de la adhesión célula a célula, alteración en los desmosomas y la acumulación de un material amiloide entre las células.

El isotretinoín no afecta directamente al P. acnes, pero ocasiona una disminución en su población, por un recorte en sus nutrientes y por reducción en el tamaño del espacio folicular donde crece la bacteria. También influye sobre la inflamación, reduce la quimiotaxis de polimorfonucleares y monocitos, afecta los linfocitos T y B, y al complemento.⁸

La dosis inicial es de 1 mg/Kg/día para las lesiones de predominio facial, y 2 mg/Kg/día, para las del tronco.

En general debe continuarse el tratamiento por 15 a 20 semanas, y en los casos que no responden se puede iniciar un nuevo ciclo. Es indispensable realizar control del metabolismo de lípidos y hepático, antes, durante y después de su administración.⁴

Es contraindicación absoluta para el empleo del isotretinoín la posibilidad de embarazo, y gestación por ser teratógeno. En lo posible evitar el uso en mujeres en edad fértil, y si hay que utilizarlos, se hará junto con métodos anticonceptivos eficaces, que deben prolongarse 1 a 3 meses después de finalizar el tratamiento, sin olvidar informar a la paciente los riesgos potenciales, y obtener su consentimiento por escrito.^{4,8}

TERAPIA HORMONAL.

Su prescripción está indicada en aquellas mujeres que no responden bien a la terapia convencional. Hay tres tipos de terapia hormonal:

- Estrógenos más prednisolona: 50 mg de etinil estradiol más 5 mg de prednisolona en la noche.
- Estrógeno más acetato de ciproterona (AC): 35 mg de etinil estradiol más 2 mg de AC.
- Espironolactona 100-200 mg/d.⁸

El Levonorgestrel (Trifasil): como anticonceptivo oral y con actividad anovulatoria a dosis tan bajas que no producen efectos androgénicos, se comparó con acetato de ciproterona en 20 pacientes durante 6 meses. En ambos grupos hubo una reducción en el número de lesiones de acné en 72%. Durante el tratamiento se observó una reducción significativa en los niveles séricos de

testosterona total, índice androgénico, testosterona libre, sulfato de dihidroepiandrosterona y androstenediona, así como un incremento de las hormonas sexuales ligadas a globulinas.

Todos los cambios hormonales fueron más notables en el grupo sujeto a acetato de ciproterona. Hubo una sola deserción por efectos colaterales.²⁴

En otro estudio, los investigadores compararon el acetato de ciproterona (AC) 2 mg en combinación, ya sea con 0.035 mg o 0.050 mg de etinil estradiol (EE2), en el tratamiento del acné. Ambas formulaciones fueron altamente efectivas para mejorar el acné; aún en aquellas mujeres refractarias a otro tipo de medicación. En ambos casos los ciclos menstruales fueron normales y los efectos adversos fueron ligeros y confinados a los dos primeros ciclos de tratamiento. Los niveles medios de los lípidos plasmáticos aumentaron con ambos tratamientos, aunque muchos de los valores individuales permanecieron dentro de límites normales después de un año de tratamiento, mientras que la proporción de colesterol LDL/HDL permaneció estable a lo largo de todo el estudio. Los niveles de testosterona plasmática fueron acordes con el declinar en la severidad clínica del acné. No hubo menoscabo en la efectividad clínica con la dosis de 0.035 mg, que tuvo la ventaja de reducir en un 30% la cantidad de estrógeno.²⁴

Los desórdenes por exceso de andrógenos: acné, alopecia e hirsutismo, pueden ser eficientemente tratados con terapia endocrina, tal como los bloqueadores o antagonistas del receptor androgénico o con la supresión de estos. Se ha considerado a la espironolactona, los estrógenos y a la dexametasona, como el abordaje terapéutico más efectivo. No obstante, una cuidadosa selección es la clave del éxito, ya que el grado de respuesta varía de paciente a paciente. Se requiere un régimen de por lo menos 2 años continuos.²⁸

La espironolactona tiene un efecto antiandrogénico. Esto ha motivado su empleo en acné, hirsutismo y alopecia androgenética. Estos mismos efectos limitan su uso en hombres. En acné se ha utilizado en virtud de que la actividad de la glándula sebácea es mayor en pacientes con acné que en pacientes sin acné, y porque el acné depende de los andrógenos. Desde 1984, Goodfellow estudió 36 pacientes con acné severo y mostró en un estudio doble ciego contra placebo, que 50 a 200 mg/día por vía oral de espironolactona fue efectiva. En 1985 Burke y Cunliffe mostraron que 200 mg/día de espironolactona reducía la excreción sebácea en 50% y ofrecía una mejoría clínica del 52% en el acné, después de 6 meses de empleo. En 1986, Muhlemann en un estudio doble ciego con 28 pacientes, obtuvo buenos resultados administrando 200 mg/día de espironolactona, obteniendo

buenos resultados con el conteo de las lesiones. En los otros estudios, las buenas respuestas clínicas no se correlacionan con cambios en el nivel sérico de los andrógenos.

Otros trabajos han comparado, espironolactona 100 mg/día con cimetidina 1.6 g/día durante 16 semanas; en el tratamiento de 15 pacientes de acné, elegidos al azar; tanto la severidad clínica como la excreción de sebo disminuyeron significativamente con ambas drogas, pero en mayor medida con espironolactona. Los autores recomiendan la espironolactona por corto tiempo en pacientes con acné severo, o como adjunto a un tratamiento más convencional.²⁴

RETINOIDES

INTRODUCCION:

La vitamina A es un nutriente necesario de la dieta e importante en el desarrollo, la visión, la reproducción, el mantenimiento y la diferenciación del tejido epitelial en todos los vertebrados. Excepto por su papel desempeñado en la visión, no se conocen los mecanismos moleculares exactos que regulan dichas funciones. En los mamíferos la actividad de la vitamina A es realizada por tres compuestos principales, retinol, retinal y ácido retinoico, y tal vez por varios de sus metabolitos. El término retinoide designa a la totalidad del grupo de compuestos del retinol, con sus derivados naturales y sintéticos.⁶

El uso de medicamentos con vitamina A, puede rastrearse hasta la época de los antiguos egipcios (cerca de 1500 A.C.), como lo demuestran los escritos que describen los efectos benéficos del hígado en el tratamiento de la ceguera nocturna. En 1909 se descubrió que un extracto liposoluble presente en la yema del huevo, era indispensable para la vida. Más tarde, McCollum y Davis utilizaron el término factor liposoluble A, para designar un componente de la dieta importante para el desarrollo normal de los animales.

El factor activo "A", fue asociado con vegetales amarillos, con grasas animales y aceites de pescado, y posteriormente fue denominado vitamina A.

En 1931 la vitamina A (retinol), fue purificada del hígado y fue determinada su fórmula estructural. En 1935, otro derivado de la vitamina A, más tarde identificado como retinol, fue demostrado por Wald, y posteriormente por otros autores como un elemento importante del ciclo visual.

En 1946, se sintetizó el ácido de vitamina A (ácido retinoico), y se demostraron sus efectos promotores sobre el crecimiento celular.⁶

La importancia de la vitamina A inicia en la primera guerra mundial, en el tratamiento de la xeroftalmia y en la prevención de la ceguera nocturna, en pacientes quienes tenían una dieta pobre en vitamina A.

Subsecuentemente, experimentos en animales mostraron que la deficiencia de vitamina A en la dieta, causa entre otras cosas un incremento en la queratinización epidérmica y metaplasia descamativa de las membranas mucosas. La deficiencia de vitamina A en el hombre presenta síntomas similares consistentes en disminución de la sudoración o hiperqueratosis folicular. Puesto que la hiperqueratosis es un síntoma común en varias enfermedades dermatológicas, estas observaciones permitieron a algunos investigadores en 1940 postular que la vitamina A podría jugar un papel importante en la patogénesis y tratamiento de la enfermedad de Darier, en procesos tales como ictiosis, psoriasis, y otros desórdenes que comprometen la queratinización.³⁰

La acción terapéutica de la vitamina A fue probada en acné y psoriasis en 1943, y se obtuvieron buenos resultados en acné leve y moderado después de 4 meses de administración de dosis diarias de 100,000-300,000 UI.³¹

El uso de vitamina A en psoriasis fue posterior a estudios realizados en ratas por Suder, Frey y cols. en 1949. Ellos descubrieron que a dosis subtóxicas la vitamina A, induce desprendimiento del estrato córneo. Reportando inicialmente los hallazgos que este medicamento tenía en la psoriasis, y recalando que fueron necesarias dosis diarias de 1'000,000 a 3'000,000 UI para obtener un aclaramiento de las lesiones de psoriasis. La mejoría clínica fue obtenida en ambas condiciones. Sin embargo, bajo el riesgo de inducir un síndrome de hipervitaminosis A, que se manifestó con sequedad de las mucosas, descamación cutánea, cambios óseos y reacciones en el sistema nervioso central (S.N.C.).

Las reacciones adversas fueron a veces más severas que la enfermedad inicialmente tratada.

No obstante las megadosis de vitamina A fueron efectivas en el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades asociadas con trastornos de la queratinización.³⁰

En 1962 Stüttgen demostró que un ácido derivado de la vitamina A podría ser usado en dermatología tópicamente. La aplicación tópica fue de particular interés en el tratamiento de la ictiosis, pitiriasis rubra pilaris, queratosis actínicas y en el carcinoma de células basales.

En este mismo año Beer confirmó la actividad queratolítica de la vitamina A en la ictiosis vulgar, pero no observa efecto benéfico en psoriasis.³⁰

Kligman y cols. fueron los primeros en reportar la aplicación tópica de ácido retinoico en el acné y su alta eficacia fue atribuida a la acción sobre la obstrucción folicular, uno de los principales mecanismos en la patogénesis del acné. Sin embargo, a pesar de su efecto benéfico en el acné, fue retirado del mercado por la marcada irritación cutánea.

La administración oral del all-trans ácido retinoico produjo importantes resultados en el tratamiento de ciertas condiciones, tales como, el acné, ictiosis, queratosis actínicas, carcinoma de células basales y leucoplasia oral. No obstante, su uso se abandonó por los efectos colaterales de la hipervitaminosis A, producida por las altas dosis terapéuticamente efectivas.

En 1968, Bollag considera que los retinoides sintéticos podrían ser más efectivos sin inducir el síndrome de hipervitaminosis A; por modificaciones en la molécula de vitamina A se sintetizaron cerca de 1,500 moléculas de retinoides.

En 1955, se sintetizó uno de los primeros retinoides, el isotretinoín o 13 cis ácido retinoico; pero su aplicación terapéutica fue hasta 1973. En este año Runne y cols. condujeron un ensayo clínico en el que ellos demostraron la buena respuesta en pacientes con psoriasis.³⁰

Al mismo tiempo, la sustancia empezó a ser utilizada en forma oral para el tratamiento del acné.

De ese modo los europeos preconizaron el uso del ácido retinoico en el año de 1976, e iniciaron la comercialización en 1982.

No obstante, la sustancia fue aceptada más rápidamente en Estados Unidos, quizás por los trabajos que se habían realizado sobre esta droga. Los investigadores encontraron buena respuesta terapéutica con la administración oral del ácido 13 cis retinoico en enfermedades de la piel asociadas en general con desórdenes de la queratinización (excepto psoriasis), y en especial en acné noduloquístico.

El etretinato fue sintetizado en 1972, y estuvo en el mercado europeo por algunos años, utilizado en el tratamiento de condiciones asociados a desórdenes de queratinización, en particular a psoriasis.

En los inicios de 1980, los arotenoides, un nuevo grupo de retinoides fueron sintetizados y probados experimentalmente. Lo interesante de este nuevo grupo era la ausencia de efectos colaterales usualmente vistos con el etretinato e isotretinoín.³²

Se han realizado ensayos con el acitretin, un metabolito activo del etretinato, que tiene pocos efectos colaterales, ya que no se acumula en los tejidos y además es eliminado rápidamente.³⁰

Desde una perspectiva histórica la vitamina A, ha sido utilizada en dermatología desde 1940.

El uso de retinoides en enfermedades de la piel, no fue popularizado, hasta la introducción de tretinoin tópico en 1970, isotretinoin oral y etretinato en los ochenta. Estos tres componentes tienen un efecto sobre la diferenciación epitelial. Sin embargo, clínicamente hay un grado de selectividad en su aplicación terapéutica.

Es también una fortuna que la introducción de los retinoides dentro de la medicina cutánea ocurre casi simultáneamente con mayores avances en la bioquímica y biología molecular. De este modo, el metabolismo de los retinoides está bastante bien entendido y adicionalmente la biología cutánea, puede identificar proteínas de unión celular específicas y receptores nucleares de retinoides.

La elucidación de estas vías moleculares de acción de los retinoides, puede ser crítica en el desarrollo de nuevos retinoides que sean específicos para células blanco, y que también estén desprovistos de toxicidad asociada.

En Resumen: la introducción de los retinoides dentro de la terapia dermatológica ha sido un desarrollo benéfico y excitante, que tiene aplicación en muchas otras áreas de la medicina.

El final del siglo XX puede llamarse apropiadamente la era de los retinoides en dermatología. Con la implicación de que este período se ampliará en los próximos años.

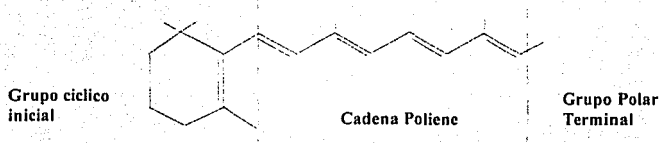
La era de los retinoides guarda una promesa para terapias en pacientes con alteraciones cutáneas y otras enfermedades; y podría ofrecer fructíferas áreas para investigaciones futuras.²⁹

CLASIFICACION DE RETINOIDES.

Existen tres componentes naturales que poseen una actividad similar a la vitamina A:

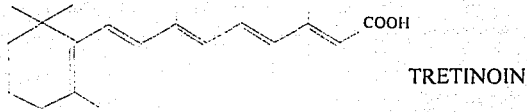
Retinol, se origina de la vitamina A, **retinal** que es necesario para la función visual y es metabolito del retinol, y el **ácido retinoico**, que participa principalmente en el mantenimiento y diferenciación de epitelios.

Los diferentes retinoides se han sintetizado por modificaciones estructurales en la molécula, el grupo inicial cíclico, la cadena poliene y el grupo polar terminal. Para seleccionar y comparar los retinoides se considera la gran actividad y los pocos efectos colaterales. El concepto de índice terapéutico también es tomado en cuenta y está definido como la relación estrecha entre la dosis que produce efectos terapéuticos y la que causa efectos tóxicos.³⁰



RETINOIDES DE PRIMERA GENERACION: incluye todos los metabolitos naturales de la vitamina A tales como: ***all-trans ácido retinoico*** (**tretinoin o RO 1-5480**) y el componente resultante de la modificación química en el grupo polar terminal y la cadena poliene, tales como el ***13-cis ácido retinoico*** (**isotretinoin o RO 4-3780**). El isotretinoin es usado principalmente en el tratamiento del acné y tiene un índice terapéutico 2.5 veces mayor que el del tretinoin.³⁰

Primera Generación



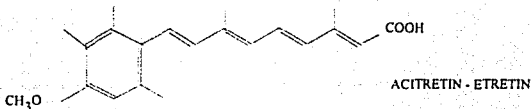
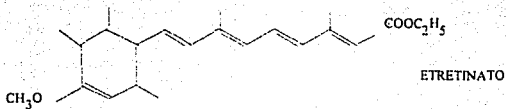
RETINOIDES DE SEGUNDA GENERACION: fue obtenida reemplazando el grupo terminal polar de la vitamina A con varios grupos, desde el punto de vista terapéutico, los componentes más interesantes son los retinoides aromáticos, que tienen diferentes sustitutos en posiciones específicas del anillo. Los más representativos de este grupo son: **1) etretinato (RO 10-9359)** y su principal metabolito, **2) etretin (Acitretin o RO 10-1670)**. Estas sustancias son altamente activas en psoriasis y en desórdenes de la queratinización en general.

El análogo de la *ethylamide* **3) motifetide (RO 11-1430)** posee propiedades queratolíticas locales y juega un papel muy importante en el tratamiento tópico del acné y de estados ictiosiformes.³⁰

El índice terapéutico de estos retinoides aromáticos es diez veces mayor que el del ácido retinoico.

Otros retinoides de segunda generación incluyen: **4) Acido poloprenico (E 5166) y RO-127554**, ambos muy semejantes al etretinato con respecto a la actividad y efectos colaterales.

Segunda Generación



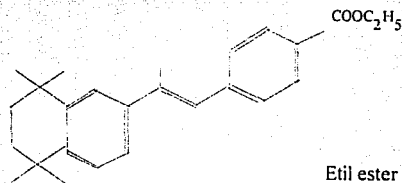
RETINOIDES DE TERCERA GENERACION: esta hecha sobre análogos en que la modificación de la molécula ha sido sobre la cadena poliene. Estos son conocidos como retinoides poliaromáticos o arotenoides. Ellos son muy activos en muy bajas dosis. El grupo está conformado por: 1) **etil ester arotenoide (RO 13-6298)** y su ácido libre **RO 13-7410**, que puede ser su metabolito activo. Estas dos sustancias son efectivas en psoriasis, artritis psoriásica, varias formas de disqueratosis y ciertos tumores de piel.

A diferencia del isotretinoin y etretinato, ellos no producen cambios significativos en las pruebas de funcionamiento hepático o en los niveles séricos de lípidos, y se ha visto que tienen marcadas propiedades queratolíticas y antiinflamatorias.

Estos arotenoides tales como el RO 15-1570 que contienen un átomo de sulfuro en el grupo terminal polar, no causa reacción adversa a nivel óseo, o aumento de triglicéridos, en estudios realizados en roedores. Este grupo también incluye el arotenoide RO 15-0778 que es efectivo tópicamente, pero no cuando se administra sistémicamente.

Todo esto podría dar origen a numerosos estudios sobre estos compuestos y determinar su actividad terapéutica y sus propiedades farmacocinéticas.³⁰

Tercera Generación



RETINOIDES ORALES

FARMACOCINETICA

Describiré algunos aspectos en la farmacocinética de algunos retinoides orales.

ETRETINATO.

Después de la administración oral de etretinato, este se absorbe por la pared intestinal y gran parte puede ser metabolizada como acitretin. La biotransformación, que usualmente tiene lugar en el lumen o pared intestinal; puede ocurrir también en sangre o hígado.

El acitretin es el metabolito farmacológicamente activo y solamente puede ser transportado de la superficie celular a los núcleos por proteínas específicas.

Por lo tanto, este es el metabolito encontrado en el plasma seguido a la administración de una dosis única. Aunque la administración por largo tiempo, ha detectado la presencia de un cisómero sugiriendo que el etretinato puede ser una prodroga.³³

La absorción de etretinato es mayor cuando se administra con leche, grasas, comidas ricas en carbohidratos o si el sujeto ha ayunado. Si el medicamento es tomado con leche predomina una gran proporción de etretinato, pero si es tomado con agua predomina una gran proporción de acitretin.³⁴

Sin embargo, Colburn y cols encontraron que esta relación con alimentos ocasiona cambios solamente en las concentraciones de etretinato y no en las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos.³⁴

La bioviabilidad del etretinato después de una dosis oral es aproximadamente del 40%, comparada con la bioviabilidad endovenosa que tiene rangos del 30 al 70%.³⁵

Los picos de concentración plasmática de la droga original y de su principal metabolito son alcanzados dos a tres horas después de su administración. El transporte de etretinato se hace unido a proteínas (78-98%) principalmente lipoproteínas, el acitretin está unido a la albúmina.

Después de una dosis única de etretinato el rango de vida media es de 6 a 30 horas, después de dosis seguidas la vida media puede ser tan alta como de 80 a 100 días y esto sin embargo, no constituye la eliminación de la sustancia en su totalidad.³⁶

La porción de la droga que es hidrolizada a RO 10-1670 es eliminada rápidamente, y la porción que no es modificada se acumula principalmente en el tejido celular subcutáneo, esto se explica por las propiedades lipofílicas del etretinato.

Después de suspender la terapia, la droga es eliminada lentamente de los tejidos y puede ser detectada en sangre después de varios meses. Aunque estas concentraciones no ejercen efecto terapéutico y no causan reacciones adversas, son importantes con respecto al potencial teratogénico.

Aparentemente la droga se deposita en el tejido adiposo hasta saturarse. En pacientes quienes fueron tratados con etretinato por varios años los niveles en tejido celular subcutáneo no excedieron a 16 µgr/gr.

Comparada con la vitamina A, la acumulación de la droga en el hígado es limitada, aunque el acumulo puede incrementarse si existe degeneración grasa del hígado.³⁷

El etretinato se acumula rápidamente en glándulas adrenales, pero en términos de farmacocinética este depósito tiene una pequeña significancia.

Los hallazgos de farmacocinética son corroborados en estudios de material de autopsia en animales.

El etretinato también se acumula en piel, sobre una gran extensión de la epidermis y con menos extensión en dermis, pero desaparecen en una semana después de suspender el tratamiento.

El etretinato es muy soluble en grasa y es absorbido rápidamente en los túbulos renales. La retención de la droga podría ser indefinida si no es metabolizada en el componente más polar. La droga es eliminada exclusivamente en forma de metabolitos que son producidos por hidrólisis y formación de

derivados ácidos. Estos son eliminados en formas glucuronizadas por la vía biliar (80%), aunque una porción puede ser reabsorbida por la circulación enterohepática y otra excretada en heces junto con el etretinato no absorbido. Una pequeña porción (20%) es excretada por riñones.^{30,37}

Las investigaciones del metabolismo del etretinato en humanos y ratas han mostrado al menos veinte productos de degradación.^{30,38}

ACITRETIN.

Los estudios han mostrado que el acitretin tiene una farmacocinética lineal con una vida media de 50 horas. La absorción es mejorada cuando la droga es ingerida junto con alimentos ricos en grasa. La dosis ha sido ajustada de acuerdo a la respuesta y efectos colaterales, pero no al peso corporal.^{39,40}

ISOTRETINOIN.

Después de una dosis oral la absorción de isotretinoín es muy buena cuando se administra inmediatamente después de la comida. El tiempo de administración con las comidas es más importante que la naturaleza de los alimentos.

La absorción del isotretinoín y el etretinato varía de un individuo a otro, en relación con la farmacocinética y la existencia de varios grados de circulación enterohepática.

Después de la administración oral, la bioviabilidad del isotretinoín es cerca del 25%. Aparece en sangre 30 minutos después de la administración y el pico de concentración plasmática es alcanzado dos a tres horas más tarde.

Se ha observado una relación lineal entre la dosis administrada y el pico de concentración plasmática.^{30,40,41}

Seis horas después de la administración de la droga, el principal metabolito identificado en la circulación sistémica es el 4-oxo isotretinoín, que está presente como la droga original. De acuerdo con Vahlquist y cols, este metabolito predomina sobre el isotretinoín, tanto en suero como en tejidos, Rollman y cols piensan que esto es menos aparente en la piel que en suero. Otros metabolitos han sido detectados en la sangre de pacientes en tratamiento con isotretinoín, tretinoín y 4-oxo tretinoín.

El isotretinoín es transportado en el suero, está casi exclusivamente unido a la albúmina, y otra cantidad pequeña está unido a la proteína de unión al retinol (RBP).⁴²

En forma semejante a su principal metabolito, el isotretinoín es distribuido rápidamente a través de la circulación sistémica con una vida media de eliminación de 10 a 20 horas después de una dosis única o múltiples. La vida media de eliminación del principal metabolito es de 20 a 30 horas en algunas series y de 11 a 50 horas en otras.^{30,39,43}

Casi la mitad del isotretinoín y sus metabolitos son excretados en la orina después de la conjugación glucurónica. Hay alguna evidencia de que la droga entra a la circulación enterohepática.³⁰

MECANISMO DE ACCION DE LOS RETINOIDES ORALES

GENERALIDADES:

El mecanismo de acción de los retinoides todavía no ha sido aclarado, aunque los diferentes estudios e hipótesis tratan de explicar la acción de estas sustancias. Los retinoides actúan sobre la proliferación, diferenciación, queratinización celular, producción de sebo, inflamación y reacciones inmunológicas.³⁰

PROLIFERACION Y DIFERENCIACION CELULAR:

Aunque el efecto en la diferenciación celular aparentemente precede al de la proliferación celular, todavía no se conoce si estos eventos son independientes, o si esto es una reacción causa efecto.³⁰ Los retinoides estimulan la proliferación en las células normales de la epidermis y algunas investigaciones consideran que es una acción específica de esta clase de medicamentos y no un efecto colateral. Esto contrasta con el efecto inhibitorio en el crecimiento celular que estos medicamentos causan en varias enfermedades proliferativas de la piel.⁴⁴

El efecto antiproliferativo puede ser a través de una reducción en la síntesis de DNA en pacientes tratados con etretinato. Se ha observado disminución en la síntesis de DNA en la piel afectada, con un incremento en la síntesis de DNA en la piel sana.⁴⁵ Como resultado de esta

disminución en la síntesis de DNA y de RNA en piel afectada, los retinoides reducen el nivel de transición de fase G1 a fase S de la división celular.

Los retinoides aumentan la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en piel normal, y reducen la actividad anormal de esta enzima en la epidermis de pacientes que sufren desórdenes de queratinización, principalmente en la capa granulosa.

Podría ser que los retinoides llevaran a cambios en las propiedades físicas de las superficies de las células como resultado de alteraciones en glicoconjugados; esto puede explicar la inhibición de la proliferación celular.⁴⁶

Los retinoides pueden actuar sobre la biosíntesis de todos los tipos de glicoconjugados, incluyendo glicoproteínas, glicolípidos y glicosaminoglicanos, ciertamente las glicoproteínas de la superficie celular están comprometidos en procesos de crecimiento, y el cambio producido por el retinoide en los glicoconjugados de la membrana celular juega un papel muy importante. La síntesis de glicoproteínas declina después de tres a cuatro semanas de tratamiento con retinoides, como ha sido demostrado por la disminución de la incorporación de H3 manosa-H3 leucina dentro de las glicoproteínas y proteínas respectivamente.⁴⁷

Otro aspecto interesante de los retinoides es la inhibición de la enzima ornitina descarboxilasa (ODC); por acción de esta enzima, la ornitina es convertida en algunas poliaminas importantes para la regulación de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Los retinoides inhiben como comenté anteriormente la actividad de la ODC, un efecto de crucial importancia para la regulación de la proliferación celular.⁴⁸

Experimentalmente, el aumento en la actividad de ODC, está estrechamente ligado con procesos neoplásicos. Seguida a la administración de los retinoides, se ha observado inhibición de la actividad de ODC que puede explicar la acción antitumoral de los retinoides.⁴⁹

Boutwell y cols.⁵⁰ señalaron que la inhibición de la ODC por los retinoides es directamente proporcional a la dosis y duración de la aplicación.

La aplicación tópica de ácido retinoico o 13 cis ácido retinoico ocho horas antes de la presencia del promotor tumoral, no produce inhibición de la actividad de ODC, pero si la droga es aplicada una hora antes, la inhibición tiene lugar. Esto puede ser explicado por la vida media de estos componentes.⁵¹

El *all trans* ácido retinoico no es capaz de inhibir la ODC que ha sido estimulada por la aplicación de 7,12-Dimetilbenzantraceno.⁵²

El aumento de la actividad de la ODC y el acumulo de poliamina se ha observado en pacientes con psoriasis. Después del tratamiento con etretinato estos parámetros han retornado a valores normales.⁵³

Se ha hipotetizado que los retinoides pueden actuar como coenzimas o pueden activar la proteinquinasa. En células malignas que están sufriendo crecimiento rápido se ha observado que responden a retinoides con un incremento de la actividad de la proteinquinasa y del adenosin monofosfato cíclico (AMPc).

Esto prepara a la célula para un incremento en los niveles de AMPc, y la célula responde con disminución en el porcentaje de crecimiento. Esto puede hacer notar que el AMPc es un importante modulador de la diferenciación celular en muchos tipos de células.⁵⁴ El retinal, ácido retinoico, 13-cis ácido retinoico y etretinato todos ellos, estimulan la actividad enzimática en ausencia de estimulantes naturales, tales como la fosfatidil serina y diacil glicerol. Sin embargo, la proteinquinasa es inhibida por los retinoides mencionados anteriormente, sugiriendo que esta sustancia puede competir por los receptores enzimáticos.⁵⁵

La relación estrecha entre la capacidad de diferenciación de los queratinocitos, síntesis de lípidos, composición de la membrana plasmática y factor de crecimiento epidérmico ha sido estudiado en queratinocitos humanos. El ácido retinoico y el 13 cis ácido retinoico, llevan a una significativa reducción en el espesor del estrato córneo, pero induce pocos cambios en la síntesis de lípidos y en la composición de la membrana plasmática.

El arotenoide etil sulfónico, produce sin embargo un efecto opuesto. El cambio observado en la capacidad de diferenciación de los queratinocitos no está acompañado por cambios similares en el factor de crecimiento epidérmico.

Los efectos que los retinoides pueden tener sobre este factor de crecimiento, están determinados por cambios en la membrana plasmática y no por modulación de la capacidad de diferenciación de celular.⁵⁶

En pacientes con psoriasis la disminución en el estrato córneo se nota después de diez días de tratamiento y la normalización de la diferenciación del queratinocito e incremento en los granos de queratohialina, se observan después de tres a seis semanas de tratamiento. También se observa disminución de la acantosis y paraqueratosis.

Un hallazgo interesante ha sido la reducción en el tamaño de los desmosomas en piel sana y en piel alterada, y la disminución en los tonofilamentos, que producen severa exfoliación.⁵⁷

Estos cambios hacen la piel más frágil y disminuyen la función de barrera del estrato córneo por eso incrementan la pérdida de agua transepidérmica. Esto puede explicar algunos de los efectos colaterales causados por los retinoides.⁵⁸

Los retinoides también afectan la diferenciación y proliferación de células mesenquimales.

Esta actividad ha sido estudiada primariamente en embriones de pollo con deficiencia de vitamina A.⁵⁹

Otra acción observada con el uso de retinoides (tretinoin e isotretinoin) es la disminución de retinoides en la producción de colágeno; este fenómeno ha sido observado en tejido sinovial y fibroblastos humanos.⁶⁰

Los retinoides ejercen también diferentes efectos sobre células de la dermis y sobre epitelios no queratinizados, por ejemplo el intestino y túbulos renales.⁶¹

EFFECTOS DEL ISOTRETINOIN SOBRE LA GLANDULA SEBACEA:

El isotretinoin en particular actúa sobre la glándula sebácea, lo que podría explicar su eficacia en el tratamiento del acné. Varios estudios han recalcado que el isotretinoin es altamente efectivo en la reducción de la secreción de sebo. Su efecto máximo es observado cuatro semanas después del inicio del tratamiento. En un estudio en el que se utilizaron diferentes dosis: 0.1, 0.5, 1 mg/kg/día; todos los pacientes tratados con isotretinoin notaron una disminución en la producción de sebo, aunque esta disminución fue dosis dependiente. La reducción conseguida con 0.1 mg/kg/día fue del 60 al 70% y en el grupo que recibió 0.5 a 1 mg/kg/día la reducción fue de 80 a 90%.

Al suspender el tratamiento el porcentaje de producción de sebo, inició su incremento gradualmente; el tiempo tomado para alcanzar los niveles pretratamiento dependió directamente de la dosis administrada. Esto explica porque las recaídas son más frecuentes con dosis bajas.

Otros trabajos consideran que la reducción en la producción de sebo no depende solamente de la dosis aunque consideran que existe algún vínculo.³⁰

Dos estudios diferentes comparando la actividad de isotretinoin y etretinato en pacientes con acné, demostraron que 1mg/Kg/día de etretinato reduce la producción de sebo en solo un 20%

comparada con una reducción del 60 al 90% con el isotretinoín. Los hallazgos observados con acitretín y el arotenoide RO 13-6298 han sido similares.⁶²

El mecanismo por medio del cual el isotretinoín causa esta marcada disminución en la producción de sebo no ha sido dilucidado a fondo, pero es posible que la sustancia actúe sobre la diferenciación de la glándula sebácea. Esta hipótesis está sustentada por estudios histológicos sobre la glándula sebácea que muestran una reducción en el tamaño de la glándula hasta su completa desaparición y ocasionalmente fibrosis perifolicular. Como el efecto es irreversible en algunos pacientes, la remisión puede ser prolongada y aún permanente.⁶³

Dalziel y cols.⁶⁴ investigaron la diferenciación celular folicular en la glándula sebácea de pacientes tratados con isotretinoín y encontraron una reducción en el tamaño y la actividad metabólica de los sebocitos diferenciados. Esto fue relacionado estrechamente con la pronunciada disminución en la secreción de sebo. Sin embargo, ellos no observaron ningún cambio en el volumen y actividad metabólica del ducto folicular, o en su porción dérmica intrafolicular.

La actividad de las glándulas sebáceas en el humano es regulada por andrógenos; esto podría sugerir que el efecto del isotretinoín sobre la glándula sebácea es de naturaleza hormonal. Sin embargo, en un estudio realizado en glándulas sebáceas del hámster se demostró que el isotretinoín no actúa por un mecanismo antiandrogénico, ya que existen otros tejidos que son también dependientes de andrógenos y no se ven afectados con el uso de isotretinoín. Esto podría explicar que el efecto de esta droga sobre la glándula sebácea humana no es de naturaleza hormonal.⁶⁵

El isotretinoín deprime los niveles séricos de dehidrotestosterona y 3 alfa glucoronido androstenediol en mujeres y de la segunda en hombres. Este decremento probablemente es el resultado más que la causa de la reducción en el tamaño de las glándulas sebáceas.⁶⁶ Török y cols. concluyen que el mecanismo de acción del isotretinoín no está relacionado con los niveles de testosterona circulante.⁶⁷

EFEECTO DEL ISOTRETINOÍN SOBRE LA FLORA MICROBIANA:

El Isotretinoín altera la flora microbiana de la piel. En particular existe una disminución en los microorganismos que viven en áreas ricas en lípidos, por ejemplo: *Propionibacterium acnes* y *Pitiriosporum ovale*. La supresión de bacterias aeróbicas es menos pronunciada que las anaeróbicas.

El efecto del isotretinoín sobre la flora bacteriana parece ser secundario a la supresión en la producción de sebo. Esto causa un cambio en el microambiente, que se vuelve inadecuado para el crecimiento y función de estos microorganismos, en particular del *P. acnes*.

El 13 cis ácido retinoico puede afectar la población microbiana por otras vías:

a) El *P. acnes* y el *P. ovale* son encontrados principalmente en el infundíbulo pilosebáceo, que está reducido en tamaño durante el tratamiento. Como resultado, estos microorganismos tendrán menos espacio. b) La vitamina A es conocida por su efecto de inmunopotenciación. Si el isotretinoín tiene una propiedad semejante, este podría modificar la respuesta del huésped al antígeno microbiano. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido bien confirmada.⁶⁸

EFFECTOS DEL ISOTRETINOÍN SOBRE LOS LÍPIDOS DE SUPERFICIE:

El decremento en la producción de sebo durante el tratamiento con isotretinoín está bien establecido (disminución del 90%) y conduce a cambios en la composición de los lípidos de la superficie de la piel, de los cuales menos del 5% son de origen epidérmico. Hay un incremento en colesterol y en ésteres de colesterol, con un decremento en ésteres grasos y probablemente escualeno.⁶⁹ Se ha reportado reducción en los niveles de ácidos grasos libres después de tres semanas de tratamiento con isotretinoín.

En condiciones normales, los ácidos grasos libres se producen cuando la flora microbiana degrada los triglicéridos del sebo. El cambio que produce el isotretinoín en el sebo y en la flora, explica el descenso en ácidos grasos libres. Al parecer, otros tratamientos no producen efectos similares sobre la composición de lípidos en piel, ni disminución en la producción de sebo.⁷⁰

EFFECTOS DEL ISOTRETINOÍN SOBRE EL ORIFICIO FOLICULAR:

Se ha observado que el isotretinoín actúa en el conducto del orificio folicular, por inhibición de la diferenciación de las células del conducto folicular de la glándula sebácea, y normalizando la queratinización. Dalziel y cols. Sin embargo, no encontraron ningún cambio en la diferenciación epidérmica en el conducto y por lo tanto postulan que si el isotretinoín afecta la queratinización folicular esto es debido a su control en la liberación y cohesión de los queratinocitos en el lumen folicular.³⁰

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE LOS RETINOIDES:

La actividad antiinflamatoria de los retinoides fue detectada en animales de experimentación y en estudios realizados en humanos, aunque el mecanismo de acción observado difiere del de los antiinflamatorios convencionales.

En pacientes en tratamiento con isotretinoín, existe una marcada reducción en los parámetros inflamatorios (eritema, edema, pápulas, y pústulas).

Los retinoides tienen un efecto sobre los capilares dérmicos, esto puede ser demostrado a través de pruebas de termografía cutánea; observándose disminución en la microcirculación de la piel afectada.³⁰

La acción antiinflamatoria de los retinoides sintéticos puede estar relacionada con su actividad inmunomoduladora.

Del mismo modo, los retinoides actúan sobre los leucocitos, polimorfonucleares, eosinófilos y neutrófilos, inhibiendo la migración desde los capilares dérmicos a la epidermis. Se ha demostrado que tanto el etretinato como su metabolito (RO -10-1670) con la administración oral o tópica pueden inhibir la migración de neutrófilos, que podrían explicar su eficacia antipsoriasica y los buenos resultados obtenidos en la artritis psoriasica. Algunos estudios creen que esta acción antiinflamatoria esta relacionada con la dosis de etretinato y se ha observado que al disminuir la dosis, resulta en un aumento en el acumulo de polimorfonucleares y viceversa.⁷⁰

Todavía no se ha entendido totalmente el mecanismo por el cual el etretinato ejerce su acción antiinflamatoria. La droga puede actuar directamente sobre la activación y función de los neutrófilos o puede modificar su actividad quimiotáctica.

Se ha postulado que los retinoides son capaces de disminuir los factores quimiotácticos tales como los metabolitos del ácido araquidónico en el suero humano. Un buen número de investigadores son de la opinión que los retinoides no intervienen en este metabolismo inhibiendo la enzima ciclooxigenasa o lipooxigenasa (una enzima para la producción de leucotrienos importantes y factores de leucotrienos) y concluyen que los retinoides ejercen su actividad sobre los polimorfonucleares directamente y no sobre la síntesis de factores quimiotácticos o sobre la liberación de mediadores de la inflamación.⁷¹

Sin embargo, se han encontrado niveles altos de ácido araquidónico, leucotrienos en la piel de pacientes con psoriasis, y disminuyen con el tratamiento de etretinato. El 13-cis ácido retinoico y los arotenoides, también inhiben la ciclooxigenasa y lipooxigenasa y por lo tanto, se explica de esta manera su efecto antiinflamatorio.^{71,72}

El mecanismo antiinflamatorio fundamental esta probablemente relacionado con la inhibición de la enzima de neutrófilos y monocitos.⁷²

ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA:

Algunos estudios sobre células natural killer en sangre periférica de pacientes que reciben etretinato o 13 cis ácido retinoico después de 11 meses, muestran un incremento ligero de la actividad de las células natural killer; al suspender el tratamiento, después del primer o segundo mes las células natural killer regresan a los niveles pretratamiento. Algunos autores encontraron que la actividad de las células natural killer fue menos acentuada en pacientes con micosis fungoide que en los controles. Estas células ejercen una acción antitumoral, y los retinoides parecen tener un efecto benéfico al estimular estos linfocitos.^{30,73}

El efecto de los retinoides sobre los linfocitos B no ha sido estudiado a fondo como han sido los estudios sobre los linfocitos T. Aunque ha sido demostrado que los retinoides incrementan el número y la función de los linfocitos B. Sin embargo, este fenómeno puede ser secundario al efecto de los retinoides sobre la inmunorregulación de los linfocitos T.

Los retinoides también tienen actividad sobre las células de Langerhans y se ha demostrado que incrementan el número de estas células y normalizan el bajo conteo pretratamiento en la psoriasis. Este incremento puede explicarse como una función de los retinoides y su habilidad para: a) promover la proliferación de las células de Langerhans en la piel, b) incrementar la migración de células de dermis a epidermis, c) estimular la expresión de antígenos en células de Langerhans normalmente negativas.³⁰

La interleucina 1 (IL-1) es un importante mediador en la inflamación y reacciones inmunológicas, y está presente en la epidermis normal. Cualquier decremento, como ocurre en la psoriasis, puede conducir a un incremento en la proliferación de los queratinocitos.

Estudios diseñados en ratas han demostrado que los retinoides pueden modular la IL-1 en el tejido. Esto puede ser de gran significado terapéutico.

Los retinoides también inhiben varios efectos del interferón. Por ejemplo, el retinol y el ácido retinoico bloquean la acción de β interferón en monocitos, el ácido retinoico inhiben el α y β interferón. Además, el ácido retinoico no solo inhibe el efecto del interferón, sino que inhibe la producción de interferón α y β por linfocitos humanos.³⁰

(tabla 4)

PRINCIPALES MECANISMOS DE ACCION DE LOS RETINOIDES		
ACCION	ANTIPSORIASICO	ANTIACNE
DESCAMACION	INTERFOLICULAR	INTRAFOLICULAR
ANTIPROLIFERATIVO	QUERATINOCITOS	SEBOCITOS
DIFERENCIACION	ESTIMULACION DE GRANULOS DE QUERATINOCITOS	DISMINUCION EN LA DIFERENCIACION FOLICULAR DE SEBOCITOS Y QUERATINOCITOS. DISMINUCION DE RECEPTORES ANDROGENICOS??
INMUNOMODULACION	INMUNIDAD HUMORAL	INMUNIDAD HUMORAL
ANTIINFLAMATORIO	DISMINUCION DE CASCADA ACIDO ARAQUIDONICO	DISMINUCION DE MIGRACION DE POLIMORFONUCLEARES

RECEPTORES PROTEICOS:

Varios autores han sugerido que la actividad de los retinoides está mediada por proteínas intracelulares, proteínas de unión celular del ácido retinoico (CRABP) o proteínas de unión celular al retinol (CRBP), de alguna manera semejante a lo que ocurre con las hormonas tiroideas.

La proteína intracelular CRABP está localizada principalmente en la epidermis, en la dermis se encuentra en menor cantidad. Esta concentración parece ser importante para efectos biológicos y terapéuticos. La proteína intracelular CRBP es encontrada en ambas, epidermis y dermis en concentraciones semejantes.⁷⁴

Sin embargo, Di Giovanna y cols. afirman que estas uniones protéicas están confinadas a la epidermis y no pueden ser detectados en la dermis. La CRABP están constantemente distribuidas en la epidermis, y CRBP se encuentra en grandes cantidades en la porción baja de la epidermis. Los factores que influyen a que estas proteínas no se detecten en la dermis es debido probablemente a las técnicas de ensayo.

En estudios realizados en embrión de pollo se ha observado que las cantidades de CRABP en la piel del embrión son tan altos como en otros tejidos y CRBP está también presente pero en niveles bajos.

Las diferencias entre los niveles de estas proteínas fueron observadas también en la dermis, epidermis y en cultivos de queratinocitos y fibroblastos.⁷⁵

En animales de experimentación se encontró que a bajas dosis de retinoides se reducen los niveles de CRBP en diferentes tejidos y de CRABP en la epidermis.⁷⁶

La síntesis de retinoides puede ejercer su actividad farmacológica interfiriendo con la regulación de receptores naturales de ácido retinoico.

Se observan altos niveles de CRABP en placas de psoriasis y en algunas dermatosis que responden bien a retinoides como son, ictiosis laminar, pitiriasis rubra pilaris, y enfermedad de Darier. Se observan niveles normales de CRABP en otras enfermedades que no responden bien a retinoides como en la queratosis seborréica liquenificada.

Durante la terapia de retinoides; se encuentra un incremento en CRABP en piel no afectada de pacientes con psoriasis, y no se observan cambios en las placas de psoriasis. La razón es que los niveles en las placas de psoriasis tienen un pico máximo de CRABP. Por otro lado los niveles de

CRBP no experimentan ningún cambio. Estos factores han demostrado que hay una relación entre los niveles de CRABP y la respuesta a retinoides.

Otro evento de interés observado por Madlipuhvel y cols. fue la presencia de niveles altos de CRABP en epidermis y folículos sebáceos.⁷⁵ Al mismo tiempo, ellos observaron que CRABP en estas localizaciones tiene menos afinidad para el 13-cis ácido retinoico que por el ácido retinoico. Los autores concluyeron que la especificidad de la respuesta de las glándulas sebáceas al isotretinoín, dependen de factores que no tienen que ver con la concentración o la afinidad de CRABP.

Las proteínas CRABP y CRBP participan en la transferencia del retinoide de la membrana celular y citoplasma al núcleo celular, donde ellos alteran la expresión genómica, por ejemplo ellos activan y estimulan determinados genes específicos. Los retinoides pueden entrar en la célula actuando directamente sobre el material cromosómico del núcleo o sobre la membrana plasmática, donde se forma un segundo mensajero, penetra el núcleo e influencia la expresión genómica. Sin embargo, existe duda si estas proteínas son verdaderos receptores o solamente tienen función de transporte.⁷⁷

USOS TERAPEUTICOS DE LOS RETINOIDES ORALES:

Los retinoides son el fundamento de múltiples terapias dermatológicas. Hoy en día, los retinoides sin duda alguna constituyen uno de los mayores avances en la terapéutica moderna.³⁰

ACNE:

La vitamina A, ha sido utilizada en el tratamiento del acné junto con otras terapias en dosis iniciales de 300,000 UI diariamente. Si la mejoría no se observa en un mes de tratamiento, esta dosis puede ser aumentada a 400,000 UI día por un período de cuatro a cinco meses.

Esta indicación fue desarrollada en el contexto de tratamiento del acné severo resistente a medicamentos tópicos y antibióticos. Además de ser efectivo este tratamiento, tiene pocos efectos colaterales.⁷⁸ Algunos investigadores sin embargo, reportan que la vitamina A no fue efectiva en el tratamiento del acné, y además que el riesgo de hipervitaminosis A se incrementó en un gran número de pacientes.⁷⁹

Desde que se consideró el uso de retinoides tópicos, el tretinoin ha probado ser efectivo en el tratamiento del acné vulgar; del mismo modo RO 11-1430 (motretinide) ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del acné moderado o casos moderadamente severos, en lesiones inflamatorias y no inflamatorias.

Cuando se dan retinoides tópicos, estos actúan sobre los comedones, regulando la hiperqueratosis que conduce a la formación de células del estrato córneo que no se adhieren al orificio folicular. Esto ciertamente conduce a una mejoría de la obstrucción folicular.

La administración oral de isotretinoin es efectiva en casi todas las formas y grados de acné, probablemente por su efecto específico sobre las glándulas sebáceas, síntesis de sebo y de esta forma previene el desarrollo de nuevas lesiones.³⁰

El isotretinoin ha sido considerado el medicamento de elección en el acné nódulo quístico y acné conglobata, en formas severas o formas resistentes a otras terapias, porque esta, es altamente efectiva y alcanza una remisión prolongada. Sin embargo, no debe ser usado en acné leve, aún a bajas dosis porque son mayores los riesgos que los beneficios.

Algunos autores extienden las indicaciones del isotretinoin a pacientes con acné moderadamente severo que no responden o lo hacen pobremente a todas las terapias convencionales, a pacientes quienes tienen buena respuesta pero presentan recaídas (particularmente pacientes con más de tres recaídas) y lesiones clínicas poco significativas, pero que psicológicamente son relevantes; ya que actúa rápidamente, y de esta manera mejora la ansiedad y depresión que a veces acompaña el padecimiento.⁸⁰

Varios autores han tratado de establecer la dosis aproximada de isotretinoin para el tratamiento del acné severo comparando 0.1, 0.5 y 1 mg/Kg/día. En términos clínicos el resultado es similar. Sin embargo, la mejoría está relacionada con la dosis. Los grupos tratados con altas dosis presentan más frecuentes y severos efectos colaterales que los pacientes tratados con bajas dosis. Como consecuencia el tratamiento se suspende más a menudo en pacientes que reciben 1 mg/Kg/día, y consecuentemente ellos tienen una alta incidencia de recaídas. Por otro lado los pacientes con bajas dosis de retinoides sufren una recaída al terminar el tratamiento. Por esta razón, la dosis más efectiva con pocos efectos colaterales ha sido: 0.5 mg/Kg/día de isotretinoin.

Algunos trabajos recomiendan iniciar con 0.5 mg/Kg/día por un mes y ajustar la dosis de acuerdo a la progresión de la enfermedad y presencia de efectos colaterales. Otros investigadores insisten en iniciar el tratamiento con altas dosis 1mg/Kg/día, ellos consideran que esta dosis es

óptima para obtener buenos resultados por largo tiempo y previene la necesidad de futuros tratamientos. Sin embargo, otros autores recomiendan que si la mejoría no es satisfactoria después de tres meses de dosis altas de isotretinoín, el tratamiento puede ser continuado por tres meses más. Algunos autores afirman que las dosis bajas de isotretinoín no muestran una reducción significativa en las reacciones adversas; con la posible excepción de la alteración en triglicéridos séricos y efectos colaterales óseos.³⁰

Las lesiones que se observan en cara mejoran más rápidamente que las de la espalda y hombros. Esto ha sido confirmado por varios autores. La razón puede ser porque las lesiones de cara son menos severas. El acné en tronco además requiere tratamiento largo y con altas dosis, y se ha sugerido una dosis de 2 mg/Kg/día por lo menos por 8 semanas. Si se observa mejoría en este período, la dosis se disminuye a 1 mg/kg/día.

En general se dice que el tiempo promedio de recaídas para dosis de 0.1 mg/Kg/día es de 9 meses, de 19 meses para dosis de 0.5 mg/Kg/día y 23 meses para dosis de 1 mg/Kg/día.

Hay otros factores además de la dosis que pueden favorecer las recaídas, los pacientes jóvenes por ejemplo, sufren más frecuentemente recaídas que los mayores, igualmente pacientes con acné de menos de 6 años, y sobre el tronco tiene más tendencia a las recaídas. También parece tener relación el sexo del paciente con las recaídas; aunque este punto no ha sido dilucidado. Los hombres sufren recaídas más frecuentes que las mujeres, posiblemente por la naturaleza androgénica del proceso, como resultado los hombres tienen generalmente una forma de acné más severo que las mujeres.⁸¹

Las recurrencias usualmente son leves y responden bien a terapias convencionales con antibióticos o medicamentos tópicos, y ocasionalmente el uso de isotretinoín nuevamente. Generalmente al segundo o tercer ciclo de tratamiento se observa mejor respuesta. Si esto es necesario, la terapia debe iniciarse al menos ocho semanas después de terminar el tratamiento.⁸² Algunos aseguran que para una duradera y significativa mejoría, el tratamiento deberá de continuarse por lo menos dieciséis semanas y algunas veces puede prolongarse por más de seis meses. Cuando los pacientes reciben altas dosis al inicio de la terapia, la duración de la terapia generalmente es más corta.

El acné noduloquistico necesita tratamiento por lo menos durante seis a doce meses a dosis estándar de 40 mg/día, aunque esta dosis puede ser modificada de acuerdo con los resultados clínicos obtenidos y la tolerabilidad de los pacientes.

El isotretinoín ocasiona regresión de los nódulos y luego de las pústulas y pápulas, las lesiones quísticas mejoran por último y no todas las lesiones mejoran.

Los pacientes quienes tienen trasplante renal tienden a desarrollar acné conglobata severo debido al tratamiento postoperatorio con corticoesteroides (prednisona). Aunque el uso de isotretinoín se consideró de riesgo en estos pacientes, la experiencia ha mostrado que esta sustancia puede usarse sin peligro en estos casos.

En contraste, la combinación de isotretinoín con otras drogas para mejorar los resultados terapéuticos no ha sido prometedor. En un estudio utilizando 13-cis ácido retinoico y eritromicina en terapia combinada, se obtuvo una respuesta más rápida, aunque el resultado final no fue mejor que con monoterapia con isotretinoín. En un estudio comparativo entre isotretinoín y tetraciclinas, los autores concluyeron que ambas sustancias son efectivas en el tratamiento de acné, pero después de ocho meses de suspender el tratamiento, las remisiones fueron más prolongadas en los tratados con isotretinoín que los del grupo con tetraciclina. La combinación de isotretinoín más tetraciclina está contraindicada por el riesgo de presentar pseudotumor cerebri.³⁰

El acetato de ciproterona es efectivo en el tratamiento del acné, y se obtienen resultados muy semejantes que con el isotretinoín. Se realizó un intento terapéutico combinando acetato de ciproterona y bajas dosis de 13-cis ácido retinoico con el fin de reducir los efectos colaterales de los retinoides. Sin embargo, se encontró que las dos preparaciones no tienen efecto sinérgico.

No se han obtenido efectos benéficos con acitretin o el atrenoide RO 13-6298 en el tratamiento del acné. Aunque el etretinato alcanza alguna mejoría, esta eficacia no es comparable con el ácido 13-cis retinoico.⁸³

(tabla 5)

INDICACIONES PARA LA ADMINISTRACION DE ETRETINATO	
INDICACION	DOSIS INICIAL
Artritis psoriasica	1 mg/Kg/d
Enfermedad de Darier	0.3-0.5 mg/Kg/d
Eritroqueratodermia progresiva y simétrica	1 mg/Kg/d
Eritroqueratodermia variabilis	0.78 mg/Kg/d
Ictiosis severa (ictiosis laminar, hiperqueratosis epidermolítica)	1 mg/Kg/d
Liquen amiloide	1 mg/Kg/d
Liquen escleroso y atrófico de vulva	0.6 mg/Kg/d
Liquen plano (tipo erosivo)	1 mg/Kg/d
Lupus eritematoso cutáneo	1 mg/Kg/d
Síndrome de Papillon-Lefèvre	1 mg/Kg/d
Paquioniquia congénita*	75 mg/d
Pitiriasis rubra pilaris*	0.5 mg/Kg/d
Placa tipo psoriasis	0.6-0.75 mg/Kg/d
Eritrodermia psoriásica	0.3-0.5 mg/Kg/d
Psoriasis pustulosa (localizada o generalizada)	0.75-1 mg/Kg/d
Psoriasis pustulosa palmoplantar*	1/mg/Kg/d
Queratodermia palmoplantar	1 mg/Kg/d
Síndrome de Reiter	0.75 mg/Kg/d
Sarcoidosis cutánea*	0.8 mg/Kg/d

*Las altas dosis de isotretinoin también ha sido efectivo en estas indicaciones, pero no se recomienda por sus grandes efectos colaterales.³⁰

(tabla 6)

INDICACIONES PARA LA ADMINISTRACION DE ISOTRETINOIN	
INDICACION	DOSIS INICIAL
ACNE SEVERO	0.5 mg/Kg/d
FOLICULITIS POR GRAM NEGATIVOS	0.5 mg/Kg/d
ROSACEA	0.5 mg/Kg/d
SINDROME DE VOHWINKEL	0.6 mg/Kg/d

30

(tabla 7)

OTRAS INDICACIONES PARA LA ADMINISTRACION DE RETINOIDES		
INDICACION	TRATAMIENTO	DOSIS
Acroqueratoelastoidosis	Etretinato	1 mg/Kg/d
Balanitis queratósica y micacea	Etretinato	1 mg/Kg/d
Dermatosis pustular.subcórnea	Etretinato	1 mg/Kg/d
Epidermolisis bulosa distrófica recesiva	Isotretinoín	Individual
Hiperplasias sebáceas	Isotretinoín	1 mg/Kg/d
Hiperplasia angiolinfoide	Etretinato	1 mg/Kg/d
Nevo verrucoso sistémico	Etretinato	1 mg/Kg/d
Perifoliculitis capitis	Isotretinoín	80 mg/d
Pioderma facial	Isotretinoín	1 mg/Kg/d
Proqueratosis	Etretinato	1 mg/Kg/d

30

(tabla 8)

RETINOIDES SISTEMICOS (ISOTRETINOIN Y ETRETINATO) EN CANCER Y PRECANCER			
INDICACION	TRATAMIENTO	DOSIS	EFECTO
Enfermedad de Bowen	Etretinato Isotretinoín	mg/Kg/d 1mg/Kg/d	Profiláctico Profiláctico
Síndrome de carcinomas basocelular nevoide	Etretinato	1mg/Kg/d	Profiláctico
Epidermodisplasia verruciforme	Etretinato	1mg/Kg/d	Curativo
Micosis fungoide	Etretinato Isotretinoín	1.5mg/Kg/d 1mg/Kg/d 2-3mg/Kg/d	Curativo Curativo Curativo
Queratoacantomas múltiples	Etretinato Isotretinoín	1mg/Kg/d 1mg/Kg/d	Curativo Curativo
Queratomas múltiples de Ferguson- Smith	Etretinato Isotretinoín	1mg/Kg/d 1mg/Kg/d	Profiláctico Profiláctico
Queratosis actínicas	Etretinato	1mg/Kg/d	Curativo
Xeroderma pigmentoso	Etretinato	1mg/Kg/d	Profiláctico

EFFECTOS COLATERALES DE LOS RETINOIDES ORALES:

El tratamiento con retinoides se acompaña usualmente de efectos colaterales que se presentan en varios grados de severidad.

Como resultado, algunos autores consideran que para una adecuada respuesta clínica, es inevitable que existan efectos colaterales. Como se observa en otros tratamientos, los efectos colaterales son dependientes de la dosis administrada y el tiempo de duración del tratamiento.

Para prevenir la presencia de efectos colaterales Randazzo y cols.⁸⁵ proponen adaptar la dosis a las necesidades de cada paciente, calculándolo por la superficie corporal, más que por el peso corporal, y recomiendan que el tratamiento debe ser retirado cada semana por uno o dos días en adultos y dos a tres días en niños. Otros autores consideran que la administración de retinoides depende de los niveles efectivos en el plasma en cada caso.³⁰

EFFECTOS MUCOCUTANEOS:

El efecto colateral mucocutáneo más frecuente de los retinoides orales es la queilitis (ocurre en el 90 al 100%). Este tipo de reacción parece ser más severo con el isotretinoín que con el tretinoín. Esta queilitis se desarrolla a los pocos días, y persiste generalmente en formas moderadamente severas o en formas leves; y su tratamiento es con emolientes, principalmente los que contienen ácido acético. Si se desarrollan fisuras, se ha recomendado la aplicación de lidocaina del 3-5% en crema, aunque puede existir el riesgo de sensibilización en el paciente.

Xerosis Generalizada; resequedad y enrojecimiento de la piel. Este efecto es más frecuente con el isotretinoín.

Se ha observado la presencia de descamación de palmas y plantas principalmente. Esto sucede en pacientes en quienes han usado altas dosis de isotretinoín; algunos autores reportan que ocurre en más del 50% de los pacientes tratados con este medicamento.³⁰

La dermatitis inducida por retinoides orales es otra complicación generalmente leve que afecta principalmente la cara, y en algunas ocasiones se asocia a sensación de quemadura. Esta puede afectar el cuello, porción superior del tórax, cara interna de antebrazo y dorso de mano.

Algunos autores observaron una mayor incidencia de dermatitis facial y xerosis en pacientes de acné tratados con isotretinoin, que en pacientes que sufren otras enfermedades de la piel y tratados con el mismo medicamento.

La dermatitis que ha sido inducida por el tratamiento con retinoides orales, usualmente presenta regresión completa al reducir la dosis.⁸⁶

La Pérdida de Cabello: es raro que se asocie con el tratamiento con isotretinoin, esto es común durante el tratamiento con etretinato. El crecimiento del pelo está alterado, y puede presentarse una considerable pérdida de pelo en fase de telógeno con alopecia difusa después de seis semanas de haber iniciado el tratamiento. En algunos casos, el ensortijamiento del pelo ha sido observado después de la alopecia difusa producida por el etretinato.

Estudios realizados bajo luz polarizada y microscopía electrónica no han revelado algún cambio significativo que explique la fragilidad del pelo.⁸⁷

Todos los efectos son dosis dependiente y completamente reversibles cuando se suspende el medicamento (esta es una razón para retirar el etretinato). Curiosamente estos efectos colaterales son más frecuentes en mujeres que en hombres, pero la razón aún no ha sido establecida.⁸⁷

Se han observado cambios ungueales atribuidos al tratamiento con retinoides. El etretinato por ejemplo produce cambios ungueales que incluyen paroniquia dolorosa, onicolisis, fragilidad ungueal.⁸⁸

Algunos de estos efectos pueden ser terapéuticos en pacientes que sufren de psoriasis ungueal.

Los efectos colaterales que ocurren en pacientes de acné tratados con isotretinoin, incluyen el desarrollo de crecimientos vasculares exofíticos de apariencia friable. Clínicamente se dice que son semejantes a tejido de granulación o granuloma piógeno. Las descripciones clínicas algunas veces semejan las lesiones de acné fulminans, pero no hay fiebre, artralgias y la leucocitosis es rara.⁸⁹

Existe una condición en que las lesiones de acné progresan de un estado temprano a ulceraciones y formación de costras. Algunos autores reportan que el desarrollo ocurre solamente en

pacientes con acné severo, quienes han sido tratados con grandes dosis de isotretinoín. Otros autores consideran este fenómeno como idiosincrasia y no dosis dependiente, aunque lo que se ha observado es que se presenta en pacientes con inflamación severa, costras y ulceraciones de lesiones de acné. Sin embargo, los pacientes que se presentan con ulceraciones constituyen un problema para la administración del isotretinoín, aunque algunos autores reportan que estos cambios pueden ocurrir en lesiones ulceradas o no. A pesar de estas reacciones, en cada paciente, el isotretinoín tiene un efecto benéfico sobre el acné reduciendo el número total de lesiones. En otras palabras, la eficacia del isotretinoín no se afecta por estas complicaciones.

Se ha reportado la presencia de **acné fulminans** después de dos semanas de tratamiento con isotretinoín, pero esta situación regresa espontáneamente al retirar el medicamento.³⁰ En algunos pacientes las lesiones de acné se pueden exacerbar después de varios días o semanas de tratamiento con isotretinoín. Aunque la droga puede ser suspendida, esto generalmente no es necesario, porque esta condición disminuye espontáneamente después de seis a diez semanas, cuando el isotretinoín inicia su efecto. La mejoría se puede llevar a cabo con la administración de esteroides.³⁰

Incremento de la Sensibilidad a la Luz Solar, se observa más frecuentemente con el isotretinoín. Ferguson y cols.⁹¹ han confirmado que el etretinato puede inducir fotosensibilidad y que el isotretinoín y el acitretin son potencialmente fototóxicos. Sin embargo, reportan que las dosis requeridas para esto son relativamente altas, y que por lo tanto podrían explicar la baja incidencia de fotosensibilidad en estos casos. La combinación de retinoides y PUVA no se ha observado que incremente la incidencia de fotosensibilidad. Los pacientes deben ser informados acerca de evitar la exposición solar, y del uso de protectores solares.³⁰

Los retinoides también pueden producir **aumento de la fragilidad cutánea**, con desarrollo de ampollas con un trauma menor. Esto resulta por el adelgazamiento de la epidermis debido a la pérdida de desmosomas y tonofilamentos, y a depósito intra e intercelular de material amorfo. En un paciente con psoriasis y enfermedad hepática, esta fragilidad cutánea se asoció con el desarrollo de ampollas y úlceras sobre las piernas, durante el tratamiento con etretinato.³⁰

La administración de isotretinoín, arotenoides y etretinato puede estar asociado con prurito; el prurigo nodular se ha reportado en relación con el tratamiento de etretinato. Los pacientes

tratados con isotretinoin pueden desarrollar urticaria y eritema nodoso, aunque la incidencia es muy baja.

También se han reportado foliculitis de la piel cabelluda, osteoma cutis, xantomas eruptivos y eccema craquelé like durante el tratamiento con retinoides.

Resequedad de la mucosa nasal y en algunos casos **epistaxis** (en casos excepcionales pueden requerir cauterización).³⁰

La inflamación del meato urinario: se ha descrito, aunque la incidencia es muy baja y la condición responde bien a la aplicación tópica de hidrocortisona.

La resequedad de la mucosa vaginal: ocurre con poca frecuencia, pero causa gran incomodidad, aunque los lubricantes vaginales son suficiente para mejorar esta condición.

EFECTOS OCULARES.

El efecto más común del etretinato e isotretinoin es la conjuntivitis, algunos autores han observado conjuntivitis con retinoides de tercera generación. La conjuntivitis puede ser en algunas ocasiones purulenta, requiriendo tratamiento con ungüentos oftálmicos que contienen antibióticos o corticosteroides.

El uso del isotretinoin esta asociado con una alta incidencia de cambios oculares, posiblemente como resultado de una disminución en la secreción de las glándulas de Meibonio, que pudiera causar severa resequedad ocular.

Otro efecto ocular que se ha observado es la intolerancia a los lentes de contacto, obligando a los pacientes al uso de gafas durante el tratamiento.

También puede ocurrir ceguera nocturna pero es un hallazgo poco frecuente. Este defecto esta acompañado muchas veces de cambios en el electroretinograma.

Algunos autores han descrito el desarrollo de miopía en un paciente tratado con isotretinoin. Esto fue reversible al suspender el medicamento. Esto indica probablemente edema del cristalino y del cuerpo ciliar debido a la ingestión de la droga.³⁰

Se han observado opacidades corneales en un pequeño número de pacientes tratados con 13-cis ácido retinoico. Con ciertas excepciones, las reacciones tienden a disminuir sin necesidad de retirar el medicamento; esto parece ser más común en pacientes con desórdenes de la queratinización y en quienes recibieron altas dosis de isotretinoin (2 mg/kg/día). Sin embargo, no se han observado opacidades corneales en relación con el etretinato.

En casi todos los casos, la anormalidad oftalmológica se normaliza con el retiro del tratamiento, pero se deben tener excesiva precaución en pacientes con historia de enfermedad ocular.³⁰

EFFECTOS COLATERALES EN TRACTO GASTROINTESTINAL:

Se ha reportado náusea, vómito, y diarrea en cerca del 15% al 30% de los pacientes tratados con isotretinoin. En casos excepcionales se ha reportado colitis ulcerosa, ileitis regional, úlcera péptica.

Harrison⁹⁸ observa un efecto benéfico de los retinoides sobre la mucosa gástrica e indica que puede jugar un papel protector en prevenir el desarrollo de carcinoma gástrico.

EFFECTOS COLATERALES HEPATICOS:

Una de las principales complicaciones del síndrome de hipervitaminosis A es la hepatotoxicidad por la acumulación de grandes cantidades de vitamina A en el hígado. Shalita y cols encontraron elevación en las pruebas hepáticas de leves a moderados, como una regla en pacientes tratados con isotretinoin por un tiempo límite. Los pacientes en cuestión tenían historia de enfermedad hepática oculta. Sin embargo, no se consideró que el isotretinoin fuera el único responsable de estos cambios hepáticos.³⁰

El isotretinoin puede conducir a elevación de las transaminasas (SGOT, SGPT), bilirrubina y deshidrogenasa láctica (LDH). Sin embargo, en la mayoría de casos no es necesario retirar el tratamiento, porque estos valores hepáticos retornan a lo normal en dos a tres semanas sin necesidad de ajustar la dosis.

El isotretinoin puede elevar también los niveles de gamma-glutamyl transferasa y bajar los niveles de albúmina.

Se ha observado también, un aumento leve en transaminasas (SGOT y SGPT), LDH y fosfatasas alcalinas en un 20% de pacientes que reciben etretinato.³⁰

Estos cambios se piensa que son transitorios en todos los casos.

En un grupo de pacientes con psoriasis, se investigó la función hepática por medio de estudios histológicos y ultraestructurales, y no observaron cambios significativos a nivel hepático después de tres años de tratamiento con etretinato.

En adición, las biopsias hepáticas de algunos pacientes de alto riesgo y tratados con etretinato en un promedio de dos años han revelado un cambio significativo comparado con la población en general. Se ha observado hepatitis tóxica aguda en un pequeño número de pacientes (1%) de los pacientes tratados con etretinato, al parecer esto es una reacción de idiosincrasia que no se puede prevenir por una biopsia previa o cualquier tipo de estudio.

A pesar de estos casos de hepatitis aguda se considera al etretinato un medicamento seguro con cierta hepatotoxicidad. Se ha reportado también un caso de hepatitis aguda con etretinato que ha pesar del retiro del medicamento continuó la progresión; los cambios histológicos observados fueron compatibles con hepatitis crónica activa.

Los estudios en animales muestran que la hepatitis crónica activa relacionada con el etretinato puede ser debida al daño de las membranas de la célula hepática y modificación de la función inmunológica.⁹³

Se ha descrito también una reacción hepatotóxica seguida de eosinofilia en el primer mes de tratamiento con etretinato. La presencia de eosinofilia y fiebre, sugiere una reacción de hipersensibilidad al etretinato.

Para prevenir serios daños, en la función hepática se deberán hacer pruebas antes, durante y después del tratamiento. Estas pruebas se deben llevar a cabo todos los meses durante el primero, cuarto o sexto mes de tratamiento.³⁰

EFFECTOS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Las reacciones observadas en el tratamiento de retinoides a nivel de sistema nervioso central han sido: Dolor de cabeza, generalmente después de tres semanas de tratamiento, somnolencia, insomnio, mareo, cansancio, depresión, alteración de funciones, agresividad, parestesias o diplopias, papiledema. Hipertensión endocraneal benigna, que puede agravar los síntomas. La complicación

menos frecuente pero más seria es el desarrollo de pseudotumor cerebri, que ha sido reportado en relación con el tratamiento con retinoides, se piensa que no se presenta aparentemente en pacientes tratados con etretinato. Sin embargo, es más frecuente en pacientes tratados con tetraciclinas, más un retinoide oral, generalmente isotretinoin.³⁰

EFFECTOS COLATERALES MUSCULOESQUELETICOS:

Los efectos colaterales que comprometen el aparato locomotor consisten en dolor localizado, rigidez muscular y articular. Estos efectos son a menudo severos, y usualmente desaparecen al suspender el tratamiento. Algunas veces es necesario la administración de analgésicos (ácido acetil salicílico) o antiinflamatorios no esteroideos. Algunos autores reportan que estos cambios son observados con frecuencia comparable tanto con el isotretinoin como con el etretinato. Otros autores han observado en pacientes tratados con isotretinoin y etretinato daño al sistema musculoesquelético, con manifestaciones clínicas y electromiográficas. Al retirar el medicamento usualmente hay normalización del electromiograma.

Se ha presentado en un 10% de pacientes tratados con etretinato por más de tres años incremento en el tono muscular.

Cambios esqueléticos como la desmineralización, rarefacción ósea, hiperostosis, calcificación y aun cierre prematuro de las epífisis son los síntomas bien conocidos de hipervitaminosis A.⁹⁶ En este proceso, se ha implicado un incremento en la síntesis y liberación de enzimas lisosomales.

Un numero importante de autores han encontrado cambios de dos tipos: Calcificación o formación ósea comprometiendo la inserción del ligamento y membranas interóseas o hiperostosis idiopática generalizada.

Se ha observado compromiso de la columna cervical generalmente asintomático, en pacientes tratados con isotretinoin por largos periodos.

Pittsley y cols. observan una alta incidencia de alteraciones óseas en pacientes con ictiosis, particularmente si estos están tratados con dosis altas de isotretinoin (4mg/kg/día) por periodos prolongados por más de seis años.

Teelman realizó investigaciones en animales (ratas y perros), y encontró una reducción en el diámetro de los huesos largos, osificación rápida de las líneas epifisiarias y un incremento en la porosidad. Como resultado presentaron una mayor susceptibilidad a fracturas.

En un estudio de pacientes en tratamiento con etretinato durante 5 años, mostraron calcificaciones del ligamento espinal anterior, hiperostosis vertebral de los márgenes anterosuperiores y anteroinferiores de los cuerpos vertebrales, hiperostosis de hueso calcáneo en la inserción del ligamento plantar, estos cambios también son asintomáticos y por eso se les debe realizar estudio radiológico a los pacientes antes y después de cada año de tratamiento.³⁰

Se ha descrito en niños el cierre prematuro de las epífisis, talla corta, adelgazamiento de los huesos largos y fracturas con mínimos traumas en pacientes tratados con etretinato por más de cinco años y se ha observado también cierre prematuro de las epífisis en tratamiento con 13 cis-ácido retinoico.

En contraste otros autores no observan ningún cambio óseo en niños con tratamiento con etretinato y consideran que puede ser administrado en forma segura a niños en tratamiento de desórdenes de la queratinización si se toman una serie de precauciones; por ejemplo usando la dosis más baja posible, teniendo intervalos libres de tratamiento, investigando inmediatamente cualquier síntoma de rigidez articular, y llevando a cabo estudios radiológicos cada año.

Ruiz Maldonado y cols.⁹⁷ considera que los cambios óseos en los niños son debidos básicamente a susceptibilidad individual durante un tratamiento prolongado con retinoides.

La toxicidad esquelética es ahora conocida como una consecuencia de tratamiento por largo tiempo con isotretinoín o etretinato y/o estrictamente relacionado con la dosis diaria acumulativa.³⁰

Comparado con el isotretinoín los cambios óseos inducidos por el etretinato tardan en aparecer de dos a tres años. Se piensa entonces que el efecto del isotretinoín a nivel óseo ocurre en un tiempo más temprano que el etretinato.

Algunos autores consideran que estos cambios son irreversibles y que el retinoide induce toxicidad ósea y esto probablemente resulte de una toxicidad central o periférica, debido al efecto de estas sustancias sobre los diferentes tejidos tales como la piel y el óseo. No hay evidencia de que estos cambios sean debidos a modificaciones en el metabolismo de calcio o fósforo.

En general, la mayoría de autores reportan cambios óseos usando dosis muy altas o administrando tratamiento por tiempos inusuales.

En contraste, no hay anomalías óseas o no han sido detectadas en pacientes que reciben tratamiento con acitretin, seguidos durante doce meses.³⁰

TERATOGENICIDAD.

Un gran número de estudios en animales y varios reportes clínicos, muestran que el etretinato y el isotretinoín tienen marcados efectos teratogénicos.

Autorizado por primera vez en Estados Unidos en septiembre de 1982, el isotretinoín (13-cis ácido retinoico) fue identificado como teratogéno para el ser humano un año después. Lammer y cols. estimaron recientemente, el riesgo de malformaciones mayores en niños expuestos a este medicamento en la etapa prenatal; estos investigadores, además, establecieron el espectro de los defectos estructurales provocados en tales pacientes: de 21 neonatos afectados, 17 manifestaron defectos craneofaciales; 12, defectos cardíacos; 18, morfogénesis alterada del sistema nervioso central y, 7 un desarrollo anormal del timo.

Los defectos craneofaciales observados en estos pacientes fueron; microtia y/o anotia bilaterales con estenosis del conducto auditivo externo. Suturas parietales accesorias, frente angosta y deprimida, micrognatia, hendidura palatina en forma de U, puente nasal deprimido y plano, e hipertelorismo ocular.

Los defectos cardiovasculares descritos son malformaciones conotruncuales que incluyen: transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot, ventrículo derecho con doble salida, truncos arteriosus communis y defecto septal ventricular supracrestal, interrupción del arco aórtico (tipo B), arteria subclavia derecha retroesofágica e hipoplasia del arco aórtico.

A nivel de sistema nervioso central se ha descrito, hidrocefalia, microcefalia, errores estructurales de la migración de las neuronas corticales y cerebrales y malformaciones graves en las estructuras de la fosa posterior, que incluyen microdisgenesia e hipoplasia del cerebelo, agenesia del vermis y megacisterna. Se han observado otras anomalías en el timo.⁹⁹

El sitio de acción del efecto teratogéno puede estar en las células de la cresta neural indicando que las malformaciones no están relacionadas probablemente con la dosis del medicamento, pero sí con la fase de ingestión en que el embrión fue expuesto a la sustancia.

Pueden ocurrir también embarazos normales. Se ha descrito un caso en que una mujer se embarazó durante el tratamiento con etretinato; el embrión fue expuesto en los primeros 15 días de formación al tratamiento. Sin embargo, el niño no tuvo ninguna malformación.³⁰

Estos factores indican que se deben tomar medidas como los anticonceptivos durante el tratamiento con retinoides.

Después que se retira el medicamento esta medida debe ser continuada por tres meses si el paciente recibe tratamiento con isotretinoin, y si el paciente recibe tratamiento con etretinato la medida debe ser continuada por dos años después de haber suspendido el medicamento.^{30,100}

Esta gran diferencia es debida a la larga permanencia del etretinato en los tejidos.¹⁰⁰

MUTAGENICIDAD:

Las pruebas realizadas por Hummler y cols. in vivo e in vitro no revelan ninguna ruptura cromosómica o inducción de mutaciones específicas durante el tratamiento con etretinato. Otros autores han concluido también que los retinoides no son mutagénicos.³⁰

ESPERMATOGENESIS:

Algunos estudios realizados en animales muestran que el etretinato causa una leve disminución en la espermatogenesis.

Sin embargo in vivo, la concentración de retinoides en el fluido intersticial son insuficientes para alterar la espermatogénesis o la movilidad de los espermatozoides.³⁰

Algunos pacientes masculinos tratados con etretinato se han quejado de impotencia, pero no esta claro si la droga fue la responsable de este disturbio.

Estudios realizados con acitretin han mostrado que esta sustancia no altera cualquiera de estos parámetros.³⁰

OTROS EFECTOS COLATERALES:

Durante el tratamiento con isotretinoin, se puede observar colonización de la mucosa nasal por *Estafilococos aureus*, esto puede ocurrir en 70% de los pacientes y se observa infección franca

de la piel en un 50% debido a este microorganismo patógeno. Los síntomas clínicos pueden consistir en uno o más furúnculos, foliculitis de la piel cabelluda, celulitis, o sinusitis.

Estas infecciones son atribuidas usualmente a recurrencia del acné quístico, pero la presencia de eritema perilesional puede ser de ayuda para el diagnóstico diferencial.³⁰

Los pacientes que sufren fiebre reumática o enfermedades cardíacas, anomalías cardíacas congénitas, aterosclerosis, alteraciones valvulares o prolapso de válvula mitral tienen mayor riesgo de presentar endocarditis bacteriana. Se ha descrito el caso de un paciente con historia de enfermedad cardíaca quien desarrolló endocarditis bacteriana durante el tratamiento con isotretinoín.

Pacientes con historia de estas enfermedades quienes han sido tratados con isotretinoín, requieren, profilaxis con antibiótico tópico nasal y profilaxis sistémica si se sospecha que las lesiones costrosas pueden constituir una puerta de entrada para la endocarditis.³⁰

Debe tenerse en cuenta que la reducción en la albúmina sérica puede contribuir al incremento en la porción libre del medicamento, y en consecuencia, aumentar los niveles tóxicos alcanzados después del tratamiento.

A pesar de la severidad de estas condiciones, el paciente se recupera completamente después de una terapéutica adecuada y retiro del medicamento.³⁰

ALTERACION EN PRUEBAS DE LABORATORIO

LIPIDOS SERICOS:

Uno de los efectos más comunes y mejor conocido de los retinoides, es la modificación en el metabolismo lipídico. Se ha observado un incremento en triglicéridos y colesterol plasmático de 75% y 25% respectivamente; en triglicéridos VLDL y en el total de apolipoproteína A en pacientes tratados con etretinato. Las fracciones HDL y el LDL no mostraron cambios.

Diferentes autores usando varias dosis de isotretinoín (0.2, 0.5 y 1mg/kg/día), observaron solamente un incremento pequeño en el colesterol sérico cuando se administraron altas dosis; pero si observaron un aumento en los triglicéridos séricos en todos los grupos. La elevación de los triglicéridos por el isotretinoín parece ser dosis dependiente.³⁰ Parece ser que los cambios son más frecuentes en mujeres que en los hombres.

Un buen número de autores refieren que el etretinato y el isotretinoín modifican los niveles de lípidos séricos, pero el isotretinoín produce más cambios que el etretinato.

Shalita, reporta que en pacientes en tratamiento con isotretinoín por largo tiempo, con acné nódulo quístico el cambio en los niveles séricos de lípidos fue más pronunciado que con etretinato, aunque las consecuencias fueron menos serias debido a que los pacientes fueron generalmente jóvenes y el tratamiento fue corto.³⁰

Todos estos cambios son reversibles pero toma tiempo en retornar a los valores antes del tratamiento; tardando más tiempo cuando el tratamiento es con etretinato que con el isotretinoín, probablemente debido a la larga vida media del etretinato.

Los cambios en los lípidos séricos son más comunes en pacientes con factores de riesgo tales como hipertensión, obesidad, diabetes, estrés, uso de tabaco y de drogas tales como anticonceptivos orales, diuréticos y betabloqueadores. El incremento de los lípidos depende de la edad del paciente, factores de riesgo y tipo de patología cutánea.

Considerando la edad de los pacientes se encontró que los niveles de lípidos eran más altos en pacientes con acné y de treinta y dos años de edad en promedio, que en pacientes que sufrían acné conglobata o fulminans y tenían un promedio de edad de diecinueve años.

A lo que conducen todas estas observaciones es que estos pacientes en general deben de tener un control de exámenes de laboratorio, particularmente los pacientes que tienen factores de riesgo.

Algunos autores consideran que si los niveles de lípidos séricos se encuentran elevados, se pueden tomar un número de precauciones:

- 1) Si los niveles de triglicéridos exceden 5 mmol/l el tratamiento puede ser retirado.
- 2) Si el pico en los niveles de lípidos es moderado por ejemplo; debajo de 5 mmol/l la reducción en la dosis puede restaurar los valores de triglicéridos y colesterol a lo normal. Aunque este no es siempre el caso.
- 3) Si los niveles de lípidos continúan altos pero el tratamiento no ha sido suspendido, las medidas dietéticas en los pacientes obesos pueden ayudarlos a controlar los niveles de lípidos. Principalmente disminución en las calorías totales; en pacientes no obesos el total de calorías no necesita modificarse, pero si disminuir la toma de grasas en un 25% a 30%; también se sugiere disminuir el consumo de alcohol y de cigarrillo.³⁰

Lowe y cols. consideran que la simple adición de aceite de pescado en la dieta puede ser exitoso en reducir el aumento y cambios en los lípidos asociado con el tratamiento de retinoides.

Se ha especulado que los retinoides pueden jugar un papel en la prevención de la aterosclerosis, por inhibición de la proliferación celular en el endotelio vascular. Y de esta manera, ellos podrían ayudar a prevenir la enfermedad arterial, a pesar de sus efectos en los lípidos séricos.⁹²

El mecanismo de acción preciso por el cual el retinoide lleva a estos cambios no ha sido dilucidado. Algunos autores han discutido los posibles mecanismos comprometidos; ellos incluyen incremento en la absorción de grasa de la dieta, reducción en los quilomicrones, o aumento en la síntesis de triglicéridos y colesterol a nivel hepático. Sin embargo, estos mecanismos son insuficientes para explicar estas alteraciones en los lípidos séricos.³⁰

OTRAS ALTERACIONES DE LABORATORIO :

La administración de retinoides orales por largo tiempo, particularmente con isotretinoin, tiene un efecto sobre los parámetros de laboratorio.

Se ha observado la presencia de leucopenia y neutropenia durante el tratamiento con isotretinoin, y es más marcada en pacientes que muestran una mejor respuesta a la droga. Sin embargo, esta reacción puede considerarse un efecto de idiosincrasia.

Otro hallazgo que se ha considerado idiosincrásico es la agranulocitosis descrita en un paciente tratado con isotretinoin. Esta reacción parece ser debida a una anomalía en el metabolismo de la droga resultando en supresión de las células mieloides.³⁰

Se ha descrito también un caso de trombocitopenia severa durante el tratamiento con isotretinoin y se dice que este efecto rara vez ocurre con el tratamiento con etretinato.

Se ha observado hiperuricemia, leucocitosis urinaria, hematuria y proteinuria. Jones y cols.⁹⁴ consideran que la proteinuria leve y transitoria, puede ser el resultado de daño en la mucosa uretral.

Se ha observado un incremento en la creatinfosfoquinasa en 15% de los pacientes tratados con isotretinoin principalmente en pacientes que son físicamente muy activos. Este aumento estuvo asociado con mialgias.

Koransky⁹⁵ puntualiza que los altos niveles de creatinfosfoquinasa pueden ser interpretados como signos de una tendencia a desarrollar hipertermia maligna durante una anestesia general; frente a la posibilidad de una intervención quirúrgica esto debe ser considerado.³⁰

INTERACCION DE LOS RETINOIDES ORALES:

Muchos autores le dan más importancia a la gravedad de las interacciones que a la frecuencia. Una de las más serias interacciones de los retinoides es con las tetraciclinas o minociclinas que pueden dar origen a pseudotumor cerebri.

La posibilidad de interacción entre los retinoides y metotrexate debe ser tomada en cuenta. En un paciente en quien se valoró el metabolismo del metotrexate antes y durante el tratamiento con retinoide, se encontró un aumento de los niveles del citostático (por posible predisposición a la toxicidad).

Durante el tratamiento con fenitoina se debe tener en cuenta que los retinoides pueden desplazar esta sustancia de los sitios de unión protéica o viceversa. Los pacientes cuando toman las dos drogas al mismo tiempo, pueden responder menos satisfactoriamente al anticonvulsivante o al retinoide.

Los retinoides también pueden acelerar la absorción de esteroides tópicos como resultado del adelgazamiento del estrato córneo.

Cuando los agentes queratolíticos son usados, se debe considerar que el etretinato puede causar descamación masiva del estrato córneo y tener precaución con uso de drogas con altos niveles de ácido salicílico o urea. El ácido salicílico (en grandes dosis 1-2 gr diariamente), litio, β -bloqueadores y probablemente también la indometacina puede alterar la eficacia del etretinato en psoriasis. En particular, el tiempo de resolución de las lesiones de psoriasis será prolongado.

En contraste, no hay evidencia de cualquier interacción entre los retinoides y anticuagulantes tipo cumarínicos o contraceptivos orales, está demostrado que los niveles de progesterona son óptimos para la contracepción. En algunos casos, sin embargo, hay evidencia que los niveles de estrógenos del plasma son bajos, aunque esto no tiene relevancia clínica.

Como ya ha sido afirmado el tretinoin tópico y el 5-fluoracilo tienen una acción sinérgica, especialmente el efecto queratolítico del tretinoin facilita la difusión del 5-fluoracilo.³⁰

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Siempre que se administran retinoides se deben valorar los riesgos frente a los beneficios.

Se debe tener presente que existen patologías que los retinoides revierten rápidamente, y evitar a los pacientes un tratamiento prolongado con otras terapias. Existen ciertas condiciones que restringen el uso del medicamento, estas son: pancreatitis, enfermedad coronaria, riesgo de aterosclerosis, falla hepática o renal, hepatitis reciente, hiperlipidemias. El embarazo, la lactancia, hipersensibilidad a retinoides e hipervitaminosis A, son contraindicaciones absolutas del uso de retinoides.

La presencia de desórdenes neurológicos, dolor óseo, alteraciones gastrointestinales y la necesidad de una estricta dieta, son otros factores que limitan el uso de retinoides, aunque el tratamiento puede hacerse dando al paciente un monitoreo adecuado.

En pacientes diabéticos y obesos, se debe investigar especialmente el metabolismo de lípidos y niveles de glucosa. En pacientes con enfermedad renal se deben determinar los valores de creatinina.

Una vez que se toma la decisión de dar retinoides es conveniente realizar pruebas de funcionamiento hepático, lípidos séricos antes de iniciar el tratamiento y a intervalos seguidos durante el tratamiento. Si los valores son patológicos, y no regresan a la normalidad o empeoran, el medicamento debe suspenderse.

En mujeres se dan contraceptivos orales durante el tratamiento y postratamiento para evitar cualquier efecto teratógeno de este medicamento.⁸⁴

RETINOIDES TOPICOS

INTRODUCCION:

La vitamina A ácida es el ácido formado de la vitamina A, sin embargo, sus propiedades farmacológicas y acción son a menudo diferentes de la vitamina A.

La vitamina A ácida, es también conocida como ácido retinoico o tretinoin. El reporte clínico inicial de la aplicación de ácido retinoico tópico fue en 1959 y desde entonces han sido muchos los trabajos acerca del ácido retinoico.

Los retinoides son metabolitos derivados de la vitamina A. Los de primera generación, tales como la tretinoin (all-trans ácido retinoico) y el isotretinoin (13 cis ácido retinoico), se están empleando desde hace más de veinte años en dermatología. Los de segunda generación son el tretinatato y el acitretin. Los de tercera generación son complejos poliaromáticos más recientes, los arotenoides.

Los retinoides se unen a dos tipos de receptores: los citosólicos y los nucleares. La potencia y eficacia de los diferentes retinoides depende del grado de afinidad por alguno de los cinco receptores nucleares identificados hasta la fecha.

El tretinoin es el retinoide tópico actualmente en uso. Actúa aumentando la proliferación epidérmica y disminuyendo la adhesividad de la células córneas, inhibiendo la formación de comedones y facilitando el despegamiento de los comedones preexistentes. Además, disminuye el grosor de la capa córnea y potencia la penetración de otros agentes tópicos. Clínicamente ocasiona eritema, descamación, sensación de ardor y transforma los comedones cerrados en abiertos, facilitando su expulsión.¹⁰¹

Los efectos colaterales (dermatitis por contacto, eritema, etc.) del tretinoin suelen limitar su uso, aunque ellos pueden aminorarse significativamente con una aplicación correcta.

Existen preparados en forma de solución al 0.05% y de crema o gel en concentraciones que van desde 0.01%, 0.025%, 0.05% y 0.1%. Se debe evitar aplicar en mucosas, alrededor de los ojos, comisuras labiales y bordes nasales. Se recomienda colocarlo en la noche una hora antes de acostarse y no menos de 15 minutos después de haberse lavado la cara con un jabón suave. Se debe evitar la exposición al sol después de aplicarlo, y se recomienda el empleo de protección solar cuando se está realizando el tratamiento. El efecto terapéutico se observa entre la octava y duodécima semana de uso. La asociación con otras medidas terapéuticas tópicas acorta significativamente este período.

El empleo de tretinoin requiere de la experiencia del dermatólogo y de la comprensión del paciente para decidir el preparado que se va a emplear. Se debe explicar el mecanismo de acción haciendo énfasis en la acción comedolítica de la droga y su efecto en la prevención de la aparición de lesiones nuevas. Los preparados en forma de solución son útiles en las pieles grasas y en particular en los varones. Las cremas y geles son menos irritantes, pero son igualmente efectivas.¹⁰¹

El potencial irritativo de los distintos preparados decrece en la siguiente forma:

1) Solución	0.05%
2) Gel	0.025%
3) Gel	0.01%
4) Crema	0.025%
5) Crema	0.05%
6) Crema	0.1%

El empleo tópico de los retinoides ha experimentado un gran desarrollo después del conocimiento de su efecto benéfico en fotoenvejecimiento. El isotretinoin que se emplea en forma oral, puede administrarse eficazmente en forma tópica en el acné juvenil. El gel de isotretinoin al 0.05% es eficaz en acné leve a moderadamente severo, produce irritación en menos del 23% de los casos y no causa los efectos colaterales observados con la administración sistémica de la droga.

Actualmente, se están investigando por lo menos cinco retinoides tópicos, los cuales son compuestos poliaromáticos de tercera generación.

Se ha estado investigando para producir retinoides fotoestables que no provoquen irritación de la piel, puesto que estas sustancias actúan sin necesidad de producir descamación, como lo hacen los otros agentes exfoliantes.

El adapaleno (CD271) es uno de los retinoides de tercera generación de uso tópico que están en etapa de investigación. Se une específicamente y con alta afinidad a los receptores nucleares, no así a los receptores citosólicos. Se ha demostrado que ha concentraciones de 0.1%, sea solución en acetona, gel o crema, reduce los comedones entre un 60% y 70%, mientras que el tretinoín lo hace entre el 30% y 50%. El adapaleno (CD271) tiene además la particularidad de inhibir la vía de la lipooxigenasa en el metabolismo oxidativo del ácido araquidónico, actuando como un antiinflamatorio de potencia similar al 17 valerato de betametasona o a la indometacina.¹⁰¹

Otro retinoide nuevo en etapa de experimentación en animales es el BMY30047. Tiene una acción comedolítica análoga al adapaleno (CD271) cuando se emplea en crema al 0,5% y también se caracteriza por su baja potencialidad de provocar irritación cutánea. Otro retinoide de tercera generación que se ha empleado en forma tópica para tratar queratosis actínicas faciales y con posibilidades de uso en acné, es el arotenoide metil sulfona (RO 14-9706), el cual es bien tolerado y eficaz en forma de crema al 0.05%.¹⁰¹

RETINOIDES TOPICOS

MECANISMO DE ACCION:

Kligman y cols mostraron que la vitamina A ácida (tretinoin, ácido retinoico), inhibe la síntesis de tonofilamentos y disminuye la unión entre los queratinocitos, que conduce a un incremento de la fragilidad de las células de la capa córnea.

También se ha observado que el ácido retinoico intensifica la actividad proliferativa del epitelio folicular y conduce a un aumento en la proliferación celular en el folículo normal y en los comedones.¹⁰² Se sugiere que la combinación de la fragilidad de las células de la capa córnea y el aumento en la proliferación celular causa expulsión de comedones abiertos y transformación de comedones cerrados a abiertos. Existe un intervalo de varios días a semanas antes de que se presente una respuesta en el epitelio del comedón.¹⁰²

Plewing y Braun-Falco encontraron que el tiempo de tránsito de las células epiteliales a través de la epidermis se acortó con el tratamiento con ácido retinoico.

El efecto del ácido retinoico (vitamina A ácida) parece involucrar todos los epitelios queratinizados y los ductos sebáceos, pero no los lóbulos sebáceos, por lo tanto no se detecta incremento en la producción de sebo.¹⁰²

El ácido retinoico labiliza lisosomas que liberan enzimas proteolíticas e hidrolíticas que pueden provocar una respuesta inflamatoria.

Zibolt aplicando ácido retinoico en cobayos encontró un aumento significativo en la prostaglandina E2, en el tercer día de tratamiento, que coincide con el tiempo en que se desarrolla eritema y descamación.

Sin embargo, si se continúa el tratamiento se observa una disminución en la prostaglandina E2 y el desarrollo del eritema y descamación.

El ácido retinoico tiene en general potencial para actuar sobre diferentes niveles, incluyendo actividad enzimática (glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, fosfolipasa), prostaglandinas E2, vías de nucleótidos (cAMP y gGMP), cohesión epitelial y actividad mitótica.¹⁰²

ABSORCION:

Usando ácido retinoico radiomarcado, Shaefer y Zesch encontraron que la mayor parte de ácido retinoico permanece en la epidermis especialmente en la capa córnea en un 80% y un 20% en dermis.¹⁰²

METABOLISMO Y EXCRECION:

No existen estudios confiables con respecto al metabolismo del ácido retinoico. La aplicación de 6 gr de gel radiomarcado de ácido retinoico, no produce niveles plasmáticos medibles en 12 horas, pero hay excreción urinaria de 0.1% de la dosis aplicada. Cuando se aplica un ungüento oclusivo al 0.1% en la espalda por 16 horas, 50% de la dosis aplicada permanece sobre la superficie, y hay una excreción urinaria del 6% de la dosis en 56 horas.¹⁰² Los pocos datos disponibles sugieren que la absorción de ácido retinoico no es significativa en humanos, y que la excreción urinaria no es importante en la eliminación de la droga. Estudios realizados en ratas con ácido retinoico marcado y aplicado por vía endovenosa, muestra que el 60% es excretado en bilis y 20% en orina.

De acuerdo a la limitada información sobre la absorción y metabolismo del ácido retinoico tópico parece ser que las pequeñas cantidades de ácido retinoico absorbidas en la aplicación tópica son metabolizadas en el hígado.¹⁰²

Un artículo publicado en el J Am Acad Dermatol en Marzo de 1994 "Repeated topical administration of all-trans-retinoic acid and plasma levels of retinoic acids in human", tuvo como objetivo investigar el potencial para inducir actividad sistémica después de la administración tópica de all-trans ácido retinoico y la medición de niveles plasmáticos del retinoico.

Se midieron estos niveles en cuatro sujetos normales, antes, durante y después de la aplicación tópica de all-trans ácido retinoico, y se observó que la administración tópica de este medicamento no aumenta significativamente los niveles plasmáticos de all-trans ácido retinoico, 13-cis ácido retinoico, y 4-oxo-13-cis ácido retinoico. Se observó una disminución significativa en los

niveles de estos retinoides durante la noche, y esto puede reflejar las diversas variaciones del metabolismo del retinoide o la absorción menor de vitamina A de la dieta. Los autores concluyeron que los factores diurnos y nutricionales pueden influir en los niveles plasmáticos de los retinoides endógenos; y que la administración tópica del all-trans ácido retinoico en dosis utilizadas para el tratamiento del acné, es poco probable que induzca efectos sistémicos.¹⁰³

En un estudio realizado por Bradford y cols, se valoró la disponibilidad sistémica del isotretinoin tópico en doce hombres con acné vulgar. Se aplicó isotretinoin en gel al 0.05% a estos pacientes en una dosis diaria de 20 gr (equivalente a 10 mg de isotretinoin) sobre una superficie de 1900 cm² en piel de cara, espalda y tórax por 30 días. Las muestras de sangre fueron recolectadas después de 48 horas de la última aplicación. Las concentraciones plasmáticas de tretinoin, isotretinoin y 4-oxo isotretinoin no fueron mayores de 20 ng/ml. Las mediciones fueron realizadas por pruebas de cromatografía líquida.

Los efectos adversos fueron a nivel cutáneo; la falta de concentraciones plasmáticas medibles de isotretinoin, tretinoin y 4-oxo isotretinoin y de efectos adversos sistémicos, indican la insignificante disponibilidad sistémica de los retinoides tópicos aún después de múltiples aplicaciones de isotretinoin al 0.05% en gel hasta 12 veces más que una dosis normal diaria.¹⁰⁴

Los retinoides han sido estudiados desde los años sesenta, esta clase de sustancias tienen muchas acciones biológicas, y los tres principales procesos en que los retinoides tienen valor terapéutico son los desordenes dermatológicos sobre la proliferación celular, diferenciación celular e inflamación.¹⁰⁵

Muchas terapias de retinoides se administran por vía sistémica; pero existen los bien documentados efectos colaterales (teratogenicidad, hipervitaminosis) que impone severas limitaciones sobre la aplicación clínica.

En términos biológicos, es relevante el estudio y la farmacología de los retinoides tópicos, porque es menos probable la transformación a sus metabolitos que con la administración sistémica y porque estos metabolitos podrían ser almacenadas en organos blanco.

Desde el simposio de 1984 "nuevas evidencias en la investigación y tratamiento de los retinoides", se afirmó para los retinoides que es difícil separar sus efectos terapéuticos de los efectos colaterales y que dentro de sus propiedades terapéuticas, tienen sus propios efectos colaterales.¹⁰⁵

HALLAZGOS BIOQUIMICOS IN VITRO

MODULACION DE LA DIFERENCIACION :

Los experimentos in vitro para valorar la modulación de la diferenciación celular, se han realizado en células de la línea F9 de teratocarcinoma en embrión de rata, y se han observado sorprendentes cambios inclusive a la microscopia de luz.

Cuando estas células embrionarias fueron incubadas con ácido retinoico se observó un cambio en la morfología ectodérmica.

Para comparar los distintos retinoides se seleccionaron las dosis más bajas que producen cambios en la morfología ectodérmica.

La concentración inhibitoria del 50% del crecimiento celular de cada retinoide fue también determinada y expresada como una concentración inhibitoria media (IC50).

Esto ha permitido a algunos autores graduar las drogas según su índice biológico; que se encontró dividiendo la concentración inhibitoria mínima por el crecimiento y por la dosis más baja que induce diferenciación. Aunque estos efectos pueden ser cuantificados mejor por ensayos bioquímicos.¹⁰⁵

La siguiente tabla (tabla No. 9) resume la actividad de los retinoides sobre las células de la línea F9 de teratocarcinoma de embrión de rata que muestra la concentración inhibitoria media (IC50), índice biológico y cambios en la morfología celular de los diferentes retinoides.

(tabla 9)

ACTIVIDAD DE LOS RETINOIDES EN LA LINEA CELULAR F-9

RETINOIDE	IC ₅₀ (mol ⁻¹)	CAMBIOS EN LA MORFOLOGIA CELULAR(mol ⁻¹)	INDICE BIOLOGICO
Arotenoide	3.5 X 10 ⁻⁶	10 ⁻⁸	350
Acido Retinoico	1.6 X 10 ⁻³	10 ⁻⁷	160
Etretinato	5.5 X 10 ⁻³	Inactivo	-

El etretinato afecta el crecimiento celular pero no induce cambios morfológicos en las células F9 de teratocarcinoma de embrión de rata como se observa en la tabla.

Aunque los diferentes ensayos (embrión de pollo, traquea de hámster) son útiles para determinar el efecto de los retinoides en la diferenciación celular. La mayoría de autores consideran que el uso de células humanas es el más importante para este propósito;¹⁰⁵ debido a que la reproductibilidad y simplicidad son requisitos muy importantes en las pruebas de farmacología para su selección; y los queratinocitos humanos generan varios problemas; se desarrolló un sistema que transforma el queratinocito humano en la línea celular SV-K14 para la realización de experimentos in vitro.¹⁰⁵

EFFECTOS EPIDERMICOS DE LOS RETINOIDES TOPICOS.

ESTUDIOS IN VITRO:

Los cultivos celulares proporcionan condiciones controladas para investigar los efectos de los retinoides en la biología celular y molecular de la diferenciación epidérmica. En general los retinoides aumentan la proliferación y descamación en los cultivos de células epidérmicas y suprimen la diferenciación. En presencia de 10^{-6} mmol/litro de ácido retinoico, los cultivos de células epidérmicas humanas, estratifican pero no forman la capa granulosa ni el estrato córneo normal de la epidermis. El ácido retinoico en los medios de cultivo altera la síntesis de queratina e inhibe la formación de enlaces cruzados. La expresión de otras proteínas queratinocíticas incluyendo la filagrina y componentes del desmosoma también pueden ser afectados por los retinoides. Los mecanismos moleculares de la acción de los retinoides en las células epidérmicas están aún sin aclarar.

Los cultivos de células epidérmicas normales y patológicas pueden tener diferencias significativas en su respuesta a los retinoides. Algunos datos sugieren que los retinoides pueden modular la transcripción genética, estabilizar las membranas celulares y alterar los procesos postranscripcionales de varias proteínas queratinocíticas.¹⁰⁸

Se enumerarán algunos de los efectos de los retinoides en cultivos de células epidérmicas.

OBSERVACIONES EN EL FENOTIPO.

- * Incremento en la proliferación.
- * Incremento en la descamación.
- * Decremento en la diferenciación.

EFFECTOS BIOQUIMICOS SOBRE LOS COMPONENTES ESTRUCTURALES CELULARES

- * Alteración de síntesis de queratina.
- * Supresión de la formación de enlaces cruzados.
- * Posible alteración en la expresión de filagrina.
- * Posible alteración en la expresión de los componentes de desmosomas y hemidesmosomas.

MECANISMOS DE ACCION MOLECULAR.

- * Alteración de la transcripción.
- * Estabilidad de la membrana celular.
- * Modificación postranslacional.¹⁰⁶

HALLAZGOS BIOQUIMICOS: IN VIVO.

EFFECTOS EPIDERMICOS.

ACCION ANTIPROLIFERATIVA:

La ornitín descarboxilasa (ODC), es una enzima clave en la biosíntesis de importantes poliaminas que participan en los procesos de proliferación celular. Esta enzima puede ser inducida

en la piel animal por una variedad de estímulos, incluyendo esteroides de forbol, irritación por la luz ultravioleta o pruebas al parche.

En muchos estudios se han utilizado pruebas al parche, para la inducción de ornitina descarboxilasa (ODC) en la piel de ratones lampiños.^{105,106}

En un estudio se eligieron ocho horas como el tiempo de nivel de inducción para la estimulación de la ODC, y se valoró la capacidad de inhibición de esta enzima para los diferentes retinoides aplicados tópicamente en acetona.

La dosis efectiva media para la inhibición (ED₅₀) del ácido retinoico encontrada es del orden de 0.03 nmol/cm².

Los arotenoides son también potentes inhibidores de la ODC.

La siguiente tabla (tabla No 10) muestra la inhibición de la actividad de ODC en piel de ratas para los diferentes retinoides.¹⁰⁵

(tabla 10)

RETINOIDE	ED ₅₀ =nmol/cm ²
Acido Retinoico	0.03
Arotenoide	0.04
Etretinato	17.0

105

Es importante aclarar que el estrato córneo (la mayor barrera de penetración de la droga) es removido en las pruebas al parche para la inducción de ODC. Esto significa que se realizan estos ensayos sobre un modelo de piel sin estrato córneo, es decir una piel que no está en condiciones normales.¹⁰⁵

EFEECTO PROLIFERATIVO

El efecto proliferativo de los retinoides en la piel animal, puede ser evaluado en forma conveniente, estimando la hiperplasia que origina la aplicación tópica de esta droga al ratón rinoceronte mutante y al ratón lampiño. En este animal los paquetes de queratina folicular pueden retornar a la morfología normal después del tratamiento con retinoides. Connors y Lowe, encontraron que este efecto estuvo siempre acompañado de hiperplasia epidérmica.

Los estudios histológicos han mostrado que estos cambios no son la consecuencia de un fenómeno tóxico, al menos cuando se administran altas dosis.

La dosis de hiperplasia mínima (expresada en nanomoles), fue dada por la medición de la hiperplasia con una dosis no irritante en la prueba de la droga.

La siguiente tabla (tabla No 11) muestra los resultados de la dosis de hiperplasia mínima (MHD) de algunos retinoides en ratón rinoceronte mutante.¹⁰⁵

(tabla 11) MHD de algunos retinoides en ratones rinoceronte

DROGA	MHD (nmol aplicados)
Arotenoide	0.1
Acido Retinoico	10.0
Etretinato	100.0

105

EFECTOS DE LOS RETINOIDES TOPICOS ENSAYOS IN VIVO:

Los retinoides son drogas que tienen efectos sobre muchos aspectos de la biología cutánea.

El perfil exacto de su actividad depende de sus analogías particulares y de su ruta de administración. Los retinoides tópicos tienen un marcado efecto terapéutico sobre la producción celular epidérmica y descamación.¹⁰⁷ Los retinoides sintéticos han sido usados por varios años para tratamiento de diferentes enfermedades de la piel.

Inicialmente los ensayos en animales fueron prediciendo la actividad antitumoral de los retinoides, y la eficacia en el tratamiento de las enfermedades cutáneas.

Los retinoides inducen hiperplasia epidérmica que puede evaluar histológicamente la actividad biológica de estos.

Los retinoides en acné reducen la queratinización del conducto epitelial.

La paraqueratosis por ejemplo, es una de las características histopatológicas de la psoriasis que puede reflejar una incompleta diferenciación epidérmica. Esta influencia de los retinoides sobre la paraqueratosis puede ser un importante factor en su eficacia antipsoriasica.

Algunos autores han desarrollado modelos animales que determinan el efecto inhibitor de los retinoides en la glándula sebácea usando inyecciones subcutáneas de isotretinoín para inhibir el tamaño de la glándula sebácea en el hámster.

En general numerosos ensayos se han realizado para predecir la actividad de los retinoides tópicos sobre la epidermis y las glándulas sebáceas; aunque muchos ensayos son de valor, todavía queda por entender muchos aspectos relacionados con la actividad de los retinoides en la piel.¹⁰⁶

INHIBICION DE LA PROMOCION TUMORAL POR LOS RETINOIDES TOPICOS.

Aunque los retinoides tópicos no han sido todavía aceptados como uno de los principales tratamientos en cáncer de piel, los ensayos en promoción tumoral han sido utilizados para probar la eficacia terapéutica tópica y sistémica en cancer cutáneo.

Comentaré algunos de los estudios realizados para evaluar como los retinoides inhiben la promoción tumoral en carcinogénesis cutánea. Los retinoides en estos ensayos se han utilizado tópica y sistemicamente.

En un estudio realizado por Verma y cols. se valoró la habilidad de una variedad de retinoides para inhibir la promoción tumoral en la piel del ratón. Correlacionando cada retinoide con su efecto antipromotor y su habilidad para inhibir la ornitín descarboxilasa (ODC) activada por tetradecanoil forbol 3 acetato (TPA) un promotor tumoral.

Otros estudios realizados en modelos de piel de ratón, evalúan los efectos terapéuticos antipromotor tumoral de los retinoides, por la disminución en el tamaño y número de los papilomas

previamente inducidos. Este modelo de eficacia de los retinoides está basado en la capacidad de los retinoides para inhibir la promoción de tumores cutáneos (inhibición de papilomas). El estudio de Verma y cols. valoró la capacidad de los retinoides para inhibir ODC.

Sin embargo, cuando se utilizó 7-12 dimetilbansantreno (DMBA) en un segundo modelo como carcinógeno completo, los retinoides fueron incapaces de inhibir la formación del tumor cutáneo, o la inducción de la actividad de la ODC epidérmica.¹⁰⁶

La diferencia en la eficacia de los retinoides en los dos modelos, demuestra que los retinoides no son efectivos en todos los modelos de carcinogénesis de piel.

Esto también puntualiza la diferencia en los factores bioquímicos asociados, con los diferentes tipos de carcinógenos químicos.¹⁰⁶

INHIBICION DE LA ODC EPIDERMICA POR LOS RETINOIDES:

La ODC se considera que tiene un porcentaje límite en la síntesis de poliaminas. Las poliaminas son esenciales para el crecimiento y diferenciación celular. La inducción de ODC ha sido sugerida como un marcador bioquímico temprano de la respuesta hiperproliferativa tisular, a diferentes estímulos.

En la epidermis psoriasisica por ejemplo, los niveles de poliaminas y ODC están altos, pero pueden ser inhibidos por el etretinato.

Verma y cols. examinaron la habilidad de diferentes retinoides tópicos para inhibir la actividad de ODC inducida por TPA (tetradecanoil forbol 13 acetato). Y siguiendo un orden decreciente en cuanto a potencia tenemos: ácido retinoico > retinal > retinol > retinil acetato > retinil palmetato.

Esta es una rápida y confiable lista de la potencia y actividad de los retinoides.

Otra manera de inducción de la actividad de la ODC y proliferación dérmica incluyen, esscarificación y pruebas al parche.

Lesiewicz y cols. examinaron como los retinoides inhiben la actividad de la ODC inducida por pruebas al parche. Se utilizaron ratones lampiños en pruebas al parche, y se sacrificaron cuatro y media horas después. Una hora antes de la prueba al ratón se le aplicó tópicamente el preparado control en un lado (el vehículo acetona), y en otro 10 nmol/litro de retinoide en acetona.

Los retinoides tópicos aplicados en este ensayo, fueron clasificados en el siguiente orden de potencia decreciente. Ester etil arotenoide> All trans ácido retinoico> 13 cis ácido retinoico> ester etil retinoide aromático (etretinato).

Aunque la correlación entre los ensayos y las propiedades antipsoriásicas o las propiedades antiproliferativas de los retinoides sintéticos en humanos, debe ser mejor evaluada, el ester etil arotenoide ha mostrado ser un retinoide con gran potencia antipsoriásica. Sin embargo, se necesitan mejores estudios para correlaciones clínicas con estas drogas administradas sistémicamente.¹⁰⁶

HIPERPLASIA EPIDERMICA INDUCIDA POR RETINOIDES TOPICOS

La actividad biológica de los diferentes retinoides tópicos, puede ser clasificada por la evaluación histológica de la inducción de hiperplasia epidérmica.

Connor y Lowe, reportaron que algunos retinoides aplicados tópicamente indujeron hiperplasia epidérmica, medida por la síntesis del DNA epidérmico y por la actividad de la ODC en epidermis normal de ratones lampiños.

Es conocido también que algunos retinoides inducen respuestas hiperproliferativas y acantósicas en epidermis normal.

Además, aparentemente los retinoides tienen efectos paradójicos en las tasas de proliferación de células y tejidos. En algunas situaciones ellos inhiben la proliferación, mientras que en otras ocasiones inducen la hiperproliferación y acantosis.

En un estudio posterior Connor y Lowe, clasificaron la habilidad de los diferentes retinoides para inducir la síntesis de DNA epidérmico y ODC en epidermis normal de ratones, los retinoides fueron clasificados en el siguiente orden de potencia decreciente: ester etil arotenoide> ester metil arotenoide> sulfone arotenoide> all trans ácido retinoico> etretinato> 13-cis ácido retinoico.

La hiperplasia epidérmica se manifestó por aumento en el número de capas de células de epidermis viable y en el número de capas de células del estrato granuloso. El efecto terapéutico de la inducción de la hiperplasia epidérmica en piel enferma, es un tema que amerita más investigaciones.¹⁰⁶

EFFECTOS ANTIPARAQUERATOSICOS EN MODELOS IN VIVO.

La paraqueratosis es una característica de varias enfermedades de la piel, incluyendo psoriasis, en que la hiperplasia epidérmica conduce a un defecto y maduración deficiente de las células, resultando en la retención del núcleo de los corneocitos y paraqueratosis.

Debido a que la cola del ratón rinoceronte adulto tiene en forma natural y espontánea paraqueratosis, Wrench realizó los estudios con este tipo de ratón para determinar los efectos terapéuticos de los diferentes agentes, sobre la paraqueratosis.

Los ratones se seleccionaron de 5 a 7 semanas de edad y en este tiempo se observaron dos diferentes tipos de queratinización en la cola del ratón. En estudios previos, diferentes formas de vitamina A produjeron en la cola del ratón una capa de células del estrato granuloso y una capa córnea ortoqueratósica. Wrench encontró concomitantemente adelgazamiento epidérmico. El acetato de retinal, logró la presencia de ortoqueratosis en la cola de ratón después de una semana de tratamiento con terapia tópica.¹⁰⁶

Al parecer, el modelo de cola de ratón rinoceronte adulto es útil en la evaluación de los efectos tópicos de los retinoides en la paraqueratosis, y la razón de su exitosa utilidad en la terapia de la psoriasis.

RETINOIDES TOPICOS EN MODELOS ANIMALES DE ICTIOSIS:

Desafortunadamente, no existen modelos de ictiosis en animales definidos adecuadamente. Los retinoides tanto tópicos como sistémicos han sido utilizados como terapia para algunas formas de ictiosis. Sin embargo, debido a la potencial toxicidad de los retinoides sistémicos disponibles, hay una continua necesidad de evaluar nuevos retinoides para el tratamiento de enfermedades ictiosiformes.

Eliás y cols. evaluaron un modelo de ictiosis inducida por drogas, cuando se les administró diazo colesterol a 30-60 mgr/Kg/día; a ratones lampiños, se observándose la presencia de ictiosis después de 6 a 8 semanas. Estos cambios fueron acelerados por la presencia de una dieta baja de colesterol.¹⁰⁶

En estos animales se observó marcada hiperqueratosis sin acantosis asociada. Varios agentes tópicos han sido evaluados con este modelo de ictiosis inducida por drogas. Cuando los

animales fueron tratados con tretinoin, ester etil arotenoide, ester etil retinoide aromático y retinamide tetrazole; se observó una reducción en la hiperqueratosis.

El orden de potencia de los retinoides en forma decreciente, en los modelos de ictiosis inducida por drogas fue: ester etilarotenoide > retinamida tetrazole > etretinato > tretinoin.

De manera interesante, la aplicación tópica de sulfato de colesterol induce descamación y un estado ictiosiforme en la piel del ratón lampiño. La ictiosis recesiva ligada a X está caracterizada por acumulo de sulfato de colesterol, los efectos de los retinoides tópicos sobre este tipo de ictiosis inducida, deben ser investigados más profundamente.

En resumen, los modelos de ictiosis inducida por drogas en ratones, pueden ser útiles en la evaluación de los retinoides sobre la hiperqueratosis sin acantosis.¹⁰⁶

EFFECTOS DE LOS RETINOIDES EN MODELOS COMEDOGENICOS

Debido a que la lesión elemental en el acné son los comedones abiertos y cerrados, el realizar modelos comedogénicos puede ser de utilidad para calcular la eficacia de los tratamientos en el acné. Los ensayos en la cara interna de la oreja del conejo es un modelo que se usa frecuentemente para examinar como los agentes tópicos afectan los comedones inducidos experimentalmente. La superficie interna de la oreja del conejo, es sensible a la formación de comedones en respuesta a la aplicación tópica de sustancias como el alquitrán de hulla.

Los efectos comedolíticos de los agentes tópicos, son evaluados por biopsias y preparaciones horizontales de la piel de la oreja del conejo. La muestra es examinada por microestereoscopia para cuantificar el diámetro de los comedones, en este modelo el ácido retinoico y otros retinoides sintéticos, muestran reducción en el tamaño del comedón, el ácido salicílico también ha mostrado un efecto sobre el tamaño del comedón en este modelo.

En un modelo humano, Mills y Kligman aplicaron la solución de alquitrán de hulla al 10% bajo oclusión en la porción inferior de la espalda en voluntarios humanos. Esta aplicación induce la formación de comedones que pueden ser usados para evaluar los efectos de agentes tópicos. El registro del número de comedones de un área determinada, fue obtenida por medio de la aplicación de laminillas de vidrio con cianoacrilato; se desprenden los comedones que quedan en la laminilla de vidrio siendo contados y medidos.

Así es posible simular algunas características de la comedogénesis del acné, que pueden ser usados para medir la eficacia de los tratamientos antiacné.¹⁰⁶

FORMAS DE ACIDO RETINOICO.

El ácido retinoico tópico se encuentra principalmente en tres formas: gel, crema, y solución.

El gel, contiene butilato de hidroxitolueno, hidroxipropilcelulosa y alcohol del 90%. La crema, contiene ácido estearico, isopropil miristato, polioxil 40 esterato, alcohol estéril, ácido sórbico, butilato de hidroxitolueno. La solución, contiene polietilene glicol 400, butilato de hidroxitolueno y alcohol de 55%.

El potencial irritante para las diferentes formas se enumeran de mayor a menor en el siguiente orden: Solución de 0.05% > gel 0.025% > gel 0.01% > crema 0.1% > y crema 0.05%.¹⁰²

USOS TERAPEUTICOS DE RETINOIDES TOPICOS.

ACNE:

Pedace y Stoughton, mostraron que el ácido retinoico fue efectivo en la terapia de comedones cerrados, abiertos y pústulas: 88.8% de los pacientes mostró una mejoría de favorable a excelente con el ácido retinoico, y solo el 25% de los pacientes respondieron a placebo. Plewing valoró los porcentajes de todas las lesiones usando sulfuro de resorcinol, peróxido de benzoilo y ácido retinoico, y encontró los siguientes resultados; mejoría en 15.9% con la solución de sulfuro de resorcinol, 31.9% de mejoría con el peróxido de benzoilo, y 61.9% de mejoría con el ácido retinoico.

En otro estudio realizado por Kligman y cols. se observaron resultados excelentes en 76% de pacientes que usaron ácido retinoico y solamente una buena respuesta en 31% de los que usaron peróxido de benzoilo.¹⁰²

Otro estudio comparativo en ocho pacientes aplicando cada medicamento (ácido retinoico y peróxido de benzoilo) a la mitad de la cara, se encontró que cinco de los ocho pacientes mostraron gran mejoría con ácido retinoico, dos tuvieron igual respuesta, y uno no respondió a ninguno de los dos medicamentos.

En acné quístico la adición de peróxido de benzoilo fue beneficiosa para pacientes quienes habían tolerado adecuadamente el ácido retinoico y no tenían inflamación significativa.

Cuando un paciente usa ácido retinoico debe esperar de 15 a 30 minutos después de lavar su cara antes de la aplicación del ácido retinoico, y disminuir de esta forma el eritema y el ardor. Se debe evitar la aplicación de ácido retinoico en los ángulos de la nariz, boca, ojos y membranas mucosas por el riesgo de irritación.¹⁰²

Se puede además utilizar un jabón suave; y no se recomienda lavar la cara más de dos o tres veces al día.

Durante las primeras semanas de tratamiento con ácido retinoico puede producirse un importante eritema, descamación y requerir la suspensión del medicamento. Si el eritema y la descamación es severa se puede cambiar la terapia a días alternos.

En tres a seis semanas pueden aparecer nuevas pápulas y pústulas de manera repentina, pero generalmente estas lesiones en ocho a doce semanas ya han desaparecido.

Se han dado algunas recomendaciones en el uso de ácido retinoico tópico: crema al 0.025% para acné moderado y si el paciente tiene una piel seca. gel 0.05% para pacientes con acné moderado y piel grasosa. gel 0.1% para acné severo y piel seborréica.

Los retinoides tópicos han establecido un rol muy importante en la terapia tópica del acné vulgar de todos los grados de severidad.¹⁰²

COMEDONES SENILES:

Kligman y cols, utilizaron ácido retinoico al 0.01% en solución y trataron cuatro pacientes quienes tenían comedones seniles, notando que las lesiones desaparecieron en seis a ocho semanas. La administración del tratamiento cada 2 o 3 días, conservó las áreas sin lesiones.¹⁰²

NEVO COMEDONICO:

Decherd y cols. trataron dos pacientes quienes presentaban nevo comedónico con ácido retinoico al 0.01% diariamente, observándose la expulsión de tapones córneos en tres a cuatro semanas de tratamiento. Con dosis de mantenimiento cada 2 a 3 días evitando la nueva formación de comedones.¹⁰²

NEVO VERRUGOSO LINEAL:

Günter trató cinco pacientes con nevo verrugoso lineal aplicando ácido retinoico al 0.1% en ungüento diariamente y notó aclaramiento de las lesiones a los 4 meses de tratamiento. Inicialmente se observó eritema y descamación, pero cambiando la terapia a días alternos se resolvió este problema. Después las lesiones se controlaron con la aplicación de una vez por semana.¹⁰²

PSEUDOFOLICULITIS:

En la pseudofoliculitis, las pápulas se observan en el área de la barba predominantemente en hombres negros debido a la penetración de la punta del pelo en la piel.

El suspender el rasurado de esta área, es suficiente como medida terapéutica para mejorar las lesiones.

Kligman y Mills observaron la mejoría de las lesiones aplicando una solución de ácido retinoico al 0.05% diariamente en forma tópica por 8 a 11 semanas en pacientes jóvenes con pseudofoliculitis. El grupo consiguió una mejoría de buena a excelente, pero nunca desaparecieron las lesiones por completo.

En pacientes con enfermedad más severa los resultados fueron semejantes, pero algunos pacientes con lesiones nodulares no mejoraron.

Los pacientes que tuvieron buenos resultados se les administró dosis de mantenimiento de ácido retinoico 2 veces por semana.

En conclusión, el ácido retinoico puede proporcionar un control satisfactorio de la pseudofoliculitis moderada cuando el detener el rasurado no es práctico para el paciente.¹⁰²

PTILOSIS:

Günter aplicó ácido retinoico al 0.1% diariamente en una base de petrolato a las callosidades, observando en 3 semanas una sorprendente mejoría, estos pacientes permanecieron libres de lesiones usando una a dos veces por semana la aplicación del medicamento y limitando el trauma.^{102,111}

QUERATOSIS PALMOPLANTAR:

Usando ácido retinoico al 0.1% en solución o al 0.05% en crema se trataron 6 pacientes quienes tenían queratosis palmoplantar, obteniéndose resultados de buenos a moderados; aplicándolo 2 veces al día y en forma oclusiva se ha observado aumento del efecto. En cuatro niños con diagnóstico de queratosis palmoplantar tratados con ácido retinoico al 0.1%, se consiguió remisión completa de las lesiones. El tiempo requerido para el aclaramiento fue directamente

proporcional a la extensión del compromiso. Con aplicaciones de 2 veces por semana, los pacientes se mantuvieron libres de lesiones. En otro estudio multicéntrico, solamente 3 de 12 pacientes respondieron al ácido retinoico al 0.1% aplicado diariamente.^{102, 112}

ENFERMEDAD DE DARIER:

Fulton y cols.¹¹³ trataron 2 pacientes con ácido retinoico al 1% bajo oclusión por 48 horas y notaron aclaramiento al final de 2 semanas. Aplicando la terapia en intervalos semanales se mantuvieron las áreas libres de enfermedad.

Günter trató dos grupos de pacientes quienes habían tenido formas zosteriformes de enfermedad de Darier. El primer grupo fue tratado con ácido retinoico al 0.2% en cold cream y administrado 2 veces al día, y se observó aclaramiento completo de las lesiones en ocho semanas. En un segundo grupo tratado con ácido retinoico al 0.1% en base de alcohol, los pacientes notaron aclaramiento de las lesiones en 2 semanas.¹⁰²

ICTIOSIS:

En un estudio multicéntrico se comparó el ácido retinoico y el ácido salicílico. El estudio mostró una mejoría en términos estadísticamente significantes con el ácido retinoico en ictiosis laminar, ictiosis vulgar, ictiosis ligada a X e hiperqueratosis epidermolítica, pero el número de pacientes no fue suficientemente grande para una comparación estadística.¹⁰²

En un estudio de Frost y Weinstein,^{102, 114} se comparó el ácido retinoico frente a placebo y no se encontró diferencia en la respuesta terapéutica, en la hiperqueratosis epidermolítica, ictiosis laminar y la ligada al X.^{102, 114}

PSORIASIS:

Frost y Weinstein encontraron que 24 de 26 pacientes de psoriasis tratados con ácido retinoico presentaron disminución de la escama y el eritema, comparado con los pacientes controles quienes fueron tratados con placebo.

El ácido retinoico en concentración de 0.3% ha demostrado ser más efectivo que la concentración de 0.1% en el tratamiento de psoriasis.¹¹⁴

Mc Donald y cols. encontraron significativa mejoría en 37% de pacientes que recibían ácido retinoico y valerato 17 de betametasona, comparada con una mejoría de 8% de los tratados con valerato 17 de betametasona y placebo. Sin embargo, en 55% de pacientes se encontró que la respuesta a ácido retinoico y esteroide igualó la respuesta esteroide y placebo.^{102,114}

LIQUEN PLANO:

Günter aplicó ácido retinoico al 0.1% a seis pacientes quienes presentaban liquen plano hipertrófico de la mucosa oral.

Tres pacientes presentaron apariencia normal de las mucosas en 2 a 3 semanas de tratamiento y 3 tuvieron una buena evidencia de mejoría pero no desaparecieron completamente las lesiones.

No se presentó una mejoría mayor después de 5 semanas de tratamiento. Tres de los seis pacientes tenían recurrencia uno a dos meses después de haber suspendido el tratamiento.

Ebner y Mischer trataron 33 pacientes quienes tenían liquen plano cutáneo con dos aplicaciones diarias de ácido retinoico al 0.05% o al 0.1%, por un período de tres semanas, observándose mejoría de las lesiones. Las lesiones mostraron primero edema seguido por descamación, y posteriormente regresión de las lesiones.

Doce de los 33 pacientes tuvieron recurrencias locales después de que se suspendió el ácido retinoico, pero con la nueva aplicación desaparecieron posteriormente. Otros 10 pacientes quienes habían tenido liquen plano oral fueron tratados con ácido retinoico tópico en crema, presentándose recurrencias en 8 pacientes después de 3 meses.

En conclusión, el ácido retinoico puede ser útil en la terapia del liquen plano, especialmente en las formas cutáneas. Manteniendo la terapia con ácido retinoico para evitar la recurrencia.¹⁰²

MOLUSCO CONTAGIOSO:

En un reporte de 2 casos de Molusco Contagioso genital, Berger y cols. usaron ácido retinoico en crema al 0.1% y 0.05% dos veces al día y notaron aclaramiento de las lesiones a las dos semanas.

El ácido retinoico alteró la apariencia morfológica, de la partícula viral, cambios en la envoltura viral y ruptura del virus.¹⁰²

MELASMA:

Gano y Hirco,¹¹⁵ usaron una combinación de ácido retinoico al 0.05%, valerato de betametasona al 0.1%, e hidroquinona 2% en crema. Durante un periodo de 10 semanas para tratamiento de pacientes con melasma.

Se observó una mejoría objetiva en el 65% y una mejoría subjetiva en el 95% de los pacientes. De acuerdo con los autores, la despigmentación observada en pacientes usando solamente ácido retinoico es debida a, (1) Habilidad para dispersar los gránulos del pigmento del queratinocito, (2) Interferencia con el transporte de pigmento, (3) Aceleración del recambio epidérmico.^{102, 115}

CICATRIZACION DEL EPITELIO CORNEAL:

Smolin y cols.¹¹⁶ aplicaron ácido retinoico al 0.1%, 2 veces al día a la córnea lacerada de conejos, y encontraron un incremento de la cicatrización. Sommer y Emran¹¹⁷ reportaron mejoría en pacientes con el uso de ácido retinoico al 0,1% tópico, en adición a vitamina A intramuscular, para tratar pacientes que tenían xeroftalmia secundaria a deficiencia de vitamina A.

El ácido retinoico ha sido aplicado en úlceras de córnea, para aumentar la velocidad de cicatrización; ya que la demora entre 1 y 3 días entre el tratamiento sistémico y la cicatrización esta asociado con la progresión a la ceguera. Pacientes en quienes adicionalmente se ha usado ácido retinoico tópico en úlceras de córnea, tienen mejoría más temprana que los grupos controles.^{102,116,117} Sin embargo, estos estudios tienen ya varios años de publicados y no se han realizado nuevos reportes al respecto.

LENGUA GEOGRAFICA:

Helfman administró una solución al 0.1% de ácido retinoico dos veces al día a 3 pacientes con lengua geográfica. Todos los pacientes experimentaron aclaramiento de las lesiones en 4 a 5 días. Un paciente tuvo una recurrencia, pero este respondió en pocos días al retratamiento.¹⁰²

ENFERMEDAD DE FOX FORDYCE:

En la enfermedad de Fox Fordyce se utilizó una mezcla de 1:1 de ácido retinoico al 0.05% en crema e hidrocortisona en crema al 1% aplicada todas las noches a un paciente quien tenía lesiones axilares y en pubis. Después de 6 semanas de tratamiento, la condición se resolvió y el paciente continuó el tratamiento con aplicaciones cada tercer día.

Giacobetti y cols. describieron un paciente que tenía compromiso axilar y en pubis, tratado con ácido retinoico al 0.1% en crema, aplicado en días alternos por 4 semanas. Los síntomas de prurito se resolvieron con el tratamiento, pero se notaron cambios muy pequeños en la erupción papular.

Las biopsias tomadas de las axilas antes y después del tratamiento revelaron solamente cambios significativos en el infiltrado inflamatorio sobre el espécimen tomado después del tratamiento.

Al suspender la terapia por 2 semanas el prurito retornó, pero se resolvió nuevamente cuando el tratamiento fue reiniciado.

De manera interesante, ambos autores notaron aumento en el crecimiento del pelo axilar después del tratamiento.

La mezcla 1:1 de ácido retinoico en crema al 0.05% e hidrocortisona en crema al 1% parece ser más efectiva terapéuticamente en la enfermedad de Fox Fordyce.¹⁰²

QUELOIDES O CICATRICES HIPERTROFICAS:

Veintiocho pacientes con queloides o con cicatrices hipertróficas fueron tratados con ácido retinoico al 0.05% en solución, aplicado una o dos veces al día. Veinticuatro pacientes recibieron al

menos 3 meses de tratamiento tópico. Se observó una mejoría en 79% en forma subjetiva, y en forma objetiva en un 77%. el rango de respuesta fue de excelente, bueno y moderado. Incluyó signos como disminución de la coloración (azul, púrpura), atrofia de las lesiones, disminución en el dolor, prurito y en la hiperpigmentación. Diecinueve de los 24 pacientes habían recibido varios regímenes de corticoide intralesional.

Este modelo de tratamiento podría tener algún beneficio para algunos pacientes.

En general, el ácido retinoico tópico ha demostrado ser eficaz en una variedad de desórdenes cutáneos. Esta acción está mediada probablemente a nivel molecular, ultraestructural y propiedades proliferativas del queratinocito. La facilidad de administración y baja toxicidad justifica la evaluación en otros desórdenes dermatológicos.¹⁰²

EFFECTOS COLATERALES E INTERACCION DE RETINOIDES TOPICOS

Es bien conocido por los médicos que las repetidas aplicaciones de ácido retinoico causan eritema. Una simple aplicación de ácido retinoico no causa efectos colaterales en humanos o conejos. Si la sustancia es aplicada en acetona en la piel de conejo por 4 días consecutivos, se observa el eritema sobre el quinto al octavo día de tratamiento.

El eritema puede desarrollarse durante las primeras semanas de su utilización, pero este generalmente desaparece con el uso continuo.

Los pacientes que usan ácido retinoico tienen un mayor riesgo de quemadura solar; el uso de protectores solares disminuye la cantidad de radiación. También el uso ilimitado de lámparas solares pueden fomentar las quemaduras. El ácido retinoico hace a los pacientes más susceptibles a la irritación por el viento y frío.

Los productos con altas concentraciones de alcohol, astringentes, lima, jabones medicados, o abrasivos, limpiadores, y jabones cosméticos que tengan un fuerte efecto secante pueden causar incremento de los efectos colaterales como son eritema, ardor y descamación.

De manera similar, el ácido retinoico puede interactuar con medicamentos que contienen agentes descamativos (azufre, resorcinol, peróxido de benzoilo y ácido salicílico). Se han reportado casos de dermatitis de contacto producida por ácido retinoico. La presencia de alergia a cualquiera de sus ingredientes es una contraindicación para su uso.

Respecto a la absorción sistémica y alteraciones de parámetros de laboratorio, en un estudio de 245 pacientes tratados con retinoides tópicos por diferentes estados disqueratócios, se observó que 19 (7.8%) tuvieron aumento moderado de pruebas de función hepática o de los niveles en suero de transaminasas; ambos niveles fueron reversibles al suspender medicamento, sin embargo, el significado de estos datos es poco claro. Estos cambios fueron observados en pacientes que tuvieron importante eritema con el tratamiento.¹⁰²

Los desórdenes que se trataron fueron ictiosis vulgar, callosidades, queratodermia palmoplantar, acné, verrugas plantares. Sin embargo, en otro estudio multicéntrico fueron tratados 44 pacientes con retinoides tópicos por varios desórdenes de la queratinización y no mostraron elevación en las pruebas de función hepática.

Estos datos indican que la toxicidad hepática es mínima en la mayoría de los casos y tiende a ocurrir en pacientes tratados con ungüentos y en pacientes quienes tienen importantes reacciones eritematosas al tratamiento.

Se han determinado previamente los niveles de ácido retinoico o sus niveles en la dermis después de su aplicación tópica. Teóricamente el incremento en el flujo sanguíneo, (eritema) puede conducir a la absorción de suficientes cantidades de ácido retinoico y causar alteraciones temporales en las pruebas de función hepáticas.

Sin embargo, solamente un estudio en la literatura ha reportado cambios en las pruebas de función hepática con la aplicación tópica de retinoides.¹⁰²

Por lo tanto, el riesgo de toxicidad hepática del ácido retinoico tópico que no esta en ungüento y usado en un paciente que no presenta un proceso eritematoso a nivel local severo, podría ser insignificante.¹⁰²

ISOTRETINOIN TOPICO

INTRODUCCION

El isotretinoín es un isómero activo del ácido retinoico usado en forma oral para el tratamiento del acné, y ha mostrado ser muy efectivo. Las biopsias de piel y la medición cuantitativa de la producción de sebo durante la terapia con isotretinoín oral han mostrado una importante inhibición del tamaño de las glándulas sebáceas y su función.

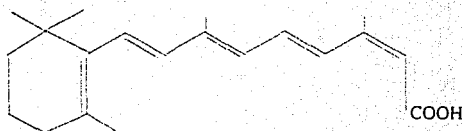
Sin embargo, la administración oral tiene muchos efectos colaterales potenciales.¹¹⁸ La mayoría de estos efectos están relacionados con la dosis y duración de la terapia y desaparecen cuando se suspende el medicamento. Debido a que la piel es el sitio de acción del isotretinoín, su aplicación tópica disminuye la frecuencia de efectos colaterales y mantiene su eficacia.¹⁰⁴

Plewing y cols. en un estudio con isotretinoín tópico, aplicándolo diariamente, en cuatro diferentes concentraciones durante quince días, sobre la oreja del hámster. Encontraron que la aplicación tópica de isotretinoín conduce a decremento del sebo de la glándula sebácea, siendo dosis dependiente.

En un estudio más reciente por el mismo grupo (Plewing y cols.), usaron isotretinoín al 0.2% diariamente durante 16 a 20 semanas, en veinte pacientes con dermatitis seborréica y acné, midiendo en forma casual los niveles de sebo con un lipómetro y contando las lesiones de la cara. El isotretinoín mejoró las lesiones de acné, con significativa disminución en el conteo de las lesiones y en los niveles de lípidos de superficie en un 30% o más. Sin causar irritación.¹¹⁸

El uso de isotretinoín tópico ha probado ser efectivo en el tratamiento del acné en diferentes estudios, con la ventaja de los pocos efectos colaterales a nivel local y ninguno a nivel sistémico.¹⁰⁴

ESTRUCTURA MOLECULAR



ISOTRETINOIN

EFICACIA DEL ISOTRETINOIN TOPICO:

Se han realizado diferentes estudios doble ciego, multicéntricos, para determinar la eficacia del isotretinoín tópico. Uno de ellos realizado en la Escuela de Medicina de Georgia y otros hospitales donde se valoró la eficacia del isotretinoín tópico en 228 pacientes con acné vulgar moderado y leve. Los pacientes recibieron isotretinoín gel al 0.05% tópico, dos veces al día por más de 14 semanas, y se comparó con placebo. Se midió la eficacia del tratamiento contando las lesiones inflamatorias y no inflamatorias; evaluando la severidad del acné en intervalos de 2 a 3 semanas durante el estudio.

El isotretinoín demostró ser más efectivo en términos estadísticamente significativo que el placebo; reduciendo las lesiones inflamatorias después de 5 semanas de tratamiento; las lesiones no inflamatorias y las de pacientes con acné severo después de 8 semanas.

Excepto por dos pacientes quienes abandonaron el tratamiento por irritación local, el isotretinoín gel al 0.05% fue bien tolerado.¹¹⁹

Los datos anteriores muestran claramente que el isotretinoín gel al 0.05% es efectivo principalmente en el tratamiento del acné vulgar.

Los efectos sistémicos con el isotretinoín oral no han sido observados con el uso tópico de isotretinoín.

Aunque los pacientes presentan gran eritema y descamación, la mayoría de los pacientes toleran dos aplicaciones diarias del tratamiento con poca irritación.

También se ha observado que la sensación de ardor a menudo presente con el uso de tretinoín tópico, no se observa con la aplicación de isotretinoín tópico.¹¹⁹

MECANISMO DE ACCION

La manera en que el isotretinoín tópico es efectivo, probablemente sea por alteración en la epitelización de los folículos pilosos; así como un efecto sebosupresor y probablemente sobre el crecimiento del propionibacterium acnes.

El bajo nivel de inflamación e irritación que se observa con el uso puede ser explicado sobre la base del posible efecto antiinflamatorio del isotretinoín.¹¹⁹

Entre las numerosas acciones fisiológicas de los retinoides, se encuentra una actividad antiinflamatoria actuando sobre la quimiotaxis de neutrófilos polimorfonucleares. Este efecto es importante en la psoriasis, así como en otras dermatosis neutrofilicas, para los cuales el etretinato y el acitretin son tratamientos con eficacia demostrada, especialmente en este componente celular de quimiotaxis de neutrófilos.

El acné comprende igualmente una participación de polimorfonucleares y se ha investigado si los retinoides tópicos empleados en el tratamiento del acné podrían actuar sobre este componente. En voluntarios sanos, se trató primero la piel con diversos retinoides, o sus excipientes a título de control. Después, se aplicó leucotrieno B4 un quimiotáctico poderoso de los polimorfonucleares, y se midió la migración de polimorfonucleares, mediante dosificación de la elastasa, que es un marcador confiable en las biopsias.

El 13-cis ácido retinoico (isotretinoin) provocó una inhibición importante de la quimiotaxis de polimorfonucleares en respuesta al leucotrieno B4. Al contrario, los demás retinoides probados (all-trans ácido retinoico) no mostraron tener ningún efecto sobre la quimiotaxis de polimorfonucleares.

Parece entonces que además de su efecto antiproliferativo, y su efecto sobre la epitelización del folículo piloso el isotretinoin tópico es además antiinflamatorio, lo que es un elemento importante para su eficacia antiacné e igualmente su buena tolerancia con la aplicación tópica, puesto que solo se observa poca o ninguna irritación como lo han comprobado algunos experimentos.

Algunos autores sugieren probar el isotretinoin tópico en otras dermatosis en donde los polimorfonucleares juegan un papel importante y sobre todo en la psoriasis.¹²⁰

REGULACION DE LA ACTIVIDAD DE LOS RETINOIDES.

CRABP II JUEGA UN PAPEL ESENCIAL.

Diferentes equipos de investigación analizan actualmente el mecanismo de acción de los retinoides sobre la diferenciación epidérmica.

Los retinoides, de la misma manera que los corticoides, con lo cual se comparan a veces, deben considerarse sustancias con acción vitamínica, pero sobre todo hormonal.

La regulación de su acción celular hace intervenir dos tipos de moléculas:

Las proteínas intracelulares de transporte (CRBP, CRABP I y II) y los receptores nucleares (RAR) de los cuales existe cuando menos tres grupos.

Aunque todavía existen muchos aspectos por aclarar, en algunas revisiones se ha demostrado que en la diferenciación de los queratinocitos intervienen sobre todo CRABP II. La cual se encuentra elevada en la piel de pacientes con psoriasis y la piel que ha recibido tratamiento con ácido retinoico; contrariamente a la CRABP I y a los RAR las cuales están disminuidas en estas condiciones.

Se han planteado varias teorías en cuanto al papel de las CRABP: teoría de la "lanzadera", en la cual las proteínas de transporte incrementan el efecto del ácido retinoico.

En la teoría de "secuestro", por el contrario, la proteína CRABP II fija el ácido retinoico y limita por consiguiente su acceso a los receptores nucleares. Debido a esta limitación del ácido retinoico a los receptores nucleares, los genes que generalmente suprimen no se encuentran reprimidos y aparecen en forma precoz en la epidermis.

Si este modelo se comprobara, proporcionaría a la CRABP II un papel esencial en la regulación de la proliferación epidérmica.¹²¹

FARMACODINAMIA DEL ISOTRETINOIN TÓPICO:

El isotretinoín tópico ha mostrado ser efectivo en el tratamiento del acné y sin los efectos colaterales sistémicos asociados con el isotretinoín oral.

Teóricamente la aplicación tópica permite al isotretinoín alcanzar el órgano blanco (piel) directa o indirectamente. Sin embargo, la aplicación tópica no elimina la posibilidad de disponibilidad sistémica de la droga, por lo tanto, podrían aparecer de manera potencial efectos colaterales sistémicos con la aplicación de múltiples dosis en grandes áreas de superficie de la piel. Esta posibilidad se planteó de forma comparativa por la supresión que se da en la glándula adrenal en pacientes quienes han usado esteroides tópicos para el tratamiento de la psoriasis en áreas extensas.¹⁰⁴

Sin embargo, en un trabajo realizado por Bradford y cols.¹⁰⁴ los datos muestran una insignificante disponibilidad sistémica del isotretinoín o sus productos (tretinoín y 4-oxo tretinoín) derivados de la droga original; aún con aplicaciones excesivas a una superficie extensa.

En el estudio los pacientes aplicaron una dosis de 5 mg/cm². Limitaron el uso a la superficie de la cara, en un área de 300 cm².

Se administraron dosis 12 veces más de lo normal en cada paciente. Y no se obtuvieron concentraciones plasmáticas medibles. De tal manera que esto podría plantear una respuesta tranquilizadora respecto a la disponibilidad sistémica en dosis inferiores de lo normal.¹⁰⁴

Cuando se aplica isotretinoín en forma excesiva, y por varios días de tratamiento (más de 30), se observa eritema y descamación en todos los sitios de aplicación en la mayoría de los pacientes. Esto podría causar teóricamente disrupción de la barrera de la piel y optimizar la absorción percutánea y la disponibilidad de la droga, y permitir una saturación máxima de la droga en la piel que podría incrementar el flujo de esta hacia la circulación sistémica. Este fenómeno ha sido sugerido por un estudio de absorción tópica de isotretinoín en humanos.

La ausencia de niveles plasmáticos medibles en el estudio de Bradford K y cols. indica que el uso de isotretinoín tópico al 0.05% en gel para tratamiento del acné vulgar en dosis por debajo de lo normal, tendría como resultado probablemente una absorción sistémica no medible de isotretinoín, tretinoín o 4-oxo isotretinoín.¹⁰⁴

A lo largo de este estudio, en las muestras sanguíneas se buscaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), la presencia de isotretinoín y sus derivados; tretinoín, y el 4-oxo isotretinoín. Siendo todas las tomas negativas. En este estudio, un 25% de los pacientes presentó eritema e inflamación que podrían haber aumentado la absorción del medicamento.

El límite de sensibilidad del método de cromatografía líquida permite detectar valores de 20 mg/ml que son las concentraciones mínimas conocidas para ser teratogénicas cuando se administra el isotretinoín por vía oral; pero estos valores son insuficientes para dosificar los retinoides endógenos (2 ng/ml). Así se puede concluir que se presenta una absorción poco importante de isotretinoín gel 0.05% tópico, aún en condiciones extremas en donde se aplicaron dosis hasta doce veces mayores que las habituales. Sin embargo, los autores enfatizan que se ignora el potencial teratogénico de estas pequeñas dosis absorbidas de isotretinoín por falta de datos disponibles en la literatura.¹⁰⁴

En otro experimento en conejos progenitores tratados con ácido retinoico tópico al 0.1% en crema, a la mitad de la gestación; la dosis aplicada se relacionó con un incremento de muertes intrauterinas, pero no fueron estadísticamente significantes. En este estudio no se observó aumento en las deformidades fetales.

En un segundo experimento con conejos, el peso fetal no se afectó, pero si se relacionó la dosis con un incremento en la muerte intrauterina y anomalías esqueléticas menores.

Un tercer experimento demostró osificación incompleta de huesos del cráneo cuando se administró el retinoide tópico a 1mg/Kg/día frotado sobre la piel de ratas en la mitad del embarazo.

No se han reportado en recién nacidos humanos malformaciones congénitas después de la aplicación tópica de tretinoin.¹²²

La absorción de los retinoides tópicos es determinante para conocer si este agente es teratogénico cuando se usa por esta vía.

En algunos estudios se ha mostrado que menos del 5% del tretinoin tópico es absorbido después de su aplicación, pero se absorbe el 31% de tretinoin en solución después de más de 10 días de aplicación tópica en pacientes con acné.

Si un paciente se aplica 1 gr/día de tretinoin al 0.1% en su piel, un tercio es absorbido, esto equivale a la ingestión de 12 UI Kg/día de vitamina A. Para una mujer de 60 Kg la cantidad total es de 720 UI/día.

Los suplementos vitamínicos utilizados durante el embarazo contienen cerca de 5000 UI de vitamina A, esto significa que es una cantidad 7 veces más que la cantidad de vitamina A que se espera se absorba después del uso tópico de tretinoin.¹²² Esto significa que es poco probable que la aplicación tópica del tretinoin induzca un efecto teratogénico.

Sin embargo, en vista de que el isotretinoin y el all-trans-ácido retinoico no son químicamente idénticos a la vitamina A; es concebible que este pudiera tener efectos teratogénicos en dosis altas.¹²²

En otro estudio más reciente Santana y cols.¹²³ investigaron las concentraciones plasmáticas de isotretinoin tópico al 0.05% en gel y sus metabolitos; en aplicación única, y múltiples sobredosificadas en ratones lampiños. Estos autores como los anteriores utilizaron el método de cromatografía líquida con alta resolución (HPLC) para realizar determinaciones plasmáticas simultáneas de estos componentes, con una detección límite de 2ng/ml en plasma.

El isotretinoin tópico en gel al 0.05% y sus metabolitos se detectaron 24 horas después de las aplicaciones cutáneas únicas, y múltiples sobredosificadas (2 mgr).

Las concentraciones plasmáticas de estos compuestos estuvieron por debajo del límite de cuantificación (20 y 200 mg/dosis) en todos los animales todo el tiempo.¹²³

En resumen, el isotretinoin oral es altamente teratogénico y no debe ser administrado en el embarazo o en mujeres que tienen una vida sexual activa sin un buen método de planificación. Todas las mujeres deben ser informadas del potencial de teratogenicidad antes de prescribir isotretinoin oral.

Cualquier mujer que haya quedado embarazada en tratamiento con isotretinoin oral debe ser informada del riesgo de malformaciones congénitas.

Los retinoides tópicos (isotretinoin, tretinoin) no han sido asociados a malformaciones congénitas de los progenitores de madres quienes lo aplicaron durante el embarazo. Probablemente por que la cantidad del retinoide tópico que se absorbe es pequeña, y es poco probable su teratogenicidad.^{104,122}

Algunos autores prescriben retinoides tópicos a madres en posibilidad de embarazo.¹²²

¿Podría una mujer embarazarse usando retinoides tópicos?

Desde mi punto de vista, considero inapropiado el uso de retinoides tópicos a pacientes con posibilidad de embarazo, porque hasta la fecha no hay estudios que confirmen de manera definitiva su seguridad durante este período. Aunque, los niveles absorbidos a nivel tópico son muy bajos, inclusive algunos autores consideran que son mayores los niveles de vitamina A que se ingieren en suplementos vitamínicos durante el embarazo; las moléculas de vitamina A y ácido retinoico son semejantes, pero desconocemos si su comportamiento a nivel metabólico y molecular sea diferente.

INDICACIONES DE ISOTRETINOIN TOPICO.

ACNE:

Ya he mencionado de manera amplia el importante uso de isotretinoín en el tratamiento del acné.

El desarrollo de la droga isotretinoín oral ha cambiado significativamente el tratamiento de acné severo, particularmente las formas quísticas. La respuesta frecuentemente es dramática y aceptable para el paciente.

El uso del isotretinoín oral promovió las investigaciones de la eficacia de una formulación tópica para el tratamiento de casos de acné vulgar menos severos.

Los datos en numerosos estudios, han mostrado la eficacia del isotretinoín tópico.

La presentación en gel al 0.05% ha demostrado ser un efectivo medio para tratamiento del acné vulgar y es útil en una variedad de lesiones inflamatorias y no inflamatorias. Los efectos colaterales sistémicos observados con el isotretinoín oral no han sido reportados con el agente en forma tópica, aunque produce eritema, descamación, en general los pacientes toleran el medicamento aunque produzca una pequeña irritación.

Otro hallazgo interesante es que aparentemente, el ardor que se presenta sobre la piel con el uso de tretinoín tópico, no se observa con el uso del isotretinoín tópico.

La forma como actúa el isotretinoín probablemente sea alterando la epitelización folicular, aunque algunos estudios han sugerido también un efecto sebosupresor. Y se cree que el bajo nivel de inflamación observado con el isotretinoín tópico, puede ser explicado por un efecto antiinflamatorio del medicamento.

En general la mayoría de estudios concluyen que el isotretinoín es un agente útil en el tratamiento de acné vulgar de medio a moderadamente severo.¹¹⁹

FOTODAÑO:

La piel con fotodaño se caracteriza clínicamente por: telangiectasias, arrugas, máculas hiperpigmentadas e hipopigmentadas, atrofia y por último desarrollo de neoplasias.

Los ensayos clínicos indican que el isotretinoin mejora la apariencia de la piel en pacientes quienes tienen fotodaño. Se realizó un estudio doble ciego comparativo entre isotretinoin vs placebo aplicado durante la noche en 776 pacientes escogidos al azar, durante 36 semanas, en piel con fotodaño. La eficacia fue evaluada por médicos y la valoración de los pacientes se realizó a través de un análisis doble ciego de fotografías estandarizadas tomadas antes y después del tratamiento.

Cuando se comparó con el placebo, el tratamiento con isotretinoin mostró una mejoría estadísticamente significativa en la apariencia global de la piel: arrugas finas, pigmentación discreta y textura. El isotretinoin en crema fue bien tolerado.¹²⁴

En otro ensayo clínico de 770 pacientes, tratados durante 9 meses con isotretinoin tópico al 0.05% (3 meses) y después al 0.1% (6 meses), comparado con placebo, se encontró inicialmente lo siguiente: el isotretinoin es más efectivo que el placebo, en el aspecto global de la piel, arrugas y discromias.

En un segundo informe; el resultado se obtuvo gracias a un método de evaluación muy detallado donde se tomaron fotografías de calidad profesional, (como en el estudio anteriormente descrito), al inicio y al finalizar el ensayo, las cuales fueron analizadas en forma independiente por cinco dermatólogos experimentados que no habían participado en el estudio; ignoraban la fecha de cada fotografía y juzgaron si una fotografía presentaba mejoría en comparación con la otra. Los análisis estadísticos permitieron llegar a la conclusión de la eficacia del isotretinoin en fotodaño.¹²⁵

QUERATOSIS ACTINICAS:

Como se comentó anteriormente los retinoides han mostrado mejoría de las manifestaciones de fotodaño en piel, incluyendo las lesiones de queratosis actínicas.

En un estudio doble ciego rdbdomizado, controlado con isotretinoin vs placebo, tuvo como objetivo demostrar la eficacia y tolerabilidad del isotretinoin en crema al 0.1% en el tratamiento de queratosis actínica.

Cien pacientes recibieron tratamiento con isotretinoín o placebo dos veces al día por 24 semanas en cara, piel cabelluda y parte superior de las extremidades. Los pacientes fueron valorados cada 4 semanas por los investigadores quienes contaron y anotaron el número de lesiones en cada área tratada. La tolerabilidad fue evaluada en cada visita del paciente. Los resultados mostraron una mejoría importante en los pacientes tratados con isotretinoín en el área de la cara, con una diferencia estadísticamente significativa. No hubo mejoría significativa con el isotretinoín en lesiones de piel cabelluda o la parte superior de las extremidades. Las reacciones locales fueron de leves a moderadas con el uso de isotretinoín, y se disminuyeron con la reducción en la frecuencia de aplicación del medicamento.

Los autores concluyeron que los resultados obtenidos sugieren que el isotretinoín al 0.1% en crema no puede competir con tratamientos más rápidos para las queratosis actínicas. Sin embargo, este efecto puede ser benéfico sobre las lesiones faciales asociadas a daño solar si se administra el tratamiento por largo tiempo.¹²⁶

OTROS USOS TERAPEUTICOS DEL ISOTRETINOIN TOPICO:

Se conoce que la enfermedad de Darier puede mejorar con la administración de retinoides orales, ya sea isotretinoín, etretinato o acitretín. En contraparte el ácido retinoico tópico no se usa, puesto que la irritación inducida puede ser muy importante para apreciar un eventual efecto terapéutico.

Por lo tanto era lógico probar el isotretinoín tópico, puesto que aunque la actividad es comparable, la irritación es mucho menor que con ácido retinoico.

En un estudio en un paciente con enfermedad de Darier que fue tratado con isotretinoín al 0.1% en crema, el resultado fue notable, dos aplicaciones diarias provocaron un aclaramiento completo de las lesiones en 6 semanas, la tolerancia fue satisfactoria; mientras que la crema de ácido retinoico al 0.05% aplicada en otra zona, provocó eritema y descamación intolerable. Además, los autores han caracterizado modificaciones en las citoqueratinas que pueden constituir un marcador biológico de la eficacia de los retinoides.

Por lo tanto, se puede pensar que el isotretinoín tópico podrá emplearse con éxito no solamente en indicaciones establecidas para el ácido retinoico tópico (acné, fotoenvejecimiento),

sino también en el caso de problemas de la queratinización (ictiosis, enfermedad de Darier), lo que amplía de esta forma el campo de aplicación de los retinoides tópicos.

Se piensa igualmente que pudiera ser útil en el tratamiento de la psoriasis, pero no hay publicado nada al respecto.¹²⁷

Otro estudio doble ciego comparativo, con isotretinoin tópico en crema al 0.1% (13 cis ácido retinoico) comparado con placebo, y aplicado en el mismo paciente en cada lado durante 4 semanas, en siete pacientes con ictiosis laminar no eritrodérmica, en dos pacientes con enfermedad de Darier y en un paciente con ictiosis vulgar. Se observó el efecto favorable en el lado del paciente tratado con isotretinoin tópico. En tres pacientes se observó expresión de citoqueratina 13 después de la terapia. El isotretinoin tópico parece ser que proporciona una alternativa en el tratamiento de desórdenes de la queratinización.

La modulación selectiva del patrón de citoqueratinas puede suministrar una herramienta inmunohistoquímica para la investigación del mecanismo de acción de los retinoides.¹²⁸

Existen algunos otros usos del isotretinoin principalmente en alteraciones de la queratinización pero hasta la fecha no se han realizado publicaciones.¹²²

EFFECTOS COLATERALES.

Los principales efectos del isotretinoin tópico son: dermatitis por contacto, descamación y eritema. Que generalmente disminuye con reducción de la dosis de aplicación.

La mayoría de pacientes toleran una o dos aplicaciones diariamente con poca o ninguna irritación. También es importante anotar que el ardor que se presenta a menudo con el tretinoin tópico generalmente no se observa con el uso de isotretinoin tópico.

Los efectos colaterales sistémicos observados con el isotretinoin oral no han sido observados cuando se usa en forma tópica.¹¹⁹

ISOTRETINOIN COMPARADO CON PLACEBO Y PEROXIDO DE BENZOILO.

En un estudio doble ciego rdbomizado comparativo entre el isotretinoin gel 0.05%, placebo y peróxido de benzoilo gel al 5% en 77 pacientes con acné leve y moderado. Se valoró el efecto del tratamiento por el grado de acné y conteo de lesiones.

El placebo no tuvo efecto, pero los grupos con medicamento activo produjeron significante mejoría. El peróxido de benzoilo e isotretinoin redujeron significativamente las lesiones no inflamatorias en 4 ($p<0.05$), 8 ($p<0.01$), 12 ($p<0.01$) semanas.

El peróxido de benzoilo, mostró tener un efecto más rápido sobre las lesiones inflamatorias reduciéndolas significativamente en 4, 8 y 12 semanas ($p<0.01$), el isotretinoin obtuvo una mejoría significativa en 12 semanas ($p<0.01$).

Comparados con el placebo ambos tratamientos activos redujeron en forma significativa las lesiones inflamatorias y no inflamatorias.

El grado de acné mejoró significativamente en el grupo de peróxido de benzoilo en 4 semanas ($p<0.01$) y en el grupo de isotretinoin en 8 semanas ($p<0.01$). No se observaron cambios significativos en los parámetros hematológicos o bioquímicos de los pacientes.

Se presentó dermatitis por contacto en ambos tratamientos, pero fue bien tolerada por los pacientes. Estos datos confirman el beneficio clínico del peróxido de benzoilo e isotretinoin en el acné vulgar.

Los efectos iniciales en el isotretinoin sobre las lesiones no inflamatorias en este estudio, sugieren que el primer mecanismo de acción es sobre la formación de comedones; el peróxido de benzoilo tuvo un efecto sobre ambos comedones y lesiones inflamatorias.¹²⁹

En otros estudios multicéntricos con isotretinoin tópico comparados con placebo, el isotretinoin ha mostrado ser más efectivo que el placebo tanto en lesiones inflamatorias como no inflamatorias.^{121,130}

EFICACIA DE ISOTRETINOIN TOPICO EN GEL AL 0.05% EN ACNE VULGAR:

RESULTADOS DE UN ESTUDIO DOBLE CIEGO MULTICENTRICO.

Doscientos sesenta y ocho pacientes con acné vulgar de leve a moderado completaron un estudio multicéntrico doble ciego controlado, comparando el isotretinoin tópico en gel con placebo. Los pacientes fueron tratados con aplicaciones dos veces al día, por más de 14 semanas.

La eficacia se midió por el conteo en cara de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias, por el grado de severidad del acné inicial, y realizando controles cada 2 a 3 semanas durante el tiempo del estudio.

El isotretinoin gel al 0.05% demostró ser más efectivo que el placebo en términos estadísticamente significante, disminuyendo las lesiones inflamatorias después de 5 semanas y reduciendo las lesiones no inflamatorias y el grado de severidad del acné después de 8 semanas.

Excepto por 2 pacientes quienes abandonaron el tratamiento por presentar irritación, el isotretinoin gel al 0.05% fue bien tolerado.¹¹⁹

TRETINOIN TOPICO.

GENERALIDADES:

Genéricamente, el fármaco se conoce como ácido retinoico, ácido de vitamina A o tretinoin; químicamente es all-trans ácido retinoico.

El trabajo cardinal sobre el tretinoin tópico para el tratamiento del acné fue realizado en 1968 por Kligman, Fulton Plewing.¹³⁰ Para entonces los reportes de varios investigadores habían sugerido que el tretinoin tenía efectos antiqueratinizantes. En 1962, Von Beer y Stüttgen demostraron en estudios separados, que los trastornos hiperqueratósicos serios respondían favorablemente a la administración tópica del tratamiento para el acné.¹³¹

En 1968 Frost investigó la respuesta en la psoriasis de este agente (tretinoin).

Las investigaciones in vitro realizadas por Fulton y Pinkus y el equipo de Fell y Mellanby¹⁰⁷ confirmó el potencial terapéutico de este fármaco.

Sin embargo, los estudios clínicos no pudieron demostrar su eficacia de la administración oral de vitamina A en el tratamiento del acné, y fue su toxicidad a altas dosis orales la que motivó a Kligman y asociados a examinar los efectos tópicos del tretinoin en el acné vulgar, realizando un estudio comparativo en el cual los pacientes fueron divididos en tres grupos: un grupo fue tratado con azufre y resorcinol; un segundo grupo fue tratado con peróxido de benzoilo; y un tercero con tretinoin en un vehículo transparente.

En un subgrupo de 8 pacientes se aplicó peróxido de benzoilo en un lado de la cara y tretinoin en otro, para hacer una comparación directa de los dos agentes.

La mejoría fue evaluada después de 3 y 4 meses de tratamiento. Los valores medios de la mejoría en los tres grupos fue 15.9%; 31.9% y 16.9% respectivamente. En 5 de los 8 sujetos del

subgrupo, el lado tratado con tretinoin exhibió un grado de mejoría sustancialmente mayor que el lado tratado con peróxido de benzoilo.

El grupo de Kligman y cols. concluyeron que aunque los tratamientos tradicionales inducen exfoliación superficial, esta por si sola es insuficiente para el tratamiento del acné; y se requieren efectos más profundos. El tretinoin tópico, con su capacidad para alterar al mismo tiempo la calidad y velocidad de la queratinización, parecía ejercer estos efectos.¹³⁰

MECANISMO DE ACCION.

El tretinoin tópico estimula la actividad mitótica en las células del epitelio folicular y reduce la cohesión de los queratinocitos. Estas acciones producen un aumento del recambio de las células del epitelio folicular, inhibiendo la formación de microcomedones y causando la extrusión de los comedones existentes.¹³²

Como los microcomedones están considerados precursores de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias del acné, el uso de tretinoin tópica es al mismo tiempo terapéutico y profiláctico.

El aumento de la proliferación epitelial es evidente, incluso después de meses de tratamiento, pero no en la medida observada en las etapas iniciales de tratamiento.

También puede presentarse inflamación inicialmente; ésta remite con la continuación del tratamiento. La inflamación podría estar relacionada con una elevación de la prostaglandina E₂ (PGE₂) endógena en la piel,^{132,133} originada por la activación de la fosfolipasa A₂ (por acción del tretinoin), que se encuentra en la membrana celular.¹³² Esto, a su vez, estimula la liberación de ácido araquidónico, el cual es convertido en PGE 2.

La prostaglandina produce vasodilatación y exfoliación. Este mecanismo es distinto del efecto terapéutico del tretinoin, la PGE 2 endógena disminuye y la inflamación remite. Esto podría ser atribuible a que el incremento de la concentración del tretinoin a través del tiempo inhibe la transformación del ácido araquidónico en PGE 2.¹³³

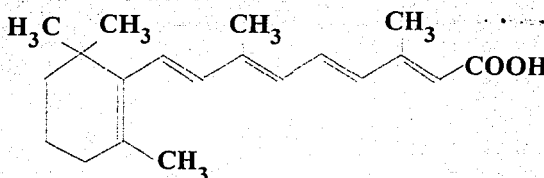
Se ha observado además que el tretinoin aplicado tópicamente inhibe la síntesis de tonofilamentos, reduciendo la adhesión de los queratinocitos, e intensificando la proliferación del epitelio folicular. También aumenta el recambio celular y activa a la fosfolipasa A, la cual a su vez aumenta los niveles de ácido araquidónico, produciendo cambios que se manifiestan como: acantosis, hipergranulosis y aumento en el grosor de la capa córnea.¹³⁴

Los estudios a nivel dérmico son menos conocidos. Fue Kligman quien después de hacer estudios en ratones lampiños demuestra que a este nivel existe un aumento de la microcirculación con repercusión en el tejido conectivo, dándonos mayor grosor de este, secundario al aumento de la síntesis de colágeno y de fibras elásticas. También se encuentra un mayor número de fibras de anclaje y un infiltrado inflamatorio perivascular.

El ácido retinoico también tiene efecto sobre la expresión génica. Se ha visto que este compuesto se encuentra en niveles séricos y es llevado al interior de las células por medio de una proteína captadora específica para el ácido retinoico. Dicha proteína conduce el compuesto hacia el núcleo celular donde se lleva a cabo la alteración de la expresión genómica. Se afecta sobre todo la producción de proteínas como colágena, queratina, laminina y factor de crecimiento epidérmico, entre otras.¹³⁴

ESTRUCTURA MOLECULAR.

El tretinoín es el derivado ácido carboxílico C15 del retinol. Su estructura se muestra en la siguiente figura.



METABOLISMO Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

El tretinoín tópico es preparado sintéticamente por oxidación del retinaldehído, y no tiene efectos sistémicos.

Sin embargo, el tretinoín sí tiene actividad de vitamina A, y existe naturalmente como un metabolito del retinol.¹³⁵ La vitamina A, es almacenada en el hígado principalmente en forma de ésteres de retinilo, es hidrolizada a retinol cuando es liberada. Luego, el retinol podría seguir cualquiera de varias rutas metabólicas.

Como se señala, el tretinoin exhibe alguna de la actividad biológica del retinol. Sin embargo, tiene un nivel de actividad más bajo.

Algunos investigadores han advertido que con la administración frecuente del tretinoin, su capacidad para promover el crecimiento celular podría superar la del retinol.¹³⁶

El tretinoin es metabolizado rápidamente y no es almacenado en el organismo durante algún tiempo significativo. Por lo tanto, no tiende a almacenarse hasta alcanzar concentraciones tóxicas, una característica que mejora su adecuación para su uso farmacológico.

Se ha demostrado que su rápida desaparición de los tejidos animales se debe a que es transportado y eliminado a través de la circulación portal y la bilis.

La degradación metabólica del tretinoin produce varios metabolitos que exhiben alguna actividad biológica.

Estos metabolitos han sido identificados y ninguno ha demostrado tener niveles más altos que el tretinoin. De hecho, algunos de ellos son inactivos.¹³⁶

La absorción del ácido retinoico tópico ha sido valorada en diferentes estudios, en los cuales se demostró que la aplicación de hasta 6 grs de ácido retinoico al 0.05% no ocasiona aumento significativo en los niveles plasmáticos de ácido retinoico a las 12 horas de aplicado, ya que el 80% del ácido se queda a nivel epidérmico y el restante 20% es el que pasa y actúa a nivel dérmico. La absorción no es significativa en humanos y la excreción urinaria no es importante para la eliminación de dicho compuesto.¹³⁴

FACTORES QUE MODIFICAN LOS EFECTOS CUTANEOS DEL TRETINOIN:

Los efectos del tretinoin sobre la piel son modificados por varios factores como son: la edad del paciente, el vehículo del fármaco, duración del tratamiento y la dosis.

Los cambios histológicos consecutivos al tratamiento tópico con el tretinoin son menos pronunciados en la piel de las personas de mayor edad, en comparación con los más jóvenes. El tipo de vehículo influye en que los cambios sean más rápidos y extensos. Con el uso crónico del tretinoin, la intensidad del cambio disminuye. Finalmente, las concentraciones más altas de tretinoin resultan en una acantosis más pronunciada y mayores cambios en el proceso de queratinización.

Otros investigadores también han observado que después del tratamiento con tretinoin, las células de la capa córnea de la epidermis son irregulares y tienen uniones disminuidas o anormales.

Esto, probablemente está relacionado con la disminución de la cohesión de los queratinocitos foliculares encontrada después del tratamiento con tretinoín.¹³⁶

INDICACIONES

ACNE:

La introducción del tretinoín tópico a fines de la década de los 60's representó un avance importante en el tratamiento del acné, pues este fue el primer tratamiento que afectó significativamente la formación de comedones.

Inicialmente se pensaba que la eficacia terapéutica del tretinoín y otros comedolíticos tópicos dependía en gran parte de su capacidad para causar irritación. Se pensaba que la inducción del eritema y exfoliación eran parte integrales del uso satisfactorio de estos agentes. Aunque esto es cierto de algunos agentes tópicos, no es aplicable al tretinoín. La eficacia terapéutica de este último se debe a su efecto sobre la proliferación y diferenciación epitelial.

El tretinoín aumenta el recambio de células epiteliales y el desprendimiento de los queratinocitos anormalmente adheridos que resultan en la formación de microcomedones.

Los comedones son impulsados a la superficie de la piel y se impide la formación de nuevos comedones. Los retinoides tópicos son los únicos fármacos que ejercen estos efectos terapéuticos y profilácticos. Por lo tanto, la prevención de estas lesiones representa un importante avance terapéutico.¹³⁶

Se ha realizado una hipótesis de que el tretinoín tópico previene las lesiones inflamatorias del acné por liberar las impactaciones foliculares (microcomedones) y retirar la obstrucción del canal folicular por retención de queratina.

En base a esto, se realizó un estudio tratando de confirmar la hipótesis planteada, utilizando tretinoín al 0.1% en crema una vez al día por doce semanas en un lado de la cara y en el otro placebo. A las seis semanas el número de microcomedones se redujo aproximadamente un 50% en el lado tratado con tretinoín y un 80% al final del estudio. Se observó una reducción mínima en el lado tratado con placebo.

El examen morfológico mostró una pérdida progresiva de la adhesividad de los microcomedones y alteraciones ultraestructurales en las células epiteliales tratadas con tretinoin. Los microcomedones cambiaron de un tapón de queratina bien formado con escasas bacterias, por una capa fina de queratina y algunas bacterias.

Este estudio confirma la actividad del tretinoin en los microcomedones y promueve la evidencia de que la actividad del tretinoin esta asociada con cambios en la diferenciación de las células del epitelio folicular.¹³⁷

Los pacientes deben ser advertidos del posible empeoramiento del acné durante las primeras semanas de tratamiento. De echo, podría aumentar el número de pústulas debido a la capacidad del tretinoin para adelgazar el revestimiento folicular de las lesiones subclínicas. La exacerbación es parte del proceso curativo.

Estas pústulas desaparecen rápidamente, en la mayoría de los casos, la totalidad de las lesiones de acné se resuelven en 12 a 16 semanas.¹³⁶

FOTOENVEJECIMIENTO:

El grupo de Kligman demostró que el tretinoin tópico mejora la reparación del tejido conectivo dañado por la radiación ultravioleta. Tanto en la piel de los animales como la de los humanos, la radiación ultravioleta causa degradación y pérdida del colágeno. Los fibroblastos proliferan y producen fibras elásticas anormalmente gruesas, retorcidas y enrolladas. En un tiempo se consideraba que estas alteraciones que culminan en elastosis, eran irreversibles. Sin embargo, estos investigadores demostraron que en ratones lampiños se lleva a cabo la reparación y se forma dermis normal en el área subepidérmica una vez que cesa la irradiación. Los fibroblastos reanudan la síntesis normal de colágeno y el tejido dañado es desplazado.

En otro estudio por los mismos investigadores se administró tretinoin tópico en pacientes con fotodaño, la piel de los sujetos mostraba evidencia histológica de daño actínico: elastosis; células de tamaño, forma y polaridad variable; además, disminución de la microcirculación.

En la piel tratada con tretinoin, la epidermis atrófica se volvió hiperplásica. Las características displásicas y la atipia fueron eliminadas, como también lo fueron las queratosis actínicas microscópicas. En la dermis de las áreas tratadas se observó angiogénesis y renovación de la síntesis de colágeno. Los gránulos de melanina quedaron dispersos más uniformemente y se

observó exfoliación de los queratinocitos foliculares retenidos. Los estudios fisiológicos demostraron aumento del flujo sanguíneo y pérdida transepidérmica de agua en la piel tratada con tretinoín (los autores sugirieron el uso de aceites emolientes para contrarrestar esta pérdida de agua).

El efecto de los retinoides tópicos es más espectacular en la piel más seriamente dañada por el sol.¹³⁶

DERMOABRACION:

La curación consecutiva de la dermoabrasión depende de la regeneración del epitelio, un proceso que depende del aumento de las mitosis de las células epiteliales. La mitosis acelerada empieza en cuestión de horas después de la lesión, dando como resultado crecimiento de células epiteliales en el borde libre del tejido en toda la herida. Como el tretinoín aumenta la actividad mitótica de las células epiteliales, Mandy formuló la teoría de que el tratamiento previo con este fármaco podría reducir el tiempo de curación después de la dermoabrasión.

Mandy estudió 124 dermoabrasiones practicadas durante un período de 10 años, para corregir la cicatrización dejada por el acné; durante por lo menos dos semanas antes del procedimiento, 88% de estos pacientes fueron tratados con crema de tretinoín al 0.05% una vez al día. La reepitelización fue completa después de cinco días en 68% de los pacientes tratados previamente con tretinoín, y después de 7 días en el 32% restante. Ninguno de los pacientes no tratados con tretinoín mejoró antes de siete días, pero la curación en todos estos pacientes fue completa para el undécimo día.

Al noveno día después de la dermoabrasión, se inició el tratamiento con tretinoín en los pacientes previamente tratados. Ningún paciente de este grupo experimentó hiperpigmentación postinflamatoria o quistes de milio. En cambio 30% de los pacientes no tratados con tretinoín, desarrollaron subsecuentemente hiperpigmentación postinflamatoria, y 20 desarrollaron quistes de milio.¹³⁶

ALOPECIA:

La proteína citosólica fijadora del ácido retinoico (CRABP) abundan en las células que tapizan los folículos pilosos. La concentración de esta proteína en ciertas células es regulada por la

disponibilidad de tretinoin (ácido retinoico).¹³⁸ Estos hechos indujeron a Bazzano y cols a estudiar el uso de tretinoin tópico en 12 pacientes con alopecia androgenética.¹³⁹

En cinco hombres y siete mujeres se aplicó solución de tretinoin al 0.025% directamente en las áreas afectadas del cuero cabelludo, dos veces al día. Otros 36 sujetos utilizaron una combinación de tretinoin y minoxidil al 0.5%.¹³⁹ Se ha demostrado que el minoxidil es eficaz en promover el recrecimiento del cabello en algunas personas con alopecia androgenética.^{140,141} Como el tretinoin mejora la permeabilidad,¹⁴² los investigadores formularon la teoría de que el agente podría aumentar la cantidad de minoxidil que llega a las células del folículo piloso.

En total 58% de los sujetos tratados con tretinoin solo tuvieron crecimiento del cabello satisfactorio o moderado después de períodos de tratamiento con una duración media de 8-10 meses. De los sujetos tratados con combinación de minoxidil y tretinoin, 66% respondieron positivamente.¹³⁹

Otras indicaciones del tretinoin son: queratosis actínicas, cicatrices hipertróficas, psoriasis, ictiosis, liquen plano, verrugas planas. Como mencioné ampliamente en el capítulo de indicaciones de retinoides tópicos.

EFFECTOS COLATERALES DEL TRETINOIN TOPICO

Dentro de los efectos colaterales se han reportado eritema leve a moderado, exfoliación, prurito y ardor durante las dos primeras semanas de tratamiento. La frecuencia de estos efectos colaterales disminuye con la continuación del tratamiento.

La piel sensible puede experimentar eritema, vesiculación, y costras, especialmente si se utilizan en concentraciones altas.

También se ha reportado hiper e hipopigmentación temporal después del uso prolongado del ácido retinoico.³⁴

Se debe evitar el contacto con los ojos, la boca, los ángulos de la nariz y membranas mucosas. Se debe tener precaución con la aplicación de tretinoin, si el paciente está siendo tratado simultáneamente con otras preparaciones que tengan un efecto secante, tales como agentes descamativos, jabones, limpiadores, algunos cosméticos, productos con altas concentraciones de carbonato de calcio, alcohol y astringentes.

Se debe evitar la exposición de la piel tratada con tretinoin a la radiación ultravioleta, se debe emplear un filtro solar con un factor de protección de 5 o más. Antes de reanudar el tratamiento con tretinoin se debe dejar sanar la piel quemada por el sol. El viento o frío extremos pueden resultar irritantes para los pacientes tratados con esta preparación.

Un humectante no comedogénico es un buen coadyuvante del tratamiento con tretinoin tópico.

La aplicación tópica de tretinoin tiene una advertencia de teratogenicidad categoría B. Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con dosis tópicas de hasta cincuenta veces la dosis humana (suponiendo que la dosis humana sea de 500 mg de gel /día) no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daños para el feto causados por la absorción del ácido retinoico tópico. Sin embargo, en algunos fetos de ratas y conejos hubo una frecuencia más alta de contornos irregulares u osificación parcial de los huesos del cráneo.

No se han realizado estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas para demostrar la inocuidad del tretinoin tópico en esta población de pacientes. Puesto que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, no se recomienda su uso durante el embarazo.³⁶

EMBRIOTOXICIDAD Y TERATOGENICIDAD **DEL ACIDO RETINOICO TOPICO.**

Los estudios controlados sobre el posible desarrollo de la teratogenicidad del all-trans ácido retinoico tópico en el humano, aún no están disponibles.

Han aparecido reportes aislados en la literatura de teratogenicidad, semejantes a los que ocurren después del uso oral de isotretinoín o aquellos observados en estudios experimentales con la administración oral o parenteral.

La dosis absorbida a partir de la administración diaria cosmética o terapéutica del all-trans ácido retinoico se espera que sea inferior a 0.015 mg/Kg. Que es por lo menos 30 veces menor que la dosis teratógena mínima de isotretinoín en el humano.

La aplicación de all-trans ácido retinoico no modifica apreciablemente los niveles de retinoides en plasma. La influencia de la nutrición, variación diurna y en particular, suplementos orales de vitamina A, son determinantes más importantes de los niveles de ácido retinoico en plasma, que el all-trans ácido retinoico tópico. Estos resultados implican un bajo riesgo de la aplicación tópica cosmética o terapéutica de ácido retinoico tópico. Sin embargo, la alta especificidad de la distribución espacial y temporal de las proteínas de enlace y los receptores nucleares en el embrión, sugiere que aún pequeñas alteraciones en los niveles endógenos de all-trans ácido retinoico en el embrión pueden alterar el proceso crucial del desarrollo como es la morfogénesis.¹⁴³

COMPARACION DE LA ESTABILIDAD DE ISOTRETINOIN TOPICO Y TRETINOIN TOPICO Y SU EFICACIA EN ACNE.

Como he comentado ampliamente el isotretinoin (13-cis ácido retinoico) y el tretinoin, han mostrado ser efectivos en el tratamiento del acné vulgar.

En un estudio realizado por Plewing y cols. aplicaron isotretinoin tópico en cuatro diferentes concentraciones diariamente en el la oreja del hámster. Encontrando que la aplicación tópica del isotretinoin conduce a una disminución del tamaño de las glándulas sebáceas dosis dependiente. En un estudio más reciente, el mismo grupo de investigadores usó isotretinoin en crema al 0.2% dos veces al día por más de 20 semanas en 20 pacientes con dermatitis seborréica y acné. Los niveles de sebo se midieron con un lipometer y las lesiones de la cara fueron contadas en cada visita del paciente.

El isotretinoin, disminuyó significativamente el número de lesiones y los niveles de lípidos en un 30% o más en la superficie cutánea. Sin causar irritación local.¹¹⁸

El tretinoin (all-trans ácido retinoico) un isómero del isotretinoin, se ha usado en forma tópica con un efecto benéfico sobre las lesiones de acné, desde hace varios años.

Los exámenes ultraestructurales de los folículos sebáceos y comedones después del tratamiento con tretinoin tópico; muestra que este no produce disminución en el tamaño de las glándulas sebáceas; su mecanismo de acción parece ser un efecto comedolítico.

Schaefer y Zesch encontraron una penetración rápida en la dermis de tretinoin radiomarcado. Al marcar el tretinoin el folículo piloso mostró ser la ruta de penetración del medicamento. Sin embargo, ellos no fueron capaces de determinar si la cantidad marcada de tretinoin en las capas de la piel corresponden al tretinoin o a un derivado.¹¹⁸

También encontraron evidencia de que la gran cantidad de ácido retinoico aplicado tópicamente fue degradado en la superficie de la piel en 1 a 2 horas.

Es bien conocido que los retinoides tópicos son compuestos inestables. Y es importante valorar su estabilidad cuando se aplican.

Al aplicar preparaciones tópicas sobre la superficie de la piel y exponerlas a varios tipos de iluminación incluyendo luz incandescente, es posible que el ácido retinoico pueda ser degradado por una fotorreacción. El pico del espectro de absorción del ácido retinoico está en la longitud de onda

de luz ultravioleta A (UVA), y se espera que el porcentaje de degradación del ácido retinoico es mayor conforme la proporción de UVA aumenta en la luz incandescente. La luz fluorescente causa una degradación más rápida que la luz incandescente, debido a que la luz fluorescente emite más UVA que la luz incandescente. Sin embargo, se podría esperar algo de degradación con la luz incandescente, porque el 1% de esta emisión de radiación está en la longitud de onda UVA.¹¹⁸

En un estudio comparativo entre isotretinoin y tretinoin los objetivos de esta investigación fueron:

- 1) Prueba de duración del isotretinoin y tretinoin.
- 2) Valorar la estabilidad del tretinoin - isotretinoin cuando son aplicados tópicamente y expuestos a un cuarto de luz incandescente y fluorescente.
- 3) Comparar la eficacia clínica de estas preparaciones en el tratamiento del acné.

Encontrándose los siguientes resultados:

- 1) Después de 4 horas de exposición a la luz incandescente, 80% del isotretinoin tópico al 0.05% y 60% de tretinoin tópico al 0.05% permanecieron en su forma original. En contraste, después de 2 horas de exposición a luz fluorescente solamente el 25% de tretinoin tópico y posiblemente el 60% del isotretinoin tópico permanecieron en su forma original.
- 2) Las largas exposiciones a luz fluorescente no tuvieron como resultado nuevas degradaciones, y el producto final de la degradación a través de la luz en ambas preparaciones (isotretinoin, tretinoin) fueron similares.¹¹⁸
- 3) En este trabajo los autores evaluaron también la eficacia de isotretinoin y tretinoin tópico en un ensayo clínico doble ciego, donde compararon el isotretinoin 0.05% y tretinoin 0.5% aplicado tópicamente a pacientes con acné moderado.

Ambas preparaciones demostraron una significativa reducción en las pápulas y pústulas sin embargo, ningún tratamiento fue significativamente superior al otro en la reducción de las lesiones de acné durante las 12 semanas de tratamiento. Esto puede ser, porque ambas preparaciones son rápidamente degradadas a productos similares cuando son expuestas a luz fluorescente.

En cada grupo de tratamiento hubo una amplia variación de respuesta individual, algunos pacientes tuvieron excelentes resultados (mayor del 75% de reducción de las lesiones), y algunos pacientes tenían una respuesta muy pobre (menor del 25% de reducción de las lesiones).

La pregunta que se origina es si la amplia variación de la respuesta en los grupos es el resultado de la exposición a distintos tipos de luz entre los pacientes, y así causando diferentes

grados de degradación de los retinoides, debido a que los retinoides absorben fuertemente la longitud de onda comprendida en la región UVA del espectro lumínico.¹¹⁸

Si los isómeros del isotretinoin y tretinoin son agentes activos en las preparaciones tópicas, entonces quizás sea necesario agregarles agentes que bloqueen la luz ultravioleta para incrementar su eficacia.

Si efectivamente una reacción fotoquímica tiene lugar como lo sugieren estos datos, entonces se tiene que considerar si los efectos terapéuticos de los retinoides tópicos son el resultado de una reacción fotoquímica o de sus productos.¹¹⁸

Este estudio no señala si se presenta una nueva degradación de naturaleza no fotoquímica por la misma piel. Debido a que la luz UVA penetra la piel, la degradación de ácido retinoico probablemente continúa aún después de su penetración en la piel.

Los bien conocidos efectos colaterales del tratamiento con ácido retinoico como son; descamación, eritema, quemadura y prurito. Son también algunas de las reacciones características de la reacción fototóxica aguda.

Las pruebas han mostrado que el ácido retinoico no es fototóxico o fotoalérgico. Quizás algún otro tipo de fotorreacción tenga lugar entre la luz y el ácido retinoico, causando no solamente los efectos colaterales que observamos, sino también una reacción esencial para su mecanismo de acción en el tratamiento del acné y otras enfermedades de la piel.¹¹⁸

Cuando se comparó el isotretinoin con el tretinoin y sus efectos colaterales, no hubo una evidencia clara con respecto a la presencia de estos y que un tratamiento resultara mejor que otro.¹¹⁸

FARMACOLOGÍA DE UN NUEVO RETINOIDE TÓPICO **COMPARADO CON EL TRETINOIN.**

Uno de los problemas asociados con la aplicación tópica de tretinoin es la irritación local por lo tanto para ser óptimo el tratamiento tópico es importante disminuir o minimizar la irritación local. Las aplicaciones repetidas de BMV-3023 en piel de conejo produjo irritación solamente con dosis diez veces mayores que con el tretinoin.

Además se observó que no produce signos relacionados con hipervitaminosis A, cuando se administran dosis 20 veces mayores de lo normal.¹⁴⁴

Debido a que los retinoides son efectivos moduladores del crecimiento y diferenciación epidérmica, estos compuestos deben ser útiles para el tratamiento de patologías cutáneas que presentan alteración en la diferenciación epidérmica como el acné, Psoriasis, ictiosis y tumores epiteliales.¹⁴⁴

PROTOCOLO DE TESIS

ESTUDIO PILOTO DOBLE CIEGO COMPARATIVO ENTRE ISOTRETINOIN GEL AL 0.05% TOPICO Y TRETINOIN GEL AL 0.05% TOPICO , PARA DETERMINAR SU EFICACIA EN PACIENTES CON ACNE JUVENIL

JUSTIFICACION O PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .

El acné juvenil es una enfermedad común, afecta alrededor del 85% de la población entre los 12 y 25 años de edad. Es una enfermedad autolimitada. Sin embargo, su capacidad para desarrollar lesiones inflamatorias y secuelas requiere la búsqueda de nuevas terapéuticas.

Los retinoides orales y tópicos han mostrado ser eficaces en el tratamiento del acné (ref. 117,118,119).

Este estudio comparará la eficacia de 2 retinoides tópicos el isotretinoin gel al 0.05% y el tretinoin gel al 0.05% en el tratamiento del acné juvenil.

HIPOTESIS:

Ho.- El isotretinoin gel al 0.05% tópico tiene una eficacia y tolerabilidad igual a la del tretinoin gel al 0.05% tópico en el tratamiento del acné juvenil.

H1.- El isotretinoin gel al 0.05% tópico tiene mayor eficacia y tolerabilidad que el tretinoin gel al 0.05% tópico en el tratamiento del acné juvenil.

OBJETIVOS

1.- Comparar la eficacia terapéutica y tolerabilidad del isotretinoin gel al 0.05% tópico y tretinoin gel al 0.05% tópico en pacientes con acné juvenil.

DISEÑO

TIPO DE ESTUDIO :

Piloto, doble ciego, comparativo, longitudinal. prospectivo, experimental.

GRUPO DE ESTUDIO :

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y CRITERIOS DE INCLUSION

Se efectuará un estudio piloto que incluirá 40 pacientes de características homogéneas que acudan por primera vez al "Centro Dermatológico Pascua" y se les realice diagnóstico clínico de acné juvenil, de diferentes grados de severidad, de ambos sexos, de 15 a 25 años, ambulatorios, en el período comprendido de Junio a Octubre de 1993.

CRITERIOS DE EXCLUSION :

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres en periodo de lactancia.
- Pacientes incapaces de seguir instrucciones del protocolo.
- Pacientes con Dermatitis Atópica.
- Pacientes en tratamiento con anovulatorios.
- Pacientes que hayan recibido en los últimos 30 días esteroides tópicos, orales y parenterales.
- Pacientes que hayan recibido en los últimos 30 días vitaminas A o B12 orales o parenterales.
- Pacientes que hayan ingerido medicamentos antifímicos y/o halogenados.
- Patología sistémica grave o significativa.

CRITERIOS DE ELIMINACION :

- Si el paciente presenta dermatitis por contacto.
- Si no hay mejoría en 30 días.
- Si el paciente altera las indicaciones.
- Si el paciente utiliza otra medicación tópica o sistémica.
- Cualquier otra violación del protocolo.

VARIABLES :

- Comedones.
- Abscesos.
- Pápulas.
- Pústulas.
- Quistes.
- Tolerabilidad.
- Isotretinoin.
- Tretinoin.
- Visitas médicas.

DESCRIPCION DE LA INVESTIGACION :

Una vez seleccionados los 40 pacientes, se le explicará a cada paciente que formara parte de un protocolo de investigación, el objetivo del estudio, los beneficios y probables efectos colaterales. Si están de acuerdo se pedirá que firmen la hoja de consentimiento (anexo 1).

Posteriormente se llenara la hoja de recolección de datos (anexo 2).

Los pacientes se dividirán en forma predeterminada en base a un código: medicamento "A" para los pacientes con numeración impar, y "B" para los pacientes con numeración par.

Dándose indicaciones precisas sobre su aplicación:

- Lavado de cara con agua y jabón no medicado dos veces al día.
 - Aplicación del medicamento diariamente por la noche, 15 minutos después de haberse lavado la cara.
 - No aplicar en pliegues nasales, alrededor de la boca y párpados.
 - No uso de cosméticos o de medicamentos tópicos.
 - No uso de medicamentos sistémicos.
-

Se citarán los pacientes cada 2 semanas y se valorará la eficacia del medicamento mediante el conteo de las lesiones, en un área de 4 cm² en el sitio de mayor afección de la cara, pecho y espalda. Determinando esta área con referencias anatómicas, y continuando los controles sobre la misma.

Se valorará la tolerabilidad del medicamento con la siguiente escala: 1) muy buena; 2) buena; 3) moderada; 4) mala (anexo 2).

Se tomará control iconográfico inicial y en cada visita médica (cada 2 semanas).

El seguimiento de los pacientes tendrá una duración de 16 semanas para un total de 8 visitas por cada paciente.

- Se realizarán estudios de laboratorio al inicio y al final del tratamiento:
 - Biometría hemática; con diferencial.
 - Prueba de embarazo; determinación de gonadotropina coriónica humana.
 - Pruebas de funcionamiento hepático; deshidrogenasa láctica, transaminasas glutámico oxalacética (aspartato amino transferasa), transaminasa glutámico pirúvica (alanin aminotransferasa).
 - Perfil de lípidos, triglicéridos, colesterol.

ANALISIS DE DATOS Y METODO MATEMATICO

El procedimiento estadístico utilizado para comparar la eficacia terapéutica de estos retinoides tópicos, es un análisis de varianza de dos factores con repeticiones en un factor, analizando las variables (comedones, abscesos, pápulas, pústulas, quistes y tolerabilidad) sujetas a los dos retinoides en las ocho visitas.

Se utilizara una escala ordinal, la cual es utilizada en los analisis de varianza, siendo esta una escala cuantitativa.

ESTADISTICA

Se utilizó un analisis de varianza de dos factores, con repeticiones en un factor, tomando como nivel de significancia $\alpha = 0.050$.

FINANCIAMIENTO

El tratamiento de los pacientes (isotretinoin gel 0.05% y tretinoin gel 0.05%) será financiado por laboratorios Stiefel.

PROBLEMAS ETICOS

No se administrará ningun medicamento o se someterá al paciente algun prodedimiento que ponga en peligro la vida. Sin embargo, existe la posibilidad que alguna paciente se embarace durante el estudio; y el riesgo remoto de teratogenicidad con la aplicación tópica de retinoides, descrito en la literatura en forma aislada (ref. 144).

CARTA DE CONSENTIMIENTO.

Anexo 1.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES.

Se realizará la captación de pacientes en el periodo comprendido de Junio a Octubre de 1993 y se hara un seguimiento durante dieciseis semanas.

RESULTADOS

- Se estudiaron 40 pacientes con diagnóstico de acné juvenil de diferentes grados de severidad. Se eliminaron dos pacientes, por no asistir en forma regular a las visitas, quedando un total de 38 pacientes; de los cuales 16 fueron femeninos (42%), con un promedio de edad de 22 años; y 22 masculinos (58%); con un promedio de edad de 19 años (gráfica 1).

En el análisis de visita por visita se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor del tretinoin comparado con el isotretinoin en la mejoría de comedones en la 2ª, 7ª y 8ª visita $p < 0,0157$, $p < 0,0536$, $p < 0,0094$ respectivamente (tabla No. 13, gráfica No. 2).

Igualmente se observó en la visita No. 2, diferencias estadísticamente significativas en el análisis de visita por visita a favor del tretinoin comparado con el isotretinoin en la mejoría de pápulas ($p < 0,0294$), y pústulas ($p < 0,0424$) (tabla No. 13, gráfica No. 3 y 4).

En el análisis global de visitas de cada uno de los medicamentos se encontraron diferencias estadísticamente significantes respecto a la mejoría de comedones $p < 0,035$ y pústulas $p < 0,05$ a favor del tretinoin (tabla No 14, gráfica No. 2 y 4).

No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la mejoría en pápulas $p > 0,1481$, quistes $p > 0,7790$, y abscesos $p > 0,6872$, en el análisis global de las 8 visitas entre tretinoin e isotretinoin (tabla No 14, gráfica No. 3, 5, y 6).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la tolerabilidad de los dos medicamentos ($p > 0,2818$) en el análisis global de las ocho visitas (tabla No. 14, gráfica No. 7).

DISCUSION

En el análisis de las gráficas (No; 2, 3, 4, 5, 6) de cada medicamento podemos observar que en todas las visitas hay mejoría clínica con respecto a la visita anterior; excepto en el isotretinoin, el cual mostró exacerbación de las pústulas en la octava semana de tratamiento sin rebasar los niveles basales. Posteriormente hubo disminución de las lesiones.

Se realizaron las gráficas No; 2,3,4, 5 y 6 en porcentajes, tomando como basal la visita No.1, es por eso que todas inician en 100%.

Los resultados obtenidos en este estudio en cuanto a la eficacia terapéutica del tretinoin e isotretinoin, en pacientes con acné juvenil, son comparables a lo reportado en la literatura (ref. 118,119). Sin embargo, vale la pena destacar que en nuestro caso se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa respecto a la mejoría con el tretinoin en los comedones y pústulas; en el análisis global que no se ha descrito previamente.

Respecto a la tolerabilidad, los resultados de este estudio coinciden con los reportes previos (ref. 117, 118, 119, 120); aunque algunos autores han sugerido que el isotretinoin es mejor tolerado que el tretinoin (ref. 104).

Es importante recalcar que con ninguno de los dos retinoides se presentó alteración en los parámetros de laboratorio usuales: biometría hemática, pruebas de función hepática, y perfil de lípidos.

En resumen, podemos decir que el tretinoin e isotretinoin son eficaces en el tratamiento del acné juvenil de diferentes grados de severidad, mostrando mejoría de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias durante el seguimiento por dieciséis semanas de tratamiento.

El isotretinoin puede ser una alternativa terapéutica en el tratamiento del acné juvenil con una eficacia y tolerabilidad semejante al tretinoin.

CONCLUSIONES

- 1.- El tretinoin mostró ser estadísticamente más efectivo que el isotretinoin en relación a la mejoría de comedones y pústulas al final de un esquema de tratamiento de dieciséis semanas.
- 2.- No hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la mejoría en abscesos, pápulas, y quistes entre el tretinoin y el isotretinoin al final de un esquema de tratamiento de dieciséis semanas.
- 3.- Durante ciertas fases de este esquema de tratamiento el tretinoin mostró ser más efectivo estadísticamente en la mejoría de comedones (visita 2, 7, 8), pápulas y pústulas (visita 2).
- 4.- Ambos medicamentos mostraron buena tolerabilidad desde el punto de vista clínico.
- 5.- Por ser un estudio piloto, se requieren otros estudios de mayor escala para poder confirmar o descartar los resultados obtenidos.

(ANEXO 1)
CARTA DE CONSENTIMIENTO

MEXICO, D.F. a _____ de _____ de 1993.

ESTUDIO DOBLE CIEGO EN ACNE

A QUIEN CORRESPONDA :

El suscrito _____ hace constar que el DR. MANUEL MALACARA DE LA GARZA, me ha explicado que formaré, parte de un protocolo de investigación, el objetivo del estudio, los beneficios y los probables efectos colaterales: dermatitis de contacto, eritema, descamación, fotosensibilidad, y reportes aislados de teratogenicidad (malformaciones en el bebe) con el uso de retinoides tópicos.

Mencionó claramente que puedo abandonar en cualquier momento el estudio sin menoscabo de la calidad de atención médica que deber proporcionarseme.

Por otra parte, también se me informó en que se me practicarán estudios de laboratorio: determinación de gonadotropina coriónica humana, biometría hemática, perfil de lípidos, aspartato amino transferasa (TGO), alanin aminotransferasa (TGP).

FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE: _____

DOMICILIO: _____

TESTIGO

TESTIGO

NOMBRE: _____ NOMBRE: _____

DOMICILIO: _____ DOMICILIO: _____

(ANEXO 2)
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

REGISTRONo. _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

NUMERO DE VISITA: _____

FECHA: _____

() TOLERABILIDAD:

1. MUY BUENA
2. BUENA
3. MODERADA
4. MALA

CUANTIFICACION DE LAS LESIONES

COMEDONES: _____

PAPULAS: _____

PUSTULAS: _____

ABSCESOS: _____

QUISTES: _____

FOTOGRAFIA CLINICA: _____

EXAMENES DE LABORATORIO:

BIOMETRIA HEMATICA: _____

PERFIL DE LIPIDOS: _____

ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (TGO): _____

ALANIN AMINO TRANSFERASA (TGP): _____

Evolución de comedones en pacientes con acné juvenil al aplicar el medicamento "A" (Isotretinoin) durante 8 visitas en 16 semanas de tratamiento

Tabla No. 1

No	SEXO	EDAD	EVOLUCION DE COMEDONES							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1	M	21	0	0	0	0	0	0	0	0
3	F	23	50	50	50	50	30	30	30	20
5	F	23	60	60	50	30	20	20	10	5
7	F	25	40	40	40	0	30	20	10	10
9	F	23	50	50	40	20	10	10	5	5
11	M	19	50	40	40	30	0	10	10	5
13	F	22	30	30	20	0	10	10	5	5
15	M	24	50	50	0	0	0	0	0	0
17	M	23	50	30	30	30	15	15	10	10
19	M	18	150	150	150	150	0	0	0	0
21	M	23	30	30	20	20	0	0	10	10
23	F	17	30	20	20	10	10	5	5	5
25	F	19	60	60	0	0	0	0	0	0
27	M	23	10	10	10	10	0	0	10	10
29	F	22	0	0	0	0	0	0	0	0
31	F	25	0	0	0	0	0	0	0	0
33	M	21	70	70	15	0	15	0	15	0
35	F	25	50	30	30	30	20	15	0	10
37	F	21	50	50	50	0	50	50	50	0

Evolución de comedones en pacientes con acné juvenil al aplicar el medicamento "B" (Tretinoin) durante 8 visitas en 16 semanas de tratamiento

Tabla No. 2

No	SEXO	EDAD	EVOLUCION DE COMEDONES							
			1	2	3	4	5	6	7	8
2	F	24	40	30	20	20	10	5	5	0
4	M	20	30	20	20	15	15	10	0	0
6	M	18	50	50	0	0	0	0	0	0
8	M	19	0	0	0	0	0	0	0	0
10	F	26	15	6	0	0	0	0	0	0
12	M	19	40	20	15	0	30	20	0	0
14	M	18	40	30	30	20	20	0	15	0
16	M	20	40	30	30	30	20	10	10	5
18	M	16	25	0	0	0	0	0	0	0
20	M	21	50	40	40	30	20	15	15	10
22	F	19	40	30	20	20	15	15	5	5
24	M	19	50	50	30	20	20	10	0	0
26	M	17	80	0	50	30	15	10	5	5
28	M	18	50	25	10	5	0	0	0	0
30	M	18	40	20	10	10	10	10	5	0
32	F	19	0	0	0	0	0	0	0	0
34	M	17	40	40	20	20	15	0	5	5
36	M	20	40	0	20	20	20	10	0	0
38	F	19	0	30	30	30	20	10	5	10

Evolución de papulas en pacientes con acné juvenil al aplicar el medicamento "A"
(Isotretinoin) durante 8 visitas en 16 semanas de tratamiento

Tabla No. 3

No	SEXO	EDAD	EVOLUCION DE PAPULAS							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1	M	21	0	0	0	0	0	0	0	0
3	F	23	6	0	0	6	0	0	0	0
5	F	23	15	10	5	0	0	6	0	0
7	F	25	10	8	3	0	5	8	0	7
9	F	25	3	5	4	0	0	0	0	0
11	M	19	0	0	0	2	0	0	5	4
13	F	22	20	10	10	0	5	5	2	5
15	M	24	15	10	0	0	0	0	0	0
17	M	23	6	0	0	2	2	3	0	0
19	M	18	0	0	0	0	0	0	0	0
21	M	23	0	0	0	0	0	0	0	0
23	F	17	0	0	2	2	0	0	0	0
25	F	19	12	10	0	0	0	0	0	0
27	M	23	10	0	0	0	0	0	0	0
29	F	22	0	0	0	0	0	0	0	0
31	F	25	0	0	0	0	0	0	0	0
33	M	21	0	0	0	0	10	0	0	0
35	F	25	10	2	2	4	5	0	0	0
37	F	21	0	0	0	0	0	0	0	0

Evolución de papulas en pacientes con acné juvenil al aplicar el medicamento "B"
(Tretinoin) durante 8 visitas en 16 semanas de tratamiento

Tabla No 4

No	SEXO	EDAD	EVOLUCION DE PAPULAS							
			1	2	3	4	5	6	7	8
2	F	24	8	0	0	0	0	0	0	0
4	M	20	2	2	2	2	2	0	0	0
6	M	18	6	0	0	0	0	0	0	0
8	M	19	0	0	0	0	0	0	0	0
10	F	25	0	0	0	0	0	0	0	0
12	M	19	10	0	0	0	0	0	10	4
14	M	18	15	0	0	0	0	0	0	0
16	M	20	10	0	3	3	4	4	5	0
18	M	16	0	0	0	0	0	0	0	0
20	M	21	7	0	0	2	0	0	0	0
22	F	19	0	0	0	0	0	0	2	0
24	M	19	10	0	0	0	2	5	0	0
26	M	17	5	0	5	4	4	0	0	0
28	M	18	0	0	0	0	0	0	4	0
30	M	18	10	0	0	0	2	0	0	0
32	F	19	0	0	0	0	0	0	0	0
34	M	17	10	0	0	0	0	0	0	2
36	M	20	5	0	5	4	0	0	0	0
38	F	19	0	0	0	0	2	2	0	0

Evolución de pustulas en pacientes con acné juvenil al aplicar el medicamento "A" (Isotretinoín) durante 8 visitas en 16 semanas de tratamiento

Tabla No. 5

No	SEXO	EDAD	EVOLUCION DE PUSTULAS							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1	M	21	0	0	0	0	0	0	0	0
3	F	23	5	0	0	3	15	5	2	2
5	F	23	40	30	20	10	5	7	0	0
7	F	25	2	7	3	0	8	4	0	8
9	F	25	10	10	5	4	0	0	0	0
11	M	19	10	9	10	2	0	2	5	2
13	F	22	20	10	9	0	4	8	2	2
15	M	24	10	10	0	0	0	0	0	0
17	M	23	2	0	4	4	5	3	15	0
19	M	18	7	0	0	10	0	0	0	0
21	M	23	0	0	3	0	0	0	0	0
23	F	17	5	1	2	3	0	0	0	0
25	F	19	15	20	0	0	0	0	0	0
27	M	23	0	0	0	0	0	0	5	0
29	F	22	0	0	0	0	0	0	0	0
31	F	25	0	0	0	0	0	0	0	0
33	M	21	10	3	0	0	6	0	0	0
35	F	25	20	5	5	2	8	5	0	7
37	F	21	0	0	0	0	0	0	0	0

Evolución de pustulas en pacientes con acné juvenil al aplicar el medicamento "B" (Tretinoín) durante 8 visitas en 16 semanas de tratamiento

Tabla No. 6

No	SEXO	EDAD	EVOLUCION DE PUSTULAS							
			1	2	3	4	5	6	7	8
2	F	24	5	0	0	0	0	3	0	0
4	M	20	4	0	3	2	0	0	0	0
6	M	18	6	0	0	0	0	0	0	0
8	M	19	0	0	0	0	0	0	0	0
10	F	25	0	0	0	0	0	0	0	0
12	M	19	100	0	0	0	0	5	8	0
14	M	18	10	2	0	0	2	0	3	0
16	M	20	0	8	1	3	2	2	4	0
18	M	16	0	0	0	0	0	0	0	0
20	M	21	10	6	3	0	2	0	0	0
22	F	19	0	0	0	0	0	0	4	0
24	M	19	7	0	0	0	2	5	0	0
26	M	17	5	0	2	1	2	0	0	0
28	M	18	0	3	0	0	0	0	0	0
30	M	18	6	0	3	2	1	5	0	0
32	F	19	0	0	0	0	0	0	0	0
34	M	17	8	6	0	0	0	0	3	0
36	M	20	10	0	0	5	0	0	0	0
38	F	19	0	0	0	0	0	5	0	0

Evolución de quistes en pacientes con acné juvenil al aplicar el medicamento "A" (Isotretinoín) durante 8 visitas en 16 semanas de tratamiento.

Tabla No. 7

No	SEXO	EDAD	EVOLUCION DE QUISTES							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1	M	21	0	0	0	0	0	0	0	0
3	F	23	5	0	0	1	3	0	0	0
5	F	23	3	6	6	2	1	0	0	0
7	F	25	0	0	0	0	0	0	0	0
9	F	25	2	0	0	0	0	0	0	0
11	M	19	0	0	0	0	0	0	0	0
13	F	22	0	0	0	0	0	0	0	0
15	M	24	2	1	0	0	0	0	0	0
17	M	23	4	1	1	0	5	0	5	5
19	M	18	1	0	0	2	0	0	0	0
21	M	23	0	0	0	0	0	0	0	0
23	F	17	0	0	0	0	0	0	0	0
25	F	19	3	2	0	0	0	0	0	0
27	M	23	2	0	0	0	0	0	0	0
29	F	22	0	0	0	0	0	0	0	0
31	F	25	0	0	0	0	0	0	0	0
33	M	21	3	0	0	0	0	0	0	0
35	F	25	0	0	0	0	0	0	0	0
37	F	21	0	0	0	0	0	0	0	0

Evolución de quistes en pacientes con acné juvenil al aplicar el medicamento "B" (Tretinoín) durante 8 visitas en 16 semanas de tratamiento.

Tabla No. 8

No	SEXO	EDAD	EVOLUCION DE QUISTES							
			1	2	3	4	5	6	7	8
2	F	24	0	0	0	0	0	0	0	0
4	M	20	5	3	2	1	0	0	0	0
6	M	18	0	0	0	0	0	0	0	0
8	M	19	0	0	0	0	0	0	0	0
10	F	25	0	0	0	0	0	0	0	0
12	M	19	6	0	0	0	0	0	0	0
14	M	18	2	1	0	1	0	0	0	0
16	M	20	20	10	5	5	0	0	0	0
18	M	16	0	0	0	0	0	0	0	0
20	M	21	10	6	2	1	1	0	0	0
22	F	19	0	0	0	0	0	0	0	0
24	M	19	3	0	0	0	0	0	0	0
26	M	17	0	0	0	0	0	0	0	0
28	M	18	0	0	0	0	0	0	0	0
30	M	18	0	0	1	1	0	2	0	0
32	F	19	0	0	0	0	0	0	0	0
34	M	17	15	7	2	2	0	0	0	0
36	M	20	7	0	5	2	1	0	0	0
38	F	19	12	6	3	3	0	3	0	0

Evolución de la tolerabilidad en pacientes con acné juvenil al aplicar el medicamento "A" (Isotretinoín) durante 8 visitas en 16 semanas de tratamiento

Tabla No. 11

No	SEXO	EDAD	EVOLUCION DE LA TOLERABILIDAD							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1	M	21	0	0	0	0	0	0	0	0
3	F	23	2	2	2	2	2	2	2	2
5	F	23	2	3	2	2	2	2	2	2
7	F	25	3	3	2	0	2	2	2	2
9	F	25	2	2	2	2	2	2	2	2
11	M	19	2	3	3	2	0	2	2	2
13	F	22	2	2	2	0	2	2	2	2
15	M	24	4	4	0	0	0	0	0	0
17	M	23	2	2	2	2	2	2	2	2
19	M	18	2	2	2	2	0	0	0	0
21	M	23	0	2	2	2	0	0	2	2
23	F	17	2	2	2	2	2	2	2	2
25	F	19	4	4	0	0	0	0	0	0
27	M	23	2	0	0	2	2	2	2	2
29	F	22	0	0	0	0	0	0	0	0
31	F	25	0	0	0	0	0	0	0	0
33	M	21	2	2	3	2	2	0	2	2
35	F	25	2	2	3	3	2	2	0	2
37	F	21	3	3	3	0	0	0	0	0

Evolución de la tolerabilidad en pacientes con acné juvenil al aplicar el medicamento "B" (Tretinoín) durante 8 visitas en 16 semanas de tratamiento.

Tabla No. 12

No	SEXO	EDAD	EVOLUCION DE LA TOLERABILIDAD							
			1	2	3	4	5	6	7	8
2	F	24	3	3	3	2	4	2	2	1
4	M	20	3	3	3	3	2	2	2	2
6	M	18	2	2	0	0	0	0	0	0
8	M	19	0	0	0	0	0	0	0	0
10	F	25	3	2	2	1	1	1	2	0
12	M	19	3	2	2	3	2	2	2	2
14	M	18	3	2	2	2	2	2	2	2
16	M	20	3	2	2	2	2	2	2	2
18	M	16	2	0	0	0	0	0	0	0
20	M	21	2	2	2	3	2	2	2	2
22	F	19	3	3	3	2	3	2	2	2
24	M	19	3	3	3	2	2	2	2	3
26	M	17	3	0	3	2	2	2	2	2
28	M	18	3	3	2	2	2	2	2	2
30	M	18	2	2	3	2	3	1	1	1
32	F	19	0	0	0	0	0	0	0	0
34	M	17	3	3	2	3	2	0	2	3
36	M	20	2	0	2	2	2	2	2	2
38	F	19	3	2	2	2	2	2	2	2

(Tabla.13)

RESULTADOS ESTADISTICOS EN EL ANALISIS DE VISITA POR VISITA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE LESIONES Y DE TOLERABILIDAD.

VISITA	COMEDONES	ABSCESOS	PAPULAS	PUSTULAS	QUISTES	TOLERABILIDAD
1	-	-	-	-	-	-0.3393
2	*0.0157	0.9225	*0.0294	*0.0424	0.9088	0.2704
3	0.1179	0.7247	0.9645	0.1062	0.8885	0.6177
4	0.7490	0.5962	0.5555	0.1353	0.5910	0.1091
5	0.7726	-	0.6491	0.0858	0.1761	*0.0394
6	0.3494	-	0.2408	0.2945	0.3466	0.4880
7	*0.0536	-	0.2284	0.3278	0.3466	0.2578
8	*0.0094	-	0.5838	0.2248	0.3466	0.5488

* P estadísticamente significativa.

(Tabla.14)

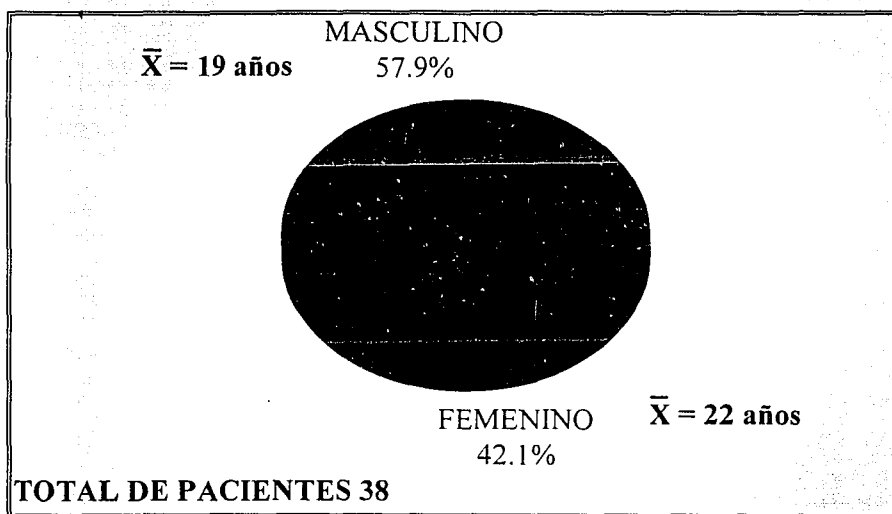
RESULTADOS ESTADISTICOS EN EL ANALISIS GLOBAL DE VISITAS DE LAS DIFERENTES LESIONES Y DE TOLERABILIDAD.

TIPO DE LESION	P
COMEDONES	* 0.0035
ABSCESOS	0.6872
PAPULAS	0.1481
PUSTULAS	* 0.0506
QUISTES	0.7790
TOLERABILIDAD	0.2818

*P. estadísticamente significativa

GRAFICA No. 1

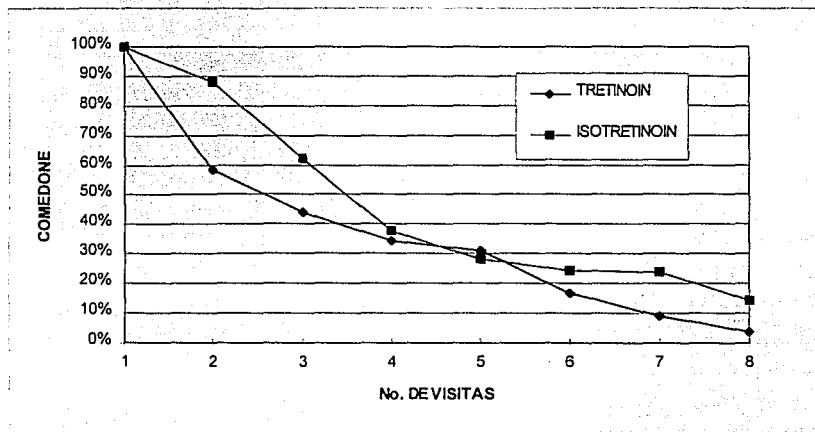
DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO



ESTUDIO PILOTO DOBLE CIEGO COMPARATIVO ENTRE TRETINOIN GEL AL 0.05%
 TOPICO E ISOTRETINOIN GEL AL 0.05% EN PACIENTES CON ACNE JUVENIL

COMEDONES

(GRAFICA 2)



La gráfica No. 2 muestra la evolución de comedones durante las 8 visitas (16 semanas de tratamiento). Observándose una notoria mejoría a favor del tretinoin en la segunda, séptima y octava visita $p < 0.0157$, $p < 0.536$, $p < 0.0094$, en el análisis de visita por visita.

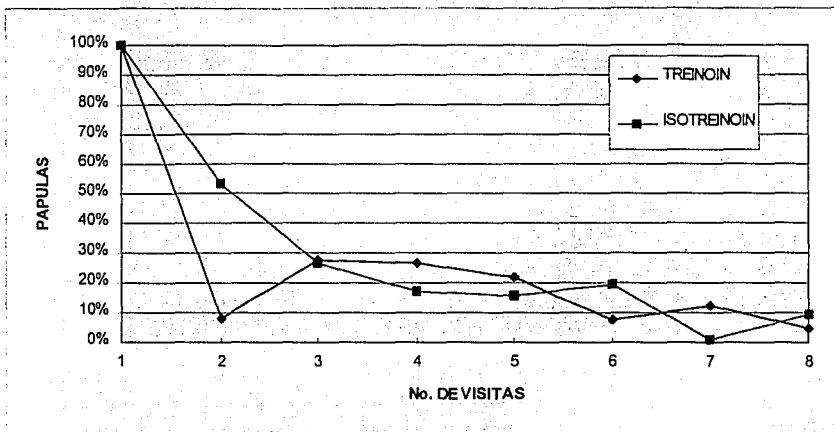
En el análisis global de visitas se observó una mejoría en comedones a favor del tretinoin con $p < 0.035$. Sin embargo, los dos medicamentos en forma independiente siempre muestran mejoría con respecto a la visita anterior.

VISITAS	TRETINOIN	TRETINOIN
1	100	100
2	58.54167	87.91667
3	43.85417	62.08333
4	34.21875	37.70833
5	31.17188	28.4375
6	16.92708	24.58333
7	9.296875	23.85417
8	3.984375	14.58333

ESTUDIO PILOTO DOBLE CIEGO COMPARATIVO ENTRE TRETINOIN GEL AL 0.05%
 TOPICO E ISOTRETINOIN GEL AL 0.05% EN PACIENTES CON ACNE JUVENIL

PAPULAS

(GRAFICA 3)



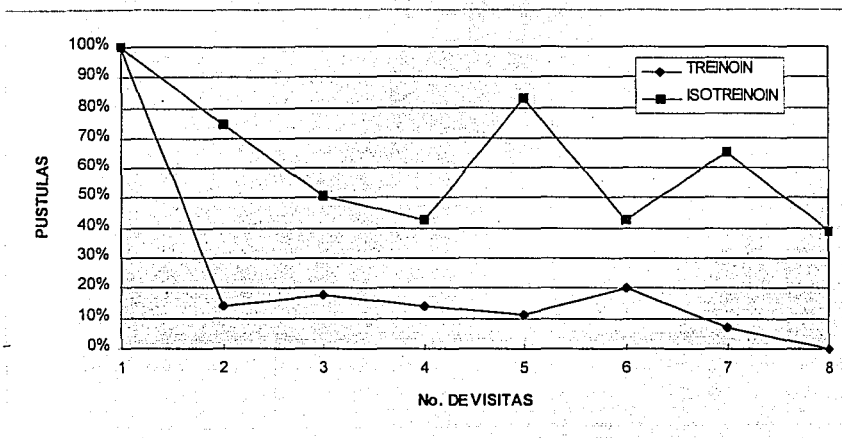
La gráfica No. 3 muestra la evolución de las pápulas durante las 8 visitas (dieciséis semanas de tratamiento) observándose mejoría importante a favor del tretinoin en la visita No. 2 $p < 0.0294$. En el análisis global de visitas no hubo diferencia estadísticamente significativa $p > 0.1481$.

VISITAS	TRETINOIN	TRETINOIN
1	100	100
2	8.333333	53.33333
3	27.5	26.66667
4	26.54762	17.33333
5	21.66667	15.83333
6	7.5	19.5
7	12.5	1
8	5	9.5

ESTUDIO PILOTO DOBLE CIEGO COMPARATIVO ENTRE TRETINOIN GEL AL 0.05%
 TOPICO E ISOTRETINOIN GEL AL 0.05% EN PACIENTES CON ACNE JUVENIL

PUSTULAS

(GRAFICA 4)



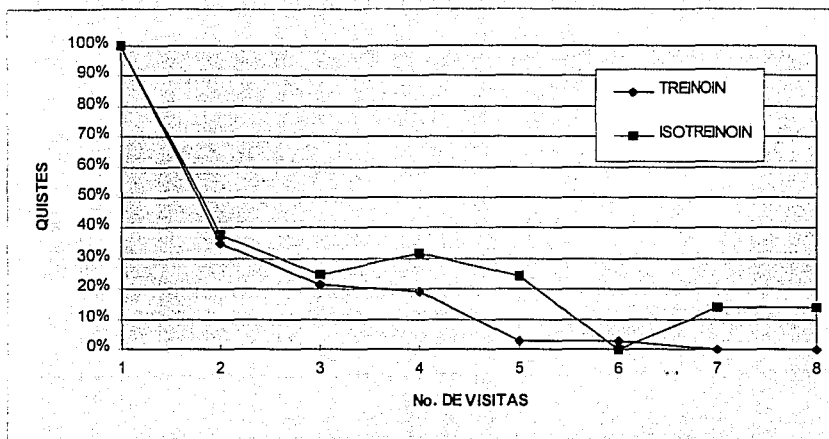
La gráfica No. 4 muestra una mejoría estadísticamente significativa de las pústulas a favor del tretinoin en la visita No.2 en el análisis de visita por visita $p < 0.0294$, y en el análisis global $p < 0.05$. El isotretinoin mostró exacerbación de las lesiones en la visita No. 5.; posteriormente se observó evolución hacia la mejoría.

VISITAS	TREINOIN	ISOTREINOIN
1	100	100
2	14.09091	74.87179
3	17.72727	50.76923
4	13.93939	42.91209
5	11.38528	83.26923
6	19.97836	42.5
7	6.863636	65.38462
8	0	38.84615

ESTUDIO PILOTO DOBLE CIEGO COMPARATIVO ENTRE TRETINOIN GEL AL 0.05%
TOPICO E ISOTRETINOIN GEL AL 0.05% EN PACIENTES CON ACNE JUVENIL

QUISTES

(GRAFICA 5)



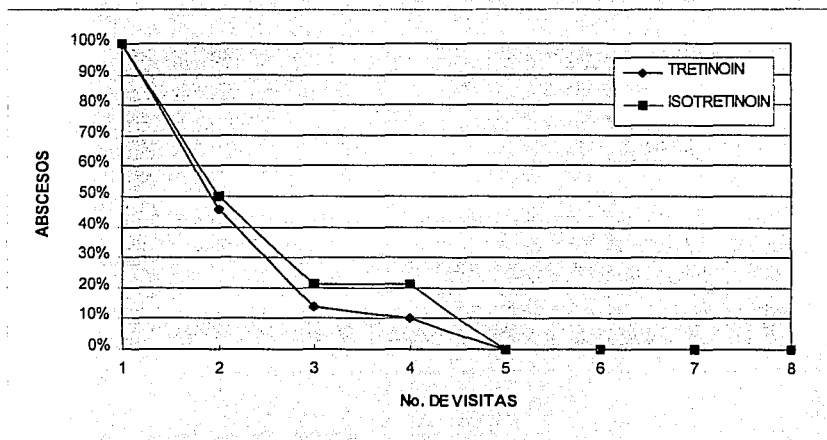
En la gráfica No. 5 no se observa diferencia estadísticamente significativa, respecto a la mejoría de los quistes entre los medicamentos en el análisis de visita por visita y en el análisis global con $p > 0.7790$.

VISITAS	TREINOIN	ISOTREINOIN
1	100	100
2	35.18519	37.96296
3	21.64021	25
4	19.10053	31.85185
5	2.698413	24.25926
6	2.77778	0
7	0	13.88889
8	0	13.88889

ESTUDIO PILOTO DOBLE CIEGO COMPARATIVO ENTRE TRETINOIN GEL AL 0.05%
 TOPICO E ISOTRETINOIN GEL AL 0.05% EN PACIENTES CON ACNE JUVENIL

ABSCESOS

(GRAFICA 6)



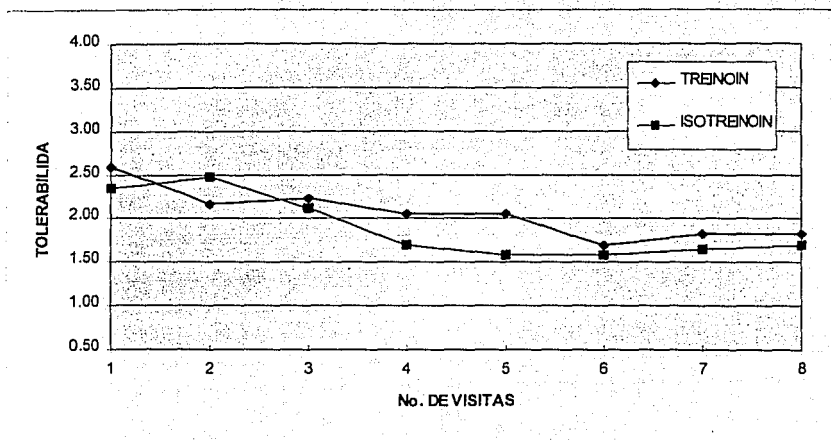
La gráfica No. 6 no muestra diferencia estadísticamente significativa respecto a la mejoría de los abscesos en el análisis de visita por visita y en el análisis global con $p > 0.6872$.

VISITAS	TREINOIN	ISOTREINOIN
1	100	100
2	46	50
3	14	21.428571
4	10	21.428571
5	0	0
6	0	0
7	0	0
8	0	0

ESTUDIO PILOTO DOBLE CIEGO COMPARATIVO ENTRE TRETINOIN GEL AL 0.05%
TOPICO E ISOTRETINOIN GEL AL 0.05% EN PACIENTES CON ACNE JUVENIL

TOLERABILIDAD

(GRAFICA 7)



La gráfica No.7 muestra que la tolerabilidad en ambos medicamentos es moderada inicialmente (seis primeras semanas de tratamiento), posteriormente se observa una buena tolerabilidad en las visitas subsecuentes. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la tolerabilidad entre ambos medicamentos $p > 0.2818$.

VISITAS	TREINOIN	ISOTREINOIN
1	2.588235	2.352941
2	2.176471	2.470588
3	2.235294	2.117647
4	2.058824	1.705882
5	2.058824	1.588235
6	1.705882	1.588235
7	1.823529	1.647059
8	1.823529	1.705882



DESPUES

FALLA DE ORIGEN



ANTES

CASO No. 1
TRETINOIN



DESPUES

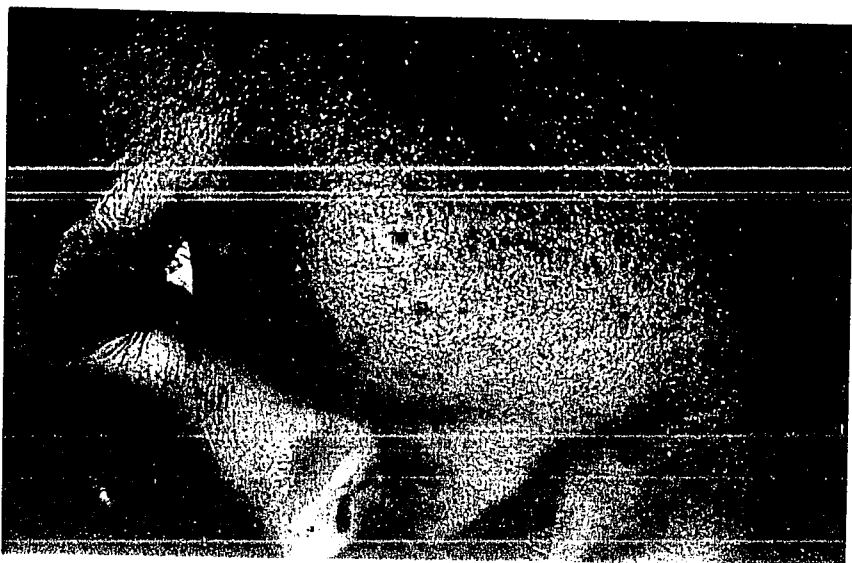


ANTES

CASO No. 2
TRETINOIN

FALLA DE ORIGEN

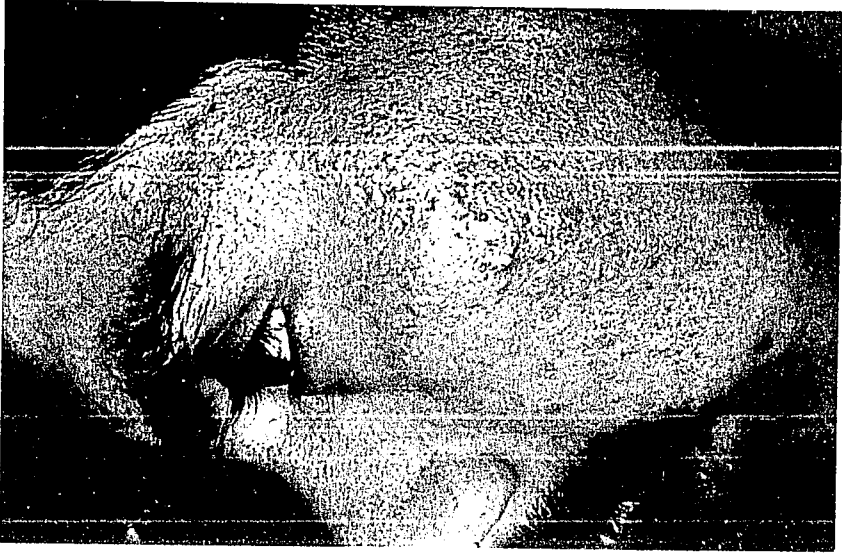
DESPUES



ANTES



CASO No. 1
ISOTRETINOIN



DESPUES



ANTES

CASO No. 3
ISOTRETINOIN

BIBLIOGRAFIA

- 1- Diccionario terminológico de ciencias médicas. Salvat editores: México 1981;10.
 - 2- Rook A Wilkinson. Text book of dermatology. 3a de. España. Doyma editores 1991.
 - 3- Saul A. Lecciones de dermatología. 3a ed. México: Mendez editores. 1993:371-85.
 - 4- Almagro Sánchez M. Acné. Piel 1987;2:85-92.
 - 5- Winston MH, Shalita AR. Clin North. México. Prensa técnica 1992:919-34.
 - 6- Fitz Patrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Fredberg IN, Austen KF. Dermatología en medicina general. 3a ed. México, Interamericana. MacGraw-Hill 1988:797-816.
 - 7- Ruiz Maldonado R. Parish L Ch, Beare JM. Tratado de dermatología pediátrica. a ed. México, Interamericana. MacGraw-Hill 1992:161-72.
 - 8- Campo MH. Acné revisión y actualización. Rev Soc Colombiana dermatol 1991;2 (1): 71-7.
 - 9- Cunliff WJ. Acné. Year book. Medical publishers 1989.
 - 10- Blair C, Lewis CA. The pigment of comedones. Br J Dermatol 1970;82:572.
 - 11- Kaidbey KH, Kligman AM. Pigmentation in comedones. Arch Dermatol 1974;109:60.
 - 12- Arenas R. Dermatología. Atlas diagnóstico y tratamiento. México. McGraw-Hill. 1990:27-9.
 - 13- Rook A, Wilkinson. Text book of dermatology. 5a ed. Oxford: Blackwell scientific. 1994:699-733.
 - 14- Holmes RL, Williams M, Cunliffe WJ. Pilo-sebaceous duct obstruction and acne. Br J Dermatol 1972;87:327-32.
 - 15- Frank SB. Is the rabbit ear test in its present state, prophetic of acnegenicity. J Am Acad Dermatol 1982;6:373-7.
 - 16- Reingold SB, Rosenfield RL. The relation ship of mild hirsutism on acne in women to androgens. Arch Dermatol 1987;123:209-12.
 - 17- Strauss JS, Pochi PE. Intracutaneous injection of sebum and comedones. Arch Dermatol 1965;92:443.
 - 18- Pochi PE. Acne vulgaris. Demis DJ, Dobson RL, Mc Guire JL. Dermatology. Philadelphia: harper and Row 1990; vol 2, Unit 10-2:1-25.
-

-
- 19- Shalita A. Symposium on acne. *Dermatologic clinics* 1983;1(3).
 - 20- Saint-Leger D, Banque A, Lefebure E. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. In vivo study of squalene oxides in skin surface and intracomedonal lipids of acne patients. *Br J Dermatol* 1986;114:543-52.
 - 21- Burkhart CG, Lehman PF. Absence of circulating immune complexes in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982;106:20-2.
 - 22- Kersey P, Sussman M, Dahl M. Delayed skin test reactivity to propionibacterium acnes correlates with severity of inflammation in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1980;103:651-5.
 - 23- Badawy EA, Meunier L, Alirezai M, Meynadier J. Role of propionibacterium acnes in inflammatory acne. *Euro J Dermatol* 1992;2:8-11.
 - 24- Moreno Collado CA. Actualidades terapéuticas en acné. *Dermatol Rev Mex* 1992;36(3):177-85.
 - 25- Moreno Romero S. Tratamiento del acné vulgar con ácido láctico [tesis de posgrado]. México, Centro Dermatológico Pascua. UNAM. 1991.
 - 26- Kurokawa I, Akamatsu H, Nishijima S, Asada Y, Kawabata S. Clinical and bacteriologic evaluation of OPC-7251 in patients with acne: A double-blind grup comparison study versus cream base. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:674-81.
 - 27- Rothman KF, Pochi PE. Use of oral and topical and topical agents for acne in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:431-42.
 - 28- redmon GP, Bergeld WF. Treatment of androgenic disorders in women: acne, hirsutism, and alopecia. *Cleve Clin J Med* 1990;57:428-32.
 - 29- Shalita AR. Introduction-retinoids: present and future. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(6 part 2):1.
 - 30- Fernandez Vozmediano JM, Galiana Martinez J, Casas Gomez VE. Retinoids. Switzerland: ed Roche, 1990:1-118.
 - 31- Bollag W. New retinoids with potential use in humans; in: Retinoids: new trends in research and therapy. ed J.H. Saurat. Basel: Karger 1985:274-88.
 - 32- Bollag W, Geiger JM. The development of retinoids in dermatology; in: Retinoid therapy. Cunliffe WJ, Miller AJ. Lancaster: MTP Press, 1984:1-7.
-

-
- 33- Camenzind M, Geiger JM, Saurat JH. Clinical efficacy of Ro 10-1670, the main metabolite of Tigason. A pilot study in psoriasis. *Dermatologica* 1984;169:241.
 - 34- Digiovanna JJ, Fletcher RT, Chader GJ. Qualitative and quantitative analysis of cytosol retinoid binding proteins in human skin. *J Invest Dermatol* 1985;85:460-4.
 - 35- Geiger JM, Czarnitzka BM. Acitretin (Ro 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica* 1988;76:182-90.
 - 36- Paravicini U, Busslinger A. Etretinato and isotretinoin, two retinoids with different pharmacokinetic profiles; in: Cunliffe WJ, Miller AJ. Lancaster: Retinoid therapy. MTP press 1984:11-23.
 - 37- Geiger JM, Ott F, Bollag W. Clinical evaluation of an aromatic retinoid, Ro 10-1670, in severe psoriasis. *Curr Ther Res* 1984;35:735-40.
 - 38- Vahlquist C, Lithell H, Michaelsson G, Vahlquist A, Vessby B. Lipoprotein metabolism during sequential treatment with etretinate and isotretinoin in man; in: Retinoids: Saurat JH, Basel. New trends in research and therapy. Karger ed. 1985.
 - 39- Paravicini U, Busslinger A. Etretinato and isotretinoin, two retinoids with different pharmacokinetic profiles; in: Cunliffe WJ, Miller AJ. Lancaster: Retinoid therapy. MTP press 1984:11-23.
 - 40- Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. *Drugs* 1984;28:6-37.
 - 41- Rollman O, Vahlquist A. Retinoid concentrations in skin, serum and adipose tissue of patients treated with etretinate. *Br J Dermatol* 1983;109:439-47.
 - 42- Vahlquist A, Michaelsson G, Kober A, Sjöholm I, Palmkog G, Pettersson U. Retinoid-binding proteins and the plasma transport of etretinate in man; in: Orfanos et al. Retinoids. advances in basic research and therapy. Berlin. Springer 1981:109-16.
 - 43- Lehman PA, Slattery JT, Franz TJ. Percutaneous absorption of retinoids: influence of vehicle, light exposure and dose. *J Invest Dermatol* 1988;91:56-61.
 - 44- Vahlquist C, Michaelsson G, Vahlquist A, Vessby B. A sequential comparison of etretinate (Tigason) and isotretinoin (Roaccutane) with special regard to their effects on serum lipoproteins. *Br J Dermatol* 1985;112:69-76.
-

-
-
- 45- Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Etretinate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in psoriasis and other skin disorders. *Drugs* 1983;26:9-43.
 - 46- Hashimoto T, Dykes PJ, Marks R. Retinoid-induced inhibition of growth and reduction of spreading of human epidermal cells in culture. *Br J Dermatol* 1985;112:637-46.
 - 47- Birkin JA, Newson TP, Terras RS, Fry JR, Millard L-G, Turner RD. The effect of etretinate on glycoprotein biosynthesis and cell ultrastructure in the uninvolved epidermis of abnormal keratinizing skin during the initial 7-9 weeks of treatment; in: Saurat JH, Basel. *Retinoids: New trends in research and therapy*. Karger ed. 1985:183-8.
 - 48- Digiovanna JJ, Gross EG, McClean SW, Ruddel ME, Gantt G, Peck GL. Etretinate: Effect of milk intake on absorption. *J Invest Dermatol* 1984;82:636-40.
 - 49- Yuspa SH, Lichti U. retinoids and skin carcinogenesis. A mechanism of anticarcinogenesis by the modulation of epidermal differentiation; in: Saurat JH, Basel. *Retinoids: New trends in research and therapy*. Karger ed. 1985:56-65.
 - 50- Boutwell RK, Verma AK, Takigawa M, Loprinzi Cl, Carbone PP. retinoids as inhibitors of tumor promotion; in: Saurat JH, Basel. *Retinoids: New trends in research and therapy*. Karger ed. 1985:83-96.
 - 51- Connor MJ, Lindae ML, Lowe NJ. Pharmacokinetics of topically applied radiolabeled retinoids in hairless mouse epidermis after single applications. *J Invest Dermatol* 1985;84:184-6.
 - 52- Lowe NJ, Connor MJ. Retinoids and ultraviolet induced epidermal ornithine decarboxylase and carcinogenesis; in: Saurat JH, Basel. *Retinoids: New trends in research and therapy*. Karger ed. 1985:236-41.
 - 53- Douer D. Retinoids-blood and therapy of leukemia; in: Saurat JH, Basel. *Retinoids: New trends in research and therapy*. Karger ed. 1985:375-83.
 - 54- Vahlquist C, Michaelsson G, Vahlquist A, Vessby B. A sequential comparison of etretinate (Tigason) and isotretinoin (Roaccutane) with special regard to their effects on serum lipoproteins. *Br J Dermatol* 1985;112:69-76.
 - 55- Kumar R, Holian O. Retinoid effect on calcium, phospholipid-dependent protein kinase from mouse skin. *J Invest Dermatol* 1986;86:316-20.
-
-

-
- 56- Ponez M, Boonstra J. Effects of retinoids and hydrocortisone on keratinocyte differentiation, epidermal growth factor binding and lipid metabolism. *Dermatologica* 1987;75[suppl 1]: 67-72.
 - 57- Geiger JM, Czarnitzka BM. Acitretin (Ro 10-1670, etretin: overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica* 1988;76:182-90.
 - 58- Cunningham WJ. Use of isotretinoin in the ichthyoses therapy; in: Cunliffe WJ, Miller AJ, Lancaster. *Retinoid therapy*. MTP Press 1984:321-5.
 - 59- Sporn MB, Roberts AB, Heine UI, Roche NS, Muñoz EF, Smith JM, Smith KL. Retinoids and differentiation of cell of mesenchymal origin; Saurat JH, Basel. in *Retinoids: New trends in research and therapy*. Karger 1985:35-9.
 - 60- Allegue F, Sendagorta E, Freyre P, Moreno R, Ledo A. Tratamiento del psoriasis eritrodérmico y pustuloso con terapéutica combinada de metotrexato y etretinato. *Med Cut Ibero Lat Am* 1988;16:43-9.
 - 61- Gutschmidt S, Tsambaos D. Effects of oral retinoids on enzyme activities rat intestinal and kidney tubular epithelium; in: Cunliffe WJ, Miller AJ, Lancaster. *Retinoid therapy*. MTP Press 1984:165-77.
 - 62- Harms M, et al. Arotenoid Ro 3-6298 and etretin: two new retinoids inferior to isotretinoin in sebum suppression and acne treatment. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1986;66:149-54.
 - 63- Harms M. Tratamiento del acné con isotretinoíno por vía bucal. *Schweiz Med Wochenschr* 1983;113:1549-54.
 - 64- Dalziel K, Barton S, Marks R. The effects of isotretinoin on follicular and sebaceous gland differentiation. *Br J Dermatol* 1987;117:317-23.
 - 65- Cunliffe WJ. The management of isotretinoin side effects. *Retinoids. Today and tomorrow* 1986;6:6-13.
 - 66- Lookingbill DP, Demers M, Tigelaar RE, Shalita AR. Effect of isotretinoin on serum levels of precursor and peripherally derived androgens in patients with acne. *Arch Dermatol* 1988;124:540-3.
 - 67- Torok L. Spermatological examinations in males treated with etretinate: in: Cunliffe WJ, Miller AJ. *Retinoid therapy*. Lancaster. MTP Press 1984:161-4.
-

-
- 68- King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. Effect of 13-cis retinoic acid on the skin microflora of patients with severe acne. *Br J Dermatol (Summaries of papers)* 1982;107[suppl 22]:25.
 - 69- Peck GL. Therapy and prevention of skin cancer; in: Saurat JH, Basel. *Retinoids: New trends in research and therapy*. Karger 1985:35-9.
 - 70- Strauss JS. Closing remarks on acne; in: Orfanos CE, et al. *Retinoids. Advances in basic research and therapy*. Berlin. Springer 1981:521-2.
 - 71- Camisa C, Eisenstat B, Ragat A, Weissmann G. The effects of retinoids on neutrophil functions in vitro. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:620-9.
 - 72- Falcon RH, Lee WL, Shalita AR, Suntharalingman K, Fikrig S. In vitro effect of isotretinoin on monocyte chemotaxis. *J Invest Dermatol* 1986;86:550-2.
 - 73- Jansen CT, Viander M, Koulu L. Effect of oral retinoid treatment on human natural killer cell activity. *Dermatologica* 1985;171:220-5.
 - 74- Siegenthaler G, Saurat JH. Cellular retinoid-binding proteins in normal and diseased human skin; in: Saurat JH, Basel. *Retinoids: New trends in research and therapy*. Karger 1985: 168-74.
 - 75- Digiovanna JJ, Gross EG, McClean SW, Ruddel ME, Gantt G, Peck GL. Etretinate: Effect of milk intake on absorption. *J Invest Dermatol* 1984;82:636-40.
 - 76- Goodman DS. Retinoid binding proteins in plasma and cells; in: Saurat JH, Basel. *Retinoids: New trends in research and therapy*. Karger 1985:2-11.
 - 77- Kistler A. Retinoic acid -induced cartilage degradation in vitro; in: Saurat JH, Basel. *Retinoids: New trends in research and therapy*. Karger 1985:415-8.
 - 78- Kligman AM, Leyden JJ, Mills O. Oral vitamin A (retinol) in acne vulgaris; in: Orfanos CE, et al. *Retinoids. Advances in basic research and therapy*. Berlin. Springer 1981:245-253.
 - 79- Labadarios D, Cilliers J, Visser L, Van Stuijvenberg ME, Shephard GS, et al. Vitamin A in vulgaris acne. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:432-6.
 - 80- Rubimow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:25-32.
-

-
- 81- Norris DA, Osborn R, Robinson W, Tonnesen MG. produces significant inhibition of monocyte and neutrophil chemotaxis in vivo in patients with cystic acne. *J Invest Dermatol* 1987;83: 38-43.
 - 82- Wokalek H, Hennes R, Schell H, Vogt HJ. Relapse rate of acne conglobata after stopping isotretinoin; in: Cunliffe WJ, Miller AJ. *Retinoid therapy*. Lancaster. MTP Press 1984:231-9.
 - 83- Mackie RM, Dick DC. A clinical Trial of the use of Tigason (Ro 10-9359), in male patients with severe acne vulgaris; in: Orfanos CE, et al. *Retinoids. Advances in basic research and therapy*. Berlin. Springer 1981:267-9.
 - 84- Miller AJ, Jones DH. Treatment of acne with isotretinoin. *Br J Dermatol (correspondence)* 1984;111:736.
 - 85- Randazzo SD, Lo Presti V, Caruso A. A proposal for computing the dosage of aromatic retinoid Ro 10-9359 in relation to skin surface; in: Orfanos CE, et al. *Retinoids. Advances in basic research and therapy*. Berlin. Springer 1981:371-4.
 - 86- Hersle K, Mobacken H, Sloberg K, Thilander H. Severe oral lichen planus: Treatment with an aromatic retinoid (etretinate). *Br J Dermatol* 1982;106:77-80.
 - 87- Stalder JF, Dupré A, Litoux P, Bonafé JL, Touron P, Grupper C. Polarized light examination and scanning electron microscopic study of hair, in patients treated with aromatic retinoids for a long time; in: Orfanos CE, et al. *Retinoids. Advances in basic research and therapy*. Berlin. Springer 1981:383-4.
 - 88- Vahlquist C, Michaelsson G, Vahlquist A, Vessby B. A sequential comparison of etretinate (Tigason) and isotretinoin (Roaccutane) with special regard to their effects on serum lipoproteins. *Br J Dermatol* 1985;112:69-76.
 - 89- Henkes J, Ferrandiz C, Ribera M, Servitje O, Peyri J. Acné nodulo-quístico: excesivo tejido de granulación por la isotretinoína. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1987;15:55-8.
 - 90- Azulay DR, Azulay-Abulafia I. Isotretinoin- associated granulation tissue treated with occlusive corticosteroid tape. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:670.
 - 91- Ferguson J, Johnson BE. Photosensitivity due to retinoids: Clinical and laboratory studies. *Br J Dermatol* 1986;115:275-83.
-

-
- 92- Zech LA, Agross EG, Apeck GL, Brewer HB. Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin. A prospective study. *Arch Dermatol* 1983;119:987-93.
 - 93- Ott F. Long-term biological tolerance of Ro 10-9359; Orfanos CE, et al. Retinoids. *Advances in basic research and therapy*. Berlin. Springer 1985:355-7.
 - 94- Jones DH, Cunliffe WJ, Loffler A. A comparative study of 13-cis retinoic acid and erythromycin therapy in severe acne; in: Cunliffe WJ, Miller AJ. *Retinoid therapy*. Lancaster. MTP Press 1984:293-301.
 - 95- Koransky JS. Creatine phosphokinase levels and isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol (correspondence)* 1987;17:851-2.
 - 96- Silverman AK, Ellis CN, Voorhees JJ. Hypervitaminosis A syndrome: A paradigm of retinoid side effects. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1027-39.
 - 97- Ruiz Maldonado R, Tamayo L. Retinoids in disorders of keratinization: Their use in children. *Dermatologica* 1987;175 (suppl 1):125-32.
 - 98- Harrison PV. Retinoids and the gastric mucosa. *Br J Dermatol (correspondence)* 1983;109:123.
 - 99- Jones KL. *Atlas de malformaciones congénitas*. 4a ed. México. Interamericana 1990:567-8.
 - 100- Chung JC, Law M, Elliott ST, Elias PM. Diazacholesterol-induced ichthyosis in the hairless mouse. Assay for comparative potency of topical retinoids. *Arch Dermatol* 1984;120:342-7.
 - 101- Honey Nan MJ. tratamiento tópico del acné. *Dermatología* 1993;9(2):90-4.
 - 102- Thomas III JR, Doyle JA. The therapeutic uses of topical Vitamin A acid. *J Am Acad Dermatol* 1986;4(5):505-13.
 - 103- Buchan P, Eckhoff C, Caron D, et al. Repeatde topical administration of all-trans-retinoic acid and plasma levels of retinoic acids humans. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:428-34.
 - 104- Jensen BK, McGann LA, Kachevsky V, Franz TJ. The negligible systemic availability of retinoids with multiple and excessive topical application of isotretinoin 0.05% gel (isotrex) in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(8):425-8.
 - 105- Shroot B. Pharmacology of topical retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1986;15(4 part 2):748-56.
 - 106- Lowe NJ. Topical retinoids: In vivo predictive assays. *J Am Acad Dermatol* 1984;15 (4 part 2):766-72.
-

-
- 107- Hunter R, Pinkus H. The effect of oral vitamin A on the number of keratin cells of human epidermis. *J Invest Derm* 1961;37:459-60.
 - 108- Eichner R. Epidermal effects of retinoids: In vitro studies. *J Am acad Dermatol* 1986;15(4 part 2):789-97.
 - 109- Kligman AM, Plewig G, Mills OH. Topically applied tretinoin for senile (solar) comedones. *Arch Dermatol* 1971;104:420-1.
 - 110- Prutkin L. Antitumor activity of vitamin A acid and fluorouracil used in combination on the skin tumor keratoacantoma. *Cancer Res* 1973;33:128-33.
 - 111- Thomas III JR, Doyle JA. The therapeutic uses of topical Vitamin A acid. *J Am Acad Dermatol* 1986;4(5):505-3.
 - 112- Touraine R, Revuz J. Topical treatment of keratosis palmaris et plantaris with tretinoin. *Acta Derm Venereol [suppl] (stockh)* 1975;74:152-3.
 - 113- Fulton JE, Gross PR, Cornelius CE III, et al. Darier's disease: treatment with topical vitamin A acid. *Arch Dermatol* 1968;98:396-9.
 - 114- Frost P, Weinstein GD. Topical administration of vitamin A acid for ichthyosiform dermatoses and psoriasis. *JAMA* 1969;207:1863-8.
 - 115- Gano SE, Garcia RL. Topical tretinoin, hydroquinone, and betamethasone valerate in the therapy of melasma. *Cutis* 1979;23:239-41.
 - 116- Smolin G, Okumoto M, Friedlaender M. Tretinoin and corneal epithelial wound healing. *Arch Ophthalmol* 1979;97:545-6.
 - 117- Sommer A, Emran N. Topical retinoic acid the treatment of corneal xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1978;86:615-7.
 - 118- Elbaum DJ. Comparison of the stability of topical isotretinoin and topical tretinoin and their efficacy in acne. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:486-91.
 - 119- Chalker DK, Leshner JC, Smith Jg, et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris: Results of a multicenter, double blind investigation. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:251-4.
 - 120- Wozel G, et al. Anti-inflammatory effect of topical isotretinoin. *Arch Derm Res* 1991;283:158-61.
-

-
- 121- Elder JT, et al. Retinoids regulation of activity. *J Invest Dermatol* 1992;98:673-9.
 - 122- Rothman KF, Pochi PE. Use of oral and topical agents for acne in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1988;9:431-42.
 - 123- Santana D, Bun H, Joachim V, Durand A, Reynier JP. Plasma concentrations after three different doses of topical isotretinoin. *Skin pharmacol (Switzerland)* 1994;7(3):140-4.
 - 124- sendagorta E, Lesiewicz J, Armstrong RB. Topical isotretinoin for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol [suppl]* 1992;27 (6 part 2):15-8.
 - 125- Armstrong RB, et al. Topical isotretinoin improvement the photoaging. *Arch Dermatol* 1992;28:352-6.
 - 126- Alirezai M, Dupuy P, Amblard P, Kalis B, Souteyrand P, et al. Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(3):447-51.
 - 127- Steijlen PM, et al. darier's disease and topical isotretinoin. *Dermatologica* 1991;182:178-83.
 - 128- Steijlen PM, Reifenschweiler DO, Ramaekers FC, Van Muijen GN, Happle R, et al. Topical treatment of ichthyoses and Darier's disease with 13-cis-retinoic acid. A clinical and immunochemical study. *Arch Dermatol Res (Germany)* 1993;285(4):221-6.
 - 129- Huges BR, Norris JF, Cunliffe WJ. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05% benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol* 1992;17(3):165-8.
 - 130- Kligman AM. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1969;99:469-76.
 - 131- Stütgen G. Zur Lokalbehandlung Von Keratosenmit vitamin A saure. *Dermatologica* 1962;124:65-80.
 - 132- Mandy S, Vicik G, Thorne E. 0.0 tretinoin gel: a safe and effective topical treatment of inflammatory acne. *Adv in Therapy* 1984;6:405-9.
 - 133- Ziboh VA. Regulation of prostaglandin ez biosynthesis in guinea pig skin by retinoic acid. *Acta derm venereol* 1975;55 (suppl 74):56-60.
 - 134- Woroszylski Yoselevitz A. Tratamiento de las estrías por distensión del embarazo con ácido retinoico tópico. Estudio doble ciego, controlado y comparado con placebo [tesis]. México, Hospital General de México, UNAM 1994:4-5.
 - 135- Olson JA. Vitamina A; in: Machlin (ed). *Handbook of vitamins: Nutricional biochemical, and clinical aspects*. New York, Marcel Dekkel, 1984:1-42.
-

-
- 136- Retin A gel 0.01%. Monografia. Cilag, Johnson-Johnson:1-68.
 - 137- Lavker RM, Leyden JJ, Thorne EG. An estructural study of the effects of topical tretinoin on microcomedones. *Clin Ther* 1992;4(6):773-80.
 - 138- Sundelin L, Busch C, Dask, et al. Structure and tissue distribution of some retinoid bindin proteins. *J Invest Dermatol* 1983;31:59s-63s.
 - 139- Bazzano GS, Terezakis N, Galen W. Topical minoxidil for hair regrowth. *J Am Acad Dermatol* 1986;15 suppl:46-2.
 - 140- Vanderveen EE, ellis Cn, Sewon K, et al. Topical minoxidil for hair regrowth. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:416-21.
 - 141- Olsen Ea, weiner MS, Delong ER, Pinnell SR. topical minoxidil in early male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol* 1985;13 (2,pt 2):185-92.
 - 142- Shaefer J, Zexch A. Penetration of vitamin A acid into human skin. *Acta Derm Venerol* 1975;55 [suppl 74]:50-5.
 - 143- Nau H. Embriotoxicity and teratogenicity of topical retinoic acid. *Skin Pharmacol [suppl]* 1993;6 (1):35-44.
 - 144- Tramposch KM, Nair X, Gendimemico GJ, Tetrault GB, ChenS, Kis I. The pharmacology of a novel topical retinoid, BMY-30 23: comparason with tretinoin. *J Pharm Pharmacol* 1992;44(5):379-86.
-