

RETINOIDES AROMÁTICOS EN DERMATOLOGÍA

Dr. MIGUEL ÁNGEL MELÉNDEZ JIMÉNEZ*

Introducción

En los últimos cinco años la dermatología se ha visto invadida por los retinoides aromáticos; y hoy día no se produce una actividad científica dentro de esta especialidad que no dedique una buena parte de su tiempo a ellos. Por este motivo hemos querido revisar algunos casos tratados con *estos productos, señalando además indicaciones, contraindicaciones y el futuro de estas drogas.*

HISTORIA DE LOS RETINOIDES

Comprenden los retinoides la forma natural, así como los análogos sintéticos de la vitamina A.

Es bien conocida la función de la vitamina A en la visión (1) (2) y en el crecimiento (3), sin embargo el rol principal, lo desempeña en la proliferación y diferenciación de las estructuras epiteliales sobre todo de la piel donde se ha utilizado, por más de 40 años.

En 1952 Frey y Schoch notaron mejoría en pacientes psoriáticos al ser tratados con dosis subtóxicas de vitamina A (2 a 4 millones de UI); sin embargo, por los efectos secundarios se desistió de continuar con esta modalidad de tratamiento.

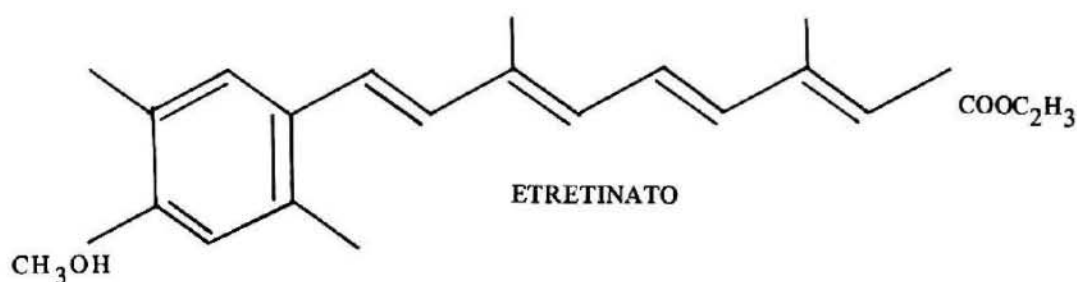
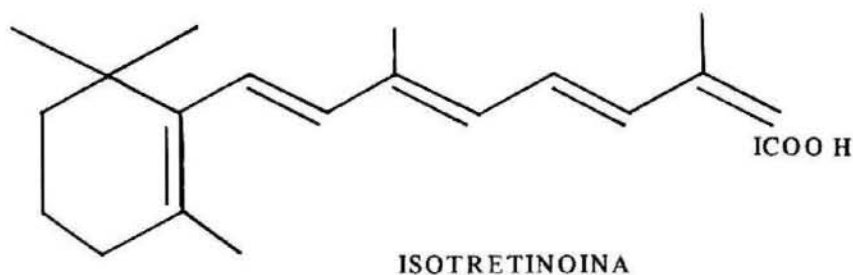
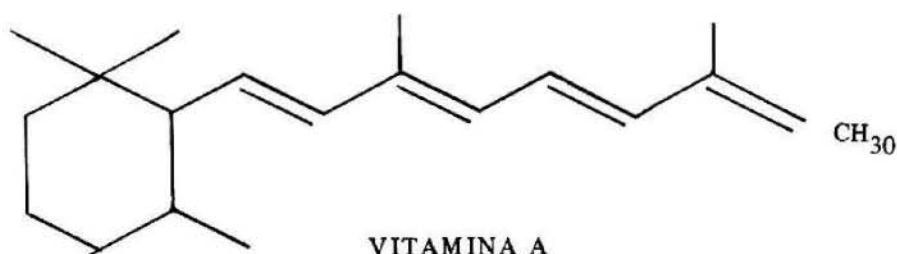
En 1962 Stuggen demostró que un derivado ácido de la vitamina A el Iodo-trans-retinoico podía ser utilizado tópicamente, con beneficios en algunos trastornos de la queratinización, como ictiosis, pitiriasis rubra pilaris y queratosis actínicas.

En 1968 se inició un estudio por W. Bolag y colaboradores acerca de más de 1500 análogos sintéticos de la vitamina A, modificando la estructura química de la vitamina A en 3 puntos: en el anillo cíclico, en la cadena poliénica o en grupo polar terminal.

En 1973 Runne y colaboradores iniciaron sus estudios con los retinoides aromáticos actuales y desde ahí en adelante la producción de trabajos científicos ha sido ininterrumpida.

* Médico asistente especialista Dermatología
Hospital Enrique Baltodano Briceño

Dos retinoides básicamente se han utilizado: el ácido 13 cis retinoico o isotretinoína (Roacutane[®]) y el Ester etílico del ácido holo-trans-9-(4 metoxi-2,3,6-trimetilfenil)-3,7-dimetil-2,4,6,8-nonatetraenoico o etretinato (Tigason).



ISOTRETINOINA

Se ha utilizado para variedades severas de acné como el quístico o el conglobata. Este producto probablemente se introduzca, en Costa Rica en febrero de 1986 como Roacutane; de manera que la experiencia en el país ha sido escasa y ésta por lo tanto es más de tipo bibliográfica, no obstante ya en 1983, se habían tratado, más de 200.000 (4) casos de acné nódulo-quístico confirmando la eficacia del medicamento con estudios a doble ciego llevados a cabo en distintas partes del mundo (5) (6) (7); de tal manera que vamos a referirnos al etretinato el cual hemos manejado y está a nuestra disposición.

ETRETINATO

Se introdujo en Costa Rica en setiembre de 1984, se ha utilizado en una amplia gama de padecimientos dermatológicos, con un denominador común cual es: trastorno en la queratinización como por ejemplo: psoriasis, acné, queratosis folicular, ictiosis, liquen ruber, pitiriasis rubra pilaris, queratodermia palmo plantar etc.

El probable que su más amplio uso se haya enfocado en la psoriasis severa, por ser ésta muy frecuente en la práctica dermatológica y sobre todo porque a pesar de las múltiples formas de tratamiento la insatisfacción terapéutica era la regla; por estas razones los retinoides rápidamente se comenzaron a utilizar tratando de cubrir esa necesidad. La experiencia de muchos centros ya pasa de los centenares de casos; estudios a doble ciego como los de Orfanos (8) y Gatti (9), nos fueron mostrando las características del medicamento así también los efectos secundarios del mismo.

MECANISMO DE ACCION DE LOS RETINOIDES AROMATICOS

Se cree que la acción básica del etretinato tanto como la isotretinoína, es inmunomoduladora, ya que en individuos tratados con retinoides aparecen gran cantidad de células de Langerhans en la dermis regulando la tendencia a proliferar del epitelio (10)

La dosis inicial debería ser de 1 mg por kilo de peso y luego dar dosis de mantenimiento alrededor de 0.5 mg, a 0.6 mg por kilo de peso; en niños se ha visto que toleran mejor dosis más altas de ataque, hasta 1 a 2 mg (11). Pero a la hora de administrar el medicamento esto solo puede ser una guía para el clínico, porque siempre debe prevalecer el buen juicio y la observación permanente para adaptar la dosis a cada paciente de acuerdo con la respuesta individual a los retinoides.

RETINOIDES EN PSORIASIS

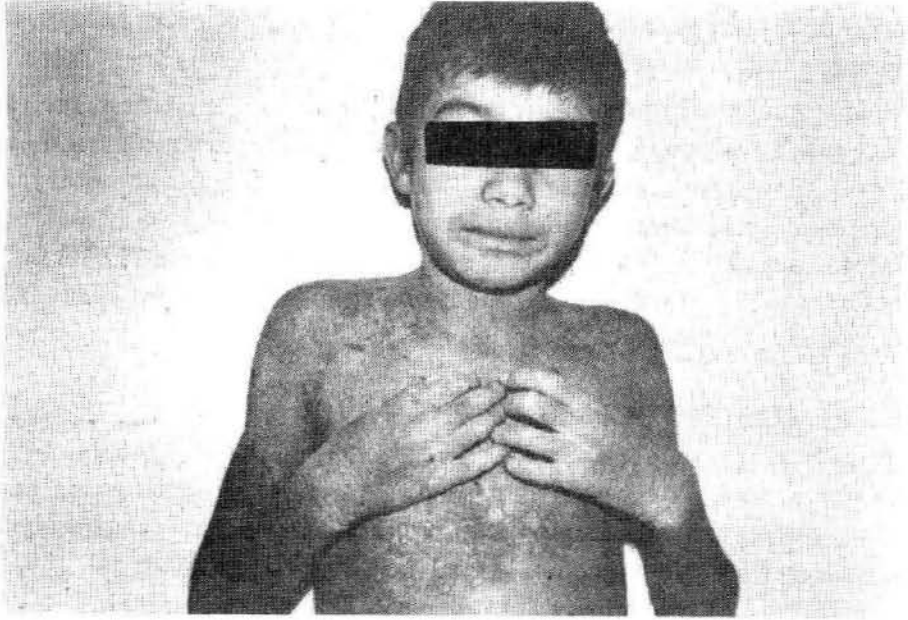
La monoterapia con etretinato para Psoriasis puede mejorar dependiendo de la serie estudiada entre un 60 a un 70% de los casos tratados; por esto en la actualidad se utilizan los retinoides en combinación con otras formas de Terapia de la Psoriasis como son el Puva (fotoquimioterapia a base de psoralenos y rayos ultravioleta) o con fototerapia selectiva, lográndose en esta forma reducir la cantidad de retinoides y de joules que se administran al paciente, disminuyendo los efectos secundarios de los retinoides y la cantidad de irradiación por Puva. Con esto se han obtenido logros marcadamente superiores, transformando el RePuva (retinoides + Puva) en el tratamiento de elección.

RETINOIDES EN OTRAS ENFERMEDADES DE LA PIEL

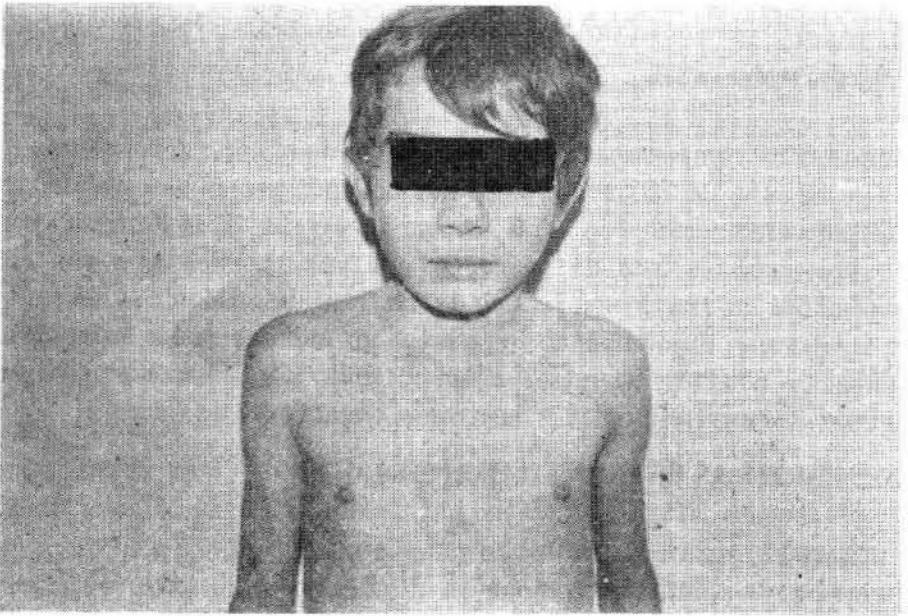
Pero existen algunas otras patologías genéticas, congénitas y adquiridas, muy poco frecuente dentro de la práctica dermatológica, donde a pesar de haberse ensayado múltiples modalidades terapéuticas, el beneficio obtenido por el paciente era, prácticamente nulo y aquí es donde los retinoides le han dado un vuelco completo a la terapia. En la Consulta externa del Hospital Enrique Baltodano Briceño hemos tratado algunos casos

PRIMER CASO

Antes del tratamiento



Después del tratamiento



de éstos con etretinato, primero gracias a la gentil donación de la Casa Roche, luego en vista de lo especial de los mismos la C.C.S.S. se ha encargado de estar supliéndolo a pesar de no estar incluido dentro del Cuadro Básico de Medicamentos, pero si con el objeto de integrar estos pacientes en la sociedad, ya que por la índole de su enfermedad el alejamiento de ésta es una consecuencia frecuente. Presentamos seguidamente dos de estos casos.

CASO No. 1

Paciente masculino de 12 años de edad, escolar vecino de Liberia (Guanacaste). Tiene una dermatosis generalizada, que inició al nacimiento, caracterizada por hiperqueratosis y descamación que confluye sobre todo en muñecas, rodillas y tobillos, formando verdaderas masas de aspecto paquidérmico. Asimismo presenta hiperqueratosis palmo plantar y su piel despide un olor ofensivo. Además esporádicamente hace pequeñas vesículas. Con este cuadro clínico y la biopsia de piel en la microscopía de luz se le hizo el diagnóstico de Hiperqueratosis epidérmolítica.

COMENTARIO

La hiperqueratosis epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme congénita ampollar) es una rara variedad de ictiosis que se hereda como un carácter autosómico dominante y por microscopía electrónica se clasifica dentro de las ictiosis por acantoqueratolisis.

A este paciente le dimos etretinato a razón de 1,5 mg por kilo de peso, bajando la dosis luego a 1 mg; en 15 días se desprendió de su cuerpo el 80% de su hiperqueratosis, dejando la piel "normal" al descubierto y desapareciendo su mal olor. las pruebas de función renal, hepática, exámenes oftalmológicos en tres ocasiones no han documentado alteraciones en los mismos. Antes del etretinato se le trataba con petrolato y ácido salicílico lográndose únicamente lubricar y suavisar un poco su piel.

CASO No. 2

Paciente femenina de 47 años, soltera vecina de Cañas (Guanacaste), con antecedentes familiares de madre hipertensa y diabética, no tiene antecedentes quirúrgicos ni traumáticos y es nulípara. Presenta lesiones desde niña diseminadas a cara, cuello, tronco superior, cintura lumbar, fosas poplíteas y tobillos, caracterizada por pápulas queratóticas con aspecto seborreico, que se agrupan formando placas.

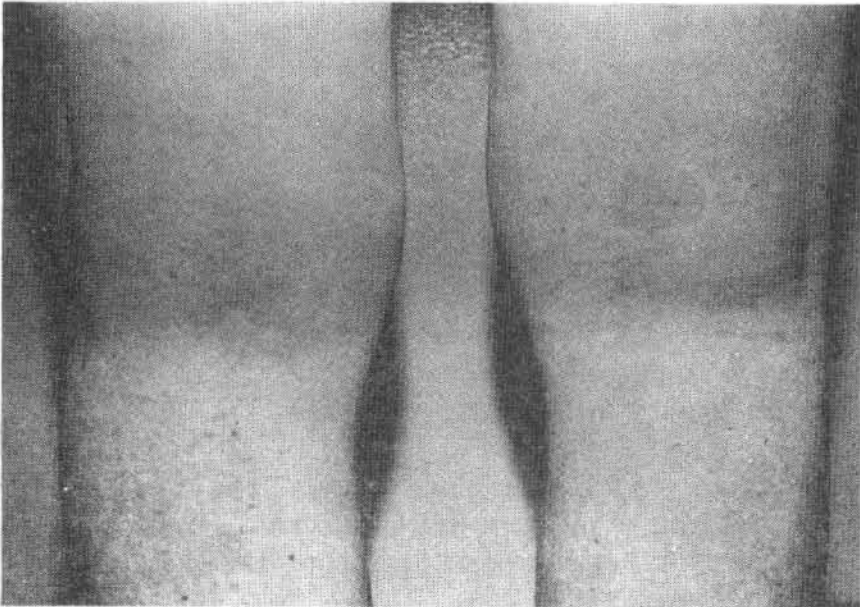
Además en palmas de manos se observan pequeñas lesiones que semejan gotas de agua atrapadas en la piel, su piel persistentemente despide mal olor. El cuadro clínico típico fue corroborado con el histológico haciéndose el diagnóstico de enfermedad de Darier (queratosis folicular).

SEGUNDO CASO

Antes del tratamiento



Después del tratamiento



COMENTARIO

La enfermedad de Darier es un raro padecimiento cutáneo, con predominancia marcada en el sexo masculino, y se hereda como un carácter autosómico dominante de escasa penetrancia (12). Le iniciamos tratamiento con etretinato a 0.5 mg por kilo de peso en vista de que uniformemente la literatura reporta la buena respuesta de esta enfermedad con los retinoides a dosis bajas; al mes habían desaparecido prácticamente sus lesiones, desprendiéndose su capa córnea en grandes láminas, perdiendo su mal olor característico. Como efecto secundario ha presentado queilitis; se lo matuvimos por 32 semanas y 6 meses después continua sin evidencia de recidiva. Las pruebas de función hepática, renal y su estado general no se han modificado en ningún momento.

CÓNTRAINDICACIONES DE LOS RETINOIDES

La contraindicación más formal y absoluta es el embarazo, se ha comprobado que a dosis mínima este producto es teratogénico, eso implica en la mujer el uso de un contraceptivo eficaz durante el tiempo que ingiera el medicamento y una vez suspendido el retinoide debe seguir planificando por 12 meses más; en vista de la vida media del etretinato aparente es de 80 a 100 días (13), esto conlleva mantener una anticoncepción segura, por ese lapso de tiempo.

Otra contraindicación absoluta es la insuficiencia renal, así como la insuficiencia hepática y la intolerancia al medicamento.

Dentro de las contraindicaciones relativas tenemos niveles de lípidos elevados, pacientes poco colaboradores o alcohólicos crónicos.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios de los retinoides son los mismos de la hipervitaminosis A, queilitis en un 99% de los pacientes llegan a presentarlo en el transcurso del tratamiento (14), resequedad de mucosas y prurito cutáneo son frecuentes, pero la lubricación persistente y los antihistamínicos controlan bien los síntomas; pero existen otros efectos poco deseables que pueden inducir al paciente a abandonar el tratamiento tales como alopecia telogénica la cual regresa al suspender el tratamiento. Por último dentro de estos efectos secundarios puede aparecer síntomas de pseudotumor cerebral el cual también es causa importante para discontinuar el tratamiento.

FUTURO DE LOS RETINOIDES

La investigación de éstas drogas continua febrilmente, tratando de lograr eliminar los efectos indeseables y mejorando los efectos terapéuticos; en varios centros se están iniciando los estudios con una amida análoga del etretinato en el tratamiento tópico del acné

Por otro lado se están llevando a cabo estudios con un arotinoide que tiene en su estructura química tres grupos cíclicos los cuales solo recuerdan remotamente la estructura original de la vitamina A. En los modelos animales es activo a dosis 500 veces menores al etretinato con un índice terapéutico idéntico.

CONCLUSION

No cabe la menor duda que los retinoides han venido a llenar un vacío muy grande en el arsenal terapéutico del médico dedicado a las enfermedades de la piel, obteniéndose en muchos casos resultados rápidos y algunas veces si se quiere espectaculares; por esto pienso que han abierto un camino donde el dermatólogo transita hoy día con optimismo, tratando una amplia gama de enfermedades donde hace pocos años únicamente nos contentábamos con el diagnóstico. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de estos medicamentos por lo cual la cautela debe acompañar siempre su administración y solo el tiempo nos podrá aclarar esta duda. Hay centros donde mantienen pacientes ya por 7 y 8 años con tratamiento regular y no reportan alteraciones que instiguen a suspender dichos medicamentos.

Por otro lado el costo de los retinoides es elevado, su uso requiere un conocimiento marcado de los efectos secundarios y contraindicaciones; en países como el nuestro donde la crisis económica golpea duramente las instituciones de salud, no podemos utilizarlos en forma indiscriminada y más bien debemos reservarlos para aquellas formas severas de Psoriasis como la eritrodérmica, la pustulosa o aquellas en placas con compromiso de grandes extensiones de la piel, el acné quístico y sobre todo utilizarlos en aquellos padecimientos como las variedades de ictiosis severas, la enfermedad de Darier, la pitiriasis rubra pilaris y otros trastornos de la queratinización los cuales antes de los retinoides no tenían una alternativa terapéutica adecuada y que hoy gracias a ellos les ha cambiado su curso radicalmente.

BIBLIOGRAFIA

1. Goth A. **Farmacología Médica.** Nueva Editorial Interamericana, 5ta. Edición. Pág. 537.
2. Falconer et al. **Farmacología y Terapéutica.** Nueva Editorial Interamericana. 5ta. edición 1977. Pág. 353.
3. Litter M. **Farmacología.** Librería El Ateneo Editorial, 5ta. edición 1977. Pág. 1083.
4. Shalita A. et al. **Isotretinoin Treatment of acné and related disorder: an update.** J. Amer. Acad. Dermat. vol. 9, Nr- 4 (oct. 1983).

5. Gumby P. **Experimental retinoid effective in treatment of severe acné.** *Jama*, jan 4, 1980, vol 243, No. 1.
6. Farrell L.N., Strauss J.S., Stronieri A.M. **The treatment of severe cystic acne with 13-cis retinoic acid.** *J. Am. Acad Dermatol* 6; 602-611, 1980.
7. Plewig G. Nikolowski S. Wolff H.H. **Action of isotretinoin in acne rosacea and gram-negative folliculitis.** *J. Am. Acad Dermatol* 6: 766-785. 1982.
8. Orfanos C.E. et al. **Terapia Bucal de la Psoriasis con un nuevo retinoide aromático (Ro-10-9359).** *Dtsch Med Wschr.* 103: 5, 195. 1978.
9. Gatti J.C. et al. **Tratamiento de la psoriasis severas con un nuevo derivado del ácido retinoico.** *Rev. AMA.* 120-123. Agosto 1978.
10. Farber E.M. et al. **Recent advances in the treatment of psoriasis.** *J. Am. Acad. Dermatol.* Vol 8, No. 3. 311-319. March, 1983.
11. Ruiz-Maldonado and Tamayo L. **Retinoid in keratinizing diseases and acne.** *The Ped clin of North Am.* Aug 30: 4-721-734-1983.
12. Gatti J.C. **Manual de Dermatología.** Editorial "El Ateneo" Buenos Aires. 1978. Pág. 78.
13. Cunliffe W. J. and Miller A.J. **Retinoid Therapy.** M.T.P. Press Limited. Pag. 18. 1984.
14. Orfanos et al. **Retinoids.** Springer-Verlag. Pag 77. 1981.