

Isotretinoína

AMADO SAÚL

Profesor de dermatología, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Politécnico Nacional.

Consultor técnico del servicio de dermatología del Hospital General de México.

RESUMEN

LA ISOTRETINOÍNA ES UN RETINOIDE SINTÉTICO QUE INTERACTÚA CON LOS RECEPTORES ESPECÍFICOS PARA EL ÁCIDO RETINOICO. REDUCE EL TAMAÑO DE LA GLÁNDULA SEBÁCEA, DISMINUYENDO EN FORMA SIGNIFICATIVA LA PRODUCCIÓN DE SEBO, Y TAMBIÉN REDUCE LA ADHESIVIDAD CELULAR ELIMINANDO EL TAPONAMIENTO FOLICULAR Y POR TANTO LA FORMACIÓN DE COMEDONES. SE ACERCA AL MEDICAMENTO IDEAL PORQUE TIENE LAS SIGUIENTES ACCIONES: ANTISEBORREICA, QUERATOLÍTICA, EN FORMA INDIRECTA ACTÚA EN *P. ACNES* Y SOBRE LA INFLAMACIÓN.

SE INDICA FUNDAMENTALMENTE EN ACNÉ CONGLOBATA, *FULMINANS*, NODULOQUÍSTICO Y PAPULOPUSTULOSO RESISTENTE AL TRATAMIENTO; OTRAS INDICACIONES SON ROSÁCEA, DEMODECIDOSIS, FOLICULITIS POR GRAM NEGATIVOS Y PIODERMIA FACIAL. LA DOSIS RECOMENDADA ES 0.5 A 1 MG POR KG DE PESO HASTA LLEGAR A DOSIS TOTALES, QUE VAN DE 120 A 150 MG POR KG DE PESO, LO CUAL SE CONSIGUE GENERALMENTE ENTRE CUATRO Y SEIS MESES. SON EFECTOS COLATERALES FRECUENTES: XERODERMA, XEROSTOMÍA, XEROFTALMÍA, QUEILITIS. LA ACCIÓN TERATOGÉNICA ES LA MÁS IMPORTANTE Y TIENE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON VITAMINA A, LAS TETRACICLINAS, LA CARBAMAZEPINA Y EL ALCOHOL.

PALABRAS CLAVE: ISOTRETINOÍNA, ACNÉ

ABSTRACT

ISOTRETINOIN IS A SYNTHETIC RETINOID THAT INTERACTS WITH THE SPECIFIC RECEPTORS OF THE RETINOIC ACID. IT REDUCES THE SIZE OF THE SEBACEOUS GLAND, WITH A SIGNIFICANCE DECREASE IN THE SEBACEOUS SECRETION AND THE CELLULAR ADHESION ELIMINATING THE FOLLICULAR PLUGS AND AS A CONSEQUENCE ALSO THE FORMATION OF COMEDONS. IT COULD BE THE IDEAL DRUG BECAUSE IT HAS THE FOLLOWING ACTIONS: ANTISEBORRHEIC, KERATOLYTIC, AND ALSO WITH AN INDIRECT EFFECT ON *P. acnes* AND IN THE INFLAMMATION.

IT IS INDICATED MAINLY IN ACNE CONGLOBATA, *FULMINANS* AND NODULOCYSTIC OR IN PAPULO-PUSTULAR RESISTANT TO THE TRADITIONAL TREATMENT; OTHER INDICATIONS ARE ROSACEA, DEMODECIDOSIS, GRAM-NEGATIVE FOLLICULITIS AND PYODERMA FACIAL. THE RECOMMENDED DOSE IS 0.5 TO 1 MG/KG OF BODY WEIGHT, TILL A TOTAL DOSE OF 120 TO 150 MG/KG, WHICH IS USUALLY ACHIEVED IN 4 TO 6 MONTHS. THE COMMON ADVERSE EFFECTS ARE XERODERMA, XEROSTHOMIA, XEROPHTHALMIA AND CHEILITIS. THE TERATOGENIC EFFECT IS THE MOST IMPORTANT ONE, BUT IT ALSO HAS INTERACTIONS WITH DRUGS SUCH AS VITAMIN A, TETRACYCLINES, CARBAMAZEPINE, AND ALCOHOL.

KEY WORDS: ISOTRETINOIN, ACNE

La isotretinoína es un esteroisómero sintético del ácido retinoico con una acción selectiva sobre la glándula sebácea y la hiperqueratosis folicular.^{1, 2}

Los retinoides son derivados sintéticos de la vitamina A ácida y como tales intervienen en el proceso de queratinización de tegumentos y folículos pilosos. El ácido retinoico fue el primer retinoide utilizado por vía tópica en el acné comedónico y papulopustuloso con excelentes resultados.

Desde fines de los años setenta, y sobre todo en los ochenta, apareció el primer retinoide por vía oral aceptado para el tratamiento del acné moderado y severo. En México se empezó a utilizar en 1993.¹ A la vez que destacaron los

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Dermatología, Hospital General de México, SS
Colonia Doctores, México, DF

resultados espectaculares con el uso del medicamento, también se señalaron sus efectos colaterales, algunos muy importantes, lo que, aunado a su alto costo, hizo que el entusiasmo original decayera y limitara su uso.³

Mecanismo de acción

Su actividad es similar a la de los otros retinoides, se supone que interactúa con los receptores específicos para el ácido retinoico.²

Se sabe que reduce el tamaño de la glándula sebácea disminuyendo en forma significativa la producción de sebo, uno de los factores etiopatogénicos del acné; además reduce la adhesividad celular eliminando el taponamiento folicular y por tanto la formación de comedones, *bomba de tiempo* del acné.²

Los cuatro factores etiopatogénicos del acné vulgar.^{1, 4, 5}

1. Hipersecreción sebácea inducida por la acción de los andrógenos. La glándula sebácea, holocrina, transforma, merced a la 5 alfa reductasa, la testosterona en metilt testosterona, que causa hipertrofia e hiperfunción de la glándula sebácea, androgenodependiente.

2. Hiperqueratosis folicular. La excesiva producción de ácidos grasos en el sebo conduce a la disminución del ácido linoleico, que controla el depósito de queratina en el folículo piloso; por tanto, se produce el taponamiento folicular.

3. Flora microbiana folicular. El *Propionibacterium acnes*, germen anaerobio, normal en los folículos pilosos, es lipofílico, por lo cual aumenta cuando hay exceso de sebo e induce la inflamación.

4. Inflamación. Se realiza en el folículo mismo y alrededor de él, y se debe a una quimiotaxis de polimorfonucleares causada por el bacilo del acné y la activación de la cadena del complemento, pero también por la acción muy irritante de los ácidos grasos libres que derivan de los triglicéridos del sebo, por la actividad de una lipasa producida por el mismo bacilo.

Un medicamento ideal que actuara sobre los cuatro factores no existe en la actualidad. La isotretinoína se acerca mucho, y por ello en el tratamiento del acné es necesario combinar medicamentos queratolíticos, antibióticos, antiinflamatorios para lograr mejoría pero no curación permanente de las lesiones.⁵

Recordemos, por otro lado, que antes de los veinte años de edad el acné se controla y las metas del tratamiento son

reducir en lo posible las lesiones y evitar secuelas; después de esa edad ya se puede hablar de curación y el objetivo será la corrección de las marcas que hayan quedado.⁵ La isotretinoína se acerca al medicamento ideal porque tiene:

Acción antiseborreica. Es su principal actividad. Reduce la glándula sebácea en más del 90% de su tamaño original,² y por ello inhibe y modifica la composición del sebo. Esta acción se empieza a notar a las cuatro semanas del tratamiento y alcanza su máximo a las 6 o 16 semanas. También disminuye la concentración de ácidos grasos libres, que son altamente comedogénicos.²

Acción queratolítica. Disminuye la acumulación de queratina en los folículos, impidiendo la formación de comedones y eliminando los ya formados.²

Flora microbiana. Actúa en forma indirecta sobre *P. acnes* al reducir la cantidad de sebo y por lo tanto de este bacilo, aunque también se ha señalado que la isotretinoína inhibe en parte la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos.²

En resumen, la isotretinoína impide la formación de comedones cerrados y las lesiones que de ellos se derivan: pápulas, pústulas, abscesos, y evitan la producción de cicatrices, un grave problema del acné tratado y no tratado.

Efectos colaterales.^{3, 4}

1. Frecuentes. Se presentan en más del 30% de los pacientes y ellos son: xerosis en piel y mucosas: xeroderma, xerostomía, xeroftalmía. Otros son: queilitis, eritema facial, empeoramiento de las lesiones del acné. En general no suelen ser importantes, aunque sí molestos, y son reversibles al suspender el medicamento.

2. La acción teratogénica es la más importante, pues causa alteraciones del sistema nervioso central, cardiovasculares, malformaciones faciales, microoftalmia, entre otros.

3. Menos frecuentes (menos del 10%). Astenia, artralgias, mialgias, cefaleas, alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas e hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos), fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, galactorrea, disminución de la visión nocturna, hirsutismo, fragilidad capilar.

4. Algunas comunicaciones han mencionado una acción depresiva del paciente que ha llegado hasta el suicidio. Sin embargo, no hay consenso al respecto.⁶

Indicaciones

Es evidente que este medicamento no es el de primera elección para todos los casos de acné, pero sí lo es para determinados pacientes con:

1. Acné conglobata.
2. Acné fulminans.
3. Acné noduloquístico.
4. Acné papulopustuloso resistente a los tratamientos comunes.

Otras indicaciones menos documentadas son rosácea, demodicidosis, foliculitis por Gram negativos, piodermia facial.^{1,4}

Interacciones medicamentosas

La isotretinoína puede interactuar con medicamentos como la vitamina A, las tetraciclinas, la carbamazepina, el alcohol.

Dosis

La dosis recomendada es 0.5 a 1 mg por kg de peso hasta llegar a dosis totales que van de 120 a 150 mg por kg de peso, lo cual se consigue generalmente entre cuatro y seis meses.⁴ Los resultados no se ven al primer mes, pero en ocasiones son espectaculares.

Puede haber recaídas al término del tratamiento en 30% y en los primeros seis meses; en tales casos puede darse una nueva serie sin pasarse de la dosis total, y previo monitoreo de las pruebas funcionales hepáticas y el perfil lipídico.

En el caso de mujeres debe explicarse claramente el peligro de un embarazo durante el tratamiento. El *Pregnancy Prevention Program*, promovido por Roche Pharmaceuticals, establece que la anticoncepción efectiva debe ser usada un mes antes, durante y un mes después del tratamiento.⁷

Las casas farmacéuticas aconsejan una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y la firma de una carta de consentimiento de parte de la mujer que inicia el medicamento.³ La vida media de isotretinoína es de 20 horas, de acitretin 50, y de etretinato 120 días, por lo que en este último la anticoncepción recomendada después del tratamiento es de dos años.⁸ Durante el tratamiento es conveniente evitar la exposición a la luz solar, así como las dermoexfoliaciones.

Es indudable que en la isotretinoína tenemos un medicamento útil y valioso para el tratamiento de ciertos casos de acné, pero, como todo medicamento, tiene sus indicaciones estrictas, sus efectos colaterales, y como siempre será el criterio del médico y la anuencia del paciente los que permitirán obtener de este medicamento los mejores resultados.

REFERENCIAS

1. Silva-Siwady JG. *La isotretinoína oral en el paciente con acné.* Dermatología Rev Mex 1995; 39 (3): 154-158
2. Orfanos CE, Zouboulis CH. *Oral retinoids in the treatment of seborrhea and acne.* Dermatology 1998; 196: 140-147
3. Bigby M, Stern RS. *Adverse reactions to isotretinoin.* J Am Ac Dermatol. 1988; 18: 543-552
4. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR et al. *Isotretinoin therapy for acne. Results of a multicenter dose-response study.* J Am Ac Dermatol 1984; 10: 490-496
5. Saúl A. *Lecciones de dermatología.* 14a ed. México: Méndez Editores, 2001: 515-534
6. Jick SS, Maraqqi KH, Vasilokis SC. *Isotretinoin. Use and risk of depression psychotic symptoms, suicide and attempted suicide.* Arch Dermatol 2000; 136: 1231
7. Ellis ChN, Krach KJ. *Isotretinoin. A state of the art conference. Uses and complications of isotretinoin therapy.* J Am Acad Dermatol 2001; 45 (5): S150-S157
8. Chan A, Hanna M, Abbott M, Keane RJ. *Oral retinoids and pregnancy.* MJA 1996; 165: 164-167