

## Retinoides en dermatología

### *Retinoids in Dermatology*

José M. Fernández Vozmediano, José C. Armario Hita

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz. Cádiz. España.

#### Correspondencia:

José M. Fernández Vozmediano  
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real  
Universidad de Cádiz. Cádiz. España  
e-mail: fdezvozmediano@dermasur.com

#### Resumen

Desde su introducción en la Dermatología hace 60 años, los retinoides han adquirido la condición de fármaco indispensable en nuestra especialidad. Este hecho se debe tanto a la observación de resultados efectivos en un alto número de procesos cutáneos como por las innovaciones que se han realizado tanto en su estructura como en su formulación. En la actualidad su efectividad y seguridad está bien establecida, tanto en formulaciones tópicas como sistémicas, en acné, psoriasis y fotoenvejecimiento. En los últimos años se han descrito nuevas indicaciones de los retinoides en dermatología entre las que caben destacar su uso en el tratamiento del cáncer cutáneo, o con fines cosméticos con buenos resultados en cicatrización de las heridas, estrías cutáneas en fases iniciales o alopecia androgenética. Los avances farmacológicos han permitido derivados de la vitamina A más efectivos y con menos efectos adversos. Tretinoína, aún con una mayor actividad irritante, sigue siendo el fármaco más efectivo por vía tópica en fotoenvejecimiento y cáncer cutáneo. Isotretinoína por vía oral es el fármaco de elección en el acné crónico y severo, adapaleno es la formulación tópica mejor tolerada en el acné, tazaroteno es el primer retinóide tópico con efectividad en psoriasis, etretinato y acitretino se consideran de elección en el tratamiento sistémico del psoriasis. Por último, se han descrito de forma reciente nuevas moléculas que han ampliado las indicaciones de los retinoides en dermatología, son alitretinoína para el sarcoma de Kaposi asociado a SIDA y bexaroteno para el linfoma cutáneo de células T.

(Fernández Vozmediano JM, Armario Hita JC. Retinoides en dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31(5): 271-294)

**Palabras clave:** retinoides, dermatología, nuevas indicaciones, efectividad, efectos adversos.

#### Summary

*Since its introduction in Dermatology 60 years ago, retinoids have acquired the condition of an essential drug in our specialty. This fact is due to the effective results in a large number of cutaneous processes as well as to the innovations undertaken in both its structure and its formula. Today its effectiveness and security have been well established in the topic and systemic formulations, in acne, psoriasis and photoaging. Over the last years new indications have been described of retinoids in dermatology among which we highlight their use in the treatment of cutaneous cancer, or in cosmetic uses with good results in the cicatrization of wounds, cutaneous striae in initial phases or androgenetic alopecia. Pharmacological advances have permitted more effective vitamin A derivatives and with less adverse effects. Tretinoin, although being of the most irritant activity, continues to be the most effective topical drug in photoaging and cutaneous cancer. Isotretinoin is the drug to choose for severe chronic acne, adapalene is the topical formulation best tolerated by acne, tazarotene is the first topical retinoid with effectiveness in psoriasis, etretinate and acitretino are considered the ones for the systemic treatment of psoriasis. In recent years new molecules have been described that have broadened the indications of the retinoids in dermatology, these are alitretinoin for Kaposi's sarcoma associated to AIDS and bexarotene for the cutaneous lymphoma of T cells.*

**Key words:** retinoids, dermatology, new indications, effectiveness, adverse effects.

Los retinoides fueron empleados por primera vez en Dermatología hace unos 60 años aproximadamente. Se comercializaron en los años 40 y la tretinoína, que fue el primer retinóide de uso tópico, ha estado indicada en el tratamiento del acné vulgar o acné común desde los años 60[1]. Desde entonces se han ido introduciendo otros retinoides que están indicados en el tratamiento de diversos procesos dermatológicos. Estos nuevos retinoides pertenecen a tres generaciones. La primera está formada por los retinoides no-aromáticos, la segunda por los llamados mono-aromáticos y la tercera por los poli-aromáticos (Tabla 1).

Sería prácticamente imposible citar todos los procesos que son susceptibles de ser tratados con estas sustancias, ya que los retinoides se han mostrado útiles en diversos procesos dermatológicos, más o menos frecuentes. Este amplio espectro de acción se explica por la diversidad biológica de actividades farmacológicas que tienen los retinoides, muchas de las cuales todavía no están suficientemente bien explicadas, si sólo tenemos en cuenta los efectos que se derivan de la acción que ejercen sobre receptores específicos nucleares. Estas acciones incluyen la inmunomodulación, la quimioprevencción del cáncer, el melanotropismo, la estimulación del

crecimiento, el mantenimiento y la diferenciación epitelial, la morfogénesis, la actividad antiinflamatoria y sebólítica, el antagonismo de los corticosteroides, la síntesis de la matriz dérmica y la estimulación de la angiogénesis.

De esta manera los retinoides tienen indicación en múltiples procesos dermatológicos entre los que procede destacar el acné, la psoriasis y procesos psoriasisiformes como la pitiriasis rubra pilaris[2], el fotoenvejecimiento, las genodermatoses ictiosiformes cuyo pronóstico y calidad de vida han cambiado sustancialmente[3-6], las cicatrices hipertróficas, la rosácea, las alteraciones crónicas hiperqueratóticas, las alteraciones de la queratinización de las mucosas, las neoplasias incluyendo los linfomas cutáneos, las alopecias y el crecimiento del pelo, la cicatrización de las heridas, las alteraciones de la pigmentación, las estrías de distensión, las infecciones virales y las alteraciones de la xerosis oftalmológica.

**Tabla 1.** Clasificación de los retinoides.

Primera generación: no aromáticos
Retinol (vitamina A original)
Retinol palmitado
Retinol aldehído
Tretinoína (ácido retinoico)
sotretinoína (13-cis-retinoico)
Alitretinoína (9-cis-retinoico)
Alfa-14-hidroxi-retro-retinol
Fenretinide
E-5_166 (ácido poliprenoico)
Segunda generación: mono-aromáticos
Eretinato
Acitretino
Isocitretino
Motretinide
Ácido poloprenoico
Tercera generación: poli-aromáticos
Arotinoide etil éster
Arotinoide ácido carboxílico
Arotinoide etil sulfona
Arotinoide metil sulfona
Adapaleno
Tazarote
Bexaroteno
Nuevos retinoides
CD-1559
Tamibarotene
CD-437 (AHPN)
CD-2398
Ro 23-6457
Mafarotene

## Mecanismo de acción de los retinoides

Hasta el momento sabemos que los efectos biológicos de los retinoides dependen de dos tipos de receptores: una proteí-

na transportadora citosólica denominada proteína transportadora del ácido retinoico celular (CRABP – *Cellular Retinoic Acid Binding Protein*) y una serie de receptores nucleares divididos a su vez en dos subtipos, los receptores del ácido retinoico (RAR – *Retinoic Acid Receptors*) y los receptores X de los retinoides (RXR – *Retinoid X Receptors*)[7]. Todos estos receptores pertenecen a un gran grupo denominado superfamilia de los receptores hormonales nucleares, que incluyen los receptores de la vitamina D, del estradiol, de los glucocorticoides y de las hormonas tiroideas[8].

De todas formas existen retinoides con actividad biológica, cuya acción no está relacionada ni con los receptores citoplásmicos ni con los nucleares[9]. En la actualidad se está estudiando el posible papel del citocromo P450 1A1, miembro de la familia de las oxidases dependientes de P450, que interviene en el metabolismo de diferentes compuestos químicos endógenos y exógenos, cuya regulación depende de los retinoides[10].

## Receptores citoplásmicos

Consisten en las proteínas transportadoras de retinol y del ácido retinoico, CRBP I y II (*Cellular Retinol Binding Protein*) y CRABP I y II (*Cellular Retinoic Acid Binding Protein*). La distribución de estas moléculas varía en los distintos tejidos, así las CRABP I y II tienen sobre todo una localización cutánea y se detectan en el citoplasma de queratinocitos y fibroblastos, de forma que la CRABP I se detecta de forma fisiológica en la epidermis en bajas concentraciones sobre todo en queratinocitos y melanocitos, mientras que la expresión de la CRABP II está regulada por la aplicación tópica de ácido retinoico, por lo que se utiliza como un marcador precoz de la acción de los retinoides de uso local. Por el contrario, las CRBP I y II son más abundantes en los tejidos del aparato genito-urinario y gastrointestinal.

Estas proteínas son responsables del transporte y concentración libre intracelular de ácido retinoico y durante mucho tiempo se las consideró como una parte fundamental de la actividad retinoidal, aunque en realidad no son receptores en sentido estricto[11].

## Receptores nucleares

Tanto la actividad como la potencia de los retinoides naturales y sintéticos, están en relación con su afinidad por los receptores nucleares de los retinoides (RAR y RXR). Están formados por una familia de más de 20 moléculas de las cuales se han conseguido clonar 6, hasta el momento.

Los RAR son los receptores de mayor interés en Dermatología, ya que su expresión es casi exclusivamente cutánea. Son capaces de reconocer a todos los isómeros naturales del ácido retinoico. Se han descrito tres isoformas. El RAR- $\alpha$ ,

codificado en el cromosoma 17q21.1, que es exclusivo de la capa germinativa de la epidermis y se relaciona con la proliferación queratinocítica[12]. El RAR- $\beta$  que se codifica en el cromosoma 3p24 y está inducido por el ácido retinoico[13]. El RAR- $\gamma$ , codificado en el cromosoma 12q13, se expresa sobre todo en la epidermis y se relaciona con la diferenciación de los queratinocitos[14, 15].

El ligando endógeno de los RXR es el ácido 9-cis-retinoico y se han descrito también tres formas denominadas RXR- $\alpha$ , codificado en el cromosoma 9q34.3[12], RXR- $\beta$  en el cromosoma 6p21.3[15] y RXR- $\gamma$  en el cromosoma 1q22-23[16]. Por último, se ha descrito recientemente la formación de heterodímeros entre RAR y RXR[17]. Esta variedad de heterodímeros podría explicar la diversidad de acción de los retinoides.

Cuando un retinóide interacciona con la zona de unión del ligando de los RAR, puede actuar induciendo o suprimiendo la transcripción de genes en relación con la zona de unión al DNA del receptor. Ello se conoce como elemento de respuesta retinóide (RARE y RXRE). El RNA mensajero transrito, difunde al citoplasma y a nivel ribosómico induce la síntesis de proteínas, que son las responsables de la función final del retinóide o bien son factores de transcripción capaces de modular la expresión de otros genes para que se produzcan productos con actividad biológica.

## Retinoides con utilidad en dermatología

Un retinóide es un compuesto cuya estructura y acción está relacionada con la vitamina A o retinol. Aunque desde su descubrimiento se han descrito más de 2.500 nuevos retinoides, sólo algunos de ellos están siendo utilizados en la actualidad para el tratamiento de un espectro cada vez más amplio de enfermedades dermatológicas[18].

### Vitamina A o Retinol

El retinol o vitamina A es un isoprenoide insaturado, liposoluble, que se encuentra de forma natural en los tejidos animales. En los vegetales es posible encontrar su provitamina, que conocemos como carotenos. Es una vitamina necesaria para el crecimiento, el desarrollo óseo, la función visual, la diferenciación y mantenimiento de los tejidos epiteliales y la reproducción. Sus niveles normales en sangre oscilan entre 0.35 y 0.75 mg/L[19].

Aunque en un principio se descartó como agente terapéutico, investigaciones recientes parecen demostrar que esta molécula es tan efectiva como la tretinoína. Su principal factor limitante radica en su inestabilidad galénica, dado que se inactiva por oxidación con gran rapidez. Este inconveniente se ha ido solucionando con el desarrollo de nuevas

formulaciones. En la actualidad el retinol se considera un producto cosmético y no terapéutico, lo que ha provocado su uso indiscriminado, así como de algunos de sus derivados de efectividad dudosa, en la formulación de numerosos productos cosméticos.

### Tretinoína, ácido retinoico, ácido all-trans-retinoico o vitamina A ácida

La tretinoína tópica es un derivado natural de la vitamina A de primera generación que consiste en el ácido carboxílico del retinol. Es el principal metabolito activo del retinol pudiendo sustituirlo en caso de deficiencias en el crecimiento y la diferenciación epitelial, sin embargo eso no es posible en la reproducción ni en la función visual. Es una molécula inestable y vulnerable a la oxidación, al calor y a las radiaciones ultravioletas, lo que va a repercutir en su actividad terapéutica, por ello se debe mantener lejos de la luz y a bajas temperaturas.

Su penetración tras la aplicación tópica, depende de la zona cutánea en la que se administre y del tipo de formulación galénica, siendo superior para las soluciones. En todo caso, nunca supera un máximo del 20% de la dosis administrada y la media se sitúa alrededor del 2% tras una dosis única. De estos datos se puede deducir que la aplicación tópica de la tretinoína, a las dosis recomendadas ya sea como dosis única o en tratamientos a largo plazo, no afecta a los niveles endógenos de tretinoína ni de sus metabolitos. Su actividad, se basa en la interacción de la tretinoína con las tres isoformas de RAR y con la CRABP, pero no va a tener acción sobre los RXR[20].

Fue el primer retinóide comercializado hace más de 30 años, debido a la actividad beneficiosa que tenía la molécula en el tratamiento de procesos caracterizados por una alteración de la queratinización. Así, el ácido retinoico tópico se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las queratosis actínicas y de otras lesiones preneoplásicas cutáneas, así como en las ictiosis, la psoriasis, el liquen plano y el melasma entre otros procesos dermatológicos[21].

### Isotretinoína o ácido 13-cis-retinoico

Es un derivado del retinol de primera generación y consiste en el isómero en forma cis del ácido retinoico. Se obtiene por la modificación química del grupo terminal polar y de la cadena lateral de polieno de la vitamina A original. En Europa existen formulaciones para uso tópico y oral. Desde el punto de vista de su uso tópico, la solubilidad, formulación, estabilidad, acción terapéutica, efectos secundarios y contraindicaciones son análogas a las de la tretinoína, aunque con un menor poder irritante.

El efecto principal de la isotretinoína oral consiste en la reducción de la secreción sebácea que alcanza un 80% a la cuarta semana de tratamiento[22] y se relaciona histológicamente con una atrofia casi completa de las glándulas sebáceas. Además tiene cierta actividad antiandrógena, al disminuir de forma significativa la formación de la dehidrotestosterona (DHT) en la piel y su nivel sérico, así como también disminuye los niveles séricos del glucuronidato de androsterona y del 3- $\alpha$ -diol glucosiduronidato[23]. También se conocen otras acciones como la disminución de la cohesión de los queratinocitos del infundíbulo folicular, la eliminación de *P. acnes*, la inhibición de la liberación de enzimas lisosomales, mediadores de la inflamación, la reducción de la quimiotaxis de los neutrófilos y la estimulación de la inmunidad celular y humoral[24].

Todo lo expuesto ha hecho que la isotretinoína sea en la actualidad el tratamiento más efectivo del acné moderado, severo y recalcitrante a otros tratamientos, incluido el acné conglobata. El descubrimiento de la isotretinoína abrió las puertas de una nueva línea de investigación sobre el uso oral de los retinoides, cuyas principales indicaciones son la Dermatología y la Oncología.

#### Alitretinoína o ácido 9-cis-retinoico

Es un derivado de primera generación de la vitamina A, débilmente soluble en etanol e insoluble en agua. Su principal indicación es el tratamiento tópico o sistémico de las lesiones de sarcoma de Kaposi asociado a SIDA (SK). Es un retinóide endógeno natural que se une por saturación e inactiva todos los subtipos de receptores retinoides intracelulares conocidos (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , RAR $\gamma$ , RXR $\alpha$ , RXR $\beta$ , RXR $\gamma$ ) aunque tiene mayor afinidad por los RAR que por los RXR[25]. Una vez activados estos receptores, funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes que controlan el proceso de diferenciación y proliferación celular, tanto en las células normales como en las neoplásicas. Esta inhibición depende de la dosis y del tiempo de administración[26] y se basa de una forma fundamental en la inducción de la apoptosis en las líneas celulares[27].

Los pacientes que están siendo tratados con alitretinoína gel no deben utilizar al mismo tiempo productos que contengan DEET (N,N-dietil-m-toluamida), componente habitual de los productos repelentes de insectos, ya que induce un aumento de su toxicidad. No existen datos de interacción con agentes antirretrovirales. Sus principales efectos adversos son la irritación local con eritema, la descamación y la fotosensibilidad.

No se ha demostrado que posea capacidad mutagénica, carcinogénica ni teratogénica pero se aconseja que no se utilice durante el embarazo y la lactancia, al no existir datos epidemiológicos que demuestren su inocuidad.

#### Etretinato y acitretino

Tanto uno como otro, son derivados monoaromáticos retinoides de segunda generación, cuya principal indicación terapéutica es la psoriasis y otras alteraciones de la queratinización. El etretinato es el etiléster de acitretino, su principal metabolito activo. Pese a su similitud estructural las propiedades fisicoquímicas de ambos productos son muy diferentes y el acitretino ha venido a mejorar las características farmacocinéticas, de eficacia y de seguridad del etretinato, hasta el punto que en la actualidad ha sustituido por completo su uso en la clínica.

La principal diferencia entre ambos y que justificaba esta sustitución, son las diferencias en la distribución tisular de ambos fármacos. El etretinato es una molécula que no está cargada, es muy lipofílica y se une con firmeza a las proteínas plasmáticas, sobre todo lipoproteínas y albúmina[28]. Como consecuencia, se acumula en el tejido adiposo desde donde se elimina de forma muy lenta, lo que da lugar a una vida media muy larga, de unos 120 días aproximadamente, constituyendo los llamados depósitos profundos. El acitretino posee un grupo con carga negativa y mucho menos lipofílico, no se acumula tanto en el tejido graso por lo que se acorta su vida media de forma muy significativa, a unos 2 días[29].

Sin embargo, se han observado niveles plasmáticos de etretinato en pacientes tratados con acitretino que tal vez provenga de una reesterificación, por lo que es posible que se produzca su acumulación en el tejido adiposo. Las primeras observaciones se llevaron a cabo en un estudio de farmacocinética multicéntrico realizado en 7 países europeos, aunque la incidencia y concentración del etretinato formado variaba de unos centros a otros e incluso durante el tratamiento en un mismo paciente[30]. El metabolismo de acitretino hacia etretinato se confirmó en estudios de microsomas hepáticos aislados de animales en presencia de etanol, que parece ser un factor fundamental para que esa reacción se produzca. En un estudio randomizado cruzado, realizado en 10 pacientes sanos que recibían una dosis única oral de 100 mg acitretino, con o sin etanol, se encontraron niveles plasmáticos de etretinato en todos los pacientes que habían tomado etanol, pero no se encontraron en ninguno de los que no lo habían tomado. Las concentraciones plasmáticas de etretinato observadas dependían de la dosis de etanol ingerida y eran similares a las producidas por una dosis oral de 5 mg diarios[31]. Estos resultados han sido comprobados en 86 pacientes que seguían tratamiento oral con acitretino e isotretinoína. En este grupo de pacientes no se detectaron niveles circulantes de etretinato mientras se mantenía una abstinencia absoluta de alcohol[32].

De todas formas, hay que señalar que existen casos aislados de pacientes en tratamiento con acitretino, en los que se han encontrado concentraciones plasmáticas

de etretinato sin que se produjese un consumo asociado de etanol, aunque debemos tener presente que no existen datos científicos documentados sobre la posible formación de etretinato en ausencia de consumo de alcohol[33].

Aunque estos hallazgos son poco valorables, las últimas recomendaciones de la FDA fueron aumentar el periodo contraceptivo post-tratamiento del acitretino de dos meses hasta tres años, basándose en los datos de farmacocinética observados en ensayos clínicos para etretinato y acitretino. Sólo en aquellas mujeres que se comprometan a una abstinencia absoluta de alcohol durante el tratamiento con acitretino y tras obtener un consentimiento informado, se podría mantener el periodo contraceptivo solo durante dos meses[33].

### Adapaleno

Es un retinóide sintético de tercera generación cuya molécula poli-aromática deriva del ácido naftoico[34]. Su estructura química, con la separación entre el grupo carboxílico y el dominio lipofílico, es óptima para su acción farmacológica. Mientras que el grupo carboxílico no se modifique, ya que su cambio conllevaría la disminución de su actividad, el anillo adamantil proporciona una mayor lipofilia lo que aumentará la penetración de la molécula en la célula, su afinidad y su depósito en el órgano diana. Además la existencia de un grupo fenilo, que no se une a los receptores citosólicos CRABP, el anillo adamantil proporciona a la molécula una mayor selectividad de acción por los RAR- $\gamma$ . Sus características químicas son estabilidad, fotoestabilidad, alto punto de fusión y ausencia de color y olor. La fotoestabilidad ha sido investigada en estudios comparativos en los que se ha demostrado que en presencia de luz y peróxido de benzoilo, el gel de adapaleno mantiene el 100% de estabilidad mientras que la sensibilidad de la tretinoína se reduce de forma significativa[35].

En función de su alta afinidad por los RAR y de su selectividad por los RAR- $\beta$  y RAR- $\gamma$ , el adapaleno es un potente modulador y normalizador de la diferenciación y proliferación de los queratinocitos, siendo su indicación principal el tratamiento tópico del acné vulgar. Por otra parte, la molécula no interacciona con los RXR ni con los CRABP por lo que su actividad es mucho mayor sobre la diferenciación que sobre la proliferación del queratinocito. Su actividad antiinflamatoria se basa en la capacidad que posee esta sustancia para la inhibición de las respuestas quimiotácticas de los polimorfonucleares y para la disminución del metabolismo por lipo-oxidación del ácido araquidónico evitando así la formación de mediadores proinflamatorios. Su principal ventaja es su bajo poder irritante, lo que favorece la tolerancia y el cumplimiento de los pacientes, así como su baja absorción

cutánea, lo que proporciona niveles plasmáticos indetectables incluso cuando se tratan áreas extensas[35].

### Tazaroteno

Es un retinóide acetilénico sintético poli-aromático de tercera generación. Tras su aplicación tópica se transforma en ácido tazaroténico que es su metabolito activo, por lo que el tazaroteno se puede considerar como un profármaco del ácido tazaroténico. Tiene afinidad y selectividad de unión con los receptores RAR- $\beta$  y RAR- $\gamma$ . Una vez unido a estos receptores activa tres genes: el TIG-1 inductor del tazaroteno 1 de función desconocida; el TIG-2 inductor del tazaroteno 2 y TIG-3 inductor del tazaroteno 3 con efecto antiproliferativo. Además a través de los RAR, el tazaroteno produce una inhibición del MRP-8, factor relacionado con la inhibición de la migración neutróflica y de la antileucoproteína (SKALP), marcador de la hiperproliferación y diferenciación queratinocítica[36]. De esta acción se deduce su actividad sobre la inflamación, proliferación y diferenciación celular. Por otro lado, interrumpe la formación de queratinocitos en cultivos humanos *in vitro*[37].

Sus principales indicaciones son el acné vulgar y la psoriasis, en concentraciones entre 0.1% y 0.5%[38]. Se ha utilizado con éxito en el tratamiento tópico de la psoriasis, en la que se han conseguido blanqueamientos con períodos prolongados de remisión[39]. En cuanto al acné, se prefiere la presentación en gel acuoso al 0.1%, con una aplicación diaria por la noche durante 3-4 semanas, con lo que se consigue una disminución ostensible de las lesiones sin importantes efectos secundarios locales. Su mayor problema es la elevada capacidad irritativa que posee.

### Bexaroteno

Su nombre químico es el ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil) etinil] benzoico y es un derivado poliaromático de tercera generación de la vitamina A. Es insoluble en agua y débilmente soluble en aceites vegetales y etanol. En la actualidad tiene la aprobación de la FDA para el tratamiento oral del linfoma cutáneo de células T (LCCT), aunque también existe una presentación en gel para su uso tópico[40].

El bexaroteno pertenece a una subclase de retinoides que activan de forma selectiva los receptores X de los retinoides (RXRs), que tienen una actividad biológica distinta de los receptores para los ácidos retinoicos (RARs). Una vez activados, estos receptores RXRs actúan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes y controlan la proliferación, diferenciación y apoptosis celular[41]. Es capaz de inhibir el crecimiento *in vitro* de algunas líneas celulares tumorales de origen espinocelular y hematopoyético[42].

Se metaboliza sobre todo por acción del citocromo P450 3A4, por lo que la administración de forma concomitante de inhibidores de este citocromo, provocará un aumento de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno y por el contrario los inductores del citocromo, determinaran una reducción de sus niveles plasmáticos. La administración simultánea de bexaroteno y gemfibrocil tiene como resultado el aumento sustancial de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno que puede estar relacionado, al menos en parte, con la inhibición del citocromo P450 3A4 producida por el gemfibrocil[40].

## Acné

La indicación más clásica y más antigua de los retinoides es el acné. En este proceso, los retinoides pueden ser utilizados por vía tópica o por vía sistémica. El uso tópico tiene la ventaja de proporcionar altas concentraciones terapéuticas con efectos adversos mínimos. El tratamiento sistémico se basa en la utilización del ácido 13-cis-retinoico o isotretinoíno, que ha demostrado ser el producto más eficaz para las formas severas de acné, con mejor tolerancia y menos efectos secundarios.

## Tratamiento tópico

Los fármacos que han demostrado tener mayor utilidad en el tratamiento tópico del acné son la tretinoína, la isotretinoína y el adapaleno.

### Tretinoína

El ácido retinoico o tretinoína, produce una queratólisis indirecta mediante la estimulación del epitelio queratinizado, sin actuar sobre la glándula sebácea[43]. Así, provoca un aumento del recambio celular en los epitelios, disminuye la cohesión queratinocítica, modifica los desmosomas y reduce los tonofilamentos, por lo que da lugar a una acción comedolítica sobre el folículo pilosebáceo[44].

Su efectividad y seguridad han sido estudiadas en numerosos ensayos clínicos en los que se ha demostrado que tras 3-4 meses de tratamiento con una solución alcohólica a concentración de 0.1%, se produce una reducción del 75% en el 38.8% de las lesiones[44]. Durante su administración es habitual la aparición de irritación y descamación en el sitio de aplicación, que se relaciona de forma proporcional con la concentración utilizada y es más intensa en las dos primeras semanas del tratamiento. Esta irritación es más frecuente en los pacientes con piel más irritable y sobre todo, en los que presentan antecedentes de dermatitis atópica. Su aparición es independiente de la actividad terapéutica de la tretinoína. Debido a este efecto adverso, se aconseja comenzar con

dosis bajas para ir aumentándolas de forma progresiva. De hecho existen preparados al 0.025%, 0.05% y 0.1%[45].

La tolerancia de la tretinoína está relacionada con el vehículo en el que está formulada, por ello las presentaciones en liposomas son las menos irritantes. Recientemente se ha descrito la formulación de tretinoína 0.1% en gel con microesferas de muy buena tolerancia. Este vehículo ha demostrado en un ensayo clínico randomizado a doble ciego, que es más efectivo y mejor tolerado que la crema de tretinoína al 0.1%, según los criterios subjetivos y objetivos establecidos. En la actualidad se está desarrollando un nuevo vehículo en el que el fármaco está incluido en una partícula microscópica denominada microesponjas. Aunque con este vehículo se pretende disminuir aún más la capacidad de irritación local producida por la tretinoína al 0.1%, aún no existen datos definitivos de estudios controlados[46].

Se ha descrito un empeoramiento momentáneo del acné de intensidad leve, tras las primeras aplicaciones del fármaco, con desarrollo de una erupción pustulosa en la primera y segunda semanas de tratamiento. Entre otros efectos indeseables destacan la mayor sensibilidad a la luz solar y la fotosensibilidad. Esta última parece estar relacionada con la disminución del grosor del estrato córneo, pero de todas forma es aconsejable el uso de un fotoprotector y la aplicación del producto sólo por la noche, proceder con el que además se evita la fotodegradación del retinóide. No hay evidencias estadísticas de teratogenicidad con su uso tópico, aunque se ha comunicado un caso aislado de alteraciones otológicas y del sistema nervioso central en el feto de una madre que se aplicó tretinoína tópica durante el primer trimestre del embarazo[47].

**Asociaciones:** Se ha dicho que la asociación con eritromicina acelera la mejoría clínica del acné, aunque a los tres meses los resultados finales son similares los obtenidos con el tratamiento solo de tretinoína[48]. Sin embargo otros estudios consideran que la asociación de tretinoína con un antibiótico tópico es más efectiva que la tretinoína sola, siendo los dos fármacos más utilizados la eritromicina y la clindamicina. La asociación con un antibiótico sistémico también produce una respuesta clínica más rápida[46]. Se han descrito otras asociaciones, en las que se debe valorar siempre la sumación de los efectos irritativos, como ocurre con el peróxido de benzoilo o los alfa hidroxíacidos (AHA)[49].

### Isotretinoína

La isotretinoína tópica parece haber demostrado una efectividad significativamente mayor que el placebo cuando se comparaba la concentración del 0.05% durante 14 semanas frente a placebo[50]. En estudios comparativos, a igual concentración se ha demostrado una efectividad similar al

peróxido de benzoilo al 5%[51] a la tretinoína[52], tras 12 semanas de tratamiento. La tolerancia al tratamiento suele ser buena[50] y sus efectos secundarios son análogos a los descritos en el ácido retinoico. Se han descrito empeoramientos del proceso al inicio del tratamiento[53] y ciertas interacciones medicamentosas con otros fármacos[54]. Precisa de un seguimiento adecuado[55].

### Adapaleno

Su eficacia clínica se basa en una triple acción comedolítica, al modular de forma específica la diferenciación terminal del queratinocito, antiinflamatoria y antiproliferativa.

En referencia a la *acción comedolítica* los estudios realizados sobre pacientes acneicos han demostrado la desaparición del 30% de las lesiones comedonianas a las 8 semanas y del 83% a las 12 semanas de tratamiento, así como la desaparición del 69% de las lesiones inflamatorias[56]. Estos resultados son superiores a los de la tretinoína[57]. La *actividad antiinflamatoria* del adapaleno es comparable a la indometacina o al valerato de betametasona y muy superior a la tretinoína e isotretinoína. La *acción antiproliferativa* se ha estudiado en modelos animales en los que se demuestra una actividad inhibitoria de la hiperplasia epidérmica[58].

El adapaleno al 0.1% ha demostrado ser significativamente más efectivo que el placebo en 30 pacientes que fueron tratados durante 8 semanas, con una reducción de las lesiones del 59%[59]. Se han realizado varios ensayos clínicos controlados comparativos, para valorar la eficacia y seguridad del adapaleno 0.1% frente a tretinoína gel al 0.025%, en acné vulgar durante distintos períodos de tratamiento en los que se pudo demostrar que el adapaleno al 0.1% es significativamente superior al ácido retinoico en la eliminación de lesiones acneicas, tanto las no inflamatorias como las inflamatorias[60]. Se debe aplicar una vez al día, siempre por las noches. Es importante advertir a los pacientes que se deben tratar tanto las zonas afectadas por las lesiones, como las áreas adyacentes.

Una de las principales ventajas, es su escasa capacidad de irritación, la falta de sensibilización y la fototoxicidad, lo que lo convierte en el tratamiento retinóide tópico mejor tolerado en el acné en el momento actual. Sólo se han descrito algunos casos de eritema, sensación de calor en la zona tratada, irritación, sequedad y descamación, que son reversibles al suspender o disminuir la frecuencia de aplicaciones. El potencial de irritación en humanos tras la aplicación tópica repetidas e incluso bajo oclusión durante 3 semanas, ha demostrado que existe un escaso nivel de irritación, a diferencia de lo que ocurre con tretinoína[61]. En los estudios controlados comparativos realizados frente a tretinoína gel 0.025%, se ha confirmado que existe una mejor tolerancia al tratamiento con adapaleno gel al 0.1% y

junto a una baja frecuencia de efectos secundarios. Estudios preliminares que comparan adapaleno 0.1% con tretinoína en microesferas 0.1%, también han demostrado el menor poder irritante que tiene el adapaleno, con una diferencia significativa frente a la tretinoína en microesferas[35]. En 105 voluntario sanos se demostró que carece de poder sensibilizante[62] y mediante estudios estandarizados se ha demostrado que carece de poder fototóxico, fotoirritante[63] y fotoalérgico[64].

No se han descrito efectos adversos sistémicos, la toxicidad es prácticamente nula en el tratamiento tópico y no posee potencial genotóxico ni mutagénico. Tampoco se han podido demostrar que posea efectos carcinogénicos. No se recomienda su uso en mujeres embarazadas debido a la ausencia de estudios epidemiológicos en humanos, aunque el riesgo de afectación del feto es casi inexistente.

**Asociaciones:** La asociación con otros fármacos suele tener actividad sinérgica. Es muy interesante la combinación de adapaleno gel 0.1% por la noche, con peróxido de benzoilo o antibióticos tópicos utilizados por la mañana. En un estudio reciente realizado sobre tolerancia cutánea de adapaleno asociado a antibióticos tópicos, ha demostrado que esta combinación no aumenta el escaso poder irritante del adapaleno cuando se utiliza solo. La excelente tolerancia del adapaleno permite su uso en pacientes con piel sensible solo o en combinación con otros agentes tópicos con potencial irritante, incluso asociado con isotretinoína oral[65].

### Tazaroteno

Su efectividad en gel al 0.05% y al 0.01% en el acné, ha sido demostrada en un ensayo clínico frente a placebo. En ese estudio se demostró una reducción en el número de comedones del 47% para 0.05% y del 28% para 0.01%, frente al 19% del placebo[66]. Al comparar diferentes dosis, la mayor eficacia se encuentra con la concentración más alta, pero también los efectos adversos locales, que en algunas ocasiones obligó a abandonar el estudio[67]. Estos efectos adversos consisten en escozor, descamación y sequedad, que aparecen en el 58% de los pacientes tratados al 0.1%, el 58% al 0.05% y 23% de los que se trataron con placebo. La intensidad de estos efectos es variable pero en algunas ocasiones fueron causa del abandono del estudio[68].

La forma de administración que parece ser más adecuada para el acné es en gel acuoso al 0.1% aplicado una vez al día, siempre por la noche durante 3-4 semanas, con lo que se consigue una reducción importante en el número de lesiones, pero el poder irritante que tiene este producto, hace que no se pueda concluir el tratamiento en muchos casos. No se han descrito efectos sistémicos. No es mutagénico, carcinogénico ni teratogénico. No se ha demostrado que sea

sensibilizante, fototóxico o fotosensibilizante. Sin embargo no se recomienda su uso en embarazadas, aunque el riesgo de alteración fetal es en realidad casi inexistente.

**Tabla 2.** Efectos adversos de la isotretinoína oral.

Cutáneos y mucosos	
Quelitis	96%
Xerodermia	20-50%
Sequedad de mucosas	20-50%
Alopecia	13%
Pseudogranuloma piógeno	raro
Cicatrices atípicas	excepcional
Extracutáneos	
Sistema nervioso	
Cefalea	5-16%
Pseudotumor cerebri	0,5%
Aparato locomotor	
Artralgia y mialgias	15-35%
Hiperostosis esquelética	rara
Metabólicos	
Aumento triglicéridos	18-25%
Aumento colesterol	7-12%
Aumento transaminasas	6-13%
Oftalmológicos	
Visión nocturna	rara
Opacidad corneal	rara
Depresión	rara
Teratogenia	0 (con control anticonceptivo)

## Tratamiento sistémico (Isotretinoína)

La isotretinoína oral es el único medicamento que actúa sobre los cuatro factores etiopatogénicos del acné. Su eficacia en el tratamiento del acné es de sobra conocida y sus indicaciones principales son aquellas formas graves de la enfermedad como el acné inflamatorio intenso y el acné nódulo-quístico, pero también el acné de evolución crónica y el acné rebelde a otras terapéuticas. También es conocido que su eficacia es mayor en las lesiones faciales que en las del tronco.

La dosis utilizada del medicamento oscila entre 1 y 0.05 mg/kg/día[69], pero en todo caso es necesario conseguir una dosis total acumulada superior a 120 mg/kg para producir la remisión completa del acné. Es frecuente que se observe un empeoramiento transitorio de las lesiones en las 2-4 primeras semanas del tratamiento. El riesgo de aparición de recidivas tras el primer ciclo de tratamiento es mayor cuando se inicia el tratamiento a edades inferiores a los 25 años y en esos casos es muy útil realizar un nuevo ciclo de tratamiento con la misma posología. Otra posibilidad, en el caso de las mujeres, es utilizar anticonceptivos con antiandrógenos solos o asociados a un nuevo ciclo de isotretinoína[70].

Los efectos adversos son frecuentes, conocidos, predecibles y dosis dependientes (Tabla 2). Recientemente se han

comunicado dos casos de apendicitis aguda asociada a la ingesta de isotretinoína que se podrían deber a la irritación directa del epitelio del colon, a alteraciones de la maduración celular de la mucosa del colon o a alteración de la síntesis de glucoproteínas, que favorecerían la agresión a la mucosa por factores intraluminales[71].

El efecto adverso más importante es la teratogenicidad al afectar la organogénesis fetal, dando lugar a alteraciones cerebrales con hiperplasia cerebral e hidrocefalia, cardíacas con dextrocardia y defectos del tabique interventricular y retraso mental[72]. Por tanto, antes de administrar isotretinoína a una mujer en edad fértil, es imprescindible que se obtenga un consentimiento informado en el que la paciente se comprometa a utilizar un estricto control anticonceptivo, desde un mes antes de iniciar el tratamiento hasta 2 meses después de finalizarlo. En estudios recientes se ha demostrado que la isotretinoína es un componente endógeno constante en el ser humano y que sus niveles plasmáticos en las mujeres embarazadas se sitúan alrededor del 1.41 ng/mL. Este hecho, junto a la determinación de los niveles endógenos normales de sus metabolitos, permite definir de forma más exacta el periodo anticonceptivo post-terapéutico. Los estudios realizados han demostrado que incluso en el caso del metabolito con mayor tiempo de eliminación, las concentraciones plasmáticas llegan a ser no teratogénicas a las dos semanas tras finalizar el tratamiento como máximo. En el caso del ácido retinoico estos niveles se alcanzan tan sólo en dos días. De esta manera, podríamos reducir el tiempo de contracepción post-terapéutica a 1 mes y aún existiría un margen de seguridad más que adecuado[73].

Se ha discutido mucho sobre el desarrollo de cuadros depresivos asociados a la administración oral de isotretinoína. Se ha realizado hace poco tiempo un estudio sobre 34 pacientes con acné crónico tratados con isotretinoína oral durante 16 semanas. Mientras que en el primer control el 44% de los pacientes decían padecer algún síntoma de ansiedad y el 18% de depresión, el tratamiento con isotretinoína determinó una mejoría significativa de las alteraciones psicológicas a lo largo del tratamiento, aunque el estado emocional basal no se modifique de una forma significativa. Por tanto, el acné puede ser una enfermedad con un claro potencial para alterar, incluso a largo plazo, el desarrollo emocional de algunos pacientes y ciertos cuadros depresivos que se han asociado con la administración de isotretinoína oral, podrían estar producidos por el propio proceso dermatológico que afecta a edades con frecuentes inestabilidades emocionales[74].

Otro aspecto muy controvertido es la hipótesis de la disminución de los efectos adversos ocasionados por la administración sistémica de isotretinoína, debidos a la asociación de vitamina E a altas dosis. Se ha realizado un

estudio randomizado a doble ciego sobre 140 pacientes divididos en dos grupos, uno que tomaba 1mg/kg diario de isotretinoína oral junto a 800 UI/día de vitamina E y otro que sólo tomaba la isotretinoína. Se llegó a la conclusión que la asociación de vitamina E no mejora la incidencia, severidad o duración de los efectos adversos asociados con el consumo de isotretinoína oral[75].

**Asociaciones:** En general no se aconsejan tratamientos asociados, salvo en casos muy intensos en los que pueden ser útiles los antibióticos, excepto tetraciclinas y derivados, o incluso corticoides. En caso de utilizar anticonceptivos orales es aconsejable utilizar alguno con efectos antiandrógenos, ya que favorecerá los efectos beneficiosos del tratamiento.

## Psoriasis

El etretinato fue el primer retinóide utilizado en el tratamiento de la psoriasis, con resultados beneficiosos tanto como monoterapia o en asociación a fotoquimioterapia. Ya hemos comentado que debido a sus características farmacocinéticas y a su capacidad para acumularse en los tejidos grasos del organismo, el etretinato fue sustituido en la década de los ochenta por acitretino, su metabolito activo. En la actualidad el gel de tazaroteno por vía tópica es un tratamiento efectivo de la psoriasis, aunque en mucho casos tiene poder irritante. Se han seguido investigando nuevas moléculas con actividad frente a procesos hiperqueratósicos y así en Suecia se registró un retinóide aromático tópico denominado motretinid, cuya eficacia todavía no ha sido valorada mediante ensayos clínicos controlados[76].

### Acitretino (etretinato)

Tanto etretinato como acitretino, son muy eficaces en el tratamiento de la psoriasis. Ello se debe a la capacidad que poseen para ejercer un efecto modulador sobre la proliferación, queratinización y diferenciación de las células de los epitelios, así como por sus capacidades antiinflamatorias y reguladoras de la respuesta inmune celular y humoral derivadas de la activación de los tres subtipos de RAR, aunque de forma paradójica todavía no se ha podido demostrar la unión del acitretino a los RAR[77].

El efecto regulador de la proliferación celular ejercido por el acitretino es controvertido, ya que los estudios in vitro han demostrado la existencia de una inhibición de la proliferación en unos casos y aumento del crecimiento en otros[78, 79]. Sin embargo se ha comprobado que los niveles de poliaminas, marcadores del crecimiento y diferenciación de los queratinocitos epidérmicos que están aumentados en la psoriasis, disminuyen de forma significativa cuando se instaura tratamiento con retinoides. Por otro lado, tanto acitretino como etretinato han mostrado una actividad inmunoestimuladora e inmunoestimuladora. La efectividad del acitretino en la psoriasis se basa en su acción moduladora de la reacción de los linfocitos en sangre periférica frente a diferentes estímulos[80], en la inhibición de la formación de especies reactivas de oxígeno por los polimorfonucleares[81], a una disminución de la síntesis de interleuquina 8 por parte de los queratinocitos y a la capacidad de presentación de抗原s de los linfocitos estimulados por fitohemaglutininas[82]. Por último, se puede observar una disminución en los niveles de las proteínas relacionadas con el factor inhibidor de la migración (MRP-8), marcador de los estados hiperproliferativos y de la diferenciación anómala de los queratinocitos, que está expresada en exceso en la psoriasis[83].

Las principales indicaciones del acitretino en la psoriasis son las formas eritrodérmicas y la psoriasis pustulosa severa como la acrodermatitis continua de Hallopeau, en las que es el fármaco de primera elección. También ha demostrado tener una alta eficacia como fármaco de mantenimiento para el control de las placas de la psoriasis vulgar, una vez conseguido el blanqueamiento, siendo más eficaz cuando se asocia a tratamiento tópico[84]. La dosis estándar de acitretino oscila de 0,25 a 0,6 mg/kg diarios, pero se deberá individualizar en cada caso para encontrar la dosis óptima de cada paciente. Una vez que se consiga el blanqueamiento, la dosis de mantenimiento suele estar alrededor de los 0,2-0,4 mg/kg al día y se debe mantener durante 3-6 meses. Durante todo este tiempo, es necesario instaurar unos cuidados cosméticos adecuados de la xerosis cutánea, en especial en la cara y de los labios, donde puede llegar a ser intolerable y establecer unos controles analíticos de tolerancia al tratamiento[85] (Tabla 3).

**Tabla 3.** Controles necesarios en el tratamiento con acitretino.

#### Controles clínicos y de laboratorios previos al tratamiento

- Excluir enfermedades graves de hígado, riñón y del metabolismo, tales como diabetes e hiperlipidemia
- Excluir tratamientos concomitantes con fármacos que produzcan interacción medicamentosa.
- Cesar el consumo de alcohol
- Preguntar por dolores de columna y disminución de la movilidad previa; controles radiográficos de las zonas sintomáticas y estudio radiológico de la columna vertebral.

#### Pacientes de sexo femenino

- Test de embarazo e información oral y escrita en relación con la efectividad clínica y los efectos secundarios.
- Es necesario una contracepción adecuada desde un mes antes hasta 3 años después del tratamiento en pacientes mujeres en edad fértil.

#### Durante el tratamiento

- Control de los lípidos plasmáticos, enzimas hepáticas y creatinina sérica; al principio cada dos semanas y luego cada 6-12 semanas.
- Control de la contracepción.

Los efectos secundarios del acitretino son análogos a los de los retinoides por vía oral[1]. Los más frecuentes son las alteraciones muco-cutáneas, como queilitis, sequedad de la mucosa oral, rágades, epistaxis, aumento de la queratolisis, xerosis cutánea, prurito, sensación de quemazón, piel sensible, pérdida de cabello y fragilidad ungueal. Todos estos efectos secundarios son reversibles tras la retirada del fármaco[86].

A nivel sistémico se han descrito alteraciones oculares (ojo seco e irritable), hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, e hipertransaminisemia. Con menos frecuencia se han descrito alteraciones óseas (hiperostosis esquelética idiopática difusa, espondilosis degenerativa, artritis de articulaciones intervertebrales, sindesmofitos y espinas óseas, condrosis del ligamento longitudinal, cierre prematuro de las epífisis y osteoporosis) y de forma excepcional, pancreatitis, pseudotumor cerebri o hepatotoxicidad con evolución a cirrosis[87]. La teratogenicidad, como hemos comentado, es el principal efecto secundario del tratamiento con acitretino en las mujeres en edad de concebir, por ello se debe realizar un periodo anticonceptivo desde 1 mes antes del tratamiento hasta 3 años después de finalizarlo. En el feto da lugar a la aparición de dismorfias craneo-faciales, paladar hundido, alteraciones de los apéndices, sindactilia, ausencia de las falanges terminales, malformaciones de la cadera, mielomeningocele, meningoencefalocele y sinostosis múltiple[88].

El uso de acitretino está contraindicado en los pacientes que presenten enfermedad hepática o renal grave, en los alérgicos a parabenos contenidos en la cápsula de gelatina, así como durante el embarazo y la lactancia. De igual forma está contraindicado su administración junto con tetraciclinas, que aumentan la fotosensibilidad y pueden presentar pseudotumor cerebri, lo que ocurre en concreto con la minociclina; el alcohol, por la conversión a etretinato y la consiguiente hepatotoxicidad y con otros retinoides sistémicos o con la vitamina A, por el riesgo de desarrollar hipervitaminosis. Se deben instaurar controles estrictos en caso de asociarse con antidiabéticos (alteraciones en la glucemia), corticosteroides (hiperlipidemia, pseudotumor cerebri) y metotrexato (aumento de los niveles de metotrexato y hepatotoxicidad) y se debe tener en cuenta que puede interferir con la actividad de los anticonceptivos orales que contengan microdosis de progestin[88].

**Asociaciones:** La asociación de calcipotriol y acitretino es sinérgica[89]. Se ha sugerido que los receptores nucleares para la vitamina D (VDR – *Vitamin D Receptors*) pueden formar heterodímeros con los RAR. De esta manera la asociación es sinérgica debido a la cooperación en la regulación de un único gen[90]. La indicación principal de la asociación con metotrexato son las formas eritrodérmicas

y las psoriasis pustulosas severas que no responden a los fármacos por separado. La complicación más temible será el aumento potencial del riesgo de hepatotoxicidad, aunque sólo se han descrito respuestas idiosincrásicas de hepatitis tóxica inducidas por etretinato[91]. No existen datos de que la asociación con ciclosporina mejore la eficacia o permita disminuir las dosis en el tratamiento de la psoriasis[92].

La asociación con PUVA (Re-PUVA), mejora la eficacia y reduce la dosis acumulada de UVA necesaria para el blanqueamiento de la psoriasis. El protocolo más utilizado es de 50 mg diarios de acitretino como monoterapia durante 1-2 semanas y luego comenzar con PUVA a la dosis que se establezca individual, según el fototipo cutáneo (0.06 mg/kg de 8-metoxi-psoralen tomados 2 horas antes de la exposición a los UVA, 3-4 veces por semana). Cuando se comienza con PUVA, la dosis de acitretino se reduce a 25 mg diarios[93]. La asociación con UVB de banda ancha permite un aclaramiento más rápido de las lesiones o la reducción de la dosis necesaria de UVB. Se comienza con la administración de 0.5 mg/kg/día de acitretino desde 2-3 semanas antes de las sesiones con UVB. Luego se añade la fototerapia en un régimen de 3 veces por semana hasta que se consigue el blanqueamiento[94].

### Tazaroteno

Es el primer retinóide tópico aprobado para el tratamiento de la psoriasis. Su mecanismo de acción se basa en la activación de forma selectiva de los RAR  $\beta/\gamma$  y de esta forma, de la expresión de los 3 subtipos de genes TIG. Así el tazaroteno modula la patogénesis de la psoriasis a través de tres mecanismos principales: normalización de la diferenciación anormal de los queratinocitos, reducción en la proliferación de los queratinocitos y disminución en la expresión de los marcadores de la inflamación[95]. Estos datos se han demostrado mediante estudios moleculares realizados en biopsias de lesiones de psoriasis tratadas con tazaroteno en las que se ha comprobado la normalización de marcadores de la diferenciación celular (TGase K, MRP-8, SKALP, filagrina, K6, K10, K16, involucrina, Spr-2), de la proliferación celular (EGF-R, AP1, ODC) y de la inflamación (HLA-DR, ICAM-1, IL-6)[96].

Los estudios controlados realizados con formulaciones de tazaroteno en gel acuoso a concentraciones de 0.01%, 0.05% y 0.1% y del vehículo sólo, aplicados a placas de psoriasis una a dos veces diarias han permitido demostrar que el gel de tazaroteno al 0.05% y 0.1%, una o dos veces al día, es capaz de producir una reducción significativa en la infiltración, descamación y eritema de la placa. Los primeros efectos sobre las placas de psoriasis se observaban a la semana de tratamiento. El grado de éxito del tratamiento, definido como una mejora en el 75% del nivel de partida, fue

del 45% con el gel de tazaroteno al 0.05% frente al 13% con el placebo tras 6 semanas de tratamiento. El nivel de eficacia se mantuvo entre el 48% y el 62% con las dos formulaciones de tazaroteno tras 8 semanas de tratamiento[97].

Se ha descrito un protocolo de aplicación de contacto corto con tazaroteno para el acné que consiste en la aplicación de tazaroteno 0.1% durante 5 minutos al día y luego retirar el medicamento. Con esa misma pauta se consigue una mejoría marcada de la psoriasis con reducción de la descamación, eritema y grosor de las placas y con una tolerancia excelente incluso en los pacientes que no habían tolerado el tratamiento diario[97].

Como efecto adverso se ha descrito la irritación local, leve o moderada, dosis dependiente, en particular en las zonas externas de las placas, manifestándose en forma de prurito, sensación de quemazón y eritema. No se han observado efectos secundarios sistémicos ni fenómenos de rebote tras 4 semanas de seguimiento. No es fototóxico ni sensibilizante o fotosensibilizante. No es mutagénico ni cancerígeno y no se ha podido demostrar su capacidad teratogénica[98].

**Asociaciones:** La dermatitis irritativa secundaria a la aplicación de tazaroteno se puede evitar asociando un corticoide de moderada o alta potencia. Por otro lado, los resultados de ensayos clínicos controlados amplios, han demostrado que el tazaroteno asociado a un corticosteroide de media o alta potencia presentan mayor eficacia, mayor rapidez en la aparición de los resultados clínicos y mayor tolerabilidad en comparación con el tazaroteno sólo[99]. Dada la ausencia de poder fototóxico del tazaroteno, se ha estudiado su asociación con UVB. El protocolo consiste en la administración de tazaroteno gel al 0.1% una vez al día, dos semanas antes de comenzar las sesiones con UVB. Luego se comienzan con 3 sesiones de UVB durante 10 semanas sin suspender la aplicación del tazaroteno. Esta asociación es bien tolerada, mejora y acelera los efectos del UVB, siendo necesario un menor número total de sesiones para conseguir la mejoría de las lesiones clínicas[100, 101].

## Fotoenvejecimiento cutáneo

Durante las últimas dos décadas, tras numerosos estudios, se han establecido las diferencias que existen entre el envejecimiento cronológico y la aparición de un envejecimiento prematuro producido por el efecto de la exposición crónica a la radiación solar. El término fotoenvejecimiento hace referencia a la superposición del daño actínico al proceso normal del envejecimiento cutáneo.

El envejecimiento intrínseco o cronológico incluye todos los cambios observados en la piel de zonas que no han esta-

do fotoexpuestas a lo largo de la vida, de las personas ancianas. Se trata de una piel suave y sin manchas, pero en la que se observa una atrofia de epidermis y dermis. La fragilidad y alteraciones funcionales de la piel del anciano se deben a la disminución de fibras elásticas dérmicas, fibroblastos, vascularización y capacidad biosintética[102].

En el fotoenvejecimiento la piel se vuelve amarillenta, áspera, con arrugas y aparecen pigmentaciones irregulares y telangiectasias. Estas alteraciones son expresión de los cambios del tejido subyacente en el que se observa la pérdida de la polaridad de las células basales que pueden presentar signos de atipia celular. En la dermis existe una degradación del colágeno y grandes acúmulos de la elastina anormal, lo que contribuye a la pérdida de la elasticidad. Las paredes vasculares están alteradas, lo que produce una pérdida de la microcirculación. Este proceso es similar al resultado de un estado crónico inflamatorio con degradación de la matriz dérmica por enzimas proteolíticas[103].

El descubrimiento de la capacidad preventiva del fotoenvejecimiento derivada del uso de retinoides fue casual y se produjo a través de la comunicación de casos aislados en los que se observaba una mejoría del aspecto cutáneo, en mujeres que habían sido tratadas con crema de tretinoína para el acné[104]. Con posterioridad, se ha demostrado que la radiación UV tiene la capacidad de producir una deficiencia funcional de la vitamina A y que esa deficiencia puede ser un factor determinante en el desarrollo del fotoenvejecimiento cutáneo y en la carcinogénesis[105].

## Tretinoína

Tras las primeras observaciones clínicas, se realizó un estudio controlado en pacientes con fotoenvejecimiento de moderado a severo en el que se observó que en la piel tratada se producía una desaparición de la displasia y atipia epidérmica, una dispersión de los gránulos de melanina, con eliminación de las queratosis actínicas microscópicas, estimulación de la angiogénesis y formación de nuevo colágeno dérmico (tipos I y III). Los resultados eran más apreciables en la zona facial que en los antebrazos y en la piel que presentaba más daño actínico antes de empezar el tratamiento[106, 107]. Estos datos fueron comprobados en un estudio randomizado, a doble ciego frente a placebo, dos años después[108] y con posterioridad se han realizado múltiples ensayos clínicos que han confirmado la eficacia de la tretinoína en el fotoenvejecimiento cutáneo, siendo en la actualidad un hecho constatado[109]. El tratamiento con tretinoína produce una mejoría de las arrugas finas faciales, arrugas gruesas, color amarillento y aspereza de la piel y de las lentigines actínicas[110]. Este último efecto ha sido estudiado en ensayos clínicos sobre población caucásica en los que se ha observado que en el 84% de los pacientes

tratados con tretinoína se produce un aclaramiento o desaparición completa de las lentígines solares en comparación con un 28% en el grupo tratado con placebo[111]. Este efecto sobre lentígines y otras lesiones hiperpigmentadas relacionadas, está potenciado con la asociación de tretinoína 0.01% y 4-hidroxianisol 2% dos veces al día durante 24 días[112].

Aunque en la actualidad se acepta en general la eficacia clínica de la tretinoína en el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo, algunos autores han sugerido que este efecto podría estar relacionado con la irritación no específica (dermatitis por retinoides) asociada a la aplicación tópica de retinoides y no por una acción específica de la tretinoína. Con posterioridad se ha demostrado en este estudio randomizado amplio, que la tretinoína al 0.1% y al 0.025% producía una mejoría del fotoenvejecimiento cutáneo significativamente mayor que el placebo. Aunque las dos concentraciones de tretinoína tenían una eficacia similar, la irritación local fue menor en el grupo tratado con tretinoína al 0.025%[113]. Desde el punto de vista clínico, por tanto, no es necesario inducir una dermatitis por retinoides para conseguir la máxima mejoría clínica posible del fotoenvejecimiento cutáneo. Con el propósito de disminuir los efectos adversos locales, se ha diseñado una nueva formulación en crema emoliente de tretinoína al 0.05% que ha sido probada en dos ensayos clínicos multicéntricos que demuestran su efectividad para el fotoenvejecimiento cutáneo con una mejor tolerancia[114]. Una posible pauta de administración sería tretinoína 0.05% una vez al día durante 48 semanas seguido de 3 aplicaciones a la semana durante otras 24 semanas como dosis de mantenimiento[115].

El hecho que el efecto beneficioso sobre el fotoenvejecimiento sea específico de los retinoides, es consecuencia de la activación de determinados genes que se produce tras la unión del ácido retinoico con los 3 subtipos de RAR, por los que tiene especial afinidad. La unión del ácido retinoico con los RAR estimularía la producción de colágeno dérmico que está reducido en la piel con daño actínico[116] mediante la inhibición de la inducción del gen c-Jun por las radiaciones UV[117] y favorece la proliferación de los queratinocitos con el desarrollo de una respuesta de hiperplasia y descamación cutánea que serían la base farmacodinámica del peeling por tretinoína. El eritema, sin embargo, es un componente inespecífico que no está producido por la unión a los RAR (109). Por otro lado, se ha demostrado que la tretinoína puede modificar su capacidad antioxidante a través de su acción sobre la peroxidación lipídica. Este efecto, asociado a la inhibición de la expresión de la ornitina-decarboxilasa son los responsables del efecto protector que tiene sobre el fotoenvejecimiento y la carcinogénesis cutáneas[118].

Un aspecto controvertido es la asociación de tretinoína tópica y radiación solar. Es cierto que la piel tratada con

tretinoína no responde de igual forma a la radiación solar que la piel no tratada. Se ha descrito una sensación de quemadura solar a los pocos minutos de la exposición, que se ha relacionado con el adelgazamiento del estrato córneo producido por los retinoides. Sin embargo, bajo condiciones controladas, no se ha demostrado que la tretinoína posea actividad fototóxica ni fotoprotectora[119] y no se ha demostrado una mayor fotosensibilidad (dosis mínima eritema) en los pacientes tratados con retinoides sistémicos[120]. La tretinoína no tiene poder photocarcinogénico e incluso puede prevenir en humanos el desarrollo de lesiones premalignas inducidas por UV[121]. La razón de disminuir la exposición solar debe ser tan solo la prevención de la progresión del fotoenvejecimiento cutáneo.

Ya hemos comentado que el uso de este producto está contraindicado durante el embarazo debido a la falta de estudios epidemiológicos. Aunque no se ha demostrado que tengan un poder teratogénico secundario a la administración tópica de tretinoína, debido a su escasa absorción percutánea.

### Isotretinoína

Llama la atención la amplia literatura sobre el uso de tretinoína tópica en el fotoenvejecimiento cutáneo, cuando la comparamos con la escasez de referencias bibliográficas sobre la utilidad de otros retinoides. Se ha estudiado la efectividad y seguridad de crema de isotretinoína 0.1% en el tratamiento del fotoenvejecimiento. La isotretinoína parece ser menos irritante y menos efectiva que la tretinoína en el tratamiento tópico[122], aunque se observa una mejoría en las arrugas finas tras 36 semanas de tratamiento.

También se ha estudiado la actividad de la isotretinoína oral a dosis bajas, de 10-20 mg/día, en la protección del fotoenvejecimiento cutáneo. En este estudio controlado frente a placebo todos los pacientes tratados con isotretinoína oral experimentaron una mejoría significativamente mayor de las arrugas, grosor y color de piel, tamaño de los poros, elasticidad y tono cutáneos y mejoría de las lesiones pigmentadas cuando se comparaba con el grupo tratado con placebo. Los efectos secundarios observados fueron mínimos y eran los habituales del tratamiento oral con isotretinoína[123].

### Otros retinoides

Se ha realizado un estudio comparativo de retinaldehído 0.05% con tretinoína 0.05% y placebo. En este estudio, el retinaldehído produjo una mejoría significativa en las arrugas finas y profundas que se mantenía durante 44 semanas, con una irritación significativamente menor que con tretinoína[124]. También existen estudios aislados con formulaciones de retinol-melibiosa-lactosa[125], retinol[126], ada-

paleno[127] y tazaroteno[128] que demuestran su posible utilidad en el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo.

## Cáncer cutáneo

La quimioprevención del cáncer cutáneo consiste en la reducción de la incidencia de cáncer cutáneo mediante medidas farmacológicas encaminadas a suprimir o estabilizar las clonas celulares malignas o alterar el crecimiento y progresión de las poblaciones celulares premalignas. El agente quimiopreventivo ideal es aquel que posea una mínima toxicidad tras su uso prolongado y que afecte la función de las células neoplásicas sin que tenga efectos sobre las células normales.

Uno de los agentes farmacológicos que pueden actuar a este nivel son los retinoides[129]. Estas sustancias pueden inducir cambios en la función y en la apariencia celular, mediante la modificación de la expresión de genes involucrados en el crecimiento y diferenciación celular como los responsables de codificar los factores de crecimiento, las señales de transducción, las moléculas de adhesión extracelulares y los proto-oncogenes[130]. Por otro lado, su perfil de seguridad es favorable, sobre todo para aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollo de cáncer cutáneo y, sobre todo, si los comparamos con otros agentes quimioterapéuticos. Esta nueva indicación de los retinoides es prometedora y parece ser que el futuro está en el desarrollo de nuevas moléculas con mayor especificidad por los receptores, que aumenten la actividad antitumoral o en las combinaciones de retinoides con otros agentes antineoplásicos como el interferón[131]. Se ha sugerido el tratamiento con retinoides, previo a la cirugía, facilitaría la extirpación de las lesiones, dado que va a disminuir el tamaño de los tumores[132], sin embargo la mayoría de los autores consideran que los retinoides interfieren en el proceso de cicatrización, crean cierto grado de retraso en los procesos de reparación tisular por lo que se recomienda posponer las intervenciones quirúrgicas hasta que los efectos de los retinoides hayan desaparecido del organismo[133].

## Quimioprevención primaria

Consiste en la prevención del desarrollo de cáncer cutáneo en pacientes sanos con alto riesgo o que sólo presenten lesiones preneoplásicas. Ya hemos comentado los efectos de los retinoides en la prevención del fotoenvejecimiento cutáneo, producido por la radiación solar, que es el primer paso en el desarrollo del cáncer cutáneo. El uso a largo plazo de tretinoína tópica determina la disminución en el número de queratosis actínicas que se producirían en condiciones normales.

**Queratosis actínicas:** El *etretinato sistémico* fue el primer retinóide que se estudió para el tratamiento de las queratosis actínicas[134]. Es un fármaco efectivo que produce una reducción en el número de las queratosis actínicas del 84% al 93% de los pacientes cuando se utiliza a dosis altas (1.5 mg/kg/día durante un mes seguido por 0.75 mg/kg/día) durante un periodo de 2 a 6 meses[135]. Sus principales inconvenientes son la elevada frecuencia de efectos secundarios y el alto índice de recidivas al suspender el tratamiento[136].

La *tretinoína tópica* aplicada a diario durante 6 meses produce un índice de respuesta del 50%-75%[137]. La pausa más útil parece ser el uso de tretinoína 0.1% en crema dos veces al día[138]. Sin embargo, la posibilidad de regresión espontánea en algunas queratosis actínicas hace muy difícil establecer el verdadero poder preventivo del cáncer que tienen los retinoides. Otra posibilidad es la asociación de *tretinoína tópica* con otros agentes terapéuticos. La asociación con 5-fluoruracilo (5-FU) aumenta la eficacia en el tratamiento de las queratosis actínicas[139]. Sin embargo no aumenta la eficacia cuando se utiliza tras un peeling de ácido tricloroacético (TCA) al 40%, aunque acelera los efectos producidos solo por el TCA[124]. La combinación con la *isotretinoína oral* también aumenta la eficacia en el tratamiento de las queratosis actínicas diseminadas[140].

**Leucoplasia oral:** Se han descrito respuestas excelentes con *vitamina A oral*[141] e *isotretinoína oral* a altas dosis[142]. Para mantener la eficacia terapéutica es necesario continuar el tratamiento a bajas dosis ya que de otra manera se producen recidivas[143].

## Quimioprevención secundaria (preneoplasias y neoplasias iniciales)

Se efectúa sobre aquellos pacientes con lesiones preneoplásicas y con antecedentes de haber desarrollado un número escaso de tumores cutáneos. En estudios recientes se ha demostrado que la *vitamina A* protege a los pacientes con múltiples queratosis actínicas y menos de 3 cánceres cutáneos del desarrollo de carcinomas espinocelulares pero no de los basocelulares[144].

## Quimioprevención terciaria (neoplasias múltiples)

La *vitamina A* y la *isotretinoína* son eficaces como agentes preventivos en pacientes con historia de cáncer cutáneo con elementos múltiples. La *isotretinoína* a altas dosis es efectiva como agente quimiopreventivo del cáncer cutáneo en pacientes con síndromes de neoplasias cutáneas múltiples como carcinomas del tracto aerodigestivo, xeroderma pigmentosum, síndrome del nevo basocelular, queratoacantomas múltiples o fases avanzadas del carcinoma espinocelular[131].

**Xeroderma pigmentosum:** Fue el primer proceso en el que se estudió la actividad antineoplásica de la *isotretinoína oral*. Los primeros ensayos clínicos se realizaron a dosis de 2 mg/kg/día con lo que se consiguió una disminución del 63% de las lesiones neoplásicas desarrolladas en comparación con un periodo de observación previo de 2 años, aunque este efecto protector se perdió a los 2-3 meses de haber suspendido el tratamiento[145]. El rápido establecimiento y la pérdida precoz del efecto quimiopreventivo de la isotretinoína en el xeroderma pigmentosum hacen suponer que el fármaco actúa en los últimos estadios de la carcinogénesis, por lo que no actúa corrigiendo las alteraciones subyacentes de la reparación de DNA[146].

**Síndrome del nevo basocelular:** La isotretinoína parece un fármaco útil en el control de la aparición de nuevos basocelulares aunque la dosis mínima efectiva es de 1mg/kg/día, con lo que se produce una disminución significativa del número de carcinomas basocelulares producidos por año. Sin embargo hay que tener en cuenta que no existen ensayos clínicos controlados sobre esta indicación[146].

**Carcinomas basocelulares:** De forma reciente se ha publicado un estudio sobre 30 carcinomas basocelulares tratados con aplicación de tazaroteno gel 0.1% con lo que se consiguió la desaparición de las lesiones en el 53% de los casos sin recurrencias tras 9.6 semanas y una respuesta parcial con disminución del 40% del tamaño tumoral en el 47% restante de las lesiones[147].

**Pacientes trasplantados:** Se estudió si en estos pacientes eran efectivas las dosis altas de *etretinato* por vía oral (50 mg diarios) para lograr una disminución significativa en la incidencia de carcinomas espinocelulares y basocelulares. Se observó que era eficaz pero ese efecto se perdía con rapidez tras la suspensión del tratamiento[148]. El *acitretino* a dosis de 30 mg/día también tiene un efecto protector sobre el desarrollo de nuevas neoplasias cutáneas en pacientes trasplantados[149]. Se ha observado que las dosis bajas (0.3 mg/kg/día) en trasplantados renales son útiles en la reducción de las lesiones neoplásicas cutáneas a largo plazo[150]. La combinación de *isotretinoína oral* con *tretinoína tópica* también se ha mostrado efectiva en el tratamiento de tumores desarrollados en inmunodeprimidos o trasplantados renales[151].

## Usos cosméticos de los retinoides

Es obvio que los cosméticos son productos destinados a mejorar la apariencia cutánea. Sin embargo existe una cosmética de decoración facial o corporal, cuyo único fin es la belleza, hay una cosmética fraudulenta, que solo persigue vender una ilusión mediante el engaño, pero existe una cosmética terapéutica, que complementa los tratamientos

dermatológicos, a la cual cada vez le estamos prestando mayor atención. Uno de los componentes habituales de estos cosméticos es la vitamina A y sus derivados, sobre la base de su capacidad para normalizar la queratinización. Es frecuente encontrar en productos cosméticos, derivados de la vitamina A como el alcohol de vitamina A (retinol), ésteres de vitamina A (palmitato de retinil, acetato de retinil), aldehído de vitamina A (retinal) y tretinoína (ácido retinoico). Además es frecuente que se utilicen los beta-carotenos, precursores de la vitamina A, por su efecto fotoprotector[152].

Uno de los productos más usados en cosmética es el palmitato de retinil, considerado uno de los retinoides tópicos menos eficaces por el complejo proceso metabólico que requiere desde su absorción cutánea hasta su transformación en su metabolito activo, el ácido retinoico[153]. Aún así, se ha demostrado que es capaz de producir un engrosamiento de la epidermis[154] y aumento del colágeno dérmico[155]. Efectos similares deben tener el acetato de retinil y el propionato de retinil. El retinaldehído (retinal) tiene también una eficacia limitada, pero presenta la ventaja de ser el más estable en su formulación y produce un engrosamiento de la epidermis, con aumento del contenido del RNAm de la proteína transportadora de ácido retinoico II[156].

El retinol es el producto de elección en cosmética. Va a determinar el aumento del grosor epidérmico, con aumento el RNAm de la proteína transportadora de ácido retinoico y de la proteína celular transportadora de retinol[157]. Sin embargo, este producto es todavía unas 20 veces menos potente que el ácido retinoico, ya que requiere su transformación en tretinoína para ser efectivo. Por tanto, el producto con mayor efectividad y actividad cutánea es el ácido retinoico o tretinoína, que ya hemos comentado que es útil para el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo y en la prevención del precáncer y cáncer cutáneo, pero no es un cosmético, sino que en la mayor parte de los países, tienen la categoría legal de medicamento.

En relación con la cosmética, existen tres nuevas aplicaciones de los retinoides que merecen ser destacadas: su uso como favorecedores de la epitelización en la cirugía cosmética, el tratamiento de las estrías cutáneas de distensión y de la alopecia androgenética:

## Cicatrización de las heridas

Si inducimos de forma experimental un déficit de vitamina A, se puede observar un retraso en la epitelización y cierre de las heridas, con disminución en la velocidad de producción del colágeno y del entrelazado del neoformado[158]. La aplicación tópica de retinoides produce un aumento de la fibroplasia, colagenosis y angiogénesis[159], por lo que se produce una mejoría en la cicatrización de las heridas

epidérmicas o dermo-epidérmicas como se ha demostrado en modelos animales[160].

No se conoce el mecanismo por el cual los retinoides estimulan la fibroplasia, pero podría estar relacionado con un aumento de la producción de TGF- $\beta$ [161]. Desde el punto de vista histológico se produce un engrosamiento del estrato córneo que se hace más compacto, con el aumento de los capilares dilatados en dermis y de las células adventiciales perivasculares, así como el aumento de los fibroblastos[162].

De esta manera se ha sugerido que el pretratamiento con retinoides antes de realizar una cirugía cosmética puede facilitar y acelerar el proceso de cicatrización. Se ha realizado un estudio para valorar el efecto del tratamiento previo con tretinoína 0.05% a 0.1% antes de la cirugía, en el que se demostró como la tretinoína facilitaba y aceleraba la reepitelización y favorecía el proceso de cicatrización, sobre todo en las áreas con daño actínico previo[163]. Este efecto beneficioso se ha comprobado también en la dermabrasión de cicatrices de acné[164], laserabrasión[165] y peeling con ácido tricloroacético[166].

Otra aplicación clínica de la actividad de la tretinoína sobre la cicatrización de las heridas es el tratamiento de las úlceras crónicas de miembros inferiores. Hace poco tiempo se ha publicado la experiencia de cinco casos tratados con una solución al 0.05% de tretinoína que se aplicaba de forma directa sobre úlceras crónicas de miembros inferiores, durante un máximo de 10 minutos al día y luego se retiraba con suero fisiológico. A la semana de comenzar el tratamiento se podía observar un aumento del tejido de granulación que comenzaba desde los bordes de la úlcera, con extensión a las zonas centrales. Tras 4 semanas de tratamiento la estimulación del tejido de granulación era evidente con nuevo tejido vascularizado y formación de colágeno. El tratamiento con tretinoína tópica en contacto corto es una nueva y prometedora alternativa de tratamiento en las úlceras crónicas[167].

### Estrías cutáneas en fases iniciales

Basándose en las propiedades beneficiosas de la tretinoína sobre el fotoenvejecimiento cutáneo y la cicatrización de las heridas, se han realizado estudios para evaluar la efectividad de la tretinoína tópica en el tratamiento de las estrías cutáneas en fases precoces cuando todavía son lesiones eritematosas y estrechas. Se ha realizado un estudio en 26 pacientes con una aplicación diaria por la noche durante 24 semanas en la que se ha observado una mejoría significativa de las lesiones en el 40% de los casos y una mejoría relativa en otro 40%, frente al 8% de las pacientes que fueron tratadas con placebo. Desde el punto de vista clínico, las lesiones tratadas con tretinoína experimentaron una disminución del

14% en longitud y 8% en anchura frente a las lesiones tratadas con placebo que incrementaron su longitud en un 10% y su anchura en un 24%. Sin embargo, no existen ensayos clínicos controlados sobre esta indicación del tratamiento tópico con retinoides[168].

### Alopecia androgenética

Se ha realizado un estudio sobre 56 pacientes con alopecia androgenética (AGA) para valorar la efectividad y seguridad de tretinoína tópica al 0.025% en el que se observó la inducción objetiva de crecimiento de pelo en el 58%. La combinación con solución de minoxidil al 2% produjo un crecimiento objetivo del pelo en el 66% de los casos[169].

## Nuevas indicaciones de los retinoides

Ya se ha afirmado con anterioridad que las indicaciones de los retinoides son cada vez mayores y que casi sería imposible detallar todos los procesos en los que se ha probado con éxito el tratamiento con retinoides (Tablas 4a y 4b)[170]. El futuro inmediato está en el desarrollo del CD437 o ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-hidroxifenil]-2-naftaleno carboxílico, sustancia con capacidad para promover la apoptosis a las dos horas de ser introducida en un cultivo de células de carcinoma espinocelular y producir la detención en fase G1 de la mitosis de los queratinocitos epidérmicos normales. Este nuevo retinóide parece actuar de forma independiente a los RAR y RXR (171).

En la actualidad existen dos nuevas indicaciones de los retinoides: el tratamiento del SK con alitretinoína tópica y el control LCCT con bexaroteno.

### Alitretinoína en el sarcoma de Kaposi asociado a SIDA

La alitretinoína es el primer retinóide tópico aprobado para el tratamiento del SK. Hasta el momento la eficacia del gel de alitretinoína al 0.1% ha sido valorada en pacientes humanos adultos VIH positivos con SK comprobado mediante biopsia en un ensayo clínico en fase I/II[172] y en dos estudios multicéntricos prospectivos, randomizados, doble ciego y controlados por vehículo, en fase III, uno realizado en Norteamérica[173] y otro Internacional[174]. En ambos ensayos, las diferencias entre el grupo tratado con alitretinoína y el que utilizaba el vehículo fueron estadísticamente significativas después de los ajustes realizados en función a edad, raza, índice de estado de Karnofsky, recuento base de linfocitos CD4+, número inicial de lesiones, número inicial de área por adición de lesiones índices, historia de infecciones oportunistas relacionadas con SIDA, tratamiento previo antineoplásico sistémico o local y nuevos tratamientos antirretrovirales[175].

El gel alitretinoína al 0.1% se suele aplicar dos veces al día, con lo que se consigue la estabilización de las lesiones en tres semanas, una mejoría del 50% en dos y del 90-100% en 5 meses. La desaparición de las lesiones se observa a los 8-9 meses. La aplicación se asocia con la

sensación por el paciente de prurito, quemazón e irritación de la zona tratada, en forma de eritema, edema, vesiculación y descamación de intensidad leve a moderada, que es el efecto secundario más frecuente. Esta irritación es mayor en los pacientes con antecedentes de LCCT[176].

**Tabla 4a.** Indicaciones no aprobadas de los retinoides en dermatología por vía sistémica.

#### Isotretinoína

##### Alteraciones de la queratinización

- Psoriasis
- Ictiosis
- Enfermedad de Darier
- Pitiriasis rubra pilaris
- Papilomatosis reticulada y confluente de Gougerot y Carteaud
- Atrofoderma vermiculatum
- Ulerythema ophryogenes
- Queratodermia palmo-plantar
- Síndrome de Papillon-Lefèvre
- Eritroqueratodermia variabilis
- Queratodermia hereditaria mutilante (síndrome de Vohwinkel)
- Acantosis nigricans

##### Cáncer y precáncer

- Xeroderma pigmentosum
- Síndrome de Muir-Torre
- Enfermedad de Cowden
- Linfoma cutáneo de células T
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Leucoplasia oral
- Enfermedad de Bowen
- Eritoplasia de Queyrat
- Carcinoma basocelular
- Síndrome del nevo-basocelular (síndrome de Gorlin)
- Carcinoma espinocelular avanzado cutáneo
- Queratoacantomas múltiples
- Melanoma metastásico
- Poroma ecrino maligno y metastásico
- Cáncer cutáneo en pacientes transplantados

##### Enfermedades granulomatosas

- Sarcoidosis cutánea
- Granuloma anular diseminado
- Granuloma anular perforante
- Granuloma actínico de O'Brien
- Silicoma

##### Rosácea y procesos relacionados

- Rosácea
- Pioderma facial (rosácea fulminans)
- Edema facial sólido
- Rinofima
- Lupus miliar diseminado facial

##### Otras enfermedades anexiales

- Acné quístico infantil
- Estatocitoma múltiple
- Hidrosadenitis supurativa
- Hiperplasia sebácea adquirida
- Foliculitis eosinofílica pustulosa (síndrome de Ofuji)
- Foliculitis eosinofílica asociada a SIDA
- Siringomas múltiples

#### Enfermedades del cuero cabelludo

- Foliculitis actínica
- Foliculitis esclerosante de la nuca
- Queratosis folicular espinulosa y decalvante
- Celulitis disecante del cuero cabelludo

#### Enfermedades infecciosas

- Foliculitis por *Pityrosporum*
- Foliculitis por Gram negativos
- Foliculitis infundibular diseminada y recurrente
- Condilomas acuminados

#### Alteraciones de la matriz extracelular

- Escleromixedema
- Mucinosis folicular

#### Enfermedades autoinmunes

- Lupus eritematoso cutáneo
- Esclerosis sistémica
- Enfermedades liquenoides
- Líquen plano oral y cutáneo
- Queratosis liquenoide crónica

#### Miscelánea

- Epidermólisis ampollosa simple
- Pénfigo lineal IgA tipo pustulosis subcórnea
- Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia
- Dermatosis acantolítica transitoria (enfermedad de Grover)
- Paraqueratosis granulosa axilar

#### Acitretino

##### Cáncer y precáncer

- Enfermedad de Bowen
- Basaliomatosis secundaria a arsenicales
- Xeroderma pigmentosum
- LCCT pleomórfico
- Quimioprofilaxis del cáncer en transplantados renales
- Enfermedad de Cowden

##### Enfermedades anexiales

- Foliculitis eosinofílica pustulosa (síndrome de Ofuji)
- Hidrosadenitis supurativa

##### Enfermedades infecciosas

- Epidermodisplasia verruciforme

##### Enfermedades liquenoides

- Líquen plano cutáneo
- Líquen amiloideo
- Líquen nítido palmo-plantar
- Líquen escleroso y atrófico vulvar grave

#### Miscelánea

- Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia
- Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex
- Dermatosis pustulosa subcórnea

**Tabla 4b.** Indicaciones no aprobadas de los retinoides en dermatología por vía tópica.

<b>Tretinoína</b>
Enfermedades liquenoides
– Líquen plano
– Leucoplasia mucosa oral
– Líquen plano oral
Cáncer y precáncer
– Síndrome del nevo displásico
Miscelánea
– Nevus verrucoso epidérmico
<b>Isotretinoína</b>
Alteraciones de la queratinización
– Ictiosis y alteraciones de la queratinización
– Enfermedad de Darier
Fotoenvejecimiento
– Fotoenvejecimiento cutáneo
Enfermedades liquenoides
– Líquen plano oral
Cáncer y precáncer
– Queratosis actínicas
<b>Tazaroteno</b>
Alteraciones de la queratinización
– Ictiosis lamelar no eritrodérmica
– Enfermedad de Darier
Enfermedades infecciosas
– Granuloma piogénico
Cáncer y precáncer
– Carcinomas basocelulares

No se ha demostrado fototoxicidad o fotosensibilización. No es mutagénico ni cancerígeno. Su uso está contraindicado en el embarazo y la lactancia. A nivel sistémico se ha descrito cefaleas (11.1%), síndrome pseudogripal (8.3%), constipación (5.6%) y asma (5.6%)[177].

De forma reciente se ha realizado un estudio para valorar la eficacia, seguridad y tolerancia del ácido 9-cis-retinoico administrado por vía oral para el tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado al VIH. El índice de respuesta tumoral fue de 37% (IC 95%:25-49) y el tiempo medio transcurrido para que se pudiera obtener respuesta fue de 9 semanas (entre 4 y 36 semanas, con una mediana de 13). La carga viral no varió de forma significativa durante el tratamiento y no se observó correlación entre las cifras de carga viral y la respuesta tumoral. En 28 pacientes el tratamiento tuvo que ser suspendido por los efectos adversos que presentan los pacientes, siendo los más frecuentes cefaleas (13 casos) y erupciones cutáneas (10 pacientes). Aunque el ácido 9-cis-retinoico administrado por vía oral parece ser eficaz en el sarcoma de Kaposi asociado al VIH, sus efectos adversos son frecuentes y se van a necesitar estudios encaminados a aumentar su tolerancia y ensayos clínicos controlados que puedan establecer su verdadera utilidad[178].

## Bexaroteno en el LCCT

El bexaroteno es el primer retinóide sistémico aprobado para el tratamiento del LCCT. Es eficaz en el tratamiento tanto de los estadios avanzados, como de los iniciales del LCC T. Se ha evaluado en dos estudios clínicos controlados, abiertos, multicéntricos, realizados en USA, Canadá, Europa y Australia. Todos los estudios realizados sobre la eficacia clínica del bexaroteno oral para el tratamiento del LCCT han sido de los denominados no-comparativos. El primer estudio estaba formado por 58 pacientes con estadios iniciales, refractarios o persistentes, de LCCT (TNM Ia-IIa)[179] y el segundo estaba formado por 94 pacientes con estadios avanzados refractarios de LCCT (TNM IIb-IVb)[180]. Estos datos no están publicados todavía y sólo tienen como referencia los resúmenes de congresos[40].

La dosis inicial es de 300 mg/m<sup>2</sup>/día y se puede ajustar posteriormente a 200 mg/m<sup>2</sup>/día y luego a 100 mg/m<sup>2</sup>/día o se suspende de forma transitoria si es necesario, debido a la toxicidad ocasionada. Cuando los efectos tóxicos se han controlado, la dosis se puede aumentar con cuidado y de forma paulatina. Si no hay respuesta tumoral después de 8 semanas de tratamiento y si la dosis inicial de 300 mg/m<sup>2</sup>/día es bien tolerada, se puede aumentar a 400 mg/m<sup>2</sup>/día con controles rigurosos. La dosis máxima tolerada de bexaroteno en LCCT está alrededor de los 400 mg/m<sup>2</sup>/día, aunque a menudo es necesaria la reducción de la dosis en algunos pacientes, en relación con la aparición de toxicidad a dosis más altas[181].

Los índices de respuesta clínica en fases iniciales de la enfermedad fueron de 20, 54 y 67% en los pacientes que recibieron de forma respectiva, dosis de 6.5, 300 y más de 300 mg/m<sup>2</sup>/día, con un 13% de recaídas[179]. En fases avanzadas se observaron respuestas clínicas en el 45% de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de bexaroteno de 300 mg/m<sup>2</sup>/día y en el 55% de los que recibieron una dosis superior a los 300 mg/m<sup>2</sup>/día. Los pacientes con estadio IIb, III, IVa y IVb de LCCT tuvieron índices de respuesta del 57, 32, 44 y 40% respectivamente. Sin embargo el 36% de los pacientes que habían respondido, recayeron en un periodo de seguimiento de 19.1 semanas[180]. Un análisis de los datos de ambos estudios en fase II/III demostró que los 84 pacientes que recibieron bexaroteno a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>/día tuvieron porcentajes comparables de respuesta al tratamiento, sin estar muy relacionado con los estadios TNM. Sin embargo, los cambios de respuesta en relación con el TNM eran mayores a dosis superiores a los 300 mg/m<sup>2</sup>/día[182]. En los pacientes con un estadio III refractario de LCCT (estadio eritrodérmico), que recibieron de forma inicial una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup>/día y que luego se redujo a 300 mg/m<sup>2</sup>/día, se comprobó la respuesta al tratamiento en 12 semanas tras comenzar el tratamiento.

Todos los pacientes se blanquearon de su afectación cutánea en más del 70%. Aunque los pacientes con síndrome de Sézary consiguieron una importante mejoría de las lesiones, no hubo cambios significativos en cuanto al porcentaje CD4/CD8 y persistieron las alteraciones hematológicas en sangre periférica[183].

En cuanto a su aplicación tópica, se ha realizado un estudio multicéntrico en fase III en estadios iniciales persistentes o refractarios de LCCT, que recibieron una dosis inicial de una a cuatro aplicaciones diarias de bexaroteno gel al 1%. Se consiguió una respuesta global en el 44% de los pacientes y una respuesta completa en 8%. Sin embargo el 32% de los pacientes recidivaron[184]. Se ha publicado en fechas recientes un trabajo que compara los resultados obtenidos sobre LCCT tratados tanto con el gel tópico con bexaroteno como con su formulación oral. De los 7 pacientes que recibieron una dosis oral diaria de 300 mg/m<sup>2</sup>, cinco (71%) mostraron una respuesta parcial, con un periodo medio hasta la aparición de los efectos de 27 días y con una respuesta media que se mantenía alrededor de los 92 días. Se utilizó la preparación tópica en gel en un paciente en estadio Ib que se mantuvo en respuesta parcial a los 31 meses de finalizar el tratamiento[185].

El bexaroteno está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Se debe mantener un periodo anticonceptivo desde un mes antes, hasta un mes después de finalizar el tratamiento. Los pacientes varones, con compañeras embarazadas o que estén en edad de concebir, deben usar preservativos durante el acto sexual mientras estén tomando el medicamento y al menos desde un mes antes, hasta un mes después del tratamiento. Los efectos secundarios asociados a la aplicación de bexaroteno gel al 0.1% una vez al día o al 1% dos veces al día, se limitan al sitio de aplicación. Los más frecuentes son eritema (73%), prurito (33%) y dolor (24%) y suelen ser de leves a moderados en intensidad[186]. Los principales efectos adversos del bexaroteno oral se recogen en la Tabla 5.

Antes del tratamiento se deben realizar determinaciones de los niveles sanguíneos de los lípidos. Los triglicéridos de absorción rápida deben estar normales o se deben normalizar con las medidas adecuadas, antes de comenzar el tratamiento. Se realizarán determinaciones semanales de lípidos durante las dos primeras semanas de tratamiento y luego cada dos meses en los pacientes no hiperlipidémicos. Es imprescindible realizar antes y durante el tratamiento, hemograma con fórmula leucocitaria y enzimas de función hepática, en controles semanales durante el primer mes y luego bimensuales, así como un test de función tiroidea.

Se ha llevado a cabo un estudio multicéntrico randomizado abierto en fase II y III, para determinar la seguridad y eficacia del bexaroteno oral en el tratamiento de la micosis

**Tabla 5.** Efectos secundarios del tratamiento oral con bexaroteno.

Síntomas generales	Escalofrios, celulitis, dolor torácico, sepsis.
Cardiovascular	Hemorragia, hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca derecha, síncope, taquicardia.
Digestivo	Constipación, boca seca, flatulencias, colitis, dispepsia, queilitis, gastroenteritis, gingivitis, insuficiencia hepática, melena.
Hematológicos	Eosinofilia, trombocitemia, aumento del tiempo de coagulación, linfocitosis, trombocitopenia.
Metabólicos y nutricionales	Aumento de LDH, aumento de creatinina, hipoproteinemia, hiperglucemias, pérdida de peso, ganancia de peso, aumento de amilasa.
Musculosqueléticos	Artralgias, mialgias, dolor óseo, miastenia, artrosis.
Nerviosos	Depresión, agitación, ataxia, accidente cerebrovascular, confusión, hiperestesias y neuropatía.
Respiratorios	Faringitis, rinitis, disnea, efusión pleural, bronquitis, tos, edema pulmón, hemoptisis e hipoxia.
Cutáneos	Úlceras, acné, alopecia, nódulos cutáneos, rash maculo-papuloso, rash pustuloso, drenajes serosos y rash vesículo-ampolloso.
Sentidos especiales	Ojo seco, conjuntivitis, otalgia, blefaritis, lesión corneal, queratitis, otitis externa y defectos del campo visual.
Urogenitales	Albuminuria, hematuria, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario, urgencia urinaria, disuria, alteración de la función renal y mastodinia.

fungoide[187]. Se evaluaban dos dosis de bexaroteno: 6.5 mg/m<sup>2</sup> y 650 mg/m<sup>2</sup>/día que luego se modificó a 300 mg/m<sup>2</sup>/día. Se incluyeron 58 pacientes la a la comprobados mediante estudios de dermatopatología y que eran refractarios porque no toleraban el tratamiento o no habían experimentado mejoría tras 6 meses de tratamiento al menos con dos fármacos. Se administró bexaroteno oral una vez al día con la comida durante 16 o más semanas. Se valoró el área de superficie corporal afectada, tiempo de respuesta, duración del control de la enfermedad, tiempo de progresión de la enfermedad, síntomas y signos individuales para algunas lesiones seleccionadas y variables de calidad de vida de los pacientes.

Las conclusiones de este estudio fueron que el fármaco es efectivo a dosis altas. El tratamiento oral con bexaroteno consiguió al menos una respuesta del 50% en el 54% de los pacientes con antecedentes de micosis fungoide en estadios iniciales refractarios o persistentes al tratamiento con dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>/día. Los principales efectos adversos fueron hipertrigliceridemia e hipotiroidismo, por lo que se deben hacer controles regulares para detectarlos. Estos efectos son reversibles y controlables con el tratamiento concomitante.

## Bibliografía

- Fernández Vozmediano JM, Galiana Martínez J, Casas Gómez VE. *Retinoids*. Basel (Switzerland): Ediciones Roche, 1991.
- Fernández Vozmediano JM, Alonso Blasi N, Romero Cabrera MA, Fernández García JR, Cañizares Molle JC. Pitiriasis rubra pilaris infantil. Tratamiento con etretinato. *Actas Dermo-Sif* 1988;79:697-700.
- Fernández Vozmediano JM, Puerto Castrillon M. Terapéutica con Ácido Retinoico: indicación en la ictiosis, dosis y efectos secundarios. *Antol Dermatol* 1984;14:29-31.
- Fernández Vozmediano JM, Calap Calatayud J. Ictiosis Vulgar: tratamiento con Etretinato. *Gaceta Dermatológica* 1984;5:123-126.
- Fernández Vozmediano JM, Calap Calatayud J. Ictiosis lamelar: Tratamiento con etretinato. *Gaceta Dermatológica* 1984;5:123-126.
- Fernández Vozmediano JM, Rico de Cos S, Fernández Gómez E, Calap Calatayud J. Colodión Baby con evolución a ictiosis lamelar. Tratamiento con ácido retinóico. *Actas Dermo-Sif* 1985;76:503-507.
- Pfahl M. The molecular mechanism of retinoid action. *Retinoids today and tomorrow*. *Retinoid Dermatol* 1996;44:2-6.
- Pektovich M. Regulation of gene expression by vitamin A: the role of nuclear retinoic acid receptors. *Annu Rev Nutr* 1992;12:443-447.
- Orfanos C, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997;53:358-388.
- Bouclier M, Chatelus A, Ferracin J, Delain C, Shroot B, Hensby CN. Quantification of epidermal histological changes induced by topical retinoids and CD271 in the rhino mouse model using a standardized image analysis technique. *Skin Pharmacol* 1991;4:65-69.
- Krust A, Kastner P, Petrovich M, Zelent A, Chambon P. A third human retinoic acid receptor h-RAR-gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5310-5314.
- Chytil F, Stump DG. Cellular retinoic acid and retinol binding proteins. In Saurat JH (ed). *Retinoids: 10 years on*. Basel: Karger, 1991;38.
- Brand NJ, Petrovich M, Krust A, Chambon P, de The H, Marchio A, Tiollais P, Dejean A. Identification of a second human retinoic acid receptor. *Nature* 1988;332:850-853.
- Mangelsdorf DJ, Ong ES, Dyck JA, Evans RM. Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. *Nature* 1990;345:224-226.
- Zelent A, Krust A, Petrovich M, Kastner P, Chambon P. Cloning of a murine alfa and beta retinoic acid receptor and a novel receptor gamma predominantly expressed in skin. *Nature* 1989;339:714-717.
- Mangelsdorf DJ, Borgmeyer U, Heyman RA, Zhou JY, Ong ES, Oro AE, Kakizuka A, Evans RM. Characterization of three RXR genes that mediate the action of 9-cis-retinoic acid. *Genes Dev* 1992;6:329-344.
- Leid M, Kastner P, Lyons R, Nakshatri H, Saunders M, Zacharewski T, Chen JY, Staub A, Garnier JM, Mader S. Purification, cloning and RXR identity of the HeLa cell factor with which RAR or TR heterodimerizes to bind target sequences efficiently. *Cell* 1992;68:377-395.
- Klingman AM. The growing importance of topical retinoids in clinical dermatology: a retrospective and prospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S2-S7.
- Sfavi K. Serum vitamin A levels in psoriasis: results from the first national health and nutrition examination survey. *Arch Dermatol* 1992;128:1130-1131.
- Shapiro SS, Latriano L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of retinoids: tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S13-S16.
- Thomas JR, Doyle JP. The therapeutic uses of topical vitamin A acid. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:505-515.
- Gollnick HPM. The treatment of acne. *Drugs Today* 1992;5:353-361.
- Boudou P, Soliman H, Chivot M, Villette JM, Vexiau P, Belanger A, Fiet J. Effect of oral isotretinoin treatment on skin androgen receptor level in male acneic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1158-1161.
- Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Current indications for isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Dermatology* 1995;190:284-287.
- Gottardis MM, Lamph WW, Shalinsky DR, Wellstein A, Heyman RA. The efficacy of 9-cis-retinoic acid in experimental models of cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:85-96.
- Brodowicz T, Wiltschke C, Kandioler-Eckersberger D, Grunt TW, Rudas M, Schneider SM, Hejna M, Budinsky A, Zielinski CC. Inhibition of proliferation and induction of apoptosis in soft tissue sarcoma cell by interferon- and retinoids. *Br J Cancer* 1999;80:1350-1358.
- Lovat PE, Irving H, Annicchiarico-Petruzzelli M, Bernassola F, Malcolm AJ, Pearson AD, Melino G, Redfern CP. Retinoids in neuroblastoma therapy: distinct biological properties of 9-cis and all-trans-retinoic acid. *Eur J Cancer* 1997;33:2075-2080.
- Lucek RW, Colburn WA. Clinical pharmacokinetics of the retinoids. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:38-62.
- Wiegand UW, DeBersaques J, de la Brassinne M. Etretinate concentrations in plasma and subcutis of acitretin-treated female patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5:S86.
- Wiegand UW, Jensen BK. Pharmacokinetics of acitretin in humans. In Saurat JH (ed). *Retinoids: 10 years on*. Basel: Karger, 1991:192-203.
- Chou RC, Wyss R, Huselton CA, Wiegand UW. A potentially new metabolic pathway: ethyl esterification of acitretin. *Xenobiotica* 1992;22:993-1002.
- Larsen FG, Steinkjer B, Jakobsen P, Hjorter A, Brockhoff PB, Nielsen-Kudsk F. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000;143:1164-1169.
- Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S25-S33.
- Bernard BA. Adapalene, a new chemical entity with retinoid activity. *Skin Pharmacol* 1993;6 (Suppl 1):61-69.
- Millikan LE. Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. *Int J Dermatol* 2000;39:784-788.
- Napgal S, Patel S, Asano AT, Johnson AT, Duvic M, Chandraratna RA. Tazarotene induced gene 1 (TIG-1), a novel retinoic acid receptor-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1996;106:269-274.
- Napgal S, Patel S, Jacobse S, Disepo D, Ghosh C, Malhotra M, Teng M, Duvic M, Chandraratna RAS. Tazarotene induced gene 2 (TIG-2), a novel retinoic acid receptor-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1997;109:91-95.
- Bernard F, Ortonne JP, Bouclier M. The rhino mouse model: the effects of topically applied all-trans retinoic acid and CD271 on the fine structure of the epidermis and utricle wall of pseudocomedones. *Arch Derm Res* 1991;283:100-107.
- Chandraratna RAS. Tazarotene: the first receptor-selective topical retinoid for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:48-55.
- Lowe MN, Plosker GL. Bexarotene. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:245-250.
- Sun SY, Lotan R. Retinoids as chemopreventive and therapeutic agents. *Drug Future* 1998;23:621-634.
- Kizaki M, Dawson MI, Heyman R, Elster E, Morosetti R, Pakkala S, Chen DL, Ueno H, Chao W, Morikawa M, Ikeda Y, Heber D, Pfahl M, Koeffler HP. Effects of novel retinoid X receptor-selective ligands on myeloid leukemic differentiation and proliferation in vitro. *Blood* 1996;87:1977-1984.

43. Plewig G, Ruhfus A, Klovexorn W. Sebum suppression after topical application of retinoid (Arotinoid and isotretinoin). *J Invest Dermatol* 1993;80:357.
44. Kligman AM, Fulton JE, Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1969;99:469-476.
45. Verschoore M, Langner A, Wolska H, Jablonska S, Czernielewski J, Schaefer H. Efficacy and safety of CD271 alcoholic gels in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1991;124:368-371.
46. Webster GF. Topical tretinoin in acne therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S38-S44.
47. Selcen D, Seidman S, Nigro MA. Oticerebral anomalies associated with topical tretinoin use. *Brain Dev* 2000;22:218-220.
48. Amblard P, Bazex A. L'association tretinoine-erythromycine base: nouveau traitement local de l'acné. *Sem Hosp Paris* 1980;56:17.
49. Kligman AM. The compatibility of combinations of glicolic acid and tretinoin in acne and in photoaged facial skin. *J Geriatr Dermatol* 1995;3:25A-28A.
50. Chalker DK, Lesher JL, Smith JG, Klauda HC, Pochi PE, Jacoby WS, Yonkosky DM, Voorhees JJ, Ellis CN, Matsuda-John S. Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris: results of a multicenter, double-blind investigation. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:251-254.
51. Hughes BR, Norris JFB, Cunliffe WJ. A double-blind evaluation of topical isotretinoin, benzoyl peroxide and placebo in patients with acne. *Br J Dermatol* 1989;121 (Suppl 34):42-44.
52. Santana D, Bur H, Joachim J, Durand A, Reynier JP. Plasma concentrations after different doses of topical isotretinoin. *Skin Pharmacol* 1994;7:140-144.
53. Fernández Vozmediano JM, Romero MA, Casas VE, Alonso N. Empeoramiento eventual durante el tratamiento con isotretinoino. *Retinoides al día* 1989;4:10-11.
54. Fernández Vozmediano JM, Casas Gómez V, Alonso Blasi N, Galiana Martínez FJ, Luque Barea MA. Resistencia terapéutica al isotretinoin en un caso de acné conglobata en tratamiento anticomicial. *Actas Derm-Sif* 1990;81:185-187.
55. Casas Gómez V, Alonso Trujillo F, Alonso Blasi N, Romero Cabrera MA, Fernández Vozmediano JM, Almenara Barrios J, Galiana Martínez FJ. Farmacovigilancia de pacientes tratados con isotretinoino. *Actas Dermo-Sif* 1990;81:247-251.
56. Bernerd F, Verschoore M, Bouclier M. Comparison of the comedolytic action of adapalene in the rhino mouse and human acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;7(Suppl 2):S184-S186.
57. Shalita A, Weiss JL, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, Kantor I, Millikan LE, Swinehart T, Swinney L, Whitmore C, Baker M, Czermieslewski J. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris. A multicentric trial. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:482-485.
58. Hensby CN, Cavey D, Bouclier M, Chatelus A, Algaté D, Eustache J, Shroot B. The in vivo and in vitro anti-inflammatory activity of CD 271, a new retinoid-like modulator of cell differentiation. *Pharmacol Skin* 1989;3:160-162.
59. Verschoore M, Bouclier PhD, Czernielewski J, Hensby C. Topical retinoids. *Dermatol Clin* 1993;11:107-115.
60. Guerra Tapia A. Los retinoides en el tratamiento del acné. En Fernández Vozmediano JM (ed). *Acné*. Aula Médica, Madrid, 2000;177-217.
61. Philips P, Steinberg M, Maibach HI, Askers WA. A comparison of rabbit and human skin responses to certain irritants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;21:369-372.
62. Marzulli FN, Maibach HI. Contact allergy: predictive testing in humans. *Advances in modern toxicology* 1977;4:353-372.
63. Kaidbey KH, Kligman AM. Identification of topical photosensitizing agents in humans. *J Invest Dermatol* 1978;70:149-151.
64. Guy R, Green M, Kealey T. Modeling of acne in vitro. *J Invest Dermatol* 1996;106:176-182.
65. Weiss JS, Shavin JS. Adapalene for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S50-S54.
66. Shalita A, Chalker D, Griffith R. Double-blind study of AGN 190168, a new retinoid gel, in the topical treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1993;100:542-547.
67. Weinstein GD. Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of tazarotene used in the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135(Suppl 49):32-36.
68. Leyden JJ. Topical treatment of acne vulgaris: retinoids and cutaneous irritation. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S1-S4.
69. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:303-308.
70. Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S45-S49.
71. Azón-Mansoliver A, Grau C. Acute appendicitis and isotretinoin. A coincidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:222-236.
72. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:S2-S7.
73. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39: S8-S12.
74. Kellet SC, Gawkroger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1999;140:273-282.
75. Strauss JS, Gottlieb AB, Jones T, Koo JYM, Leyden JJ, Lucky A, Pappas AA, McLane J, Leach EE. Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: A randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:777-784.
76. Gollnick HPM, Bonnekoh B. Topical and Systemic Retinoids. In: van de Kerkhof (ed). *Textbook of psoriasis*. Blackwell Science, Oxford 1999,pp.233-256.
77. Saurat JH. Retinoids and psoriasis: novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S2-S6.
78. Harper RA. Specificity in the synergism between retinoic acid and EGF on the growth of adult human skin fibroblasts. *Exp Cell Res* 1988;178:254-263.
79. Imcke E, Ruszczak ZB, Mayer-da-Silva A, Detmar M, Orfanos CE. Cultivation of human dermal microvascular endothelial cells in vitro: Immunocytochemical and ultrastructural characterization and effect of treatment with three synthetic retinoids. *Arch Dermatol Res* 1991;283:149-157.
80. Bauer R, Orfanos CE. Effects of synthetic retinoids on human peripheral blood lymphocytes and polymorphonuclears in vitro. In: Cunliffe WJ (ed). *Retinoid Therapy: A review of Clinical and Laboratory Research*. MTP Press, Boston 1984,pp.101-118.
81. Struy H, Bohne M, Morenz J. Effects of retinoids on human neutrophil-derived free radicals. *Eur J Haematol* 1996;59(Suppl 57):52.
82. Dupuy P, Bagot M, Heslan M, Dubertret L. Synthetic retinoids inhibit the antigen presenting properties of epidermal cells in vitro. *J Invest Dermatol* 1989;93:455-459.
83. DiSepio D, Malhotra M, Chandarata AS, Nagpal S. Retinoic acid receptor-nuclear factor-interleukin 6 antagonism. *J Biol Chem* 1997;41:25555-25559.
84. Gollnick H, Zaun H, Ruzicka T. Relapse rate of severe generalised psoriasis after treatment with acitretin or etretinate. Results of the first randomised double-blind multicenter half-year follow up study. *Eur J Dermatol* 1993;3:442-446.
85. Casas Gómez V, Alonso Trujillo F, Alonso Blasi N, Romero Cabrera MA, Fernández Vozmediano JM, Almenara Barrios J, Galiana Martínez FJ. Seguimiento de los pacientes tratados con etretinato. *Actas Derm-Sif* 1990;81:243-246.
86. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, Bjerke JR, Falk ES, Gip L, Hjorth N, Lauharanta J, Mork NJ, Reunala T. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1989;69: 35-40.

87. Armario Hita JC, Fernández Vozmediano JM. Actualización en el tratamiento de la psoriasis (VII). Retinoides. *Act Dermatol* 2001;40: 231-238.
88. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S7-S12.
89. van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, Damstra RJ, Combemale P, Neumann MH, Chalmers RJ, Olsen L, Revuz J. The effect of addition of calcipotriol ointment (50micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:84-89.
90. Carlberg C, Saurat JH. Vitamin D-retinoid association: molecular basis and clinical applications. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1:82-86.
91. Rosenbaum MM, Roegnik HH. Treatment of generalized pustular psoriasis with etretinate (RO-10-9359) and methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:357-361.
92. Armario Hita JC, Fernández Vozmediano JM. Actualización en el tratamiento de la psoriasis (X). Tratamientos combinados para la psoriasis. *Act Dermatol* 2001;40: 541-547.
93. Sommerburg C, Kietzmann H, Eichelberg D. Acitretin in combination with PUVA: a randomized double-blind placebo-controlled study in severe psoriasis. *J Eur Acad Derm Venereol* 1993;2:308-317.
94. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:591-594.
95. Esgleyes-Ribot T, Chandraratna RA, Lew-Kaya DA, Sefton J, Duvic M. Response of psoriasis to a new topical retinoid ADN 190168. *J Am Acad Dermatol* 1994;30: 581-590.
96. Duvic M, Nagpal S, Asano AT, Chandraratna RAS. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:S18-S24.
97. Persaud A, Bershad S, Lamba S, Lebwohl M. Short-contact tazarotene therapy for psoriasis [abstract & poster P510]. 59th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, 2001 Mar 2-5, Washington DC.
98. Marks R. Pharmacokinetics and safety review of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 1998;39: S134-S138.
99. Lebwohl M, Poulin Y. Tazarotene in combination with topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S139-S143.
100. Koo JY. Tazarotene in combination with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39: S144-S148.
101. Koo JYM, Lowe J, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Gibson JR. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 821-828.
102. Gilchrest BA, Yaar M. Aging and photoaging of the skin: observations at the cellular and molecular level. *Br J Dermatol* 1992; 127(Suppl 41):25-30.
103. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wan ZQ, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature* 1996;379: 335-339.
104. Bhawan J. Short- and long-term histologic effects of topical tretinoin on photodamaged skin. *Int J Dermatol* 1998;37:286-292.
105. Wang Z, Boudjelal M, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Ultraviolet irradiation of human skin causes functional vitamin A deficiency, preventable by all-trans-retinoic acid pre-treatment. *Nat Med* 1999;5:418-422.
106. Cordero A Jr. La vitamina A ácida en la piel senil. *Act Ter Dermatol* 1983;6:49-54.
107. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:836-859.
108. Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin: a double-blind, vehicle controlled study. *JAMA* 1988;259: 527-532.
109. Kang S, Voorhees JJ. Photoaging therapy with topical tretinoin: an evidence-based analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S55-S61.
110. Fernández Vozmediano JM, Alonso Trujillo F, Carboja Espejo J, Espejo Posada ML. Estudio del efecto del Ácido Retinoico en el tratamiento del envejecimiento cutáneo. *Dermatología Cosmética* 1990;2:38-44.
111. Rafal ES, Griffiths CEM, Ditre CM, Finkel LJ, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) treatment for liver spots associated with photodamage. *N Engl J Med* 1992;326:368-374.
112. Fleischer AB, Schwartzel EH, Colby SI, Altman DJ. The combination of 2% 4-hydroxyanisole (Mequinol) and 0.01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines and related hyperpigmented lesions in two double-blind multicenter clinical studies. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:459-467.
113. Griffiths CEM, Kang S, Ellis CN, Kim KJ, Finkel LJ, Ortiz-Ferrer LC, White GM, Hamilton TA, Voorhees JJ. Two concentrations of topical tretinoin (retinoic acid) cause similar improvement of photoaging but different degrees of irritation: a double-blind, vehicle-controlled comparison of 0.1% and 0.025% tretinoin creams. *Arch Dermatol* 1995;131: 1037-1044.
114. Griffiths CEM. The role of retinoids in the prevention and repair of aged and photoaged skin. *Clin Dermatol* 2001;26:613-618.
115. Olsen EA, Katz HI, Levine N, Nigra TP, Pochi PE, Savin RC, Shupack J, Weinstein GD, Lufrano L, Jou HC. Sustained improvement in photodamaged skin with reduced tretinoin emollient cream treatment regimen: effect of once-weekly and three-times-weekly applications. *J Am Acad Dermatol* 1997;37: 227-230.
116. Griffiths CEM, Russman AN, Majmudar G, Singer RS, Hamilton TA, Voorhees JJ. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med* 1993;329: 530-535.
117. Kim JJ, Chang MW, Shwayder T. Topical tretinoin and 5-fluorouracil in the treatment of linear verrucous epidermal nevus. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:129-132.
118. Biesalski HK. All-trans-retinoic acid modulates ultraviolet-induced lipid peroxidation and suppresses ornithine decarboxylase in human skin fibroblasts. *Retinoids* 1999;15:118-120.
119. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wang ZQ, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Molecular basis of sun-induced premature skin aging and retinoid antagonism. *Nature* 1996;379: 335-339.
120. Diffey BL, Spiro JG, Hindson TC. Photosensitivity studies and isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:119-120.
121. Robinson TA, Kligman AM. Treatment of solar keratoses of extremities with retinoic acid and 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 1975;92:703-706.
122. Maddin S, Lauharanta J, Agache P, Burrows L, Zultak M, Bulger L. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:56-63.
123. Hernández-Pérez E, Khawaja HA, Alvarez TY. Oral isotretinoin as part of the treatment of cutaneous aging. *Dermatol Surg* 2000;26: 649-652.
124. Humphreys TR, Werth V, Dzubow L, Kligman A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:638-644.
125. Pierard-Franchimont C, Castelli D, Cromphaut IV. Tensile properties and contours of aging facial skin. A controlled double-blind comparative study of the effects of retinol, melibose-lactose and their association. *Skin Res Technol* 1998;4:237-243.
126. Duell EA, Derguini F, Kang S, Elder JT, Voorhees JJ. Extraction of human epidermis treated with retinol yields retro-retinoids in to free retinol and retinyl esters. *J Invest Dermatol* 1996;107:178-182.
127. Goldfarb M, Kang S, Griffiths CEM. Photographic assessment of the effects of

- adapalene 0.1% and 0.3% gels and vehicle on photodamaged skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:S315.
128. Sefton J, Kligman AM, Kooper SC, Lue JC, Gibson JR. Photodamage pilot study: a double-blind, vehicle-controlled study to assess the efficacy and safety of tazarotene 0.1% gel. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 656-663.
129. Casas Gómez V, Fernández Vozmediano JM. Retinoides y cancer. *Piel* 1990;5:151-153.
130. Hong WK, Itri LM. Retinoids and human cancer. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds). *The retinoids*. New York: Raven Press;1994:597-658.
131. Levine N. Role of retinoids in skin cancer treatment and prevention. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S62-S66.
132. Cristofolini M, Zumiani G, Scappini P, Piscioli F. Aromatic retinoid in the chemoprevention of the progression of nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *J Dermatol Sur Oncol* 1984;10:778-781.
133. Fernandez Vozmediano JM. Investigación en Cirugía Dermatológica. Retinoides. En: Camacho F, de Dulanto F (eds.): *Cirugía Dermatológica*. Aula Médica: Madrid, 1995: 717-726.
134. Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I. Etretinate in treatment of actinic keratoses. *Lancet* 1982;1:364-365.
135. Kligman AM, Thorne EG. Topical therapy of actinic keratoses with tretinoin. In: Marks R (ed). *Retinoids in cutaneous malignancy*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications;1991:66-73.
136. Hughes BR, Marks R, Pearse AD, Gaskell SA. Clinical response and tissue effects of etretinate treatment of patients with solar keratoses and basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:522-529.
137. Thorne EG. Long-term clinical experience with a topical retinoid. *Br J Dermatol* 1992;127(Suppl):31-36.
138. Odom R. Managing actinic keratoses with retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1998;39: S74-S78.
139. Bercovitch L. Topical chemotherapy of actinic keratoses of the upper extremity with tretinoin and 5-fluorouracil: a double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 1987;116:549-552.
140. Sander Ca, Pfeiffer C, Kligman AM, Plewig G. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:236-243.
141. Sankaranarayanan R, Mathew B, Nair PP, Somanathan T, Varghese C, Jyothirmayi R, Krishnan Nair M. Chemoprevention of cancer of the oral cavity and the head and neck. *IARC Sci Publ* 1996;136:13-25.
142. Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, Forfonoff S, Byers R, Atkinson EN, Vaughan C. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1986;315:1501-1505.
143. Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, Webers RS, Lee JJ, Martin JW, Hays GL, Goepfert H, Hong WK. Comparison of low dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 1993;328:15-20.
144. Moon TE, Levine N, Cartmel B, Bangert J, Rodney S, Schreiber M, Peng YM, Ritenbaugh C, Meyskens F, Alberts D. Design and recruitment for retinoid skin cancer prevention (SKI-CAP) trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:661-669.
145. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 1988;318:1633-1637.
146. DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in the high-risk patient. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S82-S85.
147. Peris K, Fargnoli MC, Chimenti S. Preliminary observations on the use of topical tazarotene to treat basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1999;341:1767-1768.
148. Kelly JW, Sabo J, Gurr FW, Bruce F. Retinoids to prevent skin cancer in organ transplant recipients. *Lancet* 1991;338:1407.
149. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, Vermeer BJ. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995;13:1933-1938.
150. McKenna DB, Murphy GM. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999;140:656-660.
151. Rook AH, Jaworsky C, Nguyen T, Grossman RA, Wolfe JT, Witmer WK, Kligman AM. Beneficial effect of low-dose systemic retinoid in combination with topical tretinoin for the treatment and prophylaxis of premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:714-719.
152. Lupo MP. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol* 2001;19:467-473.
153. Boerman MHEM, Napoli JL. Cellular retinol-binding protein-supported retinoid acid synthesis. *J Biol Chem* 1996;271:5610-5616.
154. Duell EA, Kang S, Voorhees JJ. Unoccluded retinol penetrates human skin *in vivo* more effectively than unoccluded retinyl palmitate or retinoic acid. *J Invest Dermatol* 1997;109: 301-309.
155. Counts DF, Skreko F, McBee J. The effects of retinyl palmitate on skin composition and morphometry. *J Soc Cosmet Chem* 1988;39: 235-240.
156. Saurat JH, Didierjena L, Masgruve E, Piletta PA, Jaconi S, Chatellard-Gruaz D, Gumowski D, Masouye I, Salomon D, Siegenthaler G. Topical retinaldehyde on human skin: Biologic effects and tolerance. *J Invest Dermatol* 1994;103:770-774.
157. Kang S, Duell EA, Fisher GJ, Datta SC, Wang ZQ, Reddy AP, Tavakkol A, Yi JY, Griffiths CE, Elder JT. Application of retinol to human skin *in vivo* induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid-binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *J Invest Dermatol* 1995;105:549-556.
158. Kennedy MC, Shin LM, Labermeir U. Modulation of rabbit keratinocyte production of collagen, sulfated glycosaminoglycans and fibronectin by retinol and retinoic acid. *Biochem Biophys Acta* 1991;889:156.
159. Kligman LH. Effects of all transretinoic acid on the dermis of hairless mice. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:779-785.
160. Lee KH, Tong TG. Mechanism of action of retinyl compounds on wound healing. *J Pharm Sci* 1970;59:1195.-1197.
161. Gajdusek CM, Luo Z, Myberg MR. Basic fibroblast growth factor and transforming growth factor beta-1 synergistic mediators of angiogenesis *in vitro*. *J Cell Physiol* 1993;157: 133-144.
162. Elson ML. The role of retinoids in wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1998;39: S79-S81.
163. Popp C, Kligman AM, Stoudemayer TJ. Pretreatment of photoaged forearm skin with topical tretinoin accelerates healing of full-thickness wounds. *Br J Dermatol* 1995;132: 46-53.
164. Mandy S. Tretinoin in the preoperative and postoperative management of dermabrasion. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:848-879.
165. Apfelberg DB. Ultrapulse carbon dioxide laser with CPG scanner for full-face resurfacing for rhytids, photoaging, and acne scars. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:1817-1825.
166. Hevia O, Nemeth AJ, Taylor JR. Tretinoin accelerates healing after trichloroacetic acid chemical peel. *Arch Dermatol* 1991;127: 678-682.
167. Paquette D, Badiavas E, Falanga V. Short-contact topical tretinoin therapy to stimulate granulation tissue in chronic wounds. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:382-386.
168. Kang S. Topical tretinoin therapy for management of early striae. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S90-S92.
169. Bergfeld WF. Retinoids and hair growth. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S86-S89.

170. Arechalde A, Saurat JH. Retinoids: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000;18:63-76.
171. Hail NJr, Lotan R. Synthetic retinoid Cd437 promotes rapid apoptosis in malignant human epidermal keratinocytes and G1 arrest in their normal counterparts. *J Cell Physiol* 2001;186:24-32.
172. Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, Miles SA, Myskowski PL, Scadden DT, von Roenn J, Galpin JE, Groopman J, Loewen G, Stevens V, Truglia JA, Yocum RC. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using altretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol* 2000;136:1461-1469.
173. Walmsley S, Northfelt DW, Melosky B, Conant M, Friedman-Kien AE, Wagner B. Treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma with topical altretinoin (9-cis-retinoic acid) gel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22: 235-246.
174. Bodsworth N, International Altretinoin® Gel KS Study Group. Topical 9-cis-retinoic acid (Altretinoin®) gel as treatment of cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma: interim results of an international, placebo-controlled trial (ALRT 1057-503)[abstract-poster presentation]. 12<sup>th</sup> World AIDS Conference; 1998 Jun 28-Jul 3; Geneva, 317-318.
175. Duvic M, Friedman-Kien AE, Miles SA. Phase I-II evaluation of Panretin™ (ALRT1057; LGD1057; AGN192013; 9-cis retinoic acid) topical gel for AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma[abstract no. 160]. 33<sup>rd</sup> Annual Meeting Am Soc Clin Oncol; 1997 May 17-20; Denver, 46.
176. Morganroth GS. Successful treatment of classical Kaposi's sarcoma with altretinoin gel 0.1%[abstract & poster P465]. 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 2001 Mar 2-5; Washington DC.
177. Cheer SM, Foster RH. Altretinoin. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:307-314.
178. Miles S, Dezube B, Lee J, Krown S, Fletcher MA, Saville MW, Kaplan L, Groopman J, Scadden DT, Cooley T, von Roenn J, Friedman-Kien A. Antitumor activity of oral 9-cis-retinoic acid in HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2002;16:421-429.
179. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Woods GS, Crowley CA, Yocum, and the Worldwide Bexarotene Study Group. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:649-652.
180. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, Crowley C, Yocum RC, Bexarotene Worldwide Study Group. Bexarotene is efective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19:2456-2471.
181. Miller VA, Benedetti FM, Rigas JR, Verret AL, Pfister DG, Straus D, Kris MG, Crisp M, Heyman R, Loewen GR, Truglia JA, Warrell RP. Initial clinical trial of a selective retinoid X receptor ligand, LGD1069. *J Clin Oncol* 1997;15:790-795.
182. Hymes KB, Washenik K, Duvic M. Oral bexarotene in CTCL patients by TNM stages of disease[abstract no. 53]. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2000 May 20-23; New Orleans, 16<sup>a</sup>.
183. Heald PW, Duvic M. Palliation and remission of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with a novel oral RXR-selective retinoid[abstract no. 484% poster]. 41<sup>st</sup> Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology; 1999 Dec 3-7; New Orleans, 98.
184. Heald P, Mehlmauer M, Martin A. the benefits of topical bexarotene (Targretin®) in patients with refractory or persistant early stage CTCL.[abstract no. 545]. *J Invest Dermatol* 2000;114:840.
185. Prince HM, McCormack C, Ryan G, Baker C, Rotstein H, Davidson J, Yocum R. Bexarotene capsules and gel for previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma: results of the Australian patients treated on phase II trials. *Australas J Dermatol* 2001;42: 91-97.
186. Kuzel T, Breneman D, Duvic M. Phase I-II trial of Targretin® gel in the topical treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma[abstract no. 532]. *J Invest Dermatol* 2000;114:839.
187. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, Yocum RC. Phase 2 and 3 Clinical Trial of Oral Bexarotene (Targretin Capsules) for the Treatment of Refractory or Persistent Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:581-593.

## Cuestionario de autoevaluación

1. ¿Cuál es el nuevo retinóide tópico indicado en el tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado a SIDA?
- Isotretinoina
  - Bexaroteno
  - Altretinoina
  - Toluamida
  - Ácido 13-cis-retinoico
2. ¿Cuál es el receptor nuclear de los retinoides que se relaciona de forma más clara con la diferenciación de los queratinocitos?
- RAR- $\alpha$
  - RXR- $\alpha$
  - RAR- $\beta$
  - RAR- $\gamma$
  - RXR- $\gamma$
3. ¿Dónde reside el principal factor limitante del uso de la vitamina A o retinol como agente terapéutico?
- En su inestabilidad galénica
  - En su alta capacidad irritante
  - En su alto precio
  - En su falta de eficacia
  - No existe ningún factor limitante
4. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa respecto al acitretino?
- Es un derivado monoaromático retinóide de segunda generación
  - Es teratógeno
  - No se transforma nunca en etretinato mediante un proceso de reestirificación
  - Acitretino es el principal metabolito activo de etretinato
  - Se debe mantener un periodo contraceptivo hasta 3 años después de suspender la medicación con acitretino
5. El fármaco que ha sido aprobado como tratamiento sistémico del linfoma cutáneo de células T es:
- Isotretinoina
  - Bexaroteno
  - Altretinoina
  - Toluamida
  - Ácido 13-cis-retinoico
6. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el uso de retinoides en acné es falsa?
- Los fármacos que han demostrado tener mayor utilidad en el tratamiento tópico del acné son tretinoina, isotretinoina y adapaleno
  - El adapaleno es el retinóide tópico con mejor tolerancia
  - La tretinoina puede producir un empeoramiento momentáneo del acné de intensidad leve tras las primeras aplicaciones

- d. El tazaroteno, aprobado para el tratamiento de la psoriasis, no tiene efecto beneficioso sobre el acné  
 e. La actividad antiinflamatoria del adapaleno es comparable a la de indometacina
7. ¿Cuál es la dosis total acumulada que se debe alcanzar con isotretinoína, para producir la remisión completa del acné?
- Mayor de 100 mg/kg
  - Menor de 100 mg/kg
  - 0.05-1 mg/kg
  - Mayor de 200 mg/kg
  - Mayor de 120 mg/kg
8. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa respecto al uso de retinoides en la psoriasis?
- El etretinato fue el primer retinóide utilizado en el tratamiento de la psoriasis
  - Tazaroteno es el primer retinóide tópico aprobado para el tratamiento de la psoriasis
  - El etretinato está contraindicado en el tratamiento de las formas pustulosas de psoriasis
  - Entre los efectos adversos más importantes del etretinato se encuentran la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipertransaminasemia
  - El mecanismo de acción del tazaroteno se basa en la activación selectiva de los RAR  $\beta/\gamma$
9. ¿Cuál es el retinóide tópico con mayor actividad en el tratamiento del fotoenvejecimiento cutáneo?
- Isotretinoína
  - Bexaroteno
  - Alitretinoína
  - Tretinoína
  - Ácido 13-cis-retinoico
10. ¿Cuál de los siguientes no es un efecto de tretinoína tópica en la piel envejecida?
- Desaparición completa de las arrugas profundas perialabiales
  - Dispersión de los gránulos de melanina
  - Estimulación de la angiogénesis
  - Mejoría de las lentigines faciales
  - Formación de nuevo colágeno dérmico
11. La prevención del desarrollo de cáncer cutáneo en pacientes sanos con alto riesgo, como se consigue en queratosis actínicas con el etretinato sistémico, se denomina:
- Quimioprevención primaria
  - Protección carcinogénica
  - Quimioprevención secundaria
  - Quimioprevención terciaria
  - Tratamiento preventivo del cáncer cutáneo
12. Respecto a la aplicación de retinoides con actividad cosmética es falso que:
- Mejora la cicatrización de las heridas
  - Se ha utilizado en el tratamiento de estrías en fases inciales
  - Se ha probado su utilidad en la alopecia androgénica
  - El efecto beneficioso de la cicatrización no se ha observado tras la serabrasión
  - La tretinoína es el producto más efectivo en esta indicación
13. El ácido 9-cis-retinoico se corresponde a:
- Isotretinoína
  - Bexaroteno
14. La dosis óptima inicial de tratamiento con bexaroteno del linfoma cutáneo de células T es de:
- 100 mg/m<sup>2</sup>/día
  - 300 mg/día
  - 100 mg/día
  - 300 mg/m<sup>2</sup>/día
  - 400 mg/m<sup>2</sup>/día
15. Sobre el bexaroteno es falso que:
- Está indicado en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T resistente a otros tratamientos
  - Entre sus efectos adversos está el desarrollo de hipertrigliceridemia
  - Su única vía de administración es la oral
  - Está contraindicado en el embarazo y lactancia
  - Es imprescindible realizar antes y durante el tratamiento hemograma con fórmula leucocitaria y enzimas de función hepática
16. Sobre el uso de isotretinoína en el acné es falso que:
- Es el único medicamento que actúa sobre los cuatro factores etiopatogénicos del acné
  - Los efectos adversos son poco frecuentes e inesperados
  - Es teratogénico
  - La aparición de cuadros depresivos secundarios a su administración es un tema controvertido
  - La asociación de vitamina E no mejora la incidencia, severidad o duración de los efectos adversos
17. ¿Cuál es el nuevo retinóide que se está estudiando en el tratamiento del psoriasis?
- Isotretinoína
  - Bexaroteno
  - Alitretinoína
  - Motretinid
  - Acitretino
18. ¿Qué fármaco ha demostrado utilidad en la prevención del cáncer cutáneo asociado a xeroderma pigmentosum?
- Isotretinoína
  - Bexaroteno
  - Alitretinoína
  - Toluamida
  - Ácido 13-cis-retinoico
19. ¿Cuál de los siguientes no debe ser considerado un producto cosmético?
- Palmitato de retinil
  - Acetato de retinil
  - Retinaldehido
  - Retinal
  - Ácido retinoico
20. En cuanto al uso de tazaroteno en la psoriasis es falso que:
- Se ha mostrado eficaz en gel al 0.05% y 0.1%
  - Como efecto adverso se ha descrito irritación local leve o moderada
  - Nunca debe asociarse con corticoterapia
  - La asociación con fototerapia UVB es bien tolerada y beneficiosa
  - Tazaroteno normaliza la diferenciación anormal de los queratinocitos

#### Respuestas del cuestionario

1c 2d 3a 4c 5b 6d 7e 8c 9d 10a 11a 12d 13c 14d 15c 16b 17d 18a 19e 20c