

EXPERIENCIA CLINICA DEL ISOTRETINOIN EN ACNE, ROSACEA E HIDRADENITIS

Dr. Jaime Piquero Martín
Dr. Nelson Urdaneta

RESUMEN

El objetivo de la siguiente investigación es conocer el uso clínico del Isotretinoín en el manejo del acné y otras afecciones. Se trata de un estudio abierto en 42 pacientes con acné de diversos tipos, hidradenitis supurativa y rosácea, tratados durante 100 días con Isotretinoín a una dosis entre 0.5 y 0.9 mg/kg. peso por día. 37 pacientes concluyeron el estudio y cinco lo abandonaron antes del tiempo estipulado debido a efectos indeseables del medicamento y exacerbación de patologías concomitantes. 24 pacientes (64.8%) curaron, 10 pacientes (27%) mejoraron y 3 pacientes (8.1%) no alcanzaron resolución del 50% de sus lesiones.

La eficacia del medicamento se mantuvo hasta más de 36 meses. Sin embargo, se presentaron efectos secundarios en todo el grupo de pacientes estudiados y alteraciones de laboratorio en tres (3) pacientes.

SUMMARY

The main purpose of this study is to analyze the clinical use of isotretinoin in acne and other disorders. The patients (n=42) were studied in an open protocol and included diverse type of acne, Suppurative Hydradenitis and rosacea. Patients were treated with 0.5 and 0.9 mg/kg. day isotretinoin for 100 days.

Most patients (n=37) finished the treatment program and 5 did not finish due to side effects and exacerbation of concomitant pathologies. The results showed of concomitant pathologies. The results showed that 24 patients (64.8%) were cured, 10 patients (27%) improved and 3 patients (8.1%) did not resolve (50%) of their lesions. The efficacy of the treatment last for more than 36 months. However, side effects were observed in all patients studied and laboratory alterations were found in 3 patients.

PALABRAS CLAVES: Acné (tratamiento-terapéutica, Isotretinoín, retinoides, rosácea, Hidradenitis).

INTRODUCCION

Desde la antigüedad la vitamina A Retinol es conocida como un requerimiento nutricional útil en la prevención de la ceguera nocturna. A principios de este siglo, fue definida como un factor liposoluble esencial para el crecimiento por Sir F. Gowland Hopkins en Inglaterra y Elmer Mc. Collum en U.S.A.

El retinol juega un papel muy importante dentro del organismo. De él puede derivarse el retinal, el cual contribuye a la formación de rodopsina, sustancia esencial para el ciclo visual y el ácido retinoico, considerado como

un producto de degradación que puede reemplazar, aunque no en todas. sus funciones, al retinol.

El ácido retinoico es muy efectivo para el mantenimiento y diferenciación del tejido epitelial. En 1962, Stuttgart¹ reportó su utilidad en forma oral y tópica en casos de pitiriasis rubra pilaris e ictiosis. Para el mismo año, Beer² informó su efecto en psoriasis y acné.

En los últimos años de la década de los sesenta se inició una nueva era en la terapéutica dermatológica, debido al desarrollo de compuestos químicos análogos al ácido retinoico,

Hasta ahora se ha obtenido el Ro-10-9359 etretinato, el 13-CIS-ácido retinoico isotretinoín y más recientemente el arotinoide Ro-13-6298, siempre en la búsqueda de un medicamento altamente beneficioso, específico y sin efectos indeseables.

En los Estados Unidos, para el año de 1976 Peck y Yoder³ informaron acerca de un estudio realizado utilizando isotretinoín en pacientes con ictiosis lamelar y otros desórdenes de la queratinización. Para el año 1979, estos mismos investigadores publicaron un trabajo sobre el medicamento en 14 pacientes⁴ que padecían acné quístico

y acné conglobata, a los cuales se les administró isotretinoín a una dosis promedio de 2 mg/kg. peso por día durante 4 meses. Los resultados indicaron una prolongada mejoría.

Para el año 1982, Peck y col. reportaron otro estudio, de tipo doble ciego, con 33 pacientes⁵ utilizando dosis bajas hasta 0.5 mg/kg. peso por día. Fue demostrada su efectividad de los 33 pacientes, sólo 4 presentaron nuevos brotes y requirieron terapia adicional.

Estos estudios son reforzados por Plewig y col, así como por otros investigadores, logrando la aprobación del medicamento por la F.D.A. (U.S.A.), en septiembre de 1982.

El mecanismo de acción del isotretinoín es desconocido. No obstante, se han postulado una gran cantidad de teorías que pueden explicar sus efectos terapéuticos.

En estudios sobre cultivos de células con retinoides, se observaron profundos cambios en la morfología, crecimiento actividad biológica y en la microviscosidad de la membrana. En el tejido epitelial los retinoides promueven la secreción de moco, mientras inhiben la proliferación de la queratinización.

Se comprobó que el isotretinoín tiene los siguientes efectos terapéuticos:

- 1) Disminución en el tamaño y actividad de las glándulas sebáceas con una correspondiente reducción en la producción de sebo, sin actuar sobre estructuras andrógenodependientes, lo cual indica que no es un antiandrógeno.⁶
- 2) Acción sobre el epitelio del canal folicular minimizando la retención de queratina y material sebáceo evitando la formación de comedones.
- 3) Inhibición del crecimiento del propionibacterium acné.
- 4) Antiinflamatorio' debido a su acción queratolítica por inhibición de mediadores de la inflamación con una actividad directa sobre los neutrófilos.
- 5) Inhibición marcada sobre la producción de colagenasa.

6) Bloqueo parcial de las prostaglandinas.

7) Acción inmunoestimuladora ya que tiene efectos sobre los monocitos, linfocitos, macrófagos y células de langerhans.

El isotretinoín también presenta efectos tóxicos, generalmente bien tolerados y su severidad depende de la dosis utilizada, además son reversibles al discontinuar el tratamiento. Tales consecuencias se pueden presentar sobre membranas mucosas y tegumentosas, originando queilitis, xerosis, prurito, paroniquia, epistaxis, adelgazamiento y resquebrajamiento del cabello, descamación palmoplantar.

Recientemente se ha descrito que el isotretinoín produce alteración en los puentes intercelulares (desmosomas), originando fragilidad en los estratos superiores de la piel, lo cual la hace más susceptible al desarrollo de la flora bacteriana, especialmente al stafilococcus aureus, ocasionando cuadros de impétigo así como formación de granulomas piogénicos con proliferación de tejido de granulación y neovascularización.^{9,10}

También produce efectos sobre el sistema nervioso central originando cefalea, ataxia, fatiga, letargo, cambios psicológicos, pseudotumor cerebral y coma. Actúa sobre el órgano de la visión, ocasionando opacidad de la córnea, conjuntivitis, alteración de la agudeza visual e incremento de la presión ocular.

A nivel gastrointestinal produce anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso e ileitis regional. Sobre el sistema musculoesquelético origina dolores osteomusculares.

Además de los efectos anteriormente descritos puede producir abortos espontáneos y malformaciones congénitas.

Durante la administración del medicamento se han encontrado alteraciones de laboratorio. Las más frecuentes son: hipertrigliceridemia en un 25% de los casos, disminución de las HDL (lipoproteínas de alta densidad) en un 15% de los casos, hipercolesterolemia en un 7% de los casos. Alteraciones hematológicas: elevación de la VSG en un 40% de los casos, disminución de los glóbulos rojos y blancos

y aumento de plaquetas. Aumento de transaminasas con bilirrubina y fosfatasa alcalina normales. Además ocasiona proteinuria.

Nuestro interés es presentar una experiencia clínica del isotretinoín en acné, rosácea e hidradenitis supurativa. Se trata de un estudio abierto de seguimiento en 42 pacientes con acné y otras afecciones a los cuales se les aplicó una dosis baja por un período preestablecido de 100 días. Consideramos que dicha investigación es un aporte al manejo del acné y una mirada al nuevo mundo de los retinoides.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 42 pacientes provenientes de la consulta de acné del Instituto de Biomedicina (Instituto Nacional de Dermatología) y de la consulta privada, distribuidos de la siguiente manera:

- Sexo: Femenino: 22
Masculino: 20

- Edad: Entre 15 y 46 años, siendo el promedio 25 años.

- Afecciones: acné conglobata:

13 pacientes.

acné nódulo quístico: 9 pacientes.

acné pápulo-pustuloso 111-IV: 8 pacientes. acné de la espalda: 3 pacientes. acné tetrade: 2 pacientes.

acné comedónico: 1 paciente.

acné de todos los tipos: 36 pacientes. rosácea: 4 pacientes. hidradenitis supurativa: 2 pacientes.

Para, la clasificación de los tipos de acné se siguió la clasificación de Pillsbury modificada por Kligman y Piewig. Todos los pacientes habían recibido diversos tratamientos médicos, sin éxito completo. Para ser incluidos en el estudio debían tener por lo menos un mes sin tratamiento anti-acné.

- Medicamento utilizado: isotretinoín (13 CIS-Acido Retinoico).

- Dosis: 0.5 a 0.9 mg/kg. por día. Promedio 0.6 mg/kg. por día.

- Tiempo de tratamiento: mínimo 70

días, máximo 100 días. Promedio 85 días.

En 24 de los 36 pacientes con los diversos tipos de acné se utilizó la siguiente terapia concomitante: Peróxido de benzoil, azufre o infiltraciones intralesionales de Triancinolona cada 3 semanas.

Exámenes de Laboratorio Practicadds: Inicio, a los 50 días y al concluir: hematología completa con VSG, plaquetas, urea, creatinina, glicemia, hierro sérico, colesterol, triglicéridos y funcionalismo hepático. Controles clínicos se realizaron cada 15 días, practicándose:

Evaluación física.

Apreciación del estado de la enfermedad, por el mismo investigador.
Apreciación del estado inflamatorio.
Efectos indeseables.

Al concluir se hizo una evaluación general por parte del médico y el paciente, utilizando las siguientes escalas:

| Apreciación Médica | Apreciación del Paciente |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Curado: más del 75 ^o % | Muy bueno |
| Mejoría: 50-75% | bueno |
| Sin cambios: menos del 50% | regular |
| Empeoramiento: más lesiones | nulo |

Si al concluir no había logrado una mejoría del 50%, se reiniciaba la terapia, luego de un período de reposo de 8 semanas. Igual se recomenzaba éste si cumplido este período reaparecían las lesiones. A todo paciente se le explicó, tanto verbalmente como por escrito los efectos beneficiosos e indeseables que podrían presentar.

Se le indicó protección a los rayos solares e hidratación de la piel del cuerpo y labios; además se entregó una lista de alimentos prohibidos para evitar la elevación de las cifras de colesterol y triglicéridos en sangre. Fue descartada toda mujer en edad fértil, que no pudiera garantizar de una u otra forma la posibilidad de mantenerse libre de embarazo.

Se realizó seguimiento en un período comprendido entre seis y más de treinta y seis meses (6 - más de 36) y se practicó reevaluación para el momento de cerrar la investigación.

RESULTADOS

La muestra de estudio estuvo constituida por 42 pacientes. Concluyeron 37 (88.09%) y 5 (11.90%) abandonaron antes del tiempo mínimo estipulado de 70 días.

Los efectos del tratamiento de todos los pacientes estudiados, según el criterio del médico al concluir fue:

24 pacientes (57.14%) curaron.
10 pacientes (23.80%) mejoría.
3 pacientes (7.14%) sin cambios.
5 pacientes (11.90%) abandonaron por diversas causas.

TOTAL: 42 pacientes.

Según la apreciación de todos los pacientes estudiados fue:

24 pacientes (57.14%) muy bueno.
10 pacientes (23.80%) bueno.
2 pacientes (4.76%) regular.
6 pacientes (14.28%) nulo.

TOTAL: 42 pacientes.

En los cuadros Nos. 1 y 2, se hace una descripción detallada de la respuesta al tratamiento según el criterio del paciente y el médico.

Por otra parte, cinco pacientes (11.90%) no concluyeron el estudio, abandonándolo en un período entre 30 y 70 días del inicio. Causa del abandono: tres pacientes padecían de enfermedades concomitantes: dermatitis atópica, epilepsia y deformidades osteomusculares. Durante la terapia con isotretinoín presentaron exacerbación de la atopia, aumento de las crisis convulsivas y fuertes dolores osteomusculares.

A su vez, un paciente presentó retorragia y otro pancitopenia severa. Todos volvieron a la normalidad una vez suspendido el medicamento.

RETRATAMIENTO

De los 37 pacientes que concluyeron, en cinco se practicó retratamiento por las siguientes razones: tres pacientes sin cambios al concluir, incluyen un caso de acné conglobata, un acné tetrade y una hidradenitis supurativa. Dos pacientes presentaron nuevas crisis en un período menor de 4 meses después de haber concluido; uno rosácea y uno hidradenitis supurativa.

Los resultados del retratamiento son:

1 acné conglobata: curado.
2 hidradenitis supurativa: curado.
1 rosácea: mejoría.
1 acné tetrade: mejoría.
TOTAL: 5 pacientes.

La reevaluación de los pacientes se realizó en un período entre 6 meses y más de 36 meses posterior al tratamiento. Los detalles se presentan en los cuadros Nos. 3 y 4.

EFFECTOS INDESEABLES

Los cuarenta y dos pacientes presentaron por lo menos más de un efecto indeseable, los cuales fueron tolerados en 37. Cada uno de ellos son presentados en el cuadro N^o. 5.

Pruebas de laboratorio.

Tres pacientes presentaron alteración en las pruebas de laboratorio, practicadas durante el estudio. Dos pacientes presentaron elevación de colesterol y triglicéridos y un paciente presentó disminución marcada de leucocitos, plaqueta y hemoglobina.

DISCUSION Y COMENTARIOS

Los resultados obtenidos nos presentan al isotretinoín como un medicamento de primera línea en el tratamiento del acné y una alternativa en la hidradenitis supurativa y rosácea, a una dosis por debajo de 1 mg/kg. peso por día.

Podemos extraer las siguientes conclusiones de nuestra experiencia clínica:

- 1) La dosis de 0.5 mg/kg. peso por día logra similares beneficios que la de 1 mg/kg. peso por día sin tantos efectos indeseables. Sin embargo, a menor dosis las recidivas y necesidad de utilizar retratamiento aumentan. 11, 12, 13
- 2) Especificar el tiempo de duración en días en lugar de semanas, así como hacer un patrón regular (100 días por ejemplo) nos permite una terapia razonable, beneficiosa y estandarizada.
- 3) Los pacientes deben ser evaluados previamente antes de iniciar la terapia, obviando aquéllos que tengan patologías asociadas que puedan empeorarse, tales como dermatitis atópica, resequedad importante de la piel, labilidad emocional, proble-

CUADRO No. 1
CRITERIO MEDICO

| PATO LOGIAS | *(1) No. de P. | (2) +del 75% | (3) >75% <50% | (4) <50% | (5) Empeora |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|
| ACNE PAPULO PUSTULOSO III-IV | 7 | 5 | 2 | - | - |
| ACNE NODULO QUISTICO | 8 | 8 | - | - | - |
| ACNE CONGLOBATA | 11 | 7 | 3 | 1 | - |
| ACNE DE LA ESPALDA | 3 | 1 | 2 | - | - |
| ACNETETRADE | 2 | - | 1 | 1 | - |
| ACNE COMEDONICO | 1 | 1 | - | - | - |
| ROSACEA | 3 | 1 | 2 | - | - |
| HIDRADENITIS SUPURATIVA | 2 | 1 | - | 1 | - |
| TOTAL | 37 | 24 | 10 | 3 | .0 |
| PORCENTAJE | 100% | - 64,8% | 27,0% | 8,1% | - |

CUADRO No. 2
APRECIACION DEL PACIENTE

| PATO LOGIAS | *(1) No. de P. | (2) Muy Bueno | (3) Bueno | (4) Regular | Nulo |
|------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|-------------|
| ACNE PAPULO PUSTULOSO III-IV | 7 | 6 | 1 | - | - |
| ACNE NODULO QUISTICO | 8 | 6 | 2 | - | - |
| ACNE CONGLOBATA | 11 | 8 | 2 | 1 | - |
| ACNE DE LA ESPALDA | 3 | 1 | 2 | - | - |
| ACNETETRADE | 2 | - | 1 | 1 | - |
| ACNE COMEDONICO | 1 | 1 | - | - | - |
| ROSACEA | 3 | 1 | 2 | - | - |
| HIDRADENITIS SUPURATIVA | 2 | 1 | - | - | 1 |
| TOTAL | 37 | 24 | 10 | 2 | 1 |
| PORCENTAJE | 100% | 64,8% | 27,0% | 5,4% | 2,7% |

CUADRO No. 3

EVALUACION DE LOS PACIENTES AL CONCLUIR LA INVESTIGACION

CRITERIO MEDICO

| TIEMPO POST TRATAMIENTO | C | M | SC | E | TOTAL |
|-------------------------|---------------|---------------|--------------|-----------|-------------|
| MENOS DE 6 MESES | 9 | 7 | - | - | 16 |
| DE 6 MESES A 1 AÑO | 3 | 2 | 1 | - | 6 |
| DE 1 AÑO A 2 AÑOS | 4 | - | - | - | 4 |
| DE 2 AÑOS A 3 AÑOS | 4 | 1 | - | - | 5 |
| MAS DE 3 AÑOS | 3 | - | 1 | - | 4 |
| TOTAL | 23 | 10 | 2 | 0 | 35 |
| PORCENTAJE | 65,71% | 28,57% | 5,71% | 0% | 100% |

CUADRO No. 4

EVALUACION DE LOS PACIENTES AL CONCLUIR LA INVESTIGACION

APRECIACION DEL PACIENTE

| TIEMPO POST TRATAMIENTO | MB | B | R | N | TOTAL |
|-------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| MENOS DE 6 MESES | 9 | 6 | - | - | 16 |
| DE 6 MESES A 1 AÑO | 3 | 2 | - | - | 6 |
| DE 1 AÑO A 2 AÑOS | 4 | - | - | - | 4 |
| DE 2 AÑOS A 3 AÑOS | 4 | 1 | - | - | 5 |
| MAS DE 3 AÑOS | 3 | 1 | 1 | - | 4 |
| TOTAL | 22 | 10 | 1 | 2 | 35 |
| PORCENTAJE | 62,85% | 28,57% | 2,85% | 5,71% | 100,0% |

mas neurológicos, artropatías, defectos osteomusculares, obesidad y otros.

4) La efectividad puede categorizarse en la siguiente forma: muy buena efectividad en acné comedónico, pápulo-pustuloso y nódulo-quístico; buena en acné de la espalda; regular en acné conglobata y tetrad y de resultados inciertos en hidradenitis supurativa y rosácea.¹⁴ is

5) Se presenta una exacerbación o crisis de acné aproximadamente entre los 30 y 40 días.

6) La disminución de la grasa se mantiene en el tiempo, pero reaparece sin que ello conlleve nuevas crisis.

7) Los efectos indeseables desaparecen al discontinuar el medicamento.

8) La asociación con medicamentos tópicos potencia sus efectos, como

probablemente lo hacen los medicamentos sistémicos.¹⁶

9) Lo más importante de la terapia con isotretinoín es el logro de remisiones de las crisis que persisten por largo plazo, más de 36 meses.

Muchas de estas observaciones corroboran otras que aparecen en la literatura y representan un aporte al conocimiento de los retinoides en el tratamiento del acné y enfermedades relacionadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Stuttgen, G.- Zur Lokalbehandlung von keratosen mit Vitamin-A-Saure. Dermatológica. 124: 65-80, 1962.
2. Beer P.- Studies of the effects of Vitamin A acid, Dermatológica 124: 192195, 1962.
3. Peck, G.L., Yoder, F.W.- Treatment of lamellar ichthyosis and other keratinising dermatosis with an oral synthetic retinoid. Lancet 2: 1172-1174, 1976.
4. Peck, G.L. et al.- Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13CIS - Retinoic acid. N. Engl. J. Med. 300: 329-333, 1979.
5. Peck, G.L. et al.- Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne-a randomized double-blind study in oral retinoids, a work shop. Edited by J. Strauss et al J. Am. Acad. Dermatol. 6: 735-745, 1982.
6. Gómez, E.O.- Effects of retinoids on the sebaceous glands, of the hamster flank organ, in retinoids. Advances in basic research and therapy. Edited by C.E. Organos et al. Springer-Verlog, Berlín 1981. Págs. 213-217.
7. Plewig, G. et al.- Effects of two retinoids in animal experiments and after clinical application in acne-patients: 13 CIS acid retinoic acid Ro 4-3780 and aromatic retinoid Ro-109359. Retinoids advances in Basic Research and Therapy. Edited by C.E. Orfano Et. Al. Springer-Verloug. Berlín 1981, Págs. 219-235.
8. Piquero, Martín J.- Tratamiento hormonal e isotretinoín. Acné, Manejo Racional Editado por Mediciencia Editora C.A. Caracas, 1986, Pág. 75-82.
9. Elpern, D., Burns, J.- Atypical pyoderma as a side effect of isotretinoín. (correspondence). J. Ame. Acad. Dermato] 13: 1045-1046, Dec. 1985.
10. Azulay, D., Azulay, L.- Isotretinoin associated granulation tissue treated with occlusive corticosteroid tape, (co

CUADRO No. 5
EFFECTOS INDESEABLES PRESENTADOS

| EFFECTOS INDESEABLES | NUMERO DE PACIENTES | PORCENTAJE (%) | |
|----------------------------------|------------------------|-------------------|--|
| QUEI LITIS | 42 | 100 | |
| RESEQUEDAD DE CARA | 40 | 95.2 | |
| XEROSIS CUTIS | 27 | 64.2 | |
| EPISTAXIS | 20 | 47.6 | |
| CEFALEA | 13 | 30.9 | |
| RESEQUEDAD DE MUCOSAS | 11 | 26.1 | |
| CAIDA DEL CABELLO | 8 | 19.0 | |
| ARTRALGIAS | 5 | 11.9 | |
| CAMBIOS EMOCIONALES | 5 | 11.9 | |
| PRURITO | 5 | 11.9 | |
| VISION BORROSA | 4 | 9.5 | |
| MAREOS | 4 | 9.5 | |
| DOLORES OSTEOMUSCULARES | 4 | 9.5 | |
| PERDIDA DE PESO | 3 | 7.1 | |
| ERUPCION | 3 | 7.1 | |
| ASTENIA | 2 | 4.7 | |
| ALTERACIONES DE LABORATORIO | 3 | 7.1 | |
| AUMENTO DE FRECUENCIA CONVULSIVA | 1 | 2.3 | |
| VOZ RONCA | 1 | 2.3 | |
| PERIONIXIS | 1 | 2.3 | |

rrspondence). J. Am. Acad. Dermatol. 13: 670-671, Oct. 1985.

11. Van Der Meeren, H.L.M. et al.- Dose-response relation ship in isotretino(n therapy for conglobate acne. Dermatologica 167: 299-303. Dec. 1983.
12. Hennes, R., Mack, A.- CIS Retinoic acid in conglobate acne: A follow-up study of 14 trial centers. Arch. Dermatol. Res. 276: 209-215, June 1984.
13. Strauss, J., Rapini, R.- Isotretinoín therapy for acne: Results of a multicenter dose-response study. J. Am Acad. Dermatol 10: 490-496, March 1984.
14. Schmidt, J.B., Gebhart, W: 13 Cis retinoic acid in rosacea: Clinical and laboratory findings. Acta Derm. Venereol. 64: 15-21, 1984.
15. Dicken, H., Powell, S.-' Evaluation of isotretinoín treatmente of hideadenitis supurativa. J. Am. Acad. Dermatol 11: 500-502, September 1984.
16. Marsden, J., Laker, M.- Effect of lowdose cyproterone acetate on the response of acne to isotretinoín. Br. J. Dermatol. 110: 697-702, June 1934