

SECCIÓN VI:

CAPITULO 37

FARMACOLOGÍA DERMATOLÓGICA

Dra. María Rosa Wandelow

Generalidades

El uso racional de los fármacos implica su conocimiento científico actualizado, su farmacocinética, farmacodinamia, farmacología, farmacogenética, así como sus indicaciones terapéutica, interacciones, efectos adversos y tóxicos.

Cuando los fármacos son aplicados a un órgano con características particulares como la piel, resulta imprescindible referirse a su biología y fisiología.

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano. En un individuo de estatura y pesos mediano, tiene una superficie de 2 m² y un peso de aproximadamente 4.200 mg.

Constituye un barrera o coraza protectora sin la cual la vida es imposible. Al mismo tiempo es el principal órgano de comunicación del hombre con el exterior.

Básicamente está conformada desde la superficie hacia la profundidad por 3 capas histológicas:

1) Epidermis, 2) Dermis, 3) Hipodermis

BIOLOGÍA DE LA PIEL (principios fisiológicos)

EPIDERMIS

Es un epitelio versátil cuyas células se multiplican, diferencian y renuevan cada 28 días. Para este recambio utiliza el 20% del requerimiento proteico de un adulto y al glucógeno como fuente de energía.

Su espesor no excede los 0,2 mm, excepto en palmas y plantas, lo cual está genéticamente predeterminado.

La diferenciación le permite cumplir 2 funciones fundamentales: impermeabilidad relativa y pigmentación melánica.

La capa más externa, el estrato córneo, de células anucleadas, es esencial para la impermeabilidad relativa ante agentes físicos y químicos. Cada corneocito está lleno de filamentos de una proteína estructural, llamada alfa queratina, sumergidos en una matriz amorfa, rica en puentes disulfuro. Cada célula esta envuelta por una cubierta espesa de una proteína filamentosa intermedia llamada involucrina. Los espacios intercelulares contienen líquidos laminares fuertemente hidrófobos. Esta estructura en ladrillos hidrófilos, inmersos en lípidos hidrófobos constituye una barrera efectiva eficaz, tanto para sustancia hidrófilas como hidrófobas.

La capa más profunda o granulosa regula la transferencia de sustancias químicas y agentes infecciosos hacia la dermis. Previene además la rápida pérdida de agua de la epidermis hacia el medio ambiente.

Existen dos tipos de queratina: 1)Blanda y 2)Dura. La queratina blanda presente en toda la piel propiamente dicha tiene una proporción de azufre que varía entre 0,3 a 1%. La queratina dura se halla presente en pelos y uñas, siendo su proporción de azufre del 5%.

La epidermis carece de vasos sanguíneos, se nutre por ósmosis a partir de la circulación de la dermis.

El estrato córneo es la barrera primaria para la absorción de fármacos a través de la piel. En la piel íntegra la absorción está dificultada por la capa córnea, sin embargo cuando la misma disminuye por lesiones o diferentes patologías la misma se incrementa.

DERMIS

Es un tejido eminentemente fibroso, 20-30 veces más grueso que la epidermis. Posee fibras elásticas, colágenas y de reticulina. Contiene además los apéndices o anexos cutáneos. Estos son de 2 tipos: 1)Córneos

(pelos y uñas), 2)Glandulares (glándulas sebáceas y sudoríparas).

Desempeña una función protectora e inmunológica y es la segunda línea de defensa mecánica contra traumatismos. Es la estructura de sostén de la piel y contiene el sistema vascular cutáneo. Es fundamental para la termorregulación, lubricación de la epidermis y el drenaje linfático. Es además un importante depósito de sangre, agua y electrolitos.

HIPODERMIS

Llamada también grasa subcutánea, cumple varias funciones. Es aislante del calor, conserva la temperatura corporal, actúa como amortiguador de traumatismos y es un reservorio de calorías, para ser utilizado en casos de inanición.

LA PIEL COMO MEMBRANA

Absorción percutánea

Se consideran tres componentes en la llamada barrera cutánea:

- 1)Estrato córneo
- 2)Integridad de la epidermis
- 3)Dermis

La importancia de cada componente es aún objeto de numerosas discusiones, lo que nadie pone en dudas es que la absorción y difusión siguen cierto orden y se rigen por determinadas leyes o principios. La primera barrera que un fármaco debe atravesar es la epidermis y en especial el estrato córneo. El mecanismo más importante es la absorción, habiendo un comportamiento diferente en zona superficial y profunda. La zona más superficial tiene sustancias sólidas y semisólidas viscosas. La zona profunda es una auténtica barrera acuosa, que es permeabilizada por solventes lipídicos. Ello se debe a su constitución química (colesterol, lipoproteínas, lipopéptidos).

En terapéutica dermatológica se utiliza la **vía percutánea** como tratamiento local. Sin embargo algunos fármacos difunden al tejido subcutáneo y a través de su circulación capilar llegan en diferentes concentraciones a la circulación sistémica. Esto se comprobó por efectos indeseables de tipo sistémico o general. Estudios posteriores establecieron la eficacia de esta vía como una alternativa importante en terapéuticas prolongadas (estrogenoterapia, antianginosos, terapéutica del dolor por cáncer con opiáceos).

Las sustancias lipofílicas difunden con mayor facilidad que las hidrofílicas. Además pueden persistir en el estrato córneo, como depósito o reservorio.

La difusión está determinada por la ley de Fick. La misma establece que el flujo de moléculas a través de una membrana es directamente proporcional a la concentración de dichas moléculas a ambos lados de la misma.

El flujo sanguíneo del tejido subcutáneo influye sobre la difusión. Si disminuye o es inexistente, la difusión es controlada por la transferencia de moléculas hacia los capilares, preferentemente por difusión a través del tejido subcutáneo.

En lo que respecta absorción percutánea es importante repasar algunos términos corrientemente utilizados.

A) Difusión: Es un proceso en el cual las moléculas pasan de un medio de mayor concentración a un medio de menor concentración.

B) Permeabilidad: Es un concepto menos específico, que refiere el pasaje de sustancias a través de una membrana, por mecanismos variados e inespecíficos.

C) Absorción: es la captación de moléculas a través de una membrana por fuerzas físicas o químicas. El coeficiente de partición es la relativa solubilidad de un fármaco para el estrato córneo. La absorción es el primer paso en superficie de la vía percutánea y ocurre muy rápido en comparación a la difusión a través del tejido subcutáneo.

La difusión a través del tejido subcutáneo es un proceso pasivo. Sus características histológicas explican la diferente permeabilidad frente a sustancias hidrofílicas y lipofílicas. El pasaje o transferencia de fluidos acuosos a través del estrato córneo puede ser dificultado, razón por la que dicho estrato puede servir como reservorio de estas sustancias.

Haciendo variar el coeficiente de partición de una sustancia se puede modificar el porcentaje de absorción. Si una sustancia no se halla completamente en solución, se difundirá lentamente al tejido subcutáneo. La velocidad de difusión depende del gradiente de concentración y de la constante de difusión.

FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN

A. Dependientes del paciente

1. Sitio y área superficial de aplicación.
2. Edad
3. Hidratación del estrato córneo
4. Integridad del estrato córneo
5. Apéndices de la piel
6. Inflamación

B. Dependientes del fármaco

1. Soluto
2. Solvente

A. Dependientes del paciente

1. Sitio y área superficial de aplicación
Feldman y Maibach trabajando con hidrocortisona marcada con C14 establecieron las diferencias de permeabilidad según el sitio de aplicación.

Se incrementa en zonas con abundantes folículos pilosebáceos (Ej. mandíbula en hombres). Esto se atribuye a la delgadez de la capa córnea a ese nivel y a que las glándulas sebáceas contiene lípidos emulsionables en vehículos lipídicos.

Por ello en palmas y plantas la absorción es muy escasa o nula.

El área superficial e aplicación es un factor importante a tener en cuenta. Es imprescindible saber que en contacto con fármacos cuyo coeficiente de absorción es alto, a mayor superficie de aplicación mayores posibilidades de efectos sistémicos y tóxicos, por ejemplo: con corticosteroides tópicos se puede llegar a una supresión corticosuprarrenal. En niños pequeños aplicando en superficies extensas antibióticos aminoglucósidos como gentamicina o neomicina se puede producir nefrotoxicidad.

2. Edad: En R.N. de menos de 35 semanas al no estar el tejido subcutáneo completamente desarrollado es mucho mayor la permeabilidad. Por ello es imprescindible evitar fármacos tópicos, muy absorbibles que puedan ocasionar efectos indeseables.

3. Hidratación: la absorción de fármacos aumenta hasta 10 veces con la hidratación del estrato córneo por incremento de la constante de difusión. La célula tumefacta disminuye su densidad y por lo tanto su resistencia a la difusión.

La humedad ambiental, ciertos vehículos y la oclusión bajo una película plástica impermea-

ble aumentan la hidratación y potencian la penetración de los fármacos.

4. Daño del estrato córneo: La deshidratación extrema de la piel produce fisuras u otras soluciones de continuidad. La falta del estrato córneo completa incrementa la absorción. Estas rupturas del estrato córneo pueden ser también consecuencia de enfermedades de piel preexistentes.

5. Apéndices de la piel: La absorción percutánea a través de folículos pilo sebáceo se efectúa con mayor intensidad que en piel lampiña. Sin embargo se debe tener en cuenta que estos apéndices solo constituyen entre el 0,1 al 1% de la superficie total de la piel.

Mackee y col. Demostraron que esta mayor absorción en zonas pilosas ocurre en el inicio de la terapia percutánea.

6. Inflamación: en presencia de inflamación la permeabilidad aumenta en forma significativa por congestión vascular.

B. Dependientes del fármaco

1. Soluto: Muchos de los fármacos usados en forma tópica son compuestos covalentes. Sustancias no electrolíticas polares, penetran al tejido subcutáneo en la misma proporción que el agua (Ej. Etanol y propranolol). En lo que respecta a sustancias tipo esteroides (ej. Estrógenos, progesterona, corticoides) se ha demostrado que las más polares tienen una constante de difusión más baja. Ello se debe a que se produce un incremento de las uniones con la queratina. A medida que los esteroides se hacen más polares el flujo es pequeño y la difusión comienza a ser más importante.

Para compuestos menos polares (ej. Sustancias liposolubles no electrolíticas) a igual constante de difusión, las diferencias de permeabilidad se rigen por la ley de Fick. Aumentando la liposolubilidad de una molécula se puede incrementar o reducir la permeabilidad frente a una membrana según el solvente o vehículo usado. Si este es menos lipofílico que el tejido subcutáneo, la permeabilidad aumenta y viceversa. Ejemplo: una solución acuosa de fenol es 4 veces menos difusible que si emplea fenol en vehículo oleoso.

Soluciones acuosas de electrolitos no penetran fácilmente en la piel. En parte por el agua

que acompaña al ion y su misma carga que puede interactuar obstaculizando su ingreso.

2.Solvente: el solvente o vehículo cumple varias funciones. Evitar la pérdida de agua, retener el calor e incrementar la absorción percutánea.

Los vehículos que contienen lípidos sólidos con una pequeña cantidad de agua o que están exentos de ella se denominan ungüentos.

Si el porcentaje de agua oscila entre el 20 al 50% se denominan cremas.

Si su mayor componente es el agua se llama loción.

Como en la farmacología dermatológica es tan importante que la droga correcta llegue a través de un vehículo apropiado se describen someramente algunos conceptos básicos.

Ungüento o pomada grasa: Compuesto por cantidades equivalentes de una droga lipofílica en una base de aceites, ceras, derivados del petróleo, alcoholes orgánicos, resinas, lanolina, vaselina, parafina y grasas diversas. Su consistencia es blanda, untuosa y adherente a los tegumentos. Son impermeables a la perspiración cutánea, tiene efecto térmico y congestionante. Por ello son útiles en dermatosis crónicas, con piel seca e hiperqueratósica.

Crema: Contienen 20-50% de agua. Son emulsiones estables, con pH neutro o ligeramente ácido, fácilmente absorbibles y no impiden la perspiración cutánea. Son útiles en dermatosis agudas y subagudas.

Emulsión: líquidas o semisólidas están constituidas por una fase dispersa y una fase dispersante. Se pueden conformar con aceite y agua dos tipos de emulsiones: 1) Aceite en agua en una relación 20:80, originando las cremas evanescentes. 2) Agua en aceite, en proporción 25:75, constituyendo "cold creams" o simplemente cremas.

Para obtener emulsiones se emplean sustancias tensioactivas, las que por sus grupos lipofílicos e hidrofílicos mantienen dispersas las partículas.

La utilidad que reportan las emulsiones es muy grande ya que permiten incorporar muchas sustancias activas y, por ser detergentes se dispersan muy bien, son cosméticamente aceptables, no engrasan y se quitan fácilmente.

Son útiles en terapéuticas prolongadas por su aceptación, por ser ideales para humectación y prevención de fotodaño (Ej. Pantallas solares), fotoenvejecimiento (Ej. Liposomas, isotretinoína), etc.

Lociones: Además de un elevado porcentaje de agua poseen alcohol por lo que en su mayoría son volátiles, excepto las oleosas. Favorecen el decostrado, son útiles en procesos congestivos y pruriginosos y es el vehículo de indicación ideal en cuero cabelludo y zonas pilosas.

Gel: Es una loción sin fase lipídica. Contiene ácidos grasos o alcoholes grasos con agua formando una matriz gelatinosa. En contacto con la piel el gel se derrite y el agua se evapora. Es útil en dermatosis crónica con incremento de la seborrea, ya que al evaporarse el agua, la medicación activa persiste y ejerce un control sobre la pérdida excesiva de sebo y agua. (Ej. Acné).

Polvo: Sustancias secas, sólidas, de partículas muy pequeñas. Son útiles en dermatosis agudas, con exceso de humedad y en zonas de pliegues.

DISTRIBUCIÓN TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS

El sistema de distribución transdérmica, libera a los fármacos a la circulación sistémica a partir de la piel. La ventaja de este sistema es que evita el primer pasaje hepático de fármacos. Sin embargo, cierto grado de metabolismo se lleva a cabo en la piel.

Las drogas con estrecho margen terapéutico, pueden ser mantenidas a concentración plasmática constante para reducir los efectos colaterales indeseables conservando la eficacia.

Es una buena vía para drogas de vida media corta, y en pacientes que presenten inconvenientes para el uso de la vía oral (ej. Náuseas, vómitos o inconciencia).

Sin embargo solo ciertas drogas son indicadas o apropiadas para su utilización transdérmica. La escopolamina fue la primera droga disponible por vía transdérmica. Una aplicación puede proveer 3 días de efecto terapéutico. Otros fármacos son el 17-β estradiol, nitroglicerina, clonidina, ácido salicílico.

METABOLISMO DE LAS DROGAS EN LA PIEL

Los fármacos pueden ser metabolizados en la piel o interactuar con receptores localizados en células epidérmicas. La piel es al mismo tiempo una barrera inerte y un órgano farmacológicamente activo. El estudio del metabolismo de las drogas en la piel presenta dificultades ya que las proteínas estructurales propias de ella son resistentes a las técnicas convencionales para homogeneizados empleadas para otros tejidos.

Se han demostrado reacciones oxidativas no sintéticas como oxidación del alcohol, hidroxilación de átomos de C alifáticos y alicíclicos, oxidación de anillos aromáticos como también desaminación y desalquilación. Otros ejemplos son oxidación de la hidrocortisona a cortisona, y de testosterona a androstenodiona. Además por oxidación de anillos aromáticos se demostró activación de carcinógenos como el benzopireno.

También se producen reacciones de reducción no sintéticas. Por ejemplo reducción de testosterona a 5-alfa-dihidrotestosterona, la que ocurre por una 5-alfa reductasa. También la reducción de la hidrocortisona a halohidrocortisol se produce por la reducción de la doble ligadura C-C.

Hay poca información sobre reacciones de conjugación sintética en piel. Sin embargo se han informado algunas reacciones de sulfoconjugación, metilación y glucuronconjugación.

El sistema enzimático responsable del metabolismo de los fármacos en la piel es parecido o similar al hepático. Requiere oxígeno y NADPH para catalizar activamente en un pH adecuado. Es un sistema ligado a las membranas. La oxidasa terminal del sistema monooxigenasas es el citocromo p450.

El metabolismo en epidermis de hidrocarburos policíclicos aromáticos está sujeto a impor-

tantes estudios por ser carcinogénicos. El benzopireno aplicado a la piel puede ser convertido a metabolitos como fenoles, guaninas y dihidrodióles. Algunas de estas reacciones detoxifican el benzopiro, pero otras lo hacen activo, pudiendo interactuar con macromoléculas celulares. Estudios carcinogénicos del benzopireno y sus metabolitos, realizados en piel de ratones muestran a estas sustancias como muy carcinogénicas.

RECEPTORES PARA DROGAS EN PIEL

Los fármacos pueden ejercer sus efectos directamente en la piel por unión a receptores específicos que pueden ubicarse en la membrana plasmática, citoplasma o cromatina nuclear. La mayor parte de estudios sobre receptores para esteroides se han efectuado con andrógenos. Como para otras moléculas esteroideas, los receptores son intracitoplasmáticos. La hormona modificada llega a la cromatina nuclear. El resultado es el aumento de crecimiento de la barba, mayor incidencia de calvicie y aumento de la producción de sebo.

El acetato de ciproterona y la cimetidina, competirían inhibiendo la unión del receptor con la dihidrotestosterona. Los receptores se hallan en mayor número en tejido genital, con respecto a otros tejidos. Esto tiene gran significación sobre los niveles circulantes de testosterona. La testosterona por acción de la alfa-5-reductasa produce dihidrotestosterona, que se une con mayor afinidad a sus receptores.

Los glucocorticoides tienen receptores similares en piel, existiendo una amplia variación en el número. Existe mayor densidad en la piel expuesta que en la piel del abdomen por ejemplo.

Los esteroides afectan a todos los componentes de la piel disminuyendo la multiplicación de células epidérmicas, la proliferación de fibroblastos y la síntesis de los componentes de la matriz proteica. Antes de unirse a los receptores ingresan a la célula por difusión simple. Algunas células tienen sistemas de transportadores especiales. Los esteroides se unen al receptor citoplasmático y el complejo esteroide receptor llega a la cromatina nuclear.

Algunas acciones de las sustancias retinoides también son mediadas por su unión a protei-

nas receptoras intracelulares, que ingresan al citoplasma y luego al núcleo. Las proteínas celulares ligadoras de retinoides (CRBP) y ácido retinoico (CRABP) fueron aisladas. La vitamina D3 es sintetizada fotoquímicamente en la piel. La hidroxilación en el hígado y luego riñón dan como resultado la forma activa de la hormona. Los principales receptores están en el intestino, riñón y hueso, aunque existen en menor número en piel.

Existen receptores para hormonas en células epidérmicas humanas, insulina y EGF, asociados a adenilciclasa.

CORTICOIDES

Los corticoides de uso tópico representan uno de los puntales básicos en el tratamiento de muchas dermatopatías. Su aplicación es muy amplia, siendo eficaces en dermatosis inflamatorias, alérgicas, pruriginosas, hiperplásicas e infiltrativas.

La utilización de hidrocortisona en forma tópica se inicia en la década del 50. Con sucesivas modificaciones en la estructura química y el agregado de diversos vehículos se logró una mayor potencia antiinflamatoria y efectos farmacológicos. (Para mayores detalles farmacocinéticos y farmacodinámicos de estos agentes ver capítulo 23 del Vol 3 de este texto).

Acciones farmacológicas en piel: Es antiinflamatorio, antialérgico, inmunosupresor y catabólico. La síntesis del colágeno dérmico se inhibe en forma específica, sus efectos benéficos en estados hiperproliferativos se deben a múltiples factores. Pueden producir efectos sistémicos cuando se aplican en áreas extensas de la piel y sobre todo en piel con estrato córneo disminuido.

Clasificación de principales corticoides tópicos

- Hidrocortisona (microsona 0,5-1%)
- Hidrocortisona acetato (Fenitrol 1%)
- Triamcinolona (Ledercort)
- Dexametasona (Butiol gel)
- Betametasona 17 valerato (Diprosone)
- Valerianato de difluocortolona

(Nerisona)

- Acetonida de fluocinolona (Synalar)
- Fluocortolona (Ultracur)
- Desonide (Esteronida)
- Amiclonida (Visderm)
- Mometasona (Elocon)
- Prednicarbatol (Primaderm)
- Clobetasol (Clobesol)

Comparativamente la hidrocortisona es la de acción más leve, la intermedia es betametasona y la más potente es el clobetasol.

Indicaciones terapéuticas:

El uso sistémico se reserva para cuadros dermatológicos graves como pénfigo, enfermedades del colágeno como esclerodermia, en dermatitis alérgicas graves por contacto, en fase aguda de cuadros atópicos, en urticaria aguda ampollar, en urticaria y angioedema, etc.

El uso tópico sería de tipo complementario en dermatitis leves por contacto, eccemas, eccemas prurigos, psoriasis, dermatitis seborreicas, atópicas, etc.

Contraindicaciones:

No se deben usar en:

- 1-Virosis, como herpes simplex tipo I y II, herpes zóster, varicela, sarampión, rubeola, molusco contagioso.
- 2-Infecciones bacterianas severas como impétigo vulgar, forúnculo, forunculosis, ectima.
- 3-Candidiasis extensas o secundarias a inmunodepresión severa.
- 4-Dermatosis generalizadas y crónicas como psoriasis universal y psoriasis pustulosa.
- 5-En heridas agudas y úlceras crónicas.

Efectos colaterales indeseables

Cambios cuantitativos en piel:

Atrofia epidérmica en el 40-60 % de los casos por: adelgazamiento de capa córnea, disminución del grosor de la epidermis, aplastamiento de la unión dermoepidérmica, pérdida de colágeno, fibras elásticas y sustancia fundamental, disminución del número de mastocitos y pérdida de grasa subcutánea.

También pueden producir necrosis de queratinocitos, núcleos celulares picnóticos y fagocitosis de colágeno, desaparición de las células de Langerhans de la dermis.

Dermatosis producidas por corticoides:

Sobre el folículo pilosebáceo: dermatitis perioral, acné y rosácea por esteroides e hipertricosis.

Sobre el color de la piel: pueden producir hipo o hiperpigmentación.

Sobre el trofismo de la piel: Arrugas, telangiectasias, estrías, petequias, equimosis, fragilidad, retraso de la cicatrización y agravamiento de lesiones ulcerosas.

Sobre presión ocular: Hipertensión, glaucoma, uveítis y catarata subcapsular posterior.

Efectos alérgicos: paradójicamente pueden producir dermatitis alérgica por contacto y urticaria generalizada.

Sobre el sistema inmunológico: generalización de infecciones virales, bacteriana y micóticas. Enmascara y agrava enfermedades preexistentes. Puede producir conversión de escabiosis en sarna costrosa tipo sarna de noruega y también puede producir erupción general de molusco contagioso.

Efectos misceláneos: Taquifilaxis, granuloma glúteo infantil, pseudocicatrices estelares espontáneas, necrosis avascular de huesos, perforación del tabique nasal, elastosis cutánea nodular, peritrosis interfolicular, eccema craquelé y fotosensibilidad.

RETINOIDES

La vitamina A fue descubierta en los inicios del siglo XX (1913). Las afecciones relacionadas con su déficit se comunicaron sin embargo en Egipto en el año 1500 a.C. si bien no se relacionan al déficit alimentario.

Se utilizaron tratamientos tópicos en base a hígado crudo, asado o frito. Es Hipócrates quien sugiere el tratamiento basado en la ingesta de hígado de res, eran cuadros de ceguera nocturna y queratomalacia descritos en esclavos desnutridos, en católicos ortodoxos rusos por ayuno y durante la primera guerra mundial.

El término vitamina A se usó para compuestos químicos específicos como el retinol y sus ésteres o compuestos relacionados.

El término retinoide se refiere a la entidad química retinol, derivados relacionados y análogos sintéticos que no necesariamente poseen actividad tipo retinol.

Química

El retinol es un alcohol primario presente en forma esterificada en tejidos de animales y en peces de agua salada, en especial el tejido hepático.

Tiene varias funciones importantes en el organismo: Esencial para la visión en la retina, necesario para el crecimiento y diferenciación del tejido epitelial, crecimiento óseo, para la reproducción y desarrollo embrionario. Ciertos carotenoides tienen actividad antioxidantes, útil en el mantenimiento de la salud.

ACIDO RETINOICO O TRETINOÍNA

Es un ácido de vitamina A en el que el grupo alcohol se ha oxidado con 4 dobles ligaduras en la cadena lateral. Es la forma activa de la vitamina A en todos los tejidos, excepto retina. Fue utilizado por primera vez en 1960 para trastornos en la queratinización de la piel, es insoluble en agua y soluble en solventes orgánicos. Es susceptible a la oxidación y formación de ésteres al exponerse a la luz solar. Aplicado tópicamente permanece en la epidermis. Menos del 10% se absorbe pasando a la circulación, siendo metabolizado en el hígado y excretado por bilis y orina.

Mecanismo de acción y acción farmacológica

Tiene varios efectos sobre tejidos epiteliales. Los receptores para tretinoína forman una superfamilia que incluye a receptores para esteroides, hormona tiroidea y calcitriol (vitamina D). Estas proteínas comparten un dominio de unión del DNA y un mecanismo de acción común en el que la unión de la hormona facilita la interacción del receptor con el DNA y o la regulación de la transcripción del DNA por el complejo hormona receptor. El ácido retinoico influye en la expresión genética al combinarse con receptores nucleares similares a los de la hormona tiroidea. Aumenta además la síntesis de receptores para el factor decrecimiento epidermal en pulmón fetal o de fibroblastos. Incrementa la síntesis de interleukina 2 en timocitos activados y dismi-

nuye la densidad de receptores para el calcio. Aumenta la síntesis de algunas proteínas como la fibronectina y disminuye la síntesis de otras como colagenasa y ciertas especies de queratina.

Además estabiliza los lisosomas, incrementa la actividad de RNA-polimerasa, aumenta la PGE₂, el AMPc y el GMPc. Disminuye la cohesión entre células epidérmicas e incrementa su recambio. Promueve la lisis de comedones y normaliza la queratinización acroinfundibular. Revierte histológica y clínicamente los cambios por fotoenvejecimiento. Se observó un aumento de glucosaminoglucanos, aparición de fibras oxitalámicas y mejor organización del colágeno.

Usos terapéuticos

- En el acné no inflamatorio o acné vulgar comedónico y papulopustuloso es la droga de primera elección, por su acción comedolítica y normalizadora de la queratinización acroinfundibular.
- En ictiosis resistente a otras terapéuticas o como terapia alternada.
- En la queratosis actínica o queratosis senil
- En piel fotodañada
- En el tratamiento del carcinoma basocelular reciente y síndrome del nevo displásico.
- En el tratamiento de la piel fotoenvejecida por radiación UV (camas solares), y exposición al sol. (Dermatoheliosis)
- Por sus efectos sobre epidermis y melanomas en particular se puede usar en melanositis inflamatorias y otras variedades de hiperpigmentación.
- En estrías atróficas y pseudohipertróficas.

Efectos colaterales

Los más comunes son eritema y sequedad de piel en las zonas de contacto, rara vez reacciones alérgicas por contacto.

La piel que se trata con ácido retinoico no debe exponerse al sol y debe fotoprotgerse con cremas pantallas solares, debido a que los estudios sugieren que puede producirse un incremento de la capacidad tumorigénica.

ISOTRETINOÍNA (Roaccután)

Se emplea para el tratamiento del acné vulgar y nódulo quístico grave, por vía oral. Disminuye el tamaño de las glándulas sebáceas y

normaliza la queratinización del acro infundibulo glandular (poro) inhibe el cierre de los poros y evita la formación de quistes

Inhibe además la liberación de ácido araquidónico por los macrófagos, por lo que su efecto es antiinflamatorio.

Otras indicaciones: en dermatopatías con queratinización anormal, como ictiosis y enfermedad de Darier. En queratosis actínica muy extendida con carcinoma basocelular y en xerodermia pigmentosa en los que está alterada la restauración del DNA.

Farmacocinética

Luego de la administración oral, la máxima concentración plasmática se produce entre las 2-4 hs en ayunas su biodisponibilidad es de un 20%. En plasma circula unida a albúmina, siendo su concentración mayor que en el resto de los tejidos. La isotretinoína y la tretinoína se interconvierten, el 20-30% del metabolismo de la isotretinoína sigue la vía de la tretinoína. El metabolito principal 4-oxo-isotretinoína se acumula en sangre, luego sufre glucuronconjugación y aparece en bilis.

La vida media de la isotretinoína es de 6 a 36 hs. Las concentraciones estables se dan en un período de 5-7 días, y por efecto acumulativo comienza la acción farmacológica a las 3-4 semanas.

Efectos colaterales

Son múltiples, algunos severos e irreversibles por lo que su indicación obliga a una evaluación riesgo-beneficio para la decisión terapéutica.

1-Reacciones dermatológicas: xerosis, sequedad de piel, irritación conjuntival, fragilidad cutánea, enrojecimiento, queilitis, pérdida de cabello.

2-Hepáticas: hepatomegalia y pruebas funcionales alteradas, hasta ahora las estadísticas muestran que son reversibles al suspender la droga.

3-Neurológicas: cefalea, trastornos visuales, mareos.

4-Metabólicas: hipertrigliceridemia, disminución en plasma de HDL. Si los triglicéridos

exceden los 500mg/dl se suspende la medicación por el riesgo de pancreatitis.

5-Osteomuscular: artralgias, calcificaciones tendinosas, fracturas patológicas, hiperostosis y cierre epifisario prematuro en adolescentes.

6-Teratogenicidad: es grave e irreversible, se debe controlar que no haya embarazo antes, durante y hasta un mes después de la suspensión del tratamiento. Las malformaciones más frecuentes son hidrocefalia, microcefalia, malformaciones cardiovasculares.

7-Otras poco frecuentes: disminución de la visión nocturna, opacidad de cornea, enfermedad inflamatoria intestinal.

ETRETINATO (Neotigason)

Es un retinoide aromático empleado para el tratamiento de psoriasis grave refractaria y psoriasis pustulosa.

El etretinato es el éster etílico de la acitretina que sería la forma activa de la droga. Su biodisponibilidad es de un 50%. Se administra por vía oral. Su absorción se incrementa con alimentos grasos y leche. La vida media es de 7-9 hs. La máxima concentración en plasma se logra a las 23 hs. Su acción se produce por efecto acumulativo en grasa y plasma sanguíneo que aumentan su vida media. Luego de un año de tratamiento, por efecto acumulativo 60-170 días después de suspendido el tratamiento se halla en el plasma, por ello la anticoncepción efectiva es necesaria debido a sus efectos teratogénicos, por lo menos 2 años después de discontinuar la droga.

En hígado e intestino es desterificado. Los principales metabolitos son la 13-cis-acitretina y otros productos desmetilados. Se excretan por bilis y orina. En psoriasis, su efecto benéfico se debe a su acción sobre la queratinización y diferenciación epidérmica. Se ha demostrado disminución de la migración de neutrófilos y monocitos. Otras variedades de psoriasis en las que es utilizado son: La forma eritrodérmica, la artropatía psoriásica y psoriasis ungueal. Se utiliza combinado con fototerapia con psoralenos tópicos y radiación UV -A. (PUVA). Se usa en forma experimental en queratosis palmoplantar, ictiosis, y otras dermatopatías hiperqueratósicas.

Efectos colaterales

Son semejantes a los de la isotretinoína.

1- Alteraciones metabólicas: Hiperlipidemias.

2- Altamente teratogénico

3- Disfunción renal

4- Calcificaciones tendinosas

5- Fatiga, vértigo, somnolencia, depresión o irritabilidad.

6- Aumenta el calcio en plasma, disminuye la concentración de albúmina y la función tiroidea.

7- Puede producir alteraciones de los ciclos menstruales.

8- Hepatomegalia, hepatotoxicidad e insuficiencia hepática, hipoprotrombinemia, eosinofilia, plaquetopenia, aumento de la eritrosedimentación y disminución del eritrocitos.

9-Otros efectos: epigastralgias, náuseas, vómitos.

10- Artralgias, mialgias, fragilidad de huesos largos.

AGENTES ANTIMICROBIANOS DERMATOLÓGICOS

Las infecciones cutáneas son conocidas como piodermitis, se producen sobre piel previamente sana o en forma secundaria, como complicación de patologías preexistentes, pruriginosas (ej. Ectoparasitosis como sarna y pediculosis). Las piodermitis se clasifican según el agente etiológico en estreptodermias y estafilodermias. La mayoría de las infecciones cutáneas bacterianas son producidas por *Streptococcus pyogenes* y *Stafilococcus aureus*. Se consideran invasores primarios asociados: *Proteus vulgaris*, variedades de *Corinebacterium*, *Escherichia coli* y bacterias gram negativas oportunistas aerobias y anaerobias como *Pseudomonas aeruginosa*, *diplococcus*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Clostridium* y *Salmonella*. Los gérmenes oportunistas se desarrollan en pacientes con malas condiciones de tipo general como ser inmunodepresión (por agentes químicos o adquirida, como el SIDA), diabetes no compensada, desnutri-

ción severa, y en tratamientos con quimioterápicos antineoplásicos.

En general se utilizan preferentemente antibióticos por vía sistémica si la gravedad del paciente así lo determina. Los antibióticos por vía tópica son escasos y su utilidad principal es en cuadros de infecciones muy localizadas y como coadyuvantes de tratamientos sistémicos.

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

I-AMINOGLUCÓSIDOS

Gentamicina (Gentamina)
Neomicina (Neomicina base)
Neomicina+Bacitracina+Polimixina B
(Nebapol B)

II-RIFAMICINAS

Rifamicina S.V. (Rifocina)

III-QUIMIOTERÁPICOS

Acido fusídico 2% (Fucidin)

ANTIMICÓTICOS TÓPICOS

Las micosis superficiales son dermatosis muy frecuentes producidas por agentes saprófitos y patógenos. Pueden afectar piel lampiña o anexos como uñas y pelos.

Las que afectan piel lampiña son tratables en su mayoría en forma local o tópica. (Excepto pitiriasis versicolor).

Las que afectan uñas y pelos deben ser tratadas con antimicóticos sistémicos.

Las candidiasis, también son tratadas con antimicóticos azoles por vía oral y tópicamente con azoles y alilamidas. En estas micosis es importante corregir las patologías de fondo para que puedan ser resueltas (ej. Diabetes, obesidad, neoplasias, SIDA) . Otra causa de candidiasis puede ser corticoterapia o antibioterapia prolongada.

Los agentes antimicóticos tópicos se presentan como monodrogas o asociados a bajas concentraciones de corticosteroides para aliviar la inflamación y el prurito.

CLASIFICACIÓN

a) Imidazólicos

Clotrimazol (Empecid)
Miconazol (Dactarían)
Ketoconazol (Orifungal)
Bifonazol (Mycospor)
Econazol (Micocide)
Isoconazol (Mupaten)
Oxiconazol (Oxistat)

b) Alilamidas

Amorolfina (Locetar)
Terbinafina (Lamisid)
Ciclopiroxolamina (Loprox)

c) Espectro reducido

Griseofulvina (Griseocrem)
Tolnaftato

d) Espectro selectivo

Nistatina (Micostatin)

AGENTES ANTIVIRÓICOS

Las virosis cutáneas constituyen un conjunto de afecciones con características muy diversas y con diferentes posibilidades de efectuar una terapéutica específica, racional y efectiva. Están destinadas en especial a herpes simplex tipo I y II (mucocutáneo), herpes Zóster y papiloma virósico o condiloma acuminado (HPV).

Aciclovir

Es un análogo del nucléosido de purina, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la replicación del DNA, interaccionando con proteínas virales.

Es un agente antiherpético. En forma tópica se emplea en vehículo oleoso al 5%, en infecciones primarias de herpes simplex acorta el tiempo de evolución y permite una cicatrización más rápida.

Usos terapéuticos: Herpes simplex tipo I y II, cutáneo y mucoso crónico y recurrente. Herpes genital primario y secundario, herpes Zóster y en condilomas acuminados resistentes a topicaciones con podofilina y ácido tricloroacético o electrocoagulación.

Idoxuridina

Su actividad está limitada a virus DNA, en particular herpes virus y poxvirus. Es fosforila-

da dentro de la célula y el trifosfato de idoxuridina se incorpora al DNA viral, al ser este más susceptible a fracturas, pueden producirse proteínas defectuosas por alteración en la transcripción.

Usos terapéuticos: herpes simplex y fase aguda del herpes simplex recurrente.

Interferón humano

Existen 3 tipos: alfa, beta y gamma.

Los alfa y beta son producidos por la mayoría de las células como respuesta a la infección viral. El interferón gamma es producido por linfocitos T. Son glucoproteínas que tiene varias acciones biológicas: Son potentes citocinas, con efecto antiviral, inmunomodulador y antiproliferativo. Los interferones alfa 2 a y alfa 2b son proteínas de peso molecular 19,000, conteniendo 165 a.a., producidas por la E.

Coli. Los ionterferones se unen a receptores específicos de superficie e inhiben la penetración del virus o producen la pérdida de la cubierta viral, la síntesis o metilación del RNA-m, traducción de las proteínas virales o el montaje y liberación viral. La mayoría de los virus RNA y DNA son sensibles, variando la intensidad del efecto y del mecanismo en relación al virus y el tipo celular. En forma tópica se administra asociado interferon leucocitario humano y aciclovir o bien interferón alfa y aciclovir.

Usos terapéuticos: Asociados a otros agentes antivirales se puede usar en herpes simplex, H.Zóster, en infecciones por papiloma virus refractarias a tratamientos convencionales. En estos últimos se utiliza además de la vía tópica, la vía parenteral e intralesional. Se usa además en el sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA.