

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

USO DE RETINOIDES SINTÉTICOS EN DERMATOLOGÍA VETERINARIA

Por

Natalia DE LEÓN MANCEBO

TESIS DE GRADO presentada como
uno de los requisitos para obtener el
título de Doctor en Ciencias
Veterinarias

Orientación: Medicina Veterinaria

128 TG

Uso de retinoid

León Mancebo, Natalia de



FV/28189

MODALIDAD: Revisión monográfica

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2009**



TESIS aprobada por:

Presidente de Mesa:

Dr. Pedro Martino _____

Segundo Miembro (Tutor):

Dr. Álvaro Hernández



Tercer Miembro

Dr. Carlos Nemetchek _____

Co-tutor:

Dr. Gustavo Beneventano _____

Fecha:

3 de Abril de 2009

Autor:



Br. Natalia De León Mancebo

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y a todos quienes brindaron su apoyo incondicional durante estos años.

TABLA DE CONTENIDO



PÁGINA DE APROBACIÓN.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	VI
1. <u>RESUMEN</u>	1
<u>SUMMARY</u>	1
2. <u>INTRODUCCIÓN</u>	2
3. <u>OBJETIVOS</u>	4
4. <u>RECORDATORIO DE LA ESTRUCTURA Y FISILOGIA DE LA PIEL</u>	5
5. <u>VITAMINA A, RETINOIDES Y ESTRUCTURAS EPITELIALES</u>	7
6. <u>EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LOS RETINOIDES</u>	7
6.1. Efectos sobre los queratinocitos.....	8
6.2. Efectos sobre la glándula sebácea.....	8
6.3. Efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores.....	8
6.4. Efectos antitumorales.....	8
7. <u>FARMACOCINÉTICA</u>	9
8. <u>DOSIFICACION</u>	10
9. <u>USOS CLÍNICOS EN MEDICINA HUMANA</u>	11
10. <u>USOS EN CLÍNICOS EN DERMATOLOGÍA VETERINARIA</u>	14
10.1. Desórdenes de la queratinización.....	14
10.1.1. Seborrea primaria.....	15
10.1.2. Ictiosis.....	16
10.1.3. Síndrome de comedones del Schnauzer.....	16
10.1.4. Otras alteraciones de la queratinización.....	17
10.2. Adenitis sebácea.....	19
10.3. Displasias foliculares.....	20
10.4. Dermatitis solar, Queratosis actínica y Carcinoma de células escamosas.....	20
10.5. Enfermedades neoplásicas.....	22
10.5.1. Linfoma cutáneo.....	22
10.5.1.1. Linfoma cutáneo epiteliotrópico.....	22
10.5.1.2. Linfoma cutáneo no epiteliotrópico.....	23

10.5.2. Nevos.....	23
10.5.3. Melanomas.....	24
10.5.4. Neoplasias benignas.....	24
11. <u>TOXICIDAD</u>	26
12. <u>MONITOREO DEL TRATAMIENTO</u>	28
13. <u>CONCLUSIONES</u>	29
14. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	30

TABLA DE CUADROS

Cuadro I. Funciones y propiedades generales de la piel.....	5
Cuadro II. Principales enfermedades cutáneas que muestran reacción a los retinoides.....	11
Cuadro III. Alteraciones de la queratinización que muestran reacción a los retinoides.....	14
Cuadro IV. Lineamientos para la terapéutica con retinoides sintéticos.....	28

TABLA DE FIGURAS

Figura 1. Vitamina A o Retinol.....	2
Figura 2. Estructura química de los principales retinoides de 1ª generación.....	3
Figura 3. Estructura química de los principales retinoides de 2ª generación.....	3
Figura 4. Estructura química de los principales retinoides de 3ª generación.....	3

1. RESUMEN

Los retinoides fueron sintetizados por primera vez en los años cincuenta. Su impacto en los años siguientes se debió no solo a su uso en el tratamiento en los desórdenes de la queratinización, sino también, a la posibilidad de ser usados para prevenir y tratar una variedad de lesiones precancerosas.

Son derivados de la vitamina A y fueron desarrollados con la intención de amplificar ciertos de sus efectos biológicos, y a la vez, reducir la toxicidad de su precursor. La vitamina A o retinol y sus metabolitos, el ácido retinoico y el retinal, son esenciales para la reproducción, la visión, el crecimiento y diferenciación y mantenimiento de los tejidos epiteliales. Los retinoides sintéticos se forman por modificación del retinol en uno de estos tres puntos: el grupo terminal cíclico, el grupo terminal polar o la cadena lateral polienoica. Sus beneficios terapéuticos y sus efectos secundarios se deben a su actividad de Vitamina A. Más de 2500 retinoides han sido sintetizados y evaluados, pero solo unos pocos fueron desarrollados como drogas útiles.

Hace unos veinte años que estas drogas comenzaron a evaluarse para tratar enfermedades en los animales de compañía. Hasta el momento se ha establecido su uso en trastornos de la queratinización, valorándose también como coadyuvantes en el tratamiento de neoplasias cutáneas y displasias foliculares.

1. SUMMARY

Retinoids were synthesized for first time in the fifties. Its impact in subsequent years was due not only to their use in the treatment of disorders of keratinization, but also the possibility of being used to prevent and to treat a variety of precancerous lesions.

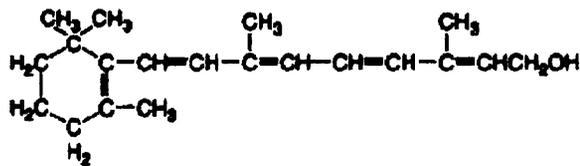
These are derived of vitamin A and were develop with the aim of amplify certain biologic effects and simultaneously reduce their precursor toxicity. The vitamin A (retinol) and its metabolites, retinoic acid and retinal, are essential for reproduction, vision and normal growth, differentiation, and maintenance of epithelial tissues. The synthetic retinoids are formed by modification of retinol at one of three points: the cyclic end group, the polar end chain, or the polyene side chain. Their therapeutic benefits and the side effects are based on their vitamin A activity. More than 2500 retinoids have been synthesized and evaluated, but only a few were develop into useful drugs.

Twenty years ago this drugs began evaluating for the treatment of diseases of companion animals. So far its use has been established in disorders of keratinization, also with great value as adjuvant in the treatment of cutaneous neoplasias and follicular dysplasia.

2. INTRODUCCIÓN

Los retinoides comprenden todos los compuestos naturales o derivados sintéticos que tienen actividad de vitamina A. Aunque la importancia de la vitamina A fue reconocida hace más de 3000 años por los egipcios, no fue hasta el siglo XX que su rol fue establecido. Ésta tiene numerosas e importantes funciones en el organismo; participa de la visión, interviene en la regulación de la proliferación celular y su diferenciación, interviene en el crecimiento óseo, defensa inmunitaria y supresión tumoral (Chandraratna, R. A. 1998).

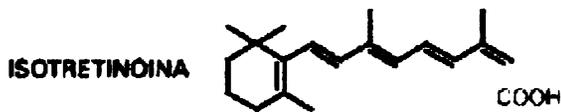
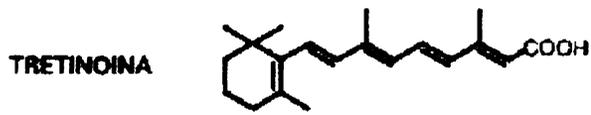
El uso terapéutico de la vitamina A fue limitado por su toxicidad, que se manifiesta con un conjunto de signos clínicos conocidos como Síndrome de hipervitaminosis A. La búsqueda de substitutos de la vitamina A menos tóxicos y con mayor eficacia, resultó en el desarrollo de los retinoides sintéticos. Desde entonces se han descrito más de 2500 retinoides nuevos, pero solo algunos de ellos están siendo utilizados en la actualidad (Fernández, J. M. Armario, J. C. 2003).



Marcus, R. Coulston, A. M. (2003)

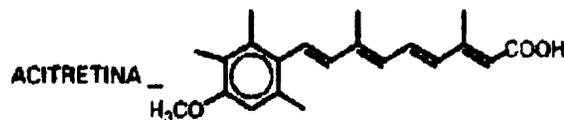
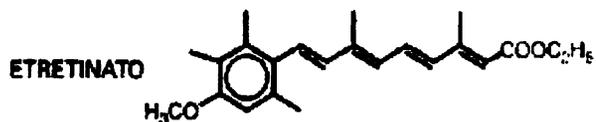
Figura 1. Vitamina A o Retinol

Los retinoides sintéticos se forman por modificación del retinol en uno de estos tres puntos: el grupo terminal cíclico, el grupo terminal polar o la cadena lateral polienoica. La familia de los retinoides comprende un grupo de compuestos análogos a la vitamina A, y un amplio y creciente número de derivados sintéticos. Según su estructura química se pueden definir en tres generaciones. Dentro de la primera generación se incluyen la tretinoína, la isotretinoína y la alitretinoína. El segundo grupo está constituido por los retinoides aromáticos, siendo los más representativos de esta segunda generación, el etretinato y su metabolito activo la acitretina. Estos compuestos son más activos que la tretinoína en algunos sistemas pero menos activos en otros. La tercera generación de retinoides o retinoides poliaromáticos contienen una modificación adicional; poseen dos anillos aromáticos en la cadena lateral polienoica, son los más potentes, y se denominan arotinoides. Los miembros de esta generación incluyen al tazaroteno y el bexaroteno. (Wyatt, E. L. y col, 2003). El adapaleno es un derivado del ácido naftoico, con propiedades similares a las de los retinoides, y aunque no se puede adjudicar con precisión en ninguna de las tres generaciones, algunos autores lo incluyen dentro de la tercera generación.



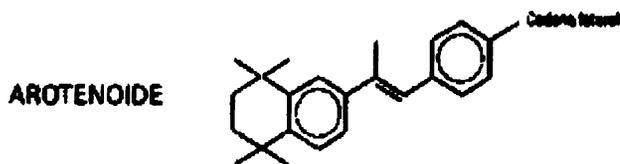
(Wyatt, E. L. Sutter, S. H. Drake, L. A. 2003)

Figura 2. Estructura química de los principales retinoides de 1ª generación



(Wyatt, E. L. Sutter, S. H. Drake, L. A. 2003)

Figura 3. Estructura química de los principales retinoides de 2ª generación



(Wyatt, E. L. Sutter, S. H. Drake, L. A. 2003)

Figura 4. Estructura química de los retinoides de 3ª generación

En décadas pasadas, estas drogas tuvieron un tremendo impacto en la terapia de muchas enfermedades de la piel. La importancia de las mismas ha sido comparada incluso con la de los glucocorticoides en los años cincuenta (Power, H. T. Ihrke, P. J. 1990)

Debido al uso en diferentes enfermedades dermatológicas y a sus potenciales funciones en la quimioprevención del cáncer y la terapéutica del mismo, es que estos compuestos han despertado un considerable interés.

En medicina veterinaria los retinoides sintéticos se utilizan hace ya unos veinte años. Como estos fármacos se desarrollaron para uso humano, la información disponible pertenecía a enfermedades del hombre y fue necesario estudiar su aplicación apropiada en veterinaria (Power, H. T. Ihrke, P. J. 1997). Hasta el momento el mayor inconveniente radica en sus costos.

3. OBJETIVOS

Los objetivos planteados para este trabajo son:

- Realizar un amplio estudio bibliográfico del uso de los retinoides sintéticos en dermatología veterinaria de pequeños animales.
- Resumir las experiencias citadas por los autores en los diversos trabajos de investigación, acerca del uso de los retinoides sintéticos y los resultados obtenidos en las diferentes patologías.

4. RECORDATORIO DE LA ESTRUCTURA Y FISIOLÓGÍA DE LA PIEL

La piel es el órgano más extenso y visible del cuerpo, es la barrera anatómica y fisiológica entre el animal y el medio ambiente. Es un órgano muy importante, ya sea por su extensión, como por sus funciones. Estas se describen en el siguiente cuadro.

Cuadro I. Funciones y propiedades generales de la piel

FUNCION	
Barrera protectora	La función más importante de la piel, la que hace posible proveer un medio interno para los demás órganos.
Protección ambiental	Una función consecuencia de la anterior, que impide el ingreso de agentes nocivos externos.
Movimiento y forma	La flexibilidad, elasticidad y resistencia de la piel posibilitan el movimiento y proporcionan figura y forma
Producción de anexos	La piel produce estructuras queratinizadas tales como pelos, uñas o garras y el estrato córneo de la epidermis.
Regulación de la temperatura	Es importante en la regulación de la temperatura corporal como sostén del manto piloso, por la regulación de la irrigación cutánea y la función de las glándulas sudoríparas.
Reserva	Es un reservorio de electrolitos, agua, vitaminas, grasas, hidratos de carbono, proteínas y otros materiales.
Indicador	Puede ser un indicador importante de la salud general, de enfermedades internas y de los efectos de sustancias aplicadas en forma tópica o ingeridas.
Inmunorregulación	Los queratinocitos, las células de Langerhans y los linfocitos proporcionan a la piel una capacidad de inmunovigilancia que previene en forma eficaz la aparición de neoplasias e infecciones cutáneas persistentes.
Pigmentación	La pigmentación de la piel colabora en la prevención de lesiones producidas por la radiación solar.
Acción antimicrobiana	La superficie de la piel tiene propiedades antibacterianas y antimicóticos.
Percepción sensitiva	La piel es un órgano particularmente sensible al tacto, presión, dolor, prurito, calor y frío.

Secreción	Es un órgano secretor con glándulas epitriquiales (apocrinas), atriquiales (ecrinas) y sebáceas.
Excreción	Tiene una función limitada
Producción de vitamina D	Producida en la epidermis a partir de la exposición a la luz solar, donde luego es transportada a la circulación general.

(Scott, D. W. Miller, W. H. Griffin, C. E. 2002)

La piel está compuesta por dos capas fundamentales: el epitelio o epidermis y un tejido conjuntivo subyacente, la dermis. La piel se compone también por los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y sebáceas, los derivados córneos (uñas, cuernos y cascos en grandes animales), así como una gran variedad de glándulas cutáneas especializadas.

La capa externa de la piel, o epidermis, está compuesta por estratos múltiples de células definidas por su posición, forma, morfología y nivel de diferenciación de los queratinocitos. Con fines de identificación se clasifican como capas y se denominan, de adentro hacia fuera como: capas basal (estrato basal), espinosa (estrato espinoso), granular (estrato granuloso), clara (estrato lúcido), y córnea (estrato córneo). El estrato basal es una sola hilera de células que descansa sobre la membrana basal. La mayoría de estas células están en constante reproducción y desplazándose hacia arriba para reponer las células de las capas externas de la epidermis. El estrato espinoso tiene un espesor de 1 a 2 células, este se hace mucho más grueso en las almohadillas plantares y en el plano nasal. El estrato siguiente es el granuloso, está presente en forma variable, con un espesor desde 1 a 2 células hasta 8 células en el infundíbulo de los folículos pilosos. En este estrato los queratinocitos se aplanan pero mantienen el núcleo. El estrato lúcido es una capa delgada y compacta de células muertas totalmente queratinizadas. Esta capa es enucleada y homogénea, similar al material hialino y contiene gotas que refractan la luz. El estrato lúcido está muy desarrollado en las almohadillas plantares, menos desarrollado en el plano nasal y está ausente en todas las otras áreas de piel normal. El estrato córneo es la capa externa de queratinocitos totalmente diferenciados que solo muestran queratina y se desprenden en forma constante. Su descamación gradual normal es equilibrada por la proliferación de las células basales, que mantienen un espesor dérmico constante.

La dermis o corion es el tejido conjuntivo que sostiene y permite el metabolismo de la epidermis, los folículos pilosos, glándulas, nervios, vasos sanguíneos y linfáticos. Es un sistema compuesto de fibras insolubles (colágeno y elastina) y polímeros solubles (proteoglicanos y hialuronanos) que amortigua el estrés del movimiento y mantiene la forma. Los componentes fibrosos resisten las fuerzas de tensión, en tanto que las moléculas solubles resisten o disipan las fuerzas de compresión. En las zonas de piel con abundante pelo, la dermis representa la mayor parte del espesor, en tanto que la epidermis es delgada. En la piel muy delgada, la reducción del espesor se hace en base a la dermis.

La piel y el manto piloso varían en cantidad y calidad entre especies, entre razas y entre individuos, también varía dentro de las diferentes zonas corporales y

de acuerdo a la edad y al sexo. En general el espesor de la piel disminuye en las zonas ventrales del tronco y en las zonas distales de los miembros. El pelaje por lo regular es más grueso en las regiones dorsolaterales del cuerpo y más fino en las superficies ventrales, la cara externa de las orejas y la cara inferior de la cola. Las superficies cutáneas de los mamíferos con pelo son en general ácidas. El pH de la piel canina y felina normal varía desde 5,5 hasta 7,5. El pH al igual que la piel varía con las diferentes zonas corporales, con los días, entre las diferentes razas y con el sexo (Scott, D. W. Miller, W. H. Griffin, C. E. 2002).

5. VITAMINA A, RETINOIDES Y ESTRUCTURAS EPITELIALES

La integridad funcional y estructural de las células epiteliales en todo el organismo depende de un aporte adecuado de vitamina A. Esta posee gran importancia en la inducción de la diferenciación epitelial y control de la misma. También ayuda a mejorar la función inmunitaria, al reducir las consecuencias de algunas enfermedades infecciosas y, puede proteger contra la aparición de ciertas enfermedades malignas. Como resultado, hay considerable interés por la aplicación farmacológica de retinoides para la profilaxia del cáncer y para tratar diversos padecimientos premalignos. Los beneficios terapéuticos de los retinoides sintéticos están basados en su actividad como vitamina A, pero es esta la causante de los numerosos efectos secundarios.

Los retinoides producen numerosos y diversos efectos biológicos, pero, su habilidad de regular la proliferación, el crecimiento y la diferenciación de los queratinocitos, modulando así la expresión de la queratina en las células epiteliales, los hacen aún más beneficiosos en dermatología. Como otros efectos, se reconocen la reducción del tamaño de las glándulas sebáceas a través de la disminución de los sebocitos basales, decreciendo subsecuentemente la producción de sebo. Poseen también efectos antiinflamatorios, antiproliferativos e inmunomoduladores variables (Scott, D. W. Miller, W. H. Griffin, C. E. 2002. Guaguère, E. Bensignor, E. 2004).

6. EFECTOS BIOLÓGICOS DE LOS RETINOIDES

Los retinoides regulan la transcripción de genes por medio de activación de receptores nucleares. Existen dos familias de receptores de retinoides nucleares. Los receptores del ácido retinoico (RAR), son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas tiroideas/esteroides, estos se subdividen en subtipos; alfa, beta y gamma. La segunda familia, son los receptores de retinoides X (RXR), que también se subdividen en subtipos alfa, beta y gamma (Wyatt, E. L. y col, 2003). Luego de unido el retinoide con su receptor, el complejo ligando-receptor que se forma se une a áreas específicas de los genes blancos alterando la transcripción genética (Scott, D. W. Miller, W. H. Griffin, C. E. 2002). Otro mecanismo por el cual actúan los retinoides es por supresión de factores de transcripción nuclear diferentes a los antes mencionados, lo que tiene como resultado una menor producción de algunas proteínas. Se cree que este es el mecanismo responsable por el cual se le atribuyen efectos antiinflamatorios similares a las hormonas esteroides. Todos los retinoides tienen además efectos antiproliferativos e inmunomoduladores. Indirectamente pueden reducir las poblaciones bacterianas en los poros sebáceos.

La estructura de un retinoide particular determina a cuál tipo de receptor se unirá y por ende, cuales efectos farmacológicos producirán.

6.1 Efectos sobre los queratinocitos

Estos compuestos controlan la proliferación y diferenciación queratinocitaria, induciendo un adelgazamiento de la capa córnea, que se vuelve más laxa y pierde cohesión. Estas alteraciones se deben a que los retinoides deprimen los precursores de la queratina, aumentan la síntesis de glucoconjugados de membrana en las capas profundas de la epidermis y la reducen en las capas más superficiales. Además, interfieren sobre diversas actividades enzimáticas implicadas en el crecimiento celular, especialmente en las transglutaminasas epidérmicas. Esta acción sobre la proliferación y diferenciación celular difiere según las moléculas y parece ser más importante con la acitretina.

6.2 Efectos sobre la glándula sebácea

Los efectos sobre estas glándulas se conocen bastante bien. En el caso de la isotretinoína, la misma reduce el tamaño de las glándulas, disminuyendo la producción de sebo. Esta característica se ha utilizado en medicina humana para el tratamiento del acné. En perros se utiliza para desórdenes que involucran alteraciones de la queratinización y del funcionamiento de las glándulas sebáceas.

6.3 Efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores

Estos también varían en función de cada molécula. En el hombre la isotretinoína disminuye la reacción inflamatoria, inhibiendo la liberación de los mediadores de la inflamación y el quimiotactismo de los polimorfonucleares. La acitretina inhibe la movilidad de los neutrófilos y de los eosinófilos, así como su migración intradérmica. Los retinoides provocan una estimulación en las células de Langerhans. Actúan igualmente sobre la función macrofágica in Vitro y estimulan las reacciones de inmunidad celular (Guaguère, E. Bensignor, E. 2004).

6.4 Efectos antitumorales

Estos pueden estar mediados por una variedad de acciones, como citotoxicidad sobre las membranas celulares del tumor, supresión de los mediadores inductores del tumor y supresión y modulación de los receptores tumorales. La actividad antitumoral se encuentra vinculada con ligandos específicos de los receptores RARs y RXRs, siendo suficiente la activación de un receptor para inducir la apoptosis de células malignas. La sensibilidad de estos receptores varía según las diferentes clases de retinoides (Ohashi, E. y Col. 2001). Otro efecto parece estar relacionado a la estimulación de los linfocitos T citotóxicos. Es por esto que son utilizados en el tratamiento del linfoma cutáneo epiteliotrópico y en otras neoplasias epiteliales (Guaguère, E. Bensignor, E. 2004).

Sin embargo se desconocen aún muchos de los factores vinculados al mecanismo por el cual estas drogas inhiben el crecimiento, inducen diferenciación y apoptosis en células tumorales.

7. FARMACOCINÉTICA

Aunque todas las moléculas son estructuralmente similares, ellas se diferencian por tres propiedades farmacológicas: su metabolismo biológico de productos activos o inactivos, su transporte plasmático y distribución tisular y su eliminación.

Dos compuestos han sido los más usados en dermatología veterinaria: la isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), sintetizada como un metabolito natural del retinol, y el etretinato, un retinoide sintético. En dermatología humana también es muy popular la tretinoína o vitamina A ácida, que se utiliza de forma tópica en ungüento, gel o líquido en diferentes concentraciones. Es relativamente costosa pero se ha utilizado en perros y gatos para tratar el acné y otros trastornos de la queratinización. El etretinato utilizado en muchos de los estudios en medicina veterinaria, ya no está disponible, y ha sido sustituido por la acitretina. Esta fue introducida en el año 1990 en medicina humana, es un ácido carboxílico, metabolito activo del etretinato. Pese a su similitud estructural las propiedades fisicoquímicas de ambos productos son muy diferentes, la acitretina ha venido a mejorar las características farmacocinéticas, de eficacia y seguridad del etretinato, hasta el punto que en la actualidad ha sido sustituido por completo su uso en la clínica. La acitretina tiene la ventaja de tener una lipofilidad menor y una vida media mucho más corta.

Luego de la administración oral, la isotretinoína se absorbe con rapidez desde el intestino. La misma alcanza sólo un 25% de biodisponibilidad, pero se absorbe mejor cuando se administra después de una comida rica en grasa, esto se debe a su liposolubilidad, de esta manera su absorción puede aumentar hasta en un 50 %. Este fármaco se distribuye en muchos tejidos pero a diferencia de la vitamina A no se almacena en el hígado. Atraviesa la barrera placentaria pero se desconoce si es excretada por leche. La isotretinoína se une a las proteínas plasmáticas casi exclusivamente a la albúmina: 99.9%. A través de esta ocurre su transporte en plasma. La vida media de eliminación en seres humanos es de 10 a 20 horas, llegando hasta 90 horas en algunos pacientes. Los metabolitos son excretados a través de la orina y bilis (Plumb, D. C. 2006).

El etretinato, presenta una biodisponibilidad de 40% con grandes variaciones individuales, su vida media es de 80 a 175 días, se almacena en el tejido adiposo y se puede detectar en sangre por más de dos años. Esta propiedad obliga a tomar ciertas precauciones en cuanto a su administración.

La acitretina metabolito activo del etretinato alcanza su concentración plasmática máxima en 1 y 4 horas después de su administración. La biodisponibilidad es del 60% y aumenta cuando el fármaco es administrado con alimento; también puede variar de un paciente al otro. La acitretina es altamente lipofílica y penetra inmediatamente en los tejidos corporales, su unión a las proteínas excede el 99%. Atraviesa la barrera placentaria en cantidades suficientes para producir malformaciones fetales y debido a su naturaleza lipofílica pasa a la leche materna en cantidades considerables. La acitretina es metabolizada por medio de la isomerización en su isómero 13-cis (cis-acitretina), por medio de la glucuronización y división de la cadena lateral. La vida media de eliminación en seres humanos es de

aproximadamente 50 horas para la acitretina y de 60 horas para su principal metabolito, la cis-acitretina, el cual también es un teratógeno. Aunque la eficacia y la toxicidad es similar a la del etretinato, tiene una vida media de eliminación mucho más breve, aproximadamente 2 días contra 100 días del etretinato. Sin embargo, se ha demostrado que el alcohol contribuye en la esterificación de acitretina a etretinato incrementando su vida media (Plumb, D. C. 2006). La Acitretina es excretada completamente en forma de sus metabolitos, en aproximadamente partes iguales, por medio de los riñones y la bilis.

8. DOSIFICACIÓN

La dosis recomendada de isotretinoína en perros y gatos se encuentra entre 1 a 3 mg/kg cada 12 a 24 hs. según las diferentes patologías a tratar. La isotretinoína se encuentra disponible en cápsulas de 20 mg en venta bajo prescripción médica bajo el nombre comercial de Roaccutan®. El precio actual de este medicamento es de \$ 2800 la caja, conteniendo 30 comprimidos.

La dosis recomendada para el etretinato en los desórdenes de la queratinización varía de 0.5 a 1 mg/kg cada 12 a 24 hs. algunos autores recomiendan dosis de hasta 2.5 mg/kg cada 24 hs. El etretinato ha sido retirado del mercado.

La acitretina, molécula que ha reemplazado al etretinato se utiliza en dosis de 0.5 a 1 mg/kg cada 24 hs. Ésta se encuentra en el mercado en cápsulas de 25 mg bajo el nombre de Neotigason® presentadas en cajas con 30 comprimidos, con un precio de venta al público de \$ 3100.

La tretinoína se presenta en forma de gel, en concentraciones de ácido retinoico al 0.05%, 0.025% y 0.01%, en pomos de 15 g. Se aplica una o dos veces por día. Se comercializa bajo el nombre de Retin-A® y su precio de venta al público es de \$ 400 en cualquiera de sus concentraciones.

No existen en la actualidad laboratorios veterinarios que comercialicen estos medicamentos.

La información disponible acerca de la sobredosificación de estos agentes es mínima. La DL₅₀ de la Acitretina en ratas y ratones es superior a 4 g/kg. Debido a los potenciales efectos adversos, el vaciamiento intestinal debe ser considerado en las sobredosis agudas cuando se justifica (Plumb, D. C. 2006).

9. USOS CLÍNICOS EN MEDICINA HUMANA

Los retinoides son usados en dermatología humana en el tratamiento de diversas enfermedades y son eficaces en la terapéutica de trastornos cutáneos inflamatorios, enfermedades malignas de la piel, desórdenes de la queratinización, fotoenvejecimiento y muchas otras alteraciones.

Cuadro II. Principales enfermedades cutáneas que muestran reacción a los retinoides

Enfermedad	Retinoide*
Acné	
Acné quístico	I
Acné papular	I, T, Ad, Ta
Foliculitis por gramnegativos	I
Hidradenitis supurativa	I
Trastornos de la queratinización	
Ictiosis	I, E o A, T
Enfermedad de Darier	I, E o A
Pitiriasis Rubra	I, E o A
Eritroqueratodermia variable	I, E o A
Cáncer cutáneo	
Cáncer de células basales	I, E o A
Cáncer de células escamosas	I, E o A, B
Queratoacantoma	I, E o A
Linfoma cutáneo de células T	I, E o A, B
Padecimientos precancerosos	
Queratosis actínica	T, E o A
Nevo displásico	T
Leucoplasia	I, E
Psoriasis	
Psoriasis vulgar	E o A, Ta
Psoriasis pustular	E o A, I
Psoriasis pustular palmas y plantas	E o A
Psoriasis eritrodérmica	E o A
Artritis psoriásica	E o A
Envejecimiento cutáneo	T

Diversos:

Lupus eritematoso discoide, escleromixedema, nevo epidérmico verrugoso, dermatosis pustular subcorneal, Síndrome de Reiter, verrugas, liquen plano, acantosis nigricans, sarcoidosis, Enfermedad de Grover, poroqueratosis.

* A = Acitretina; Ad = Adapaleno; B = Bexaroteno; I = Isotretinoína; E = Etretinato; T = Tretinoína; Ta = Tazaroteno
(Guzzo, C. A. Lazarus, G. S. Perth, V. P. 1996)

La indicación más clásica y más antigua de los retinoides es el acné. Se pueden utilizar por vía tópica o sistémica. El tratamiento sistémico se basa en la utilización de la isotretinoína, que ha demostrado ser el producto más eficaz contra las formas severas de acné, con mejor tolerancia y menos efectos secundarios. La dosis utilizada oscila entre 0.05 y 1 mg/kg por día. La mayoría de los pacientes alcanzan una curación clínica en el lapso de 4 a 5 meses (Fernández, J. M. Armario, J. C. 2003). Los beneficios terapéuticos son consecuencia de la alteración de la capa lipídica de la superficie de la piel y de la supresión en la producción de sebo. En seres humanos y en animales de experimentación, la isotretinoína causa un 90% de reducción del tamaño de las glándulas sebáceas. El etretinato no posee estos mismos efectos sobre las glándulas sebáceas. La tretinoína se utiliza vía tópica para el tratamiento del acné en concentraciones de 0.01% a 0.1%. El medicamento se aplica una vez al día, generalmente comenzando con las concentraciones más bajas para luego ir aumentando. La respuesta clínica máxima se observa a los cuatro meses de iniciado el mismo (Wyatt, E. L. Sutter, S. H. Drake, L. A. 2003). Actualmente, el adapaleno, considerado un retinoide de 3ª generación, es la formulación tópica mejor tolerada para el tratamiento del acné.

El etretinato está indicado para el tratamiento de la psoriasis y los desórdenes de la queratinización. La acitretina o acitretino, es el metabolito activo del etretinato, por lo que posee las mismas indicaciones.

La psoriasis es una alteración inflamatoria de la piel, que produce placas eritematosas escamosas predominantemente sobre codos, rodillas, tronco, manos, uñas y cuero cabelludo. Su etiología es desconocida, pero se cree que es una enfermedad hereditaria que está relacionada con la respuesta inmunitaria y la inflamación (Carretero, M. 2002).

El etretinato fue desarrollado en los años ochenta y luego en los años noventa sustituido por la acitretina con mejores propiedades farmacocinéticas. El desarrollo de estas drogas supuso un gran avance en el tratamiento oral de la psoriasis y otros trastornos de la queratinización, resultando una terapia efectiva en el tratamiento de estas alteraciones. Las dosis estándar de la acitretina se encuentra entre los 0.25 a 0.6 mg/kg diarios, debiendo individualizarse en cada caso para encontrar la dosis óptima. El tazaroteno, comprendido dentro de la 3ª generación, es el primer retinoide con acción tópica aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en el tratamiento contra la psoriasis, también posee efectividad en el tratamiento del acné vulgar.

En seres humanos, un número considerable de enfermedades son reconocidas como desórdenes de la queratinización. La mayoría de estas tienen una base hereditaria. Como ejemplos se incluyen: la enfermedad de Darier, ictiosis, queratosis palmoplantar, pitiriasis rubra y liquen planus. Tanto la isotretinoína como el etretinato, ahora reemplazado por la acitretina, han sido utilizadas para tratar estas afecciones. Cualquiera de estos desórdenes requieren de un tratamiento prolongado incluso de por vida, con el potencial riesgo de desarrollar una toxicidad crónica. En la mayoría de ellos el etretinato o la acitretina funcionan mejor. Estas drogas además son recomendadas para tratamientos a largo plazo ya que causan menores efectos oculares y esqueléticos.

El uso en la prevención y tratamiento de neoplasias cutáneas es un área de investigación en actividad continúa. La relación entre la deficiencia de vitamina A y la metaplasia escamosa, el incremento de la proliferación de células, hiperqueratosis y carcinoma sugirió que los retinoides podían ser de utilidad en el tratamiento y prevención de trastornos premalignos y malignos cutáneos. Los estudios clínicos demostraron que estos poseen importante actividad en la reversión de padecimientos premalignos bucales, cutáneos y cervicouterinos, así como en la prevención de neoplasias primarias de cabeza y cuello, de pulmones y piel. Al igual que otros tratamientos, estas drogas individualmente muestran una selectividad en la prevención de neoplasias y tratamiento de las mismas. La isotretinoína tiene efectos variables sobre neoplasias ya existentes, pero previene el desarrollo de nuevas lesiones, incluso en personas que ya han presentado carcinomas de células escamosas (Wyatt, E. L. Sutter, S. H. Drake, L. A. 2003).

Sin olvidar que el rol principal de los retinoides ha sido el de prevenir, el etretinato ha sido utilizado con relativo éxito en la terapéutica de la queratosis actínica, wart, leucoplasia y epidermoplasia verruciforme. Las enfermedades malignas no epiteliales como el linfoma cutáneo de células T también ha mejorado mediante tratamiento con etretinato e interferón alfa. En estudios controlados se ha demostrado la eficacia de la tretinoína tópica en queratosis actínica y nevos displásicos. El beneficio del uso a largo plazo debe equilibrarse con las toxicidades producidas. Puesto que los retinoides son fotosensibilizantes el tratamiento ha de acompañarse de protección contra la luz solar.

Actualmente se utiliza el bexaroteno como tratamiento sistémico, tanto de los estadios avanzados, como de los iniciales del linfoma cutáneo de células T, los índices de respuestas citadas por diferentes autores varían entre un 50 a un 60% en fases iniciales, y aproximadamente un 40% en fases avanzadas.

Por último cabe destacar que las aplicaciones de los retinoides son cada vez mayores y sería casi imposible detallar todos los procesos en los que se ha probado con éxito el uso de los mismos.

10. USOS CLÍNICOS EN DERMATOLOGÍA VETERINARIA

Han tenido un uso limitado en dermatología veterinaria debido a su costo y a sus indicaciones poco esclarecidas. Tanto en perros como en gatos, las enfermedades con mayor casuística que afectan la piel están algo alejadas del acné y la psoriasis, enfermedades que en medicina humana tienen como primer indicación el uso de retinoides sintéticos en su tratamiento.

En perros se han usado principalmente para tratar desórdenes de la queratinización tales como seborrea primaria, ictiosis, adenitis sebácea, síndrome de comedones del Schnauzer, hiperqueratosis nasodigital, queratoacantomas e hiperplasia de la glándula caudal (Rejas López, J. 1998). También como coadyuvantes en el tratamiento de neoplasias cutáneas y displasias foliculares. En gatos la experiencia es menor, han sido empleados para tratar neoplasias cutáneas (Conceição, L. G. y Col. 2007) y acné felino (Medleau, L. Hnilica, K. A. 2001). En ambas especies la experiencia clínica demuestra que tanto el etretinato como la isotretinoína son bien tolerados, y se dan menos efectos secundarios clínicos y clinicopatológicos que en el hombre, estos sólo se observan en aproximadamente el 10% de los casos (Guaguère, E. Bensignor, E. 2004). Sin embargo la eficacia de los retinoides ha sido variable. Entendemos que nuevos usos para estas drogas deben ser estudiados.

10.1 Desórdenes de la queratinización

Son todos aquellos procesos que alteran la superficie cutánea. Estos pueden ser congénitos o adquiridos.

La epidermis se encuentra en un proceso continuo de recambio celular. El tiempo de renovación de las células epidérmicas en los perros sanos se aproxima a los 22 días. A pesar de este recambio la epidermis mantiene su espesor normal, tiene una capa de queratina apenas perceptible y pierde sus células muertas de manera invisible hacia el ambiente. Si este equilibrio entre muerte y renovación celular se altera, el grosor epidérmico cambia y el estrato córneo se torna visible. Las alteraciones de la formación y depósito de lípidos en la epidermis pueden acompañar estos cambios.

Cuadro III. Alteraciones de la queratinización que muestran reacción a los retinoides

Enfermedad	Retinoide*
Desórdenes generalizados	
Seborrea primaria	E o A
Ictiosis	E o A
Síndrome de comedones del Schnauzer	E o A, I
Desórdenes localizados	
Acné	T
Hiperqueratosis nasodigital	T
Hiperplasia de la glándula caudal	T

* A =Acitretina; E = Etretinato; I = Isotretinoína; T =Tretinoína.

10.1.1 Seborrea primaria

La seborrea es una dermatosis crónica que se caracteriza por un desorden hereditario de la queratinización. La proliferación de las glándulas sebáceas, folículos pilosos y queratinocitos, se encuentra acelerado en los animales afectados, teniendo un tiempo de recambio de celular de solo 7 días. Desde su etiología se puede clasificar en primaria y secundaria. La seborrea primaria es un trastorno hereditario que tiene como signos clínicos, la formación excesiva de escamas, gratitud excesiva de la piel y el pelaje, y a veces, inflamación secundaria. Es común en perros, con mayor incidencia en Cocker spaniels, Springer spaniel inglés, West Highland white terrier y Basset hounds (Medleau, L. Hnilica, K. A. 2001). Debido a su base hereditaria se desarrolla a una edad temprana y persiste durante toda la vida del animal. El diagnóstico definitivo se lleva a cabo teniendo en cuenta diferentes factores, incluidos la edad de aparición, raza, eliminación de causas secundarias de descamación y por último realizando un examen histopatológico de biopsia de piel. Los diagnósticos diferenciales primarios son dermatitis alérgicas, sarna, dermatofitosis, demodicosis, foliculitis bacteriana, hipotiroidismo y dermatosis que responde a vitamina A (Kwochka, K. W. 2002). La terapéutica convencional incluye baños frecuentes con champúes queratolíticos/queratoplásticos, antibióticos, antimicóticos, o ambos en el caso de infecciones secundarias, y el uso razonable de corticoesteroides a fin de disminuir la inflamación y secreción de las glándulas sebáceas. El manejo de estos perros es muchas veces frustrante debido a que el tratamiento es empírico, y requiere de una dedicación constante y de por vida para lograr buenos resultados.

Como terapia alternativa se ha utilizado el etretinato a dosis de 1 mg/kg cada 24 hs. o dividido cada 12 hs vía oral, este ha demostrado ser benéfico en el tratamiento de seborrea idiopática de los Cocker spaniels (Scott, D. W. Miller, W. H. 1996). Los animales a tratar deben tener el diagnóstico clínico de seborrea primaria confirmado por histopatología. La respuesta suele observarse en el transcurso de 60 días e incluye disminución de escamas y queratina adherente al tallo del pelo, ablandamiento y adelgazamiento de las placas seborreicas como también disminución del olor y el prurito, esta mejoría continúa en los meses siguientes y es posible que en los casos más graves no se observe hasta los 4 a 6 meses de tratamiento (Power, H. T. Ihrke, P. J. 1997). Para los West highland white terriers y los Basset hounds, el etretinato no tuvo efectos benéficos. Esta diferencia puede indicar que la patogenia de la seborrea idiopática difiere con la de los Cockers spaniels (Power, H. T. Ihrke, P. J. Stannard, A. A. Backus, K. Q. 1992). Actualmente el etretinato ya no se encuentra disponible, la acitretina ha sido eficaz a dosis de 0.5 a 1 mg/kg cada 24 hs. vía oral. La isotretinoína fue evaluada en varios estudios resultando inefectiva en el tratamiento de la seborrea primaria.

La seborrea primaria es rara en los felinos, esta forma se ha descrito en gatos Persas, Himalaya y exóticos de pelo corto. No se conoce ningún tratamiento eficaz para los casos graves. En gatos se han utilizado con seguridad los ácidos retinoicos, pero no han sido probados como terapéuticos en la seborrea primaria.

10.1.2 Ictiosis

Es una alteración congénita rara de la piel que ha sido comunicada en perros y gatos. Se caracteriza por una extrema hiperqueratosis de toda la piel, incluyendo las almohadillas digitales, carpales y tarsales. La ictiosis de los animales es parecida pero no idéntica a la ictiosis humana. Debido a que se han informado pocos casos en medicina veterinaria no se puede caracterizar este trastorno pero se sospecha un patrón de herencia autosómica recesiva. Esta enfermedad es más común en perros, especialmente en Terriers. Los resultados histológicos confirman el diagnóstico. Dada la naturaleza congénita de este trastorno, raramente se confunde con otras alteraciones de la queratinización. Sin embargo si no puede establecerse su presencia al momento del nacimiento, los principales diagnósticos diferenciales incluyen dermatosis que responde al zinc, seborrea idiopática primaria, hiperqueratosis nasodigital y otras dermatitis exfoliativas. Aunque la salud general de los animales afectados es buena, la naturaleza crónica, la incurabilidad y el difícil tratamiento hacen que los pacientes se transformen en mascotas problemáticas. Como tratamiento no específico, se utilizan los baños frecuentes y enjuagues emolientes que facilitan la higiene y la humectación de la piel, el pelaje debe mantenerse corto. En el hombre se utilizan humectantes comerciales a base de ácido láctico y glicol de propileno, estos pueden ser útiles en perros. A causa de la intensidad del tratamiento tópico, la mayoría de los perros afectados son sacrificados.

Los ácidos retinoicos se han descrito como muy beneficiosos para el tratamiento de la ictiosis. Distintos autores han informado que tanto la isotretinoína a razón de 1 a 2 mg/kg cada 24 hs. como el etretinato a dosis de 2.5 mg/kg cada 24 hs. son eficaces, el tratamiento diario debe ser continuado ya que la respuesta puede observarse después de varios meses (Lewis, D. T. Ford, M. J. Kwochka, K. W. 1998). La acitretina, remplazante del etretinato, puede ser útil en dosis de 0.5 a 1 mg/kg cada 24 hs. Aunque los tres retinoides mencionados anteriormente son igualmente efectivos, en casos de terapias prolongadas el etretinato es preferido debido a su menor tendencia a producir anomalías esqueléticas.

10.1.3 Síndrome de comedones del Schnauzer

Se trata de un defecto de la queratinización folicular que afecta exclusivamente a Schnauzers miniaturas. Es más común en perros jóvenes y se caracteriza clínicamente por la presencia de múltiples comedones localizados a lo largo de la línea media dorsal del lomo. Por su aparición exclusiva en esta raza se cree que su origen es genético, probablemente un defecto en el desarrollo del folículo capilar que conduce a una queratinización anómala, formación de comedones, obstrucción y dilatación folicular, y, foliculitis bacteriana secundaria (Kwochka, K. W. 2002). No se descarta que en esta patología intervenga un componente endócrino, ya que el hipotiroidismo está presente en un alto porcentaje de los casos. También cuando esta afección aparece tardíamente en la vida del animal se debe considerar un posible hiperadrenocorticismismo ya sea natural o iatrogénico (Hannigan, M. M. 1997).

En las etapas iniciales de la enfermedad las lesiones son difíciles de observar, siendo más fácil palpar elevaciones costrosas y papulares a lo largo de la espalda. En los casos avanzados aparece foliculitis bacteriana secundaria y en algunas ocasiones forunculosis. Las lesiones pueden ir acompañadas de prurito y dolor. La

infección conduce a una alopecia, con un pelaje que aparece como “apolillado”. El diagnóstico usualmente se basa en los antecedentes y signos clínicos, y se confirma mediante histopatología. Se debe diferenciar de otras patologías como demodicosis, piodermia superficial y dermatofitosis. Debido a su base genética, estos cuadros pueden controlarse pero no curarse. La mayoría de los casos pueden controlarse con la aplicación periódica de champúes de peróxido de benzoílo y azufre, que limpian los folículos, controlan la foliculitis bacteriana y tienen actividad queratolítica. El peróxido de benzoílo en gel también puede emplearse pero es irritante en aplicaciones sucesivas. En el caso de foliculitis bacteriana más severas se indica la administración de antibióticos vía sistémica durante al menos 3 semanas.

Alternativamente en los casos más severos, muchos autores recomiendan tratamiento con isotretinoína, 1 mg/kg cada 12 a 24 hs vía oral, o acitretina, 0.5 mg/kg cada 24 hs. vía oral (Medleau, L. Hnilica, K. A. 2001).

10.1.4 Otras alteraciones de la queratinización

Existen otros trastornos de la queratinización donde también se ha reportado el uso de retinoides sintéticos como terapia alternativa frente a tratamientos refractarios. Estos incluyen, el acné felino, hiperqueratosis nasodigital idiopática, e hiperplasia de la glándula caudal.

El **acné** es un trastorno idiopático de la queratinización folicular, es relativamente común, afectando gatos de todas las razas y de ambos sexos. Las primeras lesiones aparecen como costras y comedones que asientan sobre el mentón, el labio inferior y en ocasiones en el labio superior, generalmente asintomáticos. Si el cuadro progresa aparecen pápulas, pústulas, y en casos más severos foliculitis y forunculosis. En los casos más graves el mentón y los labios se tornan edematosos y engrosados. La linfadenopatía regional puede ser prominente. La terapia tópica junto con el rasurado del área a tratar resulta beneficiosa en casi todos los casos. Si existe infección bacteriana secundaria, se deben administrar los antibióticos apropiados por vía oral durante 14 a 21 días. Como terapia tópica se pueden utilizar diversos antisépticos de uso humano, así como también champúes antiseborreicos. Alternativamente se ha utilizado la tretinoína tópica en forma de crema o loción en concentraciones del 0.01 a 0.025%, otros autores describen el uso de concentraciones al 0.05% pero debe utilizarse con gran moderación, ya que puede producir una reacción irritante grave.

La **hiperqueratosis nasodigital** es una condición caracterizada por una formación excesiva de queratina en la nariz y/o en las almohadillas plantares. Esta puede deberse a un defecto hereditario, una característica coexistente de diversas enfermedades o una entidad idiopática, esta última es más común en perros geriátricos. La queratina acumulada es más prominente en el dorso del plano nasal, en los bordes de las almohadillas plantares que cargan peso y en las almohadillas carpianas y tarsianas accesorias. Secundariamente el tejido epidérmico seco desarrolla erosiones, úlceras y fisuras. Algunos animales forman cuernos en los pies por el exceso de queratina. Estos presionan sobre la almohadilla plantar circundante, causando dolor y malestar durante las caminatas.

La hiperqueratosis nasodigital idiopática se diagnostica luego de descartar todas las enfermedades que pueden causar estas lesiones. La intensidad de la terapia

depende de la intensidad de las lesiones. En casos leves, asintomáticos, la observación sin tratamiento suele ser la mejor opción. Cuando la hiperqueratosis es profunda se debe optar por un tratamiento tópico. Como la hiperproducción de queratina no se detiene el tratamiento se debe realizar durante toda la vida del animal, por lo que estas medidas se suelen reservar para pacientes con malestar o fisuras. El tratamiento incluye hidratación y aplicación de un agente queratolítico. La hidratación se realiza mediante el remojo de los pies en agua y la aplicación de compresas húmedas en la nariz. Al cabo de 5 a 10 minutos de hidratación las áreas se deben recubrir con el agente queratolítico. La jalea de petróleo, el ictamol en ungüento, glicol de propileno, ácido salicílico, lactato de sodio y urea en gel pueden ser eficaces. La tretinoína en gel también ha sido utilizada, en concentraciones al 0.025% o al 0.01%, aplicadas cada 24 hs. resultando beneficiosa (Kwochka, K. W. 2002). El gel se continúa aplicando hasta controlar la situación, utilizándose luego según sea necesario para el mantenimiento a largo plazo. Los retinoides administrados oralmente pueden utilizarse en casos que el tratamiento tópico es imposible, aunque hasta el momento su eficacia no ha sido comprobada.

La hiperplasia de la glándula caudal es una condición seborreica asociada con la hiperplasia de las glándulas sebáceas ubicadas en el rabo de perros y gatos. En gatos estas glándulas se encuentran ubicadas en una línea a lo largo de la cara dorsal de la cola y generalmente la hiperplasia ocurre como un proceso idiopático. En perros las encontramos en un área ovalada a unos 2,5-5 cm. distal a la base de la cola y por lo general esta patología está asociada con un desorden seborreico generalizado, o con un incremento de los niveles sanguíneos de andrógenos. En perros las lesiones iniciales suelen pasar desapercibidas. Luego con el paso del tiempo se observa un área calva, ovalada y sobresaliente. La piel puede estar escamosa, hiperpigmentada y grasienta. En casos avanzados, el área puede tener un aspecto nodular debido a la hipertrofia glandular. En gatos se puede apreciar en el área glandular una acumulación de secreción cérea sobre la superficie de la piel. Algunos gatos, especialmente los que permanecen encerrados, acumulan grandes cantidades de secreciones que inducen la formación de escamas, costras y nudos de pelos. Raramente aparecen foliculitis y forunculosis bacterianas secundarias. En los caninos, muchos de los casos se deben a un hiperandrogenismo, siendo la castración una solución para prevenir un agrandamiento ulterior. Los animales con respuesta insuficiente a la castración pueden beneficiarse con la escisión quirúrgica. En el caso de los gatos, el tratamiento consiste en depilar el área afectada y lavarla con shampoo antiseborreico. El shampoo con peróxido de benzoilo puede ser de mucha utilidad. Luego se puede continuar con una higiene diaria con shampoo antiseborreico suave, con azufre o ácido salicílico. Si bien no se han utilizado ampliamente para esta afección, los retinoides de aplicación tópica demostraron ser efectivos en casos de hiperplasia de glándulas sebáceas en humanos.

En un estudio reciente realizado en gatos, en el cual se utilizó un gel con ácido retinoico al 0.1%, con un régimen de cuatro aplicaciones diarias, el 100% de los gatos tratados mostraron una reducción significativa de los signos clínicos de la hiperplasia glandular. El tiempo de recuperación luego de iniciado el tratamiento fue de aproximadamente 21 días (Ural, K. y Col. 2008).

10.2 Adenitis sebácea

Se trata de un proceso patológico inflamatorio que afecta las glándulas sebáceas de la piel. Esta enfermedad se describió por primera vez en 1985 y luego en 1987 en Caniches estándar. Esta rara patología se centra en las glándulas sebáceas llevándolas a su completa destrucción. Su etiología es desconocida y a causa de que su diagnóstico fue realizado en determinadas razas, parece haber una cierta predisposición genética (Sousa, C. A. 2006).

La adenitis sebácea no parece tener predilección por un sexo y tiende a afectar a adultos jóvenes o de edad mediana. Puede dividirse en dos formas de presentación. La primera ocurre en razas de pelaje largo, con más frecuencia en Caniches estándar, Akitas y Samoyedos. Esta forma se caracteriza por un pelaje frágil, de una coloración variable que puede ir desde el amarillo hasta el marrón oscuro, alopecia, descamación moderada a intensa y formación de cilindros foliculares. El prurito y el mal olor son variables y tienden a ser leves excepto cuando se desarrolla foliculitis bacteriana secundaria. Las regiones más afectadas del cuerpo incluyen, la parte superior de la cabeza, las orejas, el tronco dorsal y la cola. Los Akitas pueden presentar su propia variante de la enfermedad donde se adiciona un pelaje grasiento, con presencia de pápulas y pústulas. Esta raza puede presentar también signos de enfermedad sistémica como fiebre, malestar y pérdida de peso. La segunda forma se observa en razas de pelaje corto y se reconoce principalmente en Vizlas. Esta forma de enfermedad se caracteriza por áreas anulares o difusas de alopecia y descamación leve, "apolilladas", que afectan el tronco, la cabeza y las orejas (Rosser, E. J. 2001). El diagnóstico diferencial incluye foliculitis bacteriana, demodicosis, dermatofitosis, defectos de la queratinización, displasia folicular y endocrinopatías. Los hallazgos histopatológicos sumado a los antecedentes del cuadro clínico y la raza del animal confirman el diagnóstico.

Varios tratamientos, tales como el uso de champúes antiseborreicos, aplicación tópica de glicol de propileno, suplementos dietéticos de ácidos grasos esenciales y ciclosporina han sido recomendados para perros con esta afección (White, S. y Col. 1995). Cuando estas terapéuticas no son eficaces los retinoides sintéticos han sido de mucha utilidad. La isotretinoína a dosis de 1 mg/kg cada 12 a 24 hs. ha demostrado ser muy eficaz y puede observarse una mejoría en el transcurso de seis semanas. Si la mejoría es notoria puede intentarse una disminución de la dosis a 1 mg/kg cada 24 a 48 hs. siendo el objetivo, controlar la enfermedad, con la dosis más baja posible (Rosser, E. J. 2001. Sousa, C. A. 2006). Otros autores indican en dosis de hasta 3 mg/kg cada 24 hs. (Rejas López, J. 1998. Carlotti, D. N. 2004).

Basándose en las diferentes experiencias, algunos autores afirman que mientras la isotretinoína es excelente en el tratamiento de perros Vizlas, el etretinato a las mismas dosis resulta mejor en el tratamiento de razas de pelaje largo, principalmente Akitas y Caniches.

10.3 Displasias foliculares

Las displasias foliculares caninas son un grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento y desarrollo anormal de los folículos pilosos. De estas enfermedades se describen al menos seis procesos diferentes de displasia folicular canina. Dentro de ellas se distinguen una serie de trastornos relacionados con el color del pelo, como la distrofia folicular de la capa negra y la alopecia de la capa de color diluido. A grandes rasgos, las displasias foliculares relacionadas con el color se identifican por la aparición de una alopecia de curso y extensión variable, frecuentemente complicada con seborrea seca y piodermia secundaria.

Respecto a la etiología de las displasias foliculares relacionadas con el color, se ha propuesto que estarían causadas por un trastorno primario en la transferencia del pigmento, ya que los agregados de melanina de gran tamaño (macromelanosomas) podrían distorsionar y fracturar el tallo piloso. Sin embargo la atrofia que se observa en los folículos sugiere la participación de un trastorno folicular secundario (Rejas López, J. Martínez Martínez, J. 1998).

La alopecia por dilución de color también denominada alopecia por color mutante, se presenta en perros con pelajes azules o acervatados. Estos colores son diluciones del negro o marrón respectivamente, y se deben a la influencia de los genes del color del pelaje. Esta patología es reconocida con mayor frecuencia en el Dobermann azul o en el acervatado, aunque también se ha reconocido en perros de otras razas incluyendo, Dachshunds, Grán Danés, Setter, Galgo italiano, Whippet y Chow Chow. Los perros afectados muestran alopecia parcial, en placas; pelaje seco, sin brillo; descamación y pápulas. La alopecia se inicia generalmente entre los 6 y 12 meses de edad, pudiendo evolucionar en algunos casos a una alopecia completa y permanente, concurrentemente con la formación de comedones y piodermia secundaria. La patología se restringe al pelaje de color diluido. El tratamiento con etretinato 1mg/kg cada 24 hs. en un número limitado de casos ha originado crecimiento notable del pelo y eliminación de la descamación excesiva y de las pápulas. Los beneficios se observan en el transcurso de 30 días (Power, H. T. Ihrke, P. J. 1997).

Independiente del tratamiento elegido, estos perros deben ser castrados debido a la posibilidad que posee el progenitor de transmitir esta patología a su descendencia.

10.4 Dermatitis solar, Queratosis actínica y Carcinoma de células escamosas

El uso de retinoides sintéticos en medicina veterinaria fue reportado por primera vez en gatos, en un estudio donde se evaluó la isotretinoína en el tratamiento de carcinomas de células escamosas inducidos por rayos UV (Power, H. T. Ihrke, P. J. 1990). Aunque en ese estudio la isotretinoína resultó inefectiva, se logró establecer la seguridad del uso de estas drogas en gatos.

La dermatitis solar es una afección debido a una reacción actínica sobre la piel blanca, despigmentada, o cicatrizada, sin recubrimiento piloso suficiente. Este trastorno se desarrolla cuando la piel con dichas características se expone a la luz solar. Ocurre con mayor frecuencia en la piel despigmentada de la nariz de los

perros y en las orejas, párpados y nariz de gatos blancos. El primer signo es el eritema y la descamación, si la exposición solar continua aparece exudado, formación de costras y ulceración.

En caninos es menos frecuente que estas lesiones desarrollen carcinoma de células escamosas. En felinos las lesiones iniciales pueden evolucionar a una queratosis actínica o, a un carcinoma de células escamosas (Scott, D. W. Miller, W. H. Griffin, C. E. 2002).

Es necesario hacer un diagnóstico diferencial, con dermatitis alérgicas, sarna, enfermedades autoinmunes, granulomas eosinofílicos y traumas por peleas. La biopsia es el método de elección para llegar a un diagnóstico en lesiones que no cicatrizan en el tiempo adecuado. El tratamiento se basa en primer lugar en evitar la exposición a rayos UV, aplicando pantallas solares, realizando tatuajes en zonas despigmentadas, etc. En los casos agudos puede utilizarse una combinación de antibióticos y corticoides para disminuir las complicaciones. Una vez establecida la dermatitis se indica la utilización de retinoides para reducir el daño epitelial. El etretinato está indicado en gatos a dosis de 2 mg/kg cada 24 hs. durante 4 a 6 meses, observándose los beneficios a partir de los 45 a 60 días (Gatti, R. M. 1999). En perros se ha utilizado la acitretina en dosis de 0.5 a 1 mg/kg cada 24 hs. con una respuesta clínica positiva a partir de la cuarta semana de administración (Coyner, K. S. 2007).

El carcinoma de células escamosas es una neoplasia epitelial maligna, es común en perros y gatos. Aparece con mayor frecuencia en la piel dañada por el sol y esta precedido por la queratosis actínica. En gatos se presenta preferentemente en localizaciones cefálicas, como, orejas, labios, nariz y párpados. En perros asientan con mayor frecuencia sobre tronco, miembros, dedos, escroto, labios, ano y nariz. Clínicamente se observa, eritema, descamación, erosión y ulceración, deformación de los planos afectados, hiperplasia e induración de la piel. El tratamiento de las lesiones se basa en, evitar la exposición a la luz solar, escisión quirúrgica de las mismas, quimioterapia sola o en combinación con la resección quirúrgica, y monitoreo del animal por aparición de nuevas lesiones. Sin embargo algunos animales pueden presentar áreas extensas afectadas o lugares no accesibles quirúrgicamente, por lo que el tratamiento farmacológico es necesario. Diversos estudios indican que tanto la isotretinoína, como el etretinato o acitretina no fueron eficaces en el tratamiento de estas neoplasias. De las diferentes experiencias clínicas se desprende que el rol de los retinoides sintéticos es meramente paliativo, promoviendo la regresión de las lesiones preneoplásicas (Conceição, L. G. y Col. 2007, Rejas López, J. 1998. Madewell, B. R. 1997). A pesar de que varios autores afirman que estos medicamentos no tendrían acción sobre el Carcinoma Espinocelular declarado, pero si ayudando a prolongar el control de la enfermedad precancerígena. Actualmente algunos autores están sugiriendo su uso durante los días de noviembre, diciembre y enero (meses de verano en el hemisferio sur) como rutina, sin que exista lesión evidente, creyendo que los posibles inicios de focos lesionales durante el verano puedan ser controlados desde su mismo origen (Mangieri, J. Fiorentini, J. 2003).

10.5 Enfermedades neoplásicas

El interés inicial en la investigación que condujo al desarrollo de diferentes retinoides sintéticos se dirigió a su potencial como terapéutica del cáncer. La actividad antitumoral de estos compuestos se basa en sus efectos en la diferenciación y proliferación celular y su acción para “normalizar” tejidos, que fuerza nuevamente a las células neoplásicas hacia su equilibrio fisiológico.

10.5.1 Linfoma cutáneo

El linfoma cutáneo (linfoma maligno, linfosarcoma, neoplasia linforreticular, linfomatosis o sarcoma de células reticulares) es una neoplasia maligna poco común. A nivel histológico y clínico, el linfoma puede dividirse en las formas no epiteliotrópica y epiteliotrópica. Las formas no epiteliotrópicas se originan en el linfocito B mientras que las epiteliotrópicas derivan de los linfocitos T. Típicamente ambas formas afectan a animales añosos y el curso de la enfermedad puede ser agudo o crónico.

10.5.1.1 Linfoma cutáneo epiteliotrópico

El linfoma cutáneo epiteliotrópico o de células T es una neoplasia maligna poco común en perros y gatos. Ocurre con mayor frecuencia en perros viejos de entre 9 y 11 años, no tiene raza ni predilección sexual. Por lo general se origina en los linfocitos T y en la mayoría de los casos la causa es desconocida.

La designación linfoma cutáneo epiteliotrópico comprende un espectro de enfermedades que incluye a, la micosis fungoides, el síndrome de Sézary y la reticulosis pagetoide. Los signos clínicos son variables, y por lo general se observa eritema, el cual evoluciona típicamente a parches, placas y luego nódulos. Puede presentarse también eritrodermia difusa y dermatitis exfoliativa. Son comunes las lesiones mucosas, en particular de la cavidad oral y se consideran de mal pronóstico. La evaluación citológica proporciona el diagnóstico definitivo. El tratamiento en general brinda poco o ningún beneficio en gran parte de los pacientes.

Debido al uso de los retinoides sintéticos en seres humanos con micosis fungoides, comenzó el interés de utilizar los mismos en animales de compañía.

En 1993, dos retinoides, isotretinoína y etretinato, fueron utilizados exitosamente en un estudio, lográndose hasta un 50% de remisión del eritema, descamación y/o prurito, concurrentemente con una mejora en la calidad de vida en los perros afectados y un mayor promedio de supervivencia (White, S. D. y Col. 1993). Otro estudio más reciente, en el cual se suministró isotretinoína a una dosis de 3 mg/kg cada 24 hs. junto con prednisolona a una dosis de 2 mg/kg, se logró una marcada mejoría clínica luego de 3 semanas de tratamiento (Bhang, D.H y Col. 2006). Estos retinoides a dosis altas 3 a 4 mg/kg cada 24 hs. resultaron en un tratamiento paliativo benéfico. Si se considera apropiado, pueden utilizarse al mismo tiempo con prednisolona u otros antineoplásicos. A pesar de esto los retinoides pueden no prevenir el desarrollo de neoplasias extracutáneas.

Actualmente, existe un retinoide sintético que actúa selectivamente sobre los receptores de retinoides X (RXR), el bexaroteno, este se encuentra disponible en gel

al 1% para el tratamiento tópico de los estadios tempranos del linfoma epiteliotrópico en humanos. Se han publicado tasas de respuesta superiores al 60%; la toxicidad principal se limita solamente a una irritación en el punto de aplicación en la mayoría de los casos. Lamentablemente hasta el momento no existen reportes sobre el uso del mismo en medicina veterinaria, siendo su costo, el principal limitante.

Un derivado natural del ácido retinoico, la tretinoína, también ha demostrado ser útil en algunos casos de estadios tempranos de esta neoplasia.

El uso del bexaroteno por vía sistémica, también es utilizado en pacientes humanos con linfoma cutáneo epiteliotrópico. Los estudios publicados muestran respuestas próximas al 45%, con tasas de respuesta completa del 20%. Gracias a su perfil de baja toxicidad, se combina a menudo con otros tratamientos, lo que permite obtener respuestas aún mejores (De Lorimier, L. P. 2006). En toda la bibliografía consultada, no existen publicaciones sobre el uso del bexaroteno vía sistémica en perros.

10.5.1.2 Linfoma cutáneo no epiteliotrópico

El linfoma no epiteliotrópico se presenta en perros y gatos añosos sin predilección sexual. El mismo casi siempre es generalizado o multifocal y con una variedad de manifestaciones tegumentarias. En casi todos los casos se observan nódulos firmes, que pueden ser dérmicos o subcutáneos, a menudo alopecicos, rojos o purpurinos. La eritrodermia exfoliativa se presenta en cerca del 20% de los casos, pero, el prurito y afección de mucosa bucal son raros. En ocasiones las lesiones asumen formas atípicas, arciformes o serpinginosas. Rara vez los perros y gatos pueden tener lesiones cutáneas solitarias. Los afectados por lo regular suelen manifestar signos de enfermedad sistémica. El manejo clínico del linfoma no epiteliotrópico por lo general es insatisfactorio, tiende a ser menos sensible a la quimioterapia que otros linfomas y los signos clínicos varían de forma considerable a lo largo del tiempo (Scott, D. W. Miller, W. H. Griffin, C. E. 2002). El tratamiento con ácido cis-retinoico en dosis elevadas, 3 a 4 mg/kg cada 24 hs., ha demostrado eficacia en aproximadamente el 30 al 40% de los casos, aunque la supervivencia a largo plazo es infrecuente (Vail, D. M Ogilvie, G. K. 2002).

10.5.2 Nevos

Un nevo es un defecto circunscripto del desarrollo de la piel, que se caracteriza por hiperplasia de uno o más componentes tegumentarios. Estas neoplasias son poco frecuentes en perros y gatos. Algunos son congénitos y otros pueden ser hereditarios. Hasta el momento no se estableció el mecanismo de formación del nevo, pero se lo atribuye a un defecto en el desarrollo embrionario normal. La opción terapéutica de elección en la mayoría de los casos es la escisión quirúrgica y observación.

Se han reportado en medicina el uso de isotretinoína y etretinato con buenos resultados en casos de nevos epidérmicos verrugosos lineares, mientras que otro estudio ha demostrado la falta de eficacia en un nevo organoide tratado vía sistémica con retinoides (Scarampella, F. Von Tscharnner, C. Noli, C. 2000).

10.5.3 Melanomas

Al igual que los melanomas malignos humanos, los melanomas que afectan a perros y gatos son neoplasias agresivas con una pobre respuesta a la quimioterapia convencional.

Diferentes estudios realizados en cultivos celulares de melanomas provenientes de ratones y seres humanos, han demostrado la capacidad que poseen los retinoides sintéticos para inhibir el crecimiento e inducir apoptosis de estas células malignas. Pocos reportes existen en medicina veterinaria sobre el comportamiento de estas neoplasias, estos indican que los retinoides por si solos no lograron detener la tasa de crecimiento de cultivos celulares provenientes de melanomas caninos, sin embargo la combinación de retinoides sintéticos con retinoides sinergistas lograron detener significativamente el crecimiento celular.

No se conoce aún de manera clara los efectos de estas drogas sobre los melanomas caninos, la complejidad de expresión e interacción de los receptores RARs y RXRs vuelve dificultosa la tarea de entender las acciones de los fármacos estudiados. Sin embargo el uso simultaneo de retinoides y retinoides sinergistas, puede ser el próximo paso para tratar efectivamente los melanomas caninos (Ohashi, E. y Col. 2002).

10.5.3 Neoplasias benignas

En ocasiones se desarrollan neoplasias cutáneas benignas, que aunque no ponen en peligro la vida del animal, suelen comprometer la calidad de la misma. Los ejemplos incluyen quistes epidérmicos, queratoacantomas y pilomatrixomas.

Los queratoacantomas (acantomas queratinizantes infundibulares) son neoplasias poco frecuentes en perros, su causa aún es desconocida y se originan a partir del folículo piloso (Massone, A. R. y Col. 2005). Estos suelen ser solitarios, aunque pueden presentarse en forma generalizada (hasta 50 lesiones) en razas con cierta predisposición como el Elkhound Noruego, Keeshond y el viejo pastor Inglés. Por lo general, son masas dérmicas o subcutáneas, de consistencia firme y bien delimitadas, con un diámetro que oscila entre 0.5 y 4 cm, y un poro que se abre hacia la superficie cutánea. Suelen contener un tapón de queratina, pequeño o grande con forma de cuerno. Los queratoacantomas no son invasivos ni metastáticos. Los diagnósticos diferenciales comprenden los papilomas, tricofoliculomas, cuernos cutáneos y quistes. El manejo clínico suele consistir en escisión quirúrgica, crioterapia y observación sin tratamiento.

La administración oral de retinoides han dado buenos resultados en humanos. En perros la administración oral de isotretinoína o etretinato ambos a dosis de 1 a 2 mg/kg cada 24 hs. o divididos cada 12 hs., fue un tratamiento satisfactorio en casos de queratoacantomas múltiples. Al cabo de 3 o 4 meses se observa buena respuesta, siendo lo más predecible el no desarrollo de nuevos tumores, pudiendo involucionar las neoplasias ya existentes. Esta terapia se debe mantener en forma intermitente durante toda la vida en la mayoría de los casos (White, S. D. y Col. 1993. Scott, D. W. Miller, W. H. Griffin, C. E. 2002).

Los pilomatrixomas (pilomatricomas o epitelomas calcificantes) son neoplasias poco comunes en perros, y muy raras en gatos. Al parecer se originan en las células de la matriz del bulbo piloso. La predilección racial ha sido descrita, e incluye las razas caninas, Schnauzer, Bichon frise y algunos Terriers. Los tumores suelen ser solitarios y raramente se ha observado una forma de presentación multicéntrica. Por lo general son neoplasias sólidas, redondeadas y bien delimitadas. La terapia para los pilomatricomas consiste en, escisión quirúrgica, crioterapia u observación sin tratamiento.

En toda la bibliografía consultada la terapia farmacológica no había sido descrita para este tumor, excepto por un reporte en el cuál, un perro joven con múltiples pilomatrixomas fue controlado exitosamente con retinoides orales. Debido a los múltiples tumores que continuaban apareciendo, la terapia farmacológica fue elegida en este singular caso. El tratamiento se inició con isotretinoína a razón de 1 mg/kg por día (Toma S, Noli C. 2005). En este caso se pudo concluir que, los retinoides pueden prevenir aparentemente la aparición de nuevos nódulos y detener la evolución de las lesiones existentes, siendo esta terapia una alternativa a las múltiples cirugías o incluso la eutanasia.

Los quistes epidérmicos o foliculares, son tumores no neoplásicos que tienen origen folicular. La nomenclatura para denominar estos quistes es muy variada, algunos autores se refieren a ellos como, quistes epidermoides, quistes de inclusión epidérmica o quistes infundibulares. Estos suelen presentarse como lesiones solitarias, bien delimitadas, de forma redonda y consistencia firme. Las lesiones pueden también ser múltiples presentadas en toda la línea media dorsal del animal.

Para muchos autores la patogenia de estos quistes no es clara. La presentación de forma solitaria es más frecuente en animales viejos y los múltiples serían de un supuesto origen congénito de desarrollo del folículo. Típicamente el tratamiento utilizado para esta patología es la remoción a través de cirugía o la observación del animal sin ninguna terapia.

En la bibliografía consultada, se describen algunos casos, donde dado el alto número de lesiones fue descartada la intervención quirúrgica, optándose por la administración de retinoides sintéticos. La acitretina fue suministrada a una dosis de 2 mg/kg por día, demostrando ser eficiente en la reducción del tamaño y control de los quistes foliculares (Balasz, V. 2007). Otro estudio describe la administración exitosa de isotretinoína en perros con quistes epidérmicos, logrando una reducción del tamaño del 90% de las lesiones ya existentes, así como también previniendo la aparición de nuevos quistes.

11. TOXICIDAD

Como análogos de la vitamina A los retinoides provocan los mismos síntomas que se manifiestan en la hipervitaminosis A. La experiencia clínica veterinaria ha demostrado que la frecuencia de efectos secundarios en animales de compañía es menor que en el hombre (Scott, D. W. Miller, W. H. Griffin, C. E. 2002).

En humanos los síntomas y signos más tempranos de intoxicación son: la piel seca y con prurito, descamación, especialmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies, dermatitis eritematosa, alteraciones del crecimiento del pelo, queilitis, epistaxis, conjuntivitis y xeroftalmia. Estos signos son inducidos por la alteración de la cohesividad del estrato corneo, que provoca una alteración de la barrera permeable y aumenta la evaporación. Las membranas mucosas se secan o muestran lesiones inflamatorias. Estos efectos, aunque indeseables, se deben a los mismos mecanismos que producen beneficio terapéutico. Ocurren en la mayor parte de pacientes humanos pero son predecibles (Power, H. T. Ihrke, P. J. 1997). Los efectos secundarios tóxicos pueden afectar sistemas en los que no se espera beneficio terapéutico. Son esporádicos y su intensidad depende de una dosis acumulativa, como es el caso de los tratamientos prolongados. Referido al sistema nervioso podemos encontrar síntomas como cefalea e irritabilidad. Es posible también un incremento de la presión intracraneal provocando síntomas neurológicos semejantes a los de una neoplasia cerebral, conocido como pseudotumor cerebral (Marcus, R. Coulston, A. M. 2003). Ocasionalmente se reportan síntomas como dolor óseo, muscular y articular. En el tratamiento a largo plazo se observa hiperóstosis espinal y calcificación extraesquelética.

En los animales de compañía, los efectos secundarios ocurren con menor frecuencia; estos incluyen anorexia, vómitos, diarrea, prurito, conjuntivitis y cambios comportamentales. Generalmente estos efectos son transitorios y no requieren de discontinuar el tratamiento. El único efecto adverso que puede ocurrir más frecuentemente en perros que en los humanos, es la queratoconjuntivitis seca; en apariencia, no es un problema para los felinos. Los retinoides sintéticos alteran la composición de las lágrimas, resultando en una mayor evaporación de las mismas. Esta queratoconjuntivitis inducida por los retinoides responde muy bien al tratamiento tópico con ciclosporina (Werner, A. H. Power, H. T. 1994). En gatos la incidencia de efectos adversos puede ser más alta, especialmente con la utilización de isotretinoína. Estos efectos incluyen: blefaroespasmo, encostramiento periocular, eritema, diarrea y especialmente pérdida ponderal secundaria a la anorexia. Si estos efectos secundarios se desarrollan, el tiempo entre las dosis puede ser prolongado, por ejemplo administrar día por medio, para reducir así la dosis total suministrada.

Dentro de las alteraciones de laboratorio encontramos incrementos de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol, así como también un incremento en los niveles de la alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y de la fosfatasa alcalina (FA). En medicina humana hay una preocupación justificada sobre los aumentos del colesterol y triglicéridos, en especial, pacientes que requieren tratamiento retinoide a largo plazo. Casi todas las alteraciones ocurren al iniciar la terapia y son transitorias. Por consiguiente se vigilan los valores al inicio de la terapia y si no ocurren alteraciones importantes, las rutinas de laboratorio, solo se repiten cuando se considera necesario.

Generalmente los perros tratados con retinoides sintéticos tienen alteraciones mínimas a moderadas de los valores séricos químicos (transaminasas, triglicéridos y colesterol); sin embargo no se acompañan de signos clínicos. Es necesario valorar la química sérica antes del tratamiento y a los 30 días, con pruebas subsecuentes si está indicado. Algunos perros demuestran un incremento notable de los triglicéridos durante el tratamiento. Esto se normaliza con rapidez administrando dietas hipograsas. Es necesario valorar de manera cuidadosa la relación riesgo beneficio de la terapéutica con retinoides en todo paciente con antecedentes de pancreatitis, hepatitis, diabetes mellitus o cualquier otra enfermedad metabólica que pudiera alterarse o exacerbarse por incrementos del colesterol o lípidos séricos (Power, H. T. Ihrke, P. J. 1997)

El tratamiento prolongado puede causar anormalidades esqueléticas, como hiperostosis cortical, calcificación perióstica y desmineralización de los huesos largos. Hasta la fecha, no se han publicado efectos adversos específicos debido al uso crónico, esto puede atribuirse a que el seguimiento de la terapia en animales de compañía se ha limitado a unos pocos años.

Por lejos, el efecto secundario más importante de los retinoides sintéticos es su teratogenicidad. En medicina humana su uso está contraindicado no únicamente en las mujeres embarazadas y en las mujeres que podrían embarazarse durante o dentro de los 2 años después de terminado el tratamiento, sino también en las mujeres con potencial para concebir. El riesgo de dar vida a un niño con malformaciones es excepcionalmente elevado si se administran retinoides sistémicos antes o durante el embarazo, no importa durante cuánto tiempo o en qué dosis. La exposición fetal a los retinoides siempre involucra el riesgo de malformación congénita. Los efectos teratógenos incluyen anormalidades del sistema nervioso central, cardíacas, del timo y craneofaciales. En 33% de las pacientes ocurre aborto espontáneo (Wyatt, E. L. Sutter, S. H. Drake, L. A. 2003). En el caso de la tretinoína las concentraciones sanguíneas originadas por la terapia tópica son muy bajas y no se han asociado con malformaciones fetales, a pesar de esto, la FDA recomienda el uso de tretinoína durante el embarazo solo si los beneficios potenciales superan los riesgos.

En perros, no deben utilizarse en animales con aptitud reproductora, ni siquiera en machos ya que afecta a la espermatogénesis. Los animales tratados deben retirarse de la reproducción hasta 36 meses tras su uso, principalmente con el etretinato, ya que se almacena en la grasa corporal, pudiendo permanecer en el organismo hasta 2 años luego de suspendido el tratamiento.

En resumen, cualquier perro o gato sano, incluso geriátrico, exceptuando animales destinados para la reproducción, pueden tratarse con retinoides sintéticos con una posibilidad mínima de efectos secundarios.

12. MONITOREO DEL TRATAMIENTO

Los animales que reciben terapia en base a retinoides sintéticos deben ser monitoreados. Un completo examen físico con medición de la producción de lágrimas debe ser realizado antes de instaurar cualquier tratamiento.

En los diferentes trabajos de investigación los autores coinciden en una evaluación previa al tratamiento y una vigilancia durante el mismo. Esta evaluación debe contemplar, la medición de la producción de lágrimas mediante el test de Schirmer, un hemograma completo, un funcional hepático para valorar el aumento de las enzimas hepáticas, la medición de triglicéridos y un análisis de orina completo. Estos estudios se deben repetir al cabo de 1 o 2 meses, si no se detectan problemas deben realizarse cuando se consideren necesarios, siendo un lapso de 4 a 6 meses lo más apropiado. La relación riesgo / beneficio en los tratamientos antes mencionados debe ser evaluada cuidadosamente en pacientes con obesidad o con antecedentes de pancreatitis debido a la posibilidad de una hiperlipidemia inducida por estas drogas. Los propietarios deben ser instruidos para discontinuar el tratamiento si existe alguna indicación de que el animal no está tolerando el mismo. Es esencial que los dueños de los animales sean instruidos antes de prescribir retinoides, y que posean los recursos financieros para realizar tanto el monitoreo clínico como de laboratorio. Todas las precauciones deben ser tomadas para evitar una ingesta accidental por mujeres en edad reproductiva, debido al riesgo de teratogenicidad. Como médicos veterinarios debemos demostrar que aceptamos la responsabilidad del correcto uso sobre estas drogas.

Cuadro IV. Lineamientos para la terapéutica con retinoides sintéticos

Diagnóstico confirmado por histopatología

Adaptabilidad del propietario a la vigilancia necesaria

Ausencia de trastornos sistémicos concurrentes que pudieran exacerbarse por la terapéutica con retinoides sintéticos

Educación del cliente sobre el beneficio gradual y la posibilidad de tratamiento a largo plazo

Educación del cliente sobre posibles efectos secundarios (Queratoconjuntivitis, teratogenicidad, aumento de enzimas hepáticas y triglicéridos, alteraciones esqueléticas)

(Power, H. T. Ihrke, P. J. 1997)

13. CONCLUSIONES

- Los retinoides comprenden todos los compuestos naturales o sintéticos derivados de la vitamina A. Su uso terapéutico es muy bien conocido desde hace siglos, pero fue su toxicidad lo que limitó sus aplicaciones.
- El primer retinoide en ser sintetizado fue la isotretinoína en el año 1955, el cual surgió a partir de la búsqueda de sustitutos con menor toxicidad que su precursor, la vitamina A. En los años sesenta comenzó el uso de los mismos. Desde entonces se han alcanzado grandes logros en el tratamiento de enfermedades dermatológicas en medicina humana, tales como el acné, psoriasis y otras alteraciones de la queratinización.
- El uso de estos fármacos en medicina veterinaria, se basó inicialmente en experiencias con seres humanos. Y los diferentes estudios en animales se vieron limitados fundamentalmente por los costos de estas drogas.
- En la mayoría de los estudios consultados, las drogas más utilizadas fueron el etretinato y la isotretinoína. La primera de estas ya no está disponible y ha sido sustituida por la acitretina. De esta última, encontramos aún menos información sobre experiencias clínicas en animales de compañía.
- El manejo de los animales con desórdenes de la queratinización puede ser muchas veces frustrante, debido a que su tratamiento es sintomático y requiere una dedicación constante, muchas veces de por vida. Los retinoides han surgido como una terapia alternativa en casos refractarios a la terapéutica convencional.
- De los diferentes estudios y experiencias clínicas consultadas en la bibliografía se desprende que la acción de los retinoides sintéticos en lesiones cancerosas es meramente paliativa, promoviendo en muchos casos cierta regresión de las mismas. Como dato no menor debemos tener en cuenta que estos tratamientos logran muchas veces mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que como profesionales no deberíamos descartarlos.
- Aunque su utilidad clínica en oncología actualmente es limitada, nuevas investigaciones pueden ser la clave para que en un futuro inmediato se desarrollen nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer.
- En esta última década, nuevas moléculas han surgido, y su uso hasta el momento no ha sido reportado en la bibliografía veterinaria.
- Por último, antes de instaurar algún tratamiento en base a retinoides sintéticos, la relación riesgo / beneficio debe ser cuidadosamente estudiada. Los animales deben someterse a un completo examen físico con medición de la producción de lágrimas antes y durante el transcurso del mismo. Así mismo es esencial que los propietarios estén totalmente de acuerdo en la aplicación del tratamiento elegido, además de contar con los recursos financieros para continuar con este.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balasz, V. (2007) Quistes foliculares en una perra Ovejera Alemán. Disponible en: www.mevepa.cl/modules.php?name=News&file=article&sid=36 Fecha de consulta: 1 de Setiembre, 2008.
2. Bhang, D.H. Choi, U.S Kim, M.K Choi, E.H. Kang, M.S. Hwang, C.Y. Kim, D.Y Youn, H.Y. Lee, C.W. (2006) Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. J Vet Sci; 7: 97-99.
3. Carlotti D N (2004) Manejo de desórdenes queratoseborreicos en perros y gatos. Disponible en: www.virbac.com.mx/publicaciones/aldia/o-03/03.pdf Fecha de consulta: 30 de Agosto, 2008.
4. Carretero, M. (2002) Medicamentos de vanguardia. Disponible en: <http://external.doyma.es/pdf/4/4v21n09a13038015pdf001.pdf> Fecha de consulta: 1 de Setiembre, 2008.
5. Chandraratna, R. A. (1998) Current research and future developments in retinoids: oral and topical agents. Cutis; 61: 40-45.
6. Conceição, L. G. Camargo, L. P. Costa, P. R. S. Kuwabara, D. A. Fonterrada, C. O. (2007) Squamous cell carcinoma (bowen's disease) in situ in three cats. Arq Bras Med Vet Zootec; 59: 816-820.
7. Coyner, K. S. (2007) Diagnosis and treatment of solar dermatitis in dogs. Vet Med; 102: 511-515.
8. De Lorimier, L. P. (2006) Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. Vet Clin North Amer Small Anim Pract; 36: 213-228.
9. Fernández Vozmediano, J. M. Armario Hita, J. C. (2003) Retinoides en dermatología. Disponible en: <http://www.medcutan-ila.org/articulos/2003/5/pdf/03-082.pdf> Fecha de consulta: 29 de setiembre, 2008.
10. Gatti, R. M. (1999) Patologías cutáneas ligadas al color blanco en el gato. Disponible en: <http://www.aamefe.org/gatoblan.html> Fecha de consulta: 30 de Agosto, 2008.
11. Guaguère, E. Bensignor, E. (2004) Retinoides de síntesis. Disponible en: http://books.google.es/books?id=IcRDLONQ_B4C Fecha de consulta: 29 de setiembre, 2008.
12. Guzzo, C. A. Lazarus, G. S. Perth, V. P. (1996) Farmacología dermatológica. En: Goodman, L. S. Gilman, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. México, McGraw Hill Interamericana, pp 1697-1706.

13. Hannigan, M. M. (1997) A refractory case of Schnauzer comedo syndrome. *Can Vet J*; 38: 238-239.
14. Kwochka, K. W. (2002) Alteraciones de la queratinización. En: Birchard, S. J. Sherding, R. G. *Manual clínico de procedimientos en pequeñas especies*. 2ª ed. Madrid, McGraw-Hill – Interamericana, pp 417-425.
15. Lewis, D. T. Ford, M. J. Kwochka, K. W. (1998) Characterization and management of a Jack Russell terrier with congenital ichthyosis. *Vet Dermatol*; 9: 111-118.
16. Madewell, B. R. (1997) Tratamiento del cáncer de la piel. En: Bonagura, J. D. Kirk, R. W. *Terapéutica veterinaria de pequeños animales*. 12ª ed. México, McGraw-Hill – Interamericana, pp 554-560.
17. Mangieri, J. Fiorentini, J. (2003) Tratamiento multidisciplinario del carcinoma escamocelular del plano nasal en felinos. Disponible en: <http://comunidad.veterinaria/articulos/articulo.cmf?articulo=39008&pag=1&area=1&buscar=&donde=1> Fecha de consulta: 30 de Enero, 2009.
18. Marcus, R. Coulston, A. M. (2003) Vitaminas liposolubles. En: Goodman, L. S. Gilman, A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10ª ed. México, McGraw-Hill Interamericana, pp 1793-1812.
19. Massone, A. R. Quiroga, M.A. Diessler, M. E. Machuca, M.A. del Amo, A. N. Idiart, J. R. (2005) Neoplasias del folículo piloso del canino: Estudio retrospectivo (1981-2003). *Analec Vet*; 25: 29-32.
20. Medleau, L. Hnilica, K. A. (2001) Keratinization and seborrheic disorders. En: Medleau, L. Hnilica, K. A. *Small animal dermatology: A Color Atlas and Therapeutic Guide*, Philadelphia, W.B Saunders, pp 215-237.
21. Ohashi, E. Inoue, K. Kagechika, H. Hong, S. H. Takahashi, T. Nakagawa, T. Takahashi, T. Mochizuki, M. Nishimura, R. Sasaki, N. (2002) Effects of natural and synthetic retinoids on the proliferation and differentiation of three canine melanoma cell lines. *J Vet Med Sci*; 64: 169-172.
22. Ohashi, E. Hong, S. H. Takahashi, T. Nakagawa, T. Mochizuki, M. Nishimura, R. Sasaki, N. (2001) Effects of retinoids on growth inhibition of two canine melanoma cell lines. *J Vet Med Sci*; 63: 83-86.
23. Page, N. Paradis, M. Lapointe, J. M. Dunstan, R. W. (2003) Hereditary nasal parakeratosis in Labrador Retrievers. *Vet Dermatol*; 14: 103-110.
24. Plumb, D. C. (2006) En: Plumb, D. C. *Manual de farmacología veterinaria*. 5ª ed. Buenos Aires, Intermédica, 870 p.
25. Power, H. T. Ihrke, P. J. (1997) Uso de retinoides sintéticos en medicina veterinaria. En: Bonagura, J. D. Kirk, R. W. *Terapéutica veterinaria de*

pequeños animales. 12ª ed. México, McGraw-Hill – Interamericana, pp 632-637.

26. Power, H. T. Ihrke, P. J Stannard, A. A. Backus, K. Q. (1992) Use of etretinate for treatment of primary keratinization disorders (idiopathic seborrhea) in Cocker Spaniels, West Highlands White Terriers, and Basset Hounds. J Am Vet Med Assoc; 201: 419-429.
27. Power, H. T. Ihrke, P. J. (1990) Synthetic retinoids in veterinary dermatology. Vet Clin North Am Small Anim Pract; 20: 1525-1538.
28. Rejas López, J. (1997) Manual de dermatología de animales de compañía. Disponible en: http://issuu.com/dermaleon/docs/manual_dermatologia Fecha de consulta: 3 de Setiembre, 2008.
29. Rejas López, J. (1998) Otras novedades en terapéutica dermatológica. Disponible en: www.unileon.es/personal/wwwdmvjr/articulos/otrasnov.htm Fecha de consulta: 30 de Agosto, 2008.
30. Rejas López, J. Martínez Martínez, J. (1998) Caso clínico: Displasia folicular en un Setter Gordon. Disponible en: www.unileon.es/dp/dmv/casos3.htm Fecha de consulta: 30 de Agosto, 2008.
31. Rosser, E. J. (2001) Terapéutica de la adenitis sebácea. En: Bonagura, J. D. Kirk, R. W. Terapéutica veterinaria de pequeños animales. 13ª ed. Madrid, McGraw-Hill – Interamericana, pp 610-612.
32. Scarpella, F. Von Tscherner, C. Noli, C. (2000) Linear organoid nevus in a dog. Vet Dermatol; 11: 69-73.
33. Scott, D. W. Miller, W. H. (1996) Primary seborrhea in English springer spaniels: A retrospective study of 14 cases. J Small Anim Pract; 37: 173-178.
34. Scott, D. W. Miller, W. H. Griffin, C. E. (2002). Muller & Kirk's Dermatología en pequeños animales. 6ª ed. Buenos Aires, Intermédica, 1572 p.
35. Sousa, C. A. (2006) Sebaceous adenitis. Vet Clin North Am Small Anim Pract; 36: 243-249.
36. Toma, S. Noli, C. (2005) Isotretinoin in the treatment of multiple benign pilomatrixomas in a mixed-breed dog. Vet Dermatol; 16: 346-350.
37. Ural, K. Acar, A. Guzel, M. Karakurum, M. C. Cagri Cingi, C. (2008) Topical retinoic acid in the treatment of feline tail gland hyperplasia (stud tail): a prospective clinical trial. Disponible en: http://bulletin.piwet.pulawy.pl/archive/52-3/30_Ural.pdf Fecha de consulta: 19 de Diciembre, 2008.

38. Vail, D. M. Ogilvie, G. K. (2002) Neoplasias linfoides. En: Birchard, S. J. Sherding, R. G. Manual clínico de procedimientos en pequeñas especies. 2ª ed. Madrid, McGraw-Hill – Interamericana, pp 243-252.
39. Werner, A. H. Power, H. T. (1994) Retinoids in veterinary dermatology. Clin Dermatol; 12: 579-586.
40. White, S. Rosychuk, R. A. Scott, K. V. Hargis, A. M. Jonas, L. Trettien, A. (1995) Sebaceous adenitis in dogs and results of treatment with isotretinoin and etretinate: 30 cases (1990-1994). J Am Vet Med Assoc; 207: 197-200.
41. White, S. D. Rosychuk, R. A. Scott, K.V. Trettien, A. L. Jonas L. Denerolle, P. (1993) Use of isotretinoin and etretinate for the treatment of benign cutaneous neoplasia and cutaneous lymphoma in dogs. J Am Vet Med Assoc; 202: 387-391.
42. Wyatt, E. L. Sutter, S. H. Drake, L. A. (2003) Farmacología dermatológica. En: Goodman, L. S. Gilman, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª ed. México, McGraw Hill Interamericana, pp 1813-1840.