

25/01/11

**SIM EXPRESS**  
**Información dirigida a los profesionales de la salud**

**Acitretina**

Agente antipsoriásico. Retinoide oral.

**Mecanismo de acción**

*Acitretina* es un derivado aromático sintético del ácido retinoico<sup>1</sup>, un metabolito activo del etretinato<sup>2</sup>. El mecanismo de acción del etretinato y otros retinoides, en la psoriasis, no está claro; se ha sugerido que: mejora la respuesta inflamatoria, promueve la acumulación epidérmica de material tipo mucoso, y acelera la reaparición del estrato córneo. Otros efectos potenciales incluyen una inhibición de la migración de neutrófilos desde los capilares dérmicos y una reducción en las concentraciones epidérmicas de poliaminas, las cuales regulan el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular.

*Acitretina*, al igual que otros retinoides, parece ser más eficaz en la forma inflamatoria de la psoriasis; los pacientes con psoriasis en placa presentan sólo una respuesta parcial. *Acitretina* puede ser combinada con fototerapia u otras terapias sistémicas para aumentar la eficacia.

**Dosificación**

**Adultos**

En el *tratamiento de la psoriasis*: la dosis inicial debería ser de 25-50 mg, una vez al día, administrada con los alimentos para aumentar la absorción. Las dosis subsiguientes deben ser ajustadas en base a la respuesta del paciente. En algunos estudios se observó que dosis de 10 mg, una vez al día, han sido relativamente inefectivas y en otros, con dosis de 75 mg, una vez al día, no se observaron mejores resultados que con 50 mg/día.

En el tratamiento concomitante con fototerapia, se debe reducir la dosis de la fototerapia, para prevenir quemaduras.

En el *tratamiento de la dermatosis no psoriásica*: se recomienda una dosis de 25-35 mg/día. Los ajustes de las dosis subsiguientes se deben basar en la eficacia clínica y en la tolerabilidad.

Algunos estudios disponibles, relacionan la frecuencia y severidad de los efectos adversos con la dosis; se observa una mayor incidencia de efectos adversos, generalmente, con dosis de 50 a 75 mg/día.

**Niños**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. No obstante, se tienen reportes de osificación de ligamentos y tendones, hiperostosis<sup>3</sup> de hueso, disminución de la densidad mineral ósea y cierre epifisario prematuro, con el uso de otros retinoides sistémicos en pacientes pediátricos. Si bien no se ha establecido una relación entre esos efectos adversos y *acitretina*, dado que es un compuesto retinoide, podrían ser consecuencias potenciales de su uso en pediatría.

---

<sup>1</sup> El ácido retinoico y el retinol (vitamina A) son capaces de revertir cambios hiperqueratósicos y metaplásicos de la piel. La vitamina A es un elemento esencial para el crecimiento y diferenciación normales del epitelio, aunque el mecanismo de este efecto no se conoce todavía.

<sup>2</sup> Es un retinoide que fue desarrollado y comercializado en los años ochenta, éste supuso un gran avance terapéutico en el tratamiento oral de la psoriasis y otras alteraciones de la queratinización. Tiene una vida media de aproximadamente 100 días debido a su acumulación prolongada en un compartimiento profundo (tejido adiposo), lo que puede llevar a un aumento de la exposición y el riesgo de eventos adversos, como teratogenicidad. Ello obliga a observar ciertas precauciones estrictamente en las mujeres en edad fértil, lo cual supone un grave inconveniente para el tratamiento. En la actualidad ha sido sustituido por la acitretina con mejores propiedades farmacocinéticas (una semivida más corta).

<sup>3</sup> Hipertrofia del hueso.

### **Pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis**

La concentración del pico plasmático y el AUC de *acitretina* fueron más bajos comparado con los valores obtenidos en voluntarios sanos. Se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de *acitretina* en este tipo de pacientes.

### **Pacientes geriátricos**

Las concentraciones plasmáticas de *acitretina* fueron más altas comparadas con las observadas en voluntarios jóvenes, esta diferencia en el clearance y el volumen de distribución estaría relacionada con la edad. Estos datos sugieren una necesidad potencial de ajuste de dosis.

### **Farmacocinética**

*Absorción:* la biodisponibilidad oral es del 60%; cuando se administra con los alimentos varía en un rango de 36-95 %. La biodisponibilidad, en general, aumenta con los alimentos, ese efecto parece estar relacionado con un incremento de la solubilidad del fármaco y de la absorción linfática y con un mayor tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal.

*Distribución:* su unión a proteínas es alta, mayor del 99%, principalmente a la albúmina. No se deposita en forma significativa en otros tejidos del cuerpo. Atraviesa la placenta.

*Metabolismo:* hepático, extenso. Presenta dos metabolitos activos: 13-cis-acitretina, principal metabolito plasmático, y etretinato. Este último se encontró en el tejido adiposo de mujeres tratadas con *acitretina* que nunca habían sido tratadas con etretinato. La ingesta concomitante de *acitretina* con alcohol puede potenciar la producción del metabolito etretinato.

*Excreción:* renal 93%, como *acitretina* sin cambio o su metabolito 13-cis-acitretina. No es dializable. Se excreta también por bilis. Los metabolitos de la *acitretina* son eliminados en igual medida tanto en bilis como en orina.

*Tiempo de vida media:* 49 hs. El tiempo de vida media de 13-cis-acitretina es de 63 hs, y el de etretinato, formado a partir de la *acitretina* durante la ingestión concomitante de alcohol, es de 120 días.

### **Efectos adversos**

La mayor parte de los efectos adversos clínicos de acitretina son dosis-dependientes y por lo general son bien tolerados a las dosis recomendadas. Sin embargo, la dosis tóxica de acitretina está muy próxima a la dosis terapéutica y por esta razón la mayoría de los pacientes experimentan algunos efectos secundarios durante el período inicial, mientras se está ajustando la dosis. Dichos efectos normalmente son reversibles en cuanto se reduce la dosificación o se interrumpe el tratamiento.

*Efectos dermatológicos:* labios secos y queilitis<sup>4</sup> (hasta en el 100% de los pacientes tratados), piel seca (hasta en el 70% de los pacientes tratados), descamación de las palmas de las manos y plantas de los pies (26-83%), descamación en otras partes del cuerpo (28-47%), alopecia (7-48%), prurito (10-50%), fragilidad de las uñas (10-28%), atrofia o fragilidad de la piel (5-6%), piel pegajosa (2,5%), dermatitis similares a la producida por los retinoides (9%), otras erupciones de la piel (9%).

*Efectos endócrinos/metabólicos:* aumento de triglicéridos (66%), aumento de colesterol (33%), disminución de las lipoproteínas de alta densidad (40%); no obstante los valores sanguíneos de los lípidos retornan a los valores pre-tratamiento luego de la discontinuación de la administración de *acitretina*. Estos cambios lipídicos incrementan el riesgo cardiovascular del paciente; se han registrado, notificaciones post-comercialización, de infarto de miocardio y eventos tromboembólicos.

Se reportó el caso de una mujer de 80 años, quien desarrolló hiperuricemia y tofos gotosos (depósitos de urato de sodio) en ambas manos luego de 10 días de farmacoterapia.

Se ha reportado alteraciones de la glucemia sanguínea, con o sin diagnóstico de diabetes.

---

<sup>4</sup> Inflamación de los labios.

*Efectos gastrointestinales:* pancreatitis, es un efecto adverso raro. Ésta se puede producir debido al incremento de los lípidos en un 25-50 %. Se ha reportado tanto un caso de pancreatitis fatal como un caso de pancreatitis en ausencia de hipertrigliceridemia.

Xerostomía y nariz seca (30-80%), estomatitis y/o gingivitis (6%), náuseas (1-3%).

Las reacciones mucocutáneas severas han sido la principal causa de abandono de la terapia con *acitretina*.

*Efectos hematológicos:* aumento del recuento de plaquetas (trombocitosis). No está claro el significado clínico de este hallazgo.

*Efectos hepáticos:* aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT o LDH), se observó en un tercio de los pacientes del ensayo clínico.

Se notificó un caso de hepatitis colestásica severa.

*Efectos musculoesqueléticos:* hiperostosis espinal (< 1%), pero en pacientes con anomalías preexistentes, se produce más comúnmente (10-25%). Artralgias y mialgias (7-25%).

*Efectos neurológicos:* depresión (1-10%), sentimientos agresivos o pensamientos de autoflagelo (<1%). Se reportaron casos de miopatía con neuropatía periférica. Fatiga, astenia, dolor de cabeza, mareos, cansancio, la incidencia de estos efectos adversos fue <5%.

*Efectos oftálmicos:* anomalías de la visión, disminución de la visión nocturna, dolor en los ojos, fotofobia, blefaritis, irritación conjuntival fueron reportadas en (1-10%). Ojo seco, conjuntivitis (20-60%). Se reportó un caso de adelgazamiento de la córnea y queratocono<sup>5</sup>, luego de 3 semanas de iniciado el tratamiento.

*Efectos óticos:* ototoxicidad-sordera (<1%).

*Efectos respiratorios:* nariz seca (30-80%), epistaxis (2%).

*Otros:* escalofríos (8%) y diaforesis (25%).

## **Embarazo y lactancia**

*Acitretina* ha sido clasificada como **categoría X** en embarazo (estudios en seres humanos y animales han demostrado anomalías fetales o existe evidencia de riesgo fetal basados en experiencias humanas, o ambos; y el riesgo de su uso en mujeres embarazadas claramente supera cualquier posible beneficio). Es por ello que *acitretina* está **contraindicada en mujeres que están o pueden estar embarazadas** ya que el riesgo de causar daño permanente en el feto, es alto.

Si bien no hay ensayos controlados en mujeres que estén amamantando; se reportó un caso (estudio prospectivo) en donde *acitretina* fue excretada en leche materna. Estudios en ratas demostraron que *acitretina* es excretada en la leche materna de ratas.

Debido al potencial de reacciones adversas serias en niños lactantes, **las madres que amamantan no deberían recibir *acitretina* durante el periodo de la lactancia.**

## **Precauciones**

La *acitretina* es un fármaco que debe ser prescripto y administrado bajo la estricta supervisión de un dermatólogo especialista.

- Las mujeres no deben ingerir alcohol durante el tratamiento y al menos 2 meses después de discontinuar la farmacoterapia, ya que la ingestión de alcohol favorece la formación del teratógeno etretinato.

- Todas las mujeres en edad fértil, deben evitar el embarazo un mes antes, durante y al menos hasta pasados tres años de la finalización del tratamiento. Se recomienda usar dos métodos anticonceptivos simultáneos, 1 mes previo a la terapia, durante el tiempo de la terapia, y hasta 3 años luego de discontinuarla, para permitir la eliminación de la *acitretina* y evitar los efectos teratógenos. Estas precauciones deberán ser tomadas incluso por mujeres que, debido a un

---

<sup>5</sup> Protrusión no inflamatoria, generalmente bilateral, de la córnea, con el vértice de la deformidad dirigido hacia abajo y hacia adentro.

historial de infertilidad, no adoptan normalmente medidas contraceptivas. Si se produce embarazo dentro de los 3 años de discontinuado el tratamiento, se pide reportar al Laboratorio elaborador o a la Agencia Reguladora.

- No donar sangre durante el tratamiento y hasta 3 años luego de discontinuarlo, debido a que existe el riesgo de que una mujer embarazada reciba dicha sangre y le cause problemas en el feto.

- Se recomienda el monitoreo cada 1-2 semanas de los lípidos séricos hasta observar la estabilización de los valores de los mismos, lo cual usualmente ocurre dentro de las 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento. En pacientes con hipertrigliceridemia y en tratamiento más prolongado se debe controlar más estrechamente. Si es necesario se debe disminuir la dosis de *acitretina* o suspender el tratamiento.

- Se debe considerar la interrupción del tratamiento en casos de enfermedad cardiovascular (ECV) recién diagnosticada, pre-existentes o factores de riesgo (por ej.: alteración del metabolismo lipídico, diabetes mellitus, obesidad, alta ingesta de alcohol o antecedentes familiares de algunas de esas condiciones); debido al mayor riesgo cardíaco por la hipertrigliceridemia y la dislipemia.

- No se debe administrar concomitantemente con anticonceptivos hormonales a base de progestágenos solamente; la *acitretina* interfiere en la eficacia de estos anticonceptivos.

- Las enfermedades degenerativas de las articulaciones, sean recientemente diagnosticada o preexistentes, pueden empeorar durante el tratamiento.

- Se debe evitar la exposición a los rayos UV o a la luz solar en forma innecesaria o prolongada. Usar ropa que cubra la piel, gafas de sol y filtro solar si es inevitable exponerse al sol.

- En caso de tratamiento de fototerapia concomitantemente con *acitretina*, se debe usar una dosis baja de fototerapia para evitar quemaduras.

- La hiperostosis, apendicular o vertebral, preexistente o recientemente diagnosticada puede empeorar con el tratamiento a largo término.

- Riesgo potencial para conducir y operar maquinaria, en caso de deterioro de la visión nocturna.

- En caso de problemas serios en la visión, se debe discontinuar la administración y consultar al oftalmólogo.

- La sequedad de la conjuntiva puede conducir a conjuntivitis suave o moderada y como consecuencia podría derivarse intolerancia a las lentes de contacto. Estos efectos pueden aliviarse mediante el uso de lágrimas artificiales o con antibióticos tópicos.

- En caso de pancreatitis con o sin hipertrigliceridemia, se recomienda modificar la dieta, reducir la dosis o discontinuar el tratamiento.

- Se debe monitorear la función hepática antes de comenzar el tratamiento, cada 1 ó 2 semanas, hasta que se establezcan los niveles de las enzimas hepáticas y luego realizar controles periódicos.

- En pacientes diabéticos, monitorear los niveles de glucemia.

- Si se presentan síntomas tempranos de pseudotumor de cerebro (papiledema<sup>6</sup>, dolor de cabeza, náusea/vómitos, alteración visual), discontinuar inmediatamente la *acitretina* y acudir a un examen neurológico.

- En caso de trastornos psiquiátricos (por ej.: depresión, agresión, ideación suicida), se debe suspender inmediatamente la administración y comunicárselo al médico.

- El uso simultáneo con Vitamina A y otros retinoides orales, no está recomendado dado que se incrementa el riesgo de hipervitaminosis A.

- Puede ocurrir empeoramiento transitorio de la psoriasis, por ello es importante evaluar la evolución de la enfermedad.

---

<sup>6</sup> Edema de la papila. Se localiza en la porción intraocular del nervio óptico (papila óptica) y es debido a la hipertensión intracraneana provocada generalmente por tumores cerebrales, abscesos, hematomas, etc.

### **Contraindicaciones**

- Niveles de lípidos elevados en sangre, en forma crónica.
- Ingestión de alcohol. Las mujeres en edad fértil no deben ingerir alcohol durante el tratamiento, ni por 2 meses luego de discontinuarlo.
- Uso concomitante con metotrexato, incrementa el riesgo de hepatitis.
- Uso concomitante con tetraciclinas, riesgo de aumentar la presión intracraneal.
- Insuficiencia hepática severa.
- Hipersensibilidad a la *acitretina* o a los excipientes de la formulación, a etretinato u otros retinoides.
- Embarazo, hasta un mes previo a la iniciación del tratamiento, durante el tratamiento y por hasta 3 años luego de discontinuar el tratamiento.
- Insuficiencia renal severa.

### **Indicaciones Terapéuticas**

Usos terapéuticos aprobados por la **ANMAT**<sup>7</sup>

- Tratamiento de formas graves de psoriasis, que incluyen, psoriasis eritrodérmica y psoriasis pustulosa local o generalizada.
- Tratamiento de trastornos graves de la queratinización, tales como, ictiosis congénita, pitiriasis rubra pilaris, enfermedad de Darier, otros trastornos de la queratinización resistentes a otros tratamientos.

Usos terapéuticos aprobados por la **FDA**:

- Tratamiento de psoriasis severa en adultos. En combinación con fototerapia es más efectiva que administrada como monoterapia.

**Nombre comercial:** Neotigason®      **Laboratorio:** Sandoz

### **Psoriasis**

Enfermedad cutánea de curso crónico, se presenta con brotes y tiene hallazgos clínicos variables. Las lesiones presentan delimitación, están cubiertas por escamas plateadas y en la base de la escama existe una placa eritematosa homogénea. Se considera a la psoriasis como una enfermedad de base inmunológica, mediada por los linfocitos T, que asocia inflamación dérmica y secundariamente hiperplasia epidérmica.



*Información sobre psoriasis para la población, en:*

- <http://www.psorinfo.es/Inicio.aspx?ID=2181>
- <http://www.aepso.org/espanol/home.php>

### **Bibliografía**

- Micromedex Inc-2010
- Rueda C. A. Diccionario de Ciencias Médicas. 8º Ed. Editorial El Ateneo.1988.
- Neotigason®. Acitretina. Ficha Técnica. Disponible en: <http://www.actavis.es/NR/rdonlyres/FEB316AA-32EE-4868-8AC6-68F6821F4905/19505/FTNEOTIGASONFEB08V02.pdf>
- Universitat de València. Dermatología. Disponible en: <http://www.uv.es/derma/CLindex/CLpsoriasis/clpsoriasis.html>

---

<sup>7</sup> Certificado Nº: 38825