

POTENCIAL ATROFÓGICO DE FLUOCINOLONA ACETÓNIDO 0.01% VS. CREMA DE TRIPLE-COMBINACIÓN Y VEHÍCULO EN CREMA

Kligman A M, Zhen Y, Stoudemayer M, Crosby M
SKIN, INCORPORATED CONSHOHOCKEN, PA

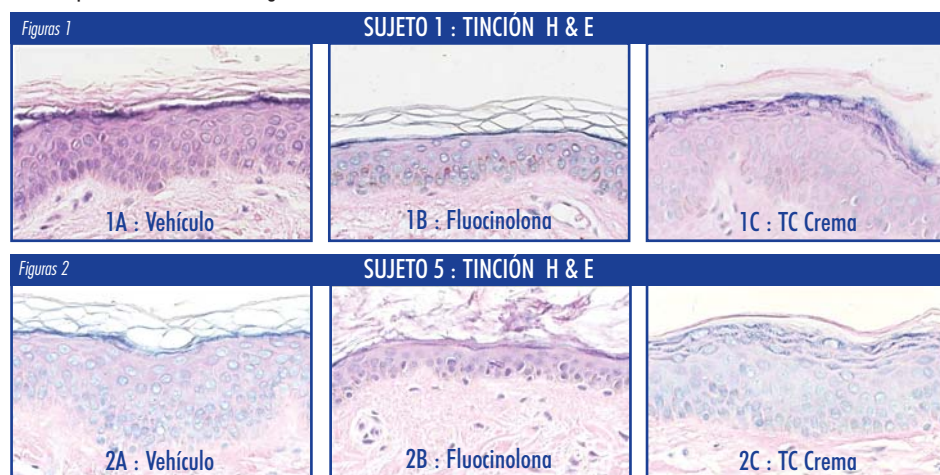
INTRODUCCIÓN

El uso prolongado de corticosteroides tópicos en el rostro ha sido tradicionalmente evitado en dermatología por la alta probabilidad de efectos de atrofia, como reducción del grosor epidérmico, aumento de transparencia y telangiectasia. Histológicamente, la piel tratada con corticosteroides muestra una importante reducción del grosor epidérmico y del estrato córneo. En un estudio, tras 4 semanas de tratamiento diario con clobetasol propionato, así como tras 3 semanas de cura oclusiva, se observó un cambio en la polaridad de las células basales, de forma cilíndrica a cuboidales en la capa basal de la epidermis. Se observó una compresión marcada de la dermis papilar, causada por la pérdida de matriz extracelular entre las fibras de colágeno y elastina, junto con una disminución de los glicosaminoglicanos.¹ Pese a su efecto atrofico, los corticosteroides tópicos son muy beneficiosos en varios trastornos cutáneos inflamatorios. Ya en el año 1975 se mostró que la combinación de corticosteroides con tretinoína podía reducir o eliminar los cambios atroficos y la telangiectasia.² Un estudio posterior en animales³ también concluyó que la tretinoína impide la atrofia inducida por corticosteroides sin perder su efecto antiinflamatorio. Ratones tratados tópicamente con una serie de corticosteroides mostraron evidencia histológica de cambios atroficos y reducción del grosor epidérmico. Los análisis bioquímicos mostraron que incluso la aplicación a corto plazo de corticosteroides disminuye los glicosaminoglicanos. Al añadir tretinoína varias horas o bien inmediatamente tras la aplicación de esteroides, impide su depresión y aumenta sus niveles por encima de lo normal. Además, no se necesitó incrementar la cantidad de esteroides necesarios para reducir el edema del oído externo y controlar la inflamación, lo que hace pensar que la adición de tretinoína no interfiere con la actividad antiinflamatoria de los corticosteroides.

RESULTADOS

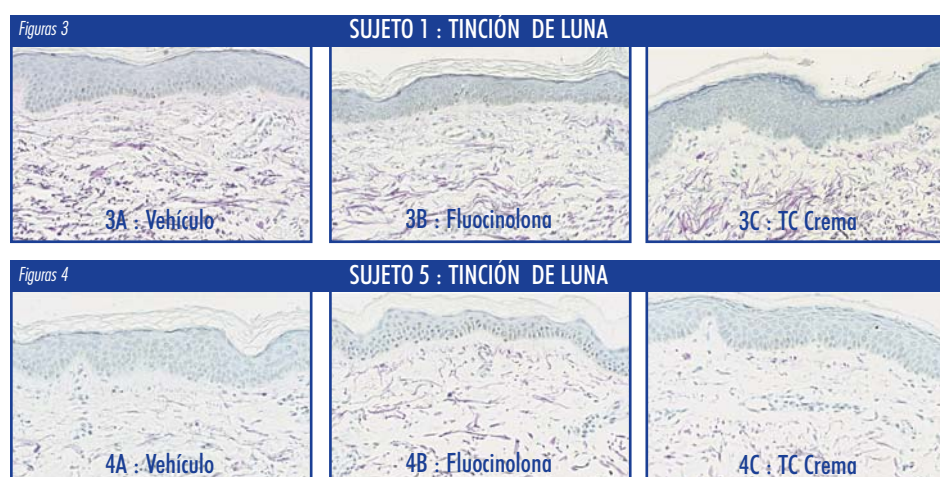
Las Figuras 1A-1C y 2A-2C muestran los resultados de tres tratamientos experimentales en los sujetos 1 y 5 usando tinción H&E.

- Figuras 1A/2A: La apariencia general de la piel tratada con vehículo es casi normal. La epidermis es más delgada con disminución de uniones intercelulares.
- Figuras 1B/2B: La epidermis tratada con fluocinolona muestra atrofia con un estrato córneo delgado. Los queratinocitos son atípicos tanto en tamaño como en forma. Muchos de los núcleos son hiperromáticos y reducidos. La diferenciación es desordenada con una pérdida de polaridad. Las uniones intercelulares se han retraído. El estrato granular se ha reducido.
- Figuras 1C/2C: Tras el tratamiento con TC, los cambios notados con vehículo y fluocinolona han sido corregidos. El EC es más compacto y homogéneo. La epidermis es más espesa y con excelente polaridad. Los queratinocitos son grandes, de tamaño y forma uniforme, y propiedades colorantes, implicando corrección completa de la atipia. La diferenciación es ordenada. El estrato granular es especialmente más espeso, con muchos gránulos queratohialinos. Se ha restaurado la polaridad. Todos los aspectos del proceso de queratinización se han mejorado. Estas mejoras anatómicas probablemente se correlacionen con un mejor funcionamiento fisiológico.



Las Figuras 3A-C y 4A-C muestran los resultados de tres tratamientos experimentales en sujetos 1 y 5 por tinción de Luna para elastina.

- Las figuras 3A/4A, muestran que los queratinocitos basales contienen una cantidad moderada de gránulos de melanina, esparcida, con algunos segmentos que muestran muy poco pigmento.
- Figuras 3B/4B: En contraste, se aprecian algunos cambios en la cantidad y distribución de los melanosomas después del tratamiento con fluocinolona. Abundantes depósitos de melanosomas supranucleares distribuidos uniformemente en toda la epidermis y en el estrato córneo. La presencia de melanosomas en la capa córnea es anormal. Fluocinolona disminuye sustancialmente la velocidad de la proliferación epidérmica, dando a los queratinocitos basales más tiempo para recolectar melanosomas. Los gránulos de pigmento son más grandes y no son fagocitados, ni destruidos enzimáticamente. Su distribución a través de la epidermis es típica en la piel negra.
- Figuras 3C/4C: En la piel tratada con TC, el tamaño y la distribución de los melanosomas ha retornado a la normalidad. No hay pigmento visible en el estrato córneo o capas superficiales de la epidermis. Hubo una llamativa corrección de la hiperpigmentación inducida por fluocinolona, reflejo de la proliferación epidérmica incrementada y recambio epidérmico más rápido.



REFERENCIAS

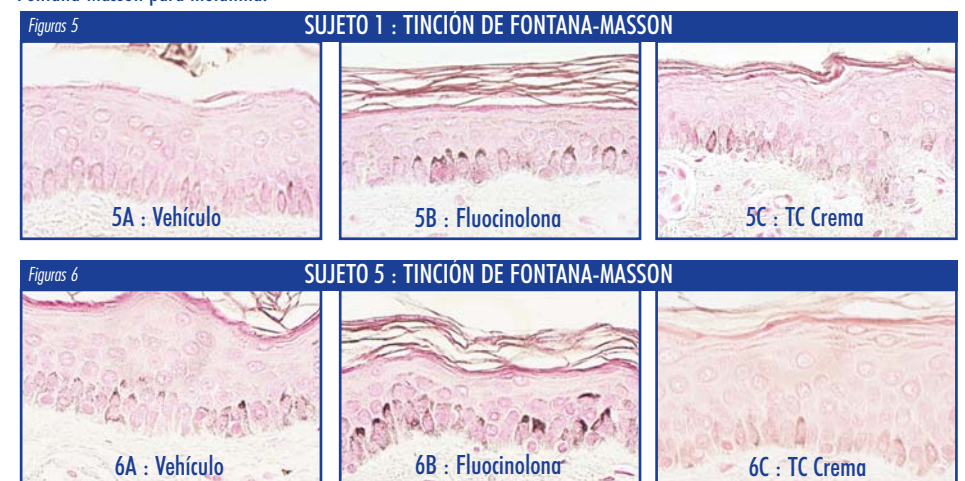
- Lavker RM, Kaidbey K, Leyden JJ. Effects of topical ammonium lactate on cutaneous atrophy from a potent topical corticosteroid. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:535-544.
- Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Derm.* 1975;111:40-48.
- Kligman LH, Schwartz E, Lessnik R, Mezik JA. Topical tretinoin prevents corticosteroid-induced atrophy without lessening the anti-inflammatory effect. *Curr Probl Dermatol.* 1993;21:78-88.
- McMichael AJ, Griffiths CEM, Talwar HS, et al. Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. *Br J Dermatol.* 1996;135:60-64.
- Taylor S, Tarok H, Jones N, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cuts.* 2003;72:67-72.
- Tarok H, Taylor S. Report on the long-term safety and efficacy of hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, and fluocinolone acetonide 0.01% in the treatment of melasma. Submitted For Publication 2004.

En un estudio posterior, McMichael *et al.*⁴ estudiaron la propiedad de tretinoína de protección contra la atrofia cutánea inducida por corticosteroides en pacientes con psoriasis. Estudios al microscopio óptico confirmaron una reducción del 19% en el grosor epidérmico en la piel perilesional tratada con betametasona dipropionato comparado con un aumento del 1% en la combinación esteroide/tretinoína. En el análisis de Western Blot se vio una reducción del 55% en el aminopéptido procolágeno-1 de la piel perilesional comparado con un aumento del 1% en la combinación esteroide/tretinoína. No se observaron diferencias en la rapidez o grado de mejoría de placas psoriáticas con los corticosteroides solos o en combinación. En el 2002, se aprobó una crema de triple combinación (TC) para el tratamiento del melasma. Basado en una formulación despigmentante, propuesta por primera vez en 1975, la nueva TC contenía hidroquinona 4%, tretinoína 0.05% y fluocinolona acetónido 0.01%, un esteroide de clase IV de baja potencia. Se demostró su seguridad y eficacia en el manejo del melasma. En ensayos clínicos randomizados, controlados y multicéntricos que incluyeron 641 pacientes, más del 70% de participantes que recibían TC mostraron un 75% de eliminación del melasma a la semana 8 de tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló atrofia cutánea como resultado del tratamiento con crema TC. La tasa de telangiectasia fue del 3% y todos los casos fueron pre-existentes y leve.⁵ Se estudiaron también los efectos secundarios posiblemente relacionados con los corticosteroides en una extensión de un estudio abierto de 12 meses, en una población derivada de aquella incluida en los primeros ensayos clínicos. Se registró atrofia en < 1% de sujetos y fue leve. La telangiectasia facial ocurrió en 4% de participantes (23 pacientes). Al final del estudio, 15 de los 23 casos se resolvieron o mejoraron y 8 no mejoraron.

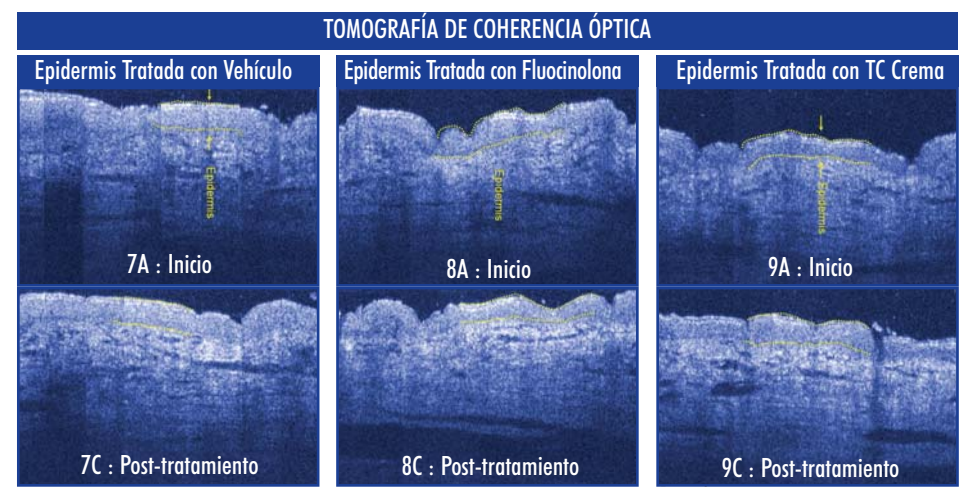
DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOS

- Se llevó a cabo un estudio unicéntrico de 3 semanas para evaluar la atrofogenia de la crema TC vs. su componente esteroide, fluocinolona acetónido, vs. su vehículo en 5 mujeres de piel sin daño solar.
- Los productos se aplicaron dos veces al día en la parte ventral del antebrazo del sujeto. Pese a la apariencia normal y sin mancha de la piel del antebrazo al inicio, la tinción de Luna en la elastina mostró un grado leve a moderado de elastosis indicando un grado modesto de daño solar en los 5 sujetos.
- Se hicieron evaluaciones histológicas usando tinción de hematoxilina y eosina (H y E), tinción de Luna para elastina y tinción de Fontana-Masson para melanina. Se realizaron escáner B 20 MHz para evaluar los cambios en la densidad de las fibras de colágeno en la matriz dérmica. Se realizó tomografía de coherencia óptica (OCT) en todos los puntos de tratamiento. Esta tecnología ofrece imágenes transversas del grosor del estrato córneo (EC) y de la capa germinativa de la epidermis. Visualiza también los contornos de la unión dermoepidérmica, que normalmente es ondulada debido las uniones intercelulares epidérmicas.
- El examen histopatológico por biopsias en sacabocados (punch biopsy) de 3 mm en los sujetos 1 y 5 produjo grandes resultados tanto en la atrofia producida por fluocinolona como en la acción reparadora por la crema TC.

Las Figuras 5A-5C y 6A-6C muestran los resultados de tres tratamientos experimentales en sujetos 1 y 5 por tinción de Fontana-Masson para melanina.



- En resumen, estas secciones histológicas demuestran la corrección completa por la TC de cambios regresivos. La TC no sólo ha cambiado el curso de los cambios dañinos causados por fluocinolona, sino que también ha producido una corrección para que la arquitectura general sea mejor que la zona tratada con vehículo. Las muestras epidérmicas tratadas con TC muestran diferenciación ordenada con un marcado acento en el número de estratos granulares, y gránulos queratohialinos más grandes, lo que implica mayor producción de filagrina. Esto último aumenta el factor hidratante natural.



- En la Figura 7, es evidente que el tratamiento con vehículo no tiene efecto en el grosor epidérmico. El tratamiento con fluocinolona ha reducido el grosor de la epidermis (Figura 8). La densidad de la dermis papilar ha aumentado, reflejando el mayor grado de compresión de la red de fibras secundaria a la pérdida de matriz extracelular.
- El tratamiento con crema TC resultó en la restauración del grosor epidérmico hasta la normal (Figura 9).

CONCLUSIÓN

En este pequeño estudio, el tratamiento tópico con el corticosteroide fluocinolona acetónido 0.01% resultó en atrofia de la epidermis, depósitos anormales de gránulos de melanina en los queratinocitos basales y pérdida de matriz extracelular reflejado en la compresión de las fibras elásticas y su reorientación paralela con la superficie.

El tratamiento con crema TC revirtió la atrofia causada por la aplicación de fluocinolona, e incluso en algunos casos mostró mejoría con respecto al estado original de la piel tratado sólo con vehículo. El resultado fue una diferenciación más ordenada de la epidermis con acentuación tanto en el número de estratos granulares como en el tamaño de gránulos queratohialinos. Revirtió la hiperpigmentación inducida por la aplicación de los corticosteroides. Por último, la TC restauró la cantidad de matriz extracelular a niveles normales.

La crema TC mostró todos los beneficios de los retinoides tópicos en la piel dañada por el sol.