

Retinoides y perfil lipídico. Descripción de un caso extremo

Walter Masson

Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 36 años de edad, sin antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia o tabaquismo. Tampoco relata antecedentes familiares de dislipidemia o de enfermedad cardiovascular prematura. Practica ejercicio regularmente. Adjunta un análisis de laboratorio reciente que informa los siguientes valores: glucemia: 87 mg/dl, colesterol total (CT): 190 mg/dl, triglicéridos (TG): 62 mg/dl, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDLc): 40 mg/dl y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDLc): 138 mg/dl. La función renal y el nivel de hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) son normales. Su presión arterial es 110/70 mmHg y su índice de masa corporal de 21,3 k/m².

Si bien ha presentado episodios de acné en reiteradas ocasiones (fundamentalmente en la adolescencia), consulta ahora al dermatólogo por presentar acné inflamatorio severo en cara, cuello y tronco superior. Luego de probar con tratamientos tópicos y antibióticos sistémicos, y, ante el fracaso terapéutico, comienza a recibir isotretinoína (1 mg/kg/día).

En los análisis de control, el nivel de CT a los 30 días aumenta a 256 mg/dl y a los 60 días, a 340 mg/dl (no

adjunta otro marcador lipídico). No se observa otro efecto colateral (ni clínico ni de laboratorio). El peso corporal, su alimentación y el nivel de actividad física no se modificaron sustancialmente durante ese período de tiempo. Como consecuencia, se refuerzan las medidas higiénico-dietéticas y se medica con rosuvastatina (20 mg/día), descendiendo el nivel de colesterol 45 días más tarde a 138 mg/dl. Desafortunadamente, la paciente no tolera rosuvastatina por mialgias. Se intenta con otra estatina (atorvastatina [20 mg/día]), obteniendo los mismos resultados. Seis meses después de haber comenzado el tratamiento con isotretinoína (y 2 meses luego de haber suspendido las estatinas) adjunta el siguiente laboratorio: CT: 376 mg/dl, HDLc: 14 mg/dl, TG: 93 mg/dl, LDLc: 343 mg/dl. Sin discontinuar los retinoides, se agrega ezetimiba (10 mg/día). Concorre a la clínica de lípidos un mes después y se solicita un nuevo perfil lipídico, que presenta los siguientes valores: CT: 216 mg/dl, TG: 107 mg/dl, HDLc: 7 mg/dl, LDLc: 186 mg/dl, apolipoproteína B (apoB): 158 mg/dl y apolipoproteína A1 (apoA1): <25 mg/dl (límite que informa el laboratorio ante niveles muy bajos de este marcador).

Dada la gran mejoría del acné inflamatorio y la aparición de dislipidemia severa, se interconsulta con dermatología y se decide reducir la dosis hasta finalizar el tratamiento con isotretinoína y evaluar nuevamente el perfil lipídico. Tres meses luego de la suspensión de isotretinoína, y sin tratamiento hipolipemiente (solo

Recibido en marzo de 2017 - Aceptado en marzo de 2017
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia
Email: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

medidas higiénico-dietéticas), el perfil lipídico muestra los siguientes valores: CT: 178 mg/dl, TG: 75 mg/dl, HDLc: 41 mg/dl y LDLc: 122 mg/dl.

En la siguiente tabla puede observarse la evolución del perfil lipídico de la paciente del presente caso clínico (Ver Tabla 1).

DISCUSIÓN

Isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) es recomendada para el tratamiento del acné inflamatorio severo o en los casos de acné resistente a tratamientos tópicos o antibioticoterapia. La dosis utilizada habitualmente es de 0.5 a 2 mg/kg/día, durante varias semanas (en general, de 16 a 24).

Múltiples investigaciones analizaron la variación del perfil lipídico al administrar isotretinoína. El aumento del CT (>240 mg/dl) se ha reportado entre el 3.2% y el 31.2% de los pacientes^{1,2}. Cifras más elevadas (>300 mg/dl) son mucho más infrecuentes, encontrándose en el 0.1% al 1.4% de los casos. Si bien no sucedió en nuestra paciente, el aumento en el nivel de TG (>200 mg/dl) se ha comunicado en el 5% al 35.9% de los casos. Asimismo, cifras más elevadas (>400 mg/dl) podrían ocurrir en el 1.5% al 10% de los individuos³. Finalmente, algunos informes muestran valores anormales de HDLc (entre el 20% y el 42%) de los pacientes tratados con isotretinoína¹.

Si bien los mecanismos por los cuales la isotretinoína genera dislipidemia no están del todo aclarados, se ha postulado un efecto dual: 1) sobre la síntesis hepática de las lipoproteínas; 2) sobre el catabolismo de las partículas lipídicas circulantes. Al accionar sobre receptores nucleares, modifican la transcripción de genes diana involucrados en el metabolismo lipídico.

Por ejemplo, esto podría aumentar la síntesis de apoB y, como consecuencia, de todas las partículas lipídicas que contienen esta proteína¹. En nuestra paciente, observamos un claro incremento en los niveles de LDLc y apoB.

Algunas evidencias sugieren que, al menos en parte, el aumento de la apolipoproteína C-III (apoC-III) podría influir en el aumento de TG observado en pacientes tratados con isotretinoína⁴. En nuestro caso, pese a observarse una gran alteración en los niveles de LDLc y HDLc, el nivel de TG se mantuvo dentro de parámetros normales.

Con respecto al descenso marcado en los niveles de HDLc y apoA1 observado en nuestra paciente, ciertos reportes iniciales indicarían una modificación en la síntesis de apoA1 a nivel hepático mediado por los retinoides. Sin embargo, estudios clínicos de pequeñas dimensiones no mostraron grandes cambios en dicha apolipoproteína al administrar retinoides. En ese sentido, reportamos un caso atípico en el cual se registra una reducción extraordinaria en los niveles de dicha apolipoproteína. Asimismo, la mayor actividad de la proteína transportadora de esteres de colesterol (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP) con el uso de retinoides podría influir en el nivel bajo de HDLc observado en este grupo de pacientes^{2,5,6}.

Más allá de la fisiopatología, la dislipidemia relacionada con la utilización de isotretinoína es reversible al suspender el fármaco, aproximadamente en 8 semanas. Nuestro caso mostró una respuesta extrema en cuanto al aumento marcado del LDLc y la apoB, con una disminución sustancial en los niveles de apoA1 y HDLc. Los niveles basales bajos de esta última lipoproteína para una mujer delgada probablemente

Tabla. Variación lipídica según el tratamiento.

Marcador, mg/dl	Basal	30 días	60 días	Rosuvastatina (20 mg/día)	6 meses (sin estatinas)	Ezetimiba (10 mg/día)	Final (sin tratamiento)
CT	190	256	340	138	376	216	178
LDLc	138				343	186	122
TG	62				93	107	75
HDLc	40				14	7	41
apoB						158	
apoA1						<25	

Zona sombreada: Bajo tratamiento con isotretinoína.

Referencias: apoA,1 apolipoproteína A1; apoB, apolipoproteína B; CT, colesterol total; HDLc, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*); LDLc, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*); TG, triglicéridos.

hayan magnificado este último punto. Los valores lipídicos retornaron a sus valores basales 3 meses luego de la suspensión del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016 Jan;152 (1): 35-44.
2. Florentin E, Athias A, Lagrost L. Modulation of the activity of the human cholesteryl ester transfer protein by carboxylated derivatives. Evidence for 13-cis-retinoic acid as a potent activator of the protein's activity in plasma. *Eur J Biochem.* 1996 Sep 15; 240 (3): 699-706.
3. Vieira AS, Bejamini V, Melchioris AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol.* 2012 May-Jun; 87 (3): 382-7.
4. Vu-Dac N, Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Kosykh V, Kooistra T, et al. Retinoids increase human apo C-III expression at the transcriptional level via the retinoid X receptor. Contribution to the hypertriglyceridemic action of retinoids. *J Clin Invest.* 1998 Aug 1; 102 (3): 625-32.
5. Bershada S, Rubinstein A, Paterniti JR, Le NA, Poliak SC, Heller B, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med.* 1985 Oct 17; 313 (16): 981-5.
6. Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadari IH. Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol. *Int J Dermatol.* 1997 Nov; 36 (11): 859-62.