

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA ISOTRETINOÍNA ORAL EN PACIENTES CON
ACNÉ VULGAR. SEPTIEMBRE, 2019- ENERO, 2021



Trabajo de grado presentado por Hellen E. Hernández y Yipssy N. de Jesús
para optar por el título de:
DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional: 2021

CONTENIDO

Agradecimiento	
Dedicatoria	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
I.1 Antecedentes	2
I.2 Justificación	4
II. Planteamiento del problema	5
III. Objetivos	7
III.1 General	7
III.2 Específico	7
IV. Marco teórico	8
V.1. Acné	8
IV.1.1. Definición	8
IV.1.2. Historia	8
IV.1.3. Epidemiología	9
IV.1.4. Patogénesis	10
IV.1.4.1. Alteración de la secreción sebácea	10
IV.1.4.2. Queratinización folicular	12
IV.1.4.3. Colonización bacteriana	13
IV.1.4.4. Mecanismo de acción de los andrógenos en el acné	13
IV.1.4.5. Genética y acné	15
IV.1.4.6. Respuesta inmune	15
IV.1.5. Clasificación	16
IV.1.6. Manifestaciones clínicas	17
IV.1.7. Diagnóstico	21
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	22
IV.1.9. Tratamiento	22
IV.1.10. Pronóstico	26

IV.2. Isotretinoína	
IV.2.1. Definición	26
IV.2.2. Mecanismo de acción	27
IV.2.3. Farmacocinética	28
IV.2.4. Indicaciones y Dosis.	29
IV.2.5. Contraindicaciones	30
IV.2.6. Interacciones	30
IV.2.7. Uso en poblaciones especiales	31
IV.2.7.1. Embarazo	31
IV.2.7.2. Lactancia	32
IV.2.7.3. Alcohol e Isotretinoína	32
IV.2.8. Efectos secundarios	33
IV.2.9. Seguimiento del paciente	37
V. Conclusiones	40
VI. Recomendaciones	43
VII. Referencias	44
VIII. Anexos	49
VIII.1. Cronograma	49
VIII.2. Costos y recursos	50
VIII.3. Evaluación	51

AGRADECIMIENTO

En primer lugar agradecemos a Dios. Su gran bondad y amor no tienen fin.

A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, quien nos abrió sus puertas, brindándonos un mundo de conocimientos.

A nuestros asesores, Dra. Milagro Moreno y Rubén Darío Pimentel, por su gran entrega y dedicación.

A nuestras autoridades académicas; Dra. Jeannette Báez, Dra. Claudia Scharf y nuestro decano el Dr. William Duke, por su disposición y colaboración.

A cada uno de nuestros maestros, por sembrar esos conocimientos.

A cada uno de nuestros compañeros, porque con su compañía nuestro camino se hizo más llevadero.

Yipssy N. de Jesús y Hellen E. Hernández

DEDICATORIA

Dedicado a mis padres; las personas que me convirtieron en la mujer que soy el día de hoy, y a mi amado esposo, mi más grande admirador. Las personas que siempre apoyaron mi sueño, quienes creyeron en mí y me dieron las palabras de aliento que necesité en los momentos en que fue difícil para mí misma confiar en mi capacidad de llegar a la meta. Por esto y mucho más les agradezco y les dedico el último escalón para llegar a la cima.

Yipssy Nataly de Jesús Altagracia

A Dios, creador, dador de la vida. Por tanto que me ha concedido. Por sostener mis manos en todo momento y demostrarme que con fe todo lo puedo.

A mi madre, Luz María Zorrilla, por ser una mujer fuerte, luchadora, que con su ejemplo ha sabido guiarme. Gracias Mami.

A mi abuela, Dominga Peguero, quien ha sido mi apoyo incondicional, mi sostén, quien siempre ha tenido una sonrisa y nunca un no como respuesta.

A mi padre, Josué Hernández, por el padre excelente que fuiste. Hoy soy lo que tanto anhelaste.

A mi tío Cristian Brito y hermano Francis Castillo, figuras paternas que siempre he tenido y agradezco.

A mis hijos Dyland y Steven, mis motores de arranque. Con ustedes aprendí a ver lo hermosa que es la vida.

A mi compañero de vida Hugo Méndez, por decir presente en los momentos buenos y malos.

A mis demás familiares y amigos, por contribuir en formar la persona que hoy soy. Por aquellos que hoy no están físicamente, pero que siempre estarán en mi corazón.

A mis compañeros, mis amigasos, el bello regalo que la UNPHU me dio.

A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, por mi formación como profesional.

Y a todo aquel que de una u otra forma ha contribuido a mi formación.

Hellen Elisbel Hernández Zorrilla

RESUMEN

El acné es una enfermedad multifactorial que afecta la unidad pilosebácea. La estructura y la función de esta última se altera, lo que clínicamente se caracteriza por el desarrollo de comedones, pápulas, pústulas, nódulos, quistes, abscesos y flemones, lesiones que a veces pueden tener secuelas cicatrízales.¹⁵

La Isotretinoína oral (ácido 13-cis-retinoico) es un metabolito de la vitamina A capaz de disminuir la producción sebácea de tal manera que, incluso en formas severas de acné de adolescentes, consigue alcanzar remisiones que pueden alcanzar los 2 o 3 años.⁹

El objetivo de esta revisión es describir los efectos secundarios de la isotretinoína. Establecer cuales son manejables y cuáles pudieran llevar a la interrupción del tratamiento.

En los efectos secundarios, aunque relacionada la dosis, intervienen otros componentes que varían de un paciente a otro. La queilitis es inminente, con una incidencia del 96-100 por ciento, es un efecto secundario que nos sirve de parámetro al momento de dosificar, de no estar presente es indicativo de subdosificación. Los otros efectos secundarios no se ven necesariamente en todos los pacientes y algunos con dosis no tan elevadas los presentan.

Palabras clave: acné, isotretinoína, efectos secundarios, teratogenicidad, queilitis.

ABSTRACT

Acne is a multifactorial disease that affects the pilosebaceous unit. The structure and function of this unit is altered, which is clinically characterized by the development of comedones, papules, pustules, nodules, cysts, abscesses and phlegmons, lesions that can sometimes have scarring sequelae.¹⁵

Oral Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) is a metabolite of vitamin A capable of reducing sebaceous production in such a way that, even in severe forms of adolescent acne, it manages to achieve remissions that can reach 2 or 3 years.⁹

The objective of this study is to determine and describe the side effects of isotretinoin. Establish which are manageable and which could lead to treatment interruption.

In the side effects, although related to the dose, other components intervene that vary from one patient to another. Cheilitis is imminent, with an incidence of 96-100 percent, it is a side effect that serves as a parameter for dosing, if it is not present it is indicative of underdosing. The other side effects are not necessarily seen in all patients and some with not so high doses may present them.

Key words: Acne, isotretinoin, side effects, teratogenicity, cheilitis.

I. INTRODUCCIÓN

El acné vulgar es una enfermedad inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea asociada con problemas de socialización y salud mental que puede afectar a más del 85 por ciento de los adolescentes, y, a menudo, se extiende a la edad adulta.¹

Existen diversos tipos de tratamientos para el acné vulgar según la gravedad de las lesiones. En acné leve a moderado se utilizan retinoides tópicos, agentes antimicrobianos tópicos y sistémicos, terapias hormonales, pero la isotretinoína oral es el tratamiento más eficaz para el acné severo, al igual que muchos casos moderados que son refractarios a otras modalidades terapéuticas.²

La isotretinoína es un medicamento muy efectivo para el tratamiento del acné recalcitrante severo; sin embargo, su uso está asociado con muchos efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser muy graves. El problema más importante es su teratogenicidad, que ha resultado en nuevas políticas y programas de prevención del embarazo implementados por el fabricante.²

Existen también efectos secundarios cutáneos, que incluyen sequedad de la piel y la mucosa. Pueden ocurrir elevaciones en los niveles de triglicéridos séricos, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y aminotransferasa, aunque generalmente son leves.²

La teratogenicidad es bien reconocida y considerada como uno de los posibles efectos adversos más graves. El cincuenta por ciento de los embarazos abortan espontáneamente, y del resto, aproximadamente la mitad de los bebés nacen con deformidades cardiovasculares o esqueléticas.³

Algunos autores reportan que los efectos secundarios pueden incluir cambios de humor, en este caso, la depresión, que son comunes entre los adolescentes y se han informado en pacientes con acné tratados con isotretinoína. Dos estudios que analizaron informes espontáneos de efectos secundarios para la FDA en los EE . UU. encontraron poco o ningún aumento en la enfermedad psiquiátrica, incluida la depresión y el suicidio sobre la prevalencia de fondo en la población adolescente.³

De este modo, sigue siendo controversial la posible asociación de la isotretinoína y la depresión.

I.1. Antecedentes

Gómez-Flores M, Poletti-Vázquez DE, García-Hidalgo L, Fierro-Arias L, Herz-Ruelas M, Garza-Gómez J, Rosas-Ortiz JF, México, Hospital Universitario José Eleuterio, realizaron un estudio con la finalidad de dar a conocer usos, indicaciones, dosificación, seguridad y efectos secundarios de la isotretinoína en pacientes con acné. Conformaron un grupo de consenso con la participación de 15 dermatólogos expertos en el uso de isotretinoína. El periodo de búsqueda se estableció de enero de 2009 a febrero de 2015. Se utilizó el método Delphi modificado para evaluar el consenso, ya fuera por el acuerdo o por el desacuerdo. Se analizaron las respuestas y se expusieron los resultados del acuerdo y el desacuerdo. Llegaron a la siguiente conclusión; Con respecto a la dosificación, persiste el acuerdo: el tratamiento estandarizado para acné es de 0.5 a 1.0 mg/kg de peso/día, hasta alcanzar una dosis total acumulada de 120-150 mg/kg de peso, como lo indica la literatura. En cuanto a las reacciones adversas según la experiencia de los dermatólogos participantes y las evidencias de la literatura, hubo mayor discrepancia en la exacerbación del cuadro al inicio, dermatosis facial por retinoides e ideas suicidas, sobre todo en las ideas suicidas.⁴

Gnanaraj P , Karthikeyan S , Narasimhan M , Rajagopalan V , India, SRM Medical College Hospital y Centro de Investigación, realizaron un estudio prospectivo abierto con el fin de determinar si la isotretinoína oral aumenta el riesgo de depresión en pacientes con acné moderado a severo. Seleccionaron ciento cincuenta pacientes con acné moderado a severo que fueron tratados con isotretinoína oral 0.5 mg / kg / día por un período de 3 meses. Su puntuación de acné y depresión se realizó al inicio del estudio y luego cada mes durante los primeros 3 meses y luego a los 6 meses. El estudio demostró que la isotretinoína oral causa un aclaramiento significativo de las lesiones de acné, causa una reducción significativa en los puntajes de depresión y no se asocia con una mayor incidencia de depresión o tendencias suicidas.⁵

L Cunningham, S Menzies, E Moore, E Shudell, FJ Moloney, N Ralph, publicaron un estudio con el propósito de comprobar los efectos adversos mucocutáneos de la piel genital y perianal de los pacientes que han sido tratados con isotretinoína. Se realizó una encuesta entre 80 pacientes (edad promedio, 24 años) que recibieron tratamiento con isotretinoína durante ≥ 3 meses (dosis promedio de 0.7 mg / kg con una dosis acumulativa promedio de 6 g). De las 50 mujeres encuestadas, 16 (32%) informaron sequedad vulvar, 11 (22%) informaron molestias vulvares, 10 (informaron dispareunia, 5 (10%) pacientes informaron fisuras vulvares y 12 (24%) informaron nuevas o mayor necesidad de agentes lubricantes. De los 80 pacientes, 16 pacientes (20%) informaron dermatitis perianal, 21 (26%) informaron fisuras perianales y 16 (20%) informaron sangrado perianal. Los efectos adversos se asociaron con dosis diarias más altas (> 50 mg) y dosis acumulativas (> 6000 mg).⁶

Miguel Ángel Villanueva-Nájera, María Dolores Cortés-Rodrigo, María Estela Arroyo-Yllanes, Anselmo Fonte-Vázquez, México, Servicio de Oftalmología, Hospital General de México, realizaron un estudio con el propósito de evaluar las alteraciones de la película lagrimal en pacientes con uso de isotretinoína vía oral para el tratamiento de acné. Se estudió un total de 25 pacientes referidos del Servicio de Dermatología del Hospital General de México. Todos los pacientes se evaluaron en forma mensual durante un periodo de seis meses, entre agosto de 2009 y junio de 2010. El grupo de estudio se integró por 19 pacientes del sexo femenino (76%), y seis pacientes del sexo masculino (24%). En cuanto a la edad de los 25 pacientes, se encontraron entre los 16 y 25 años, con una media aritmética de 20.64 y una DE 3.63. De acuerdo a la valoración de Schirmer en los 25 pacientes con acné tratados con isotretinoína, se pudo observar que en los dos primeros meses de tratamiento, 24 de ellos estaban normales y sólo un paciente anormal. Esta situación se revertió a partir del quinto mes, en donde 23 ya presentaban una valoración anormal; y en el sexto mes de tratamiento, la totalidad de pacientes eran anormales según la valoración de Schirmer, esta distribución de normales y anormales en los seis meses, si presenta una diferencia estadísticamente significativa.⁷

Laura Amarilis González, República Dominicana, realizó un estudio en el Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel Dr. Huberto Bogaert Díaz comparando

los niveles de depresión y ansiedad en pacientes en tratamiento oral con isotretinoína y pacientes en tratamiento tópico, donde concluyó que la isotretinoína no presentó un factor para los niveles de ansiedad o depresión en los pacientes. Por otro lado, los pacientes con tratamientos tópicos presentaron un ligero aumento en la gravedad de los síntomas de depresión, estos resultados deben estar relacionados a la mayor severidad del tipo de acné que presenta los pacientes.⁸

1.2. Justificación

El acné es una de las patologías dermatológicas más frecuentes, ya que afecta casi el 80 por ciento de los adolescentes entre los 13 y los 18 años. A pesar de que existen diversos abordajes terapéuticos para esta patología, es bien sabido que la isotretinoína es el tratamiento más eficaz para el acné severo, pero se debe tomar en cuenta y conocer sus efectos secundarios.

La razón de realizar este estudio, es de analizar los efectos secundarios que son inminentes y más severos relacionados con el uso de la Isotretinoína oral como tratamiento para pacientes con acné vulgar.

En República Dominicana existen pocas investigaciones relacionadas con este fármaco a pesar de ser ampliamente aceptado y utilizado por dermatólogos a nivel nacional. Esto incentivó la realización de esta revisión.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El acné vulgar es un trastorno común de la unidad pilosebácea, que afecta aproximadamente al 85 por ciento de las personas de 12 a 25 años en los Estados Unidos. El acné a menudo persiste hasta la edad adulta, con el 26 por ciento de las mujeres y el 12 por ciento de los hombres que informan acné en sus 40 años. A nivel mundial, el acné ocupa el octavo lugar en la prevalencia general de la enfermedad, con las tasas más altas reportadas en Europa occidental, América del Norte de «altos ingresos» y el sur de América Latina. ¹¹

La isotretinoína es probablemente el único fármaco curativo del acné. Es eficaz en prácticamente un 80-90 por ciento de los casos (resolución completa) y posee un efecto más duradero que los tratamientos antibacterianos. Requiere supervisión médica por parte de un dermatólogo, ya que este medicamento puede dar lugar a efectos secundarios. Alrededor de un 10-20 por ciento de pacientes pueden presentar recaídas tras un ciclo de tratamiento.

Sin embargo, sus efectos secundarios han sido de gran controversia, ya que se describen en la literatura desde cefaleas hasta efectos teratogénicos, incluyendo también trastornos del sueño, depresión y disfunción eréctil. ^{13,14}

Una revisión realizada por Cochrane en la bibliografía médica hasta julio 2017, donde se incluyeron 31 estudios, con 3836 pacientes ambulatorios de dermatología de todo el mundo, llegó a la conclusión de que no se encontró evidencia clara, en los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), de que la isotretinoína mejore la gravedad del acné en comparación con el antibiótico oral estándar y el tratamiento tópico cuando se evalúa mediante una disminución del recuento total de lesiones inflamatoria, pero puede mejorar ligeramente la gravedad del acné evaluada por el médico. En relación a los efectos adversos no hay seguridad acerca de si hay una diferencia en el número de efectos adversos menores como sequedad de piel entre dosis/ regímenes. ¹²

Otras publicaciones recientes, evaluando los efectos mucocutáneos de la piel genital y perianal tratados con esta, reportan que más del 66 por ciento presentó alguna manifestación genital. ⁶

Estos efectos han sido, por mucho, la causa de la mayoría de los abandonos de tratamiento o su discontinuidad, por su alto porcentaje de presentación, por lo que nos preguntamos:

¿Cuáles son los efectos secundarios de la isotretinoína oral en pacientes con acné vulgar?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Describir los efectos secundarios de la isotretinoína oral en los pacientes con acné vulgar. Septiembre, 2019- Enero, 2021.

III.2. Específicos

1. Exponer la incidencia de cada efecto secundario.
2. Identificar cuáles efectos son manejables.
3. Identificar cuáles efectos conllevan a la suspensión del tratamiento.
4. Exponer las contraindicaciones absolutas de la isotretinoína oral.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Acné

IV.1.1. Definición

El acné es una enfermedad multifactorial que afecta la unidad pilosebácea. La estructura y la función de esta última se altera, lo que clínicamente se caracteriza por el desarrollo de comedones, pápulas, pústulas, nódulos, quistes, abscesos y flemones, lesiones que a veces pueden tener secuelas cicatrízales.

Se localiza en áreas de la piel en las que abundan los folículos pilosebáceos y con sensibilidad particular a los andrógenos, como la cara, y en algunas oportunidades el tronco, el área central del tórax anterior y la parte superior de la espalda. En casos más severos se extiende a la mitad inferior del dorso y al tercio superior de los brazos. Su espectro clínico varía desde formas no inflamatorias hasta inflamatorias muy severas, que pueden comprometer el estado general, como el acné fulminans.¹⁵

IV.1.2. Historia

Las primeras referencias de acné se encuentran en el «Papiro de Ebers», uno de los tratados más antiguos de la medicina, redactado en el antiguo Egipto 1500 años antes de nuestra era. Aristóteles e Hipócrates, también reconocieron la existencia del mismo hace 2500 años, estos antiguos médicos griegos asociaron el acné con la aparición de la pubertad.¹⁵

Si bien el origen de la palabra acné es dudoso, es Aetius Amidenus, médico del emperador Justiniano el Grande de “Constantinopla, quien en 542 d.C. lo utiliza por primera vez. Desde entonces pasó por una serie de variaciones por influencia grecolatina, como “acnas”, “acnæ”, “acmas” y “acme”.

El nombre sebo se deriva del latín *sevum*, y el adjetivo sebáceo proviene de *sevous*, que significa grasoso o lleno de sebo. En 1846 Hoeffle observó que los legos consideraban que los comedones abiertos eran como gusanos que se alimentaban de los nutrientes del huésped. Así, el término comedo o comedón deriva del latín *comedere*, que significa comer, consumir, devorar. Sin embargo, la palabra original se incorporó a la bibliografía médica en el siglo XIX.¹⁵

Willan (1808) y su sucesor, Bateman (1813, 1817), identificaron cuatro formas a las que denominaron acne simplex, acne punctata, acneindurata y acnerosacea.

En 1842 Erasmus Wilson limitó esta clasificación a acne simplex (en el presente, acne vulgaris) y acne rosacea. Marcó así la división entre estas dos enfermedades tal como se entiende hasta el presente.¹⁵

IV.1.3. Epidemiología.

El acné vulgar es una afección crónica que se presenta en la gran mayoría de los adolescentes y jóvenes adultos en el mundo; probablemente sea la mayor causa de consulta médica, ya que genera un gran impacto social y en la calidad de vida. Además, suele involucrar al grupo familiar tanto en su esfera afectiva como en la económica.

El pico de prevalencia se registra entre los 12 y los 24 años. La incidencia es igual en todas las etnias; en blancos se observó que el acné noduloquístico del dorso es más severo que en los negros.

La edad de comienzo varía de 12 a 13 años en las niñas a 13 a 14 años en los varones, lo que es factible que se explique por un inicio de la pubertad más temprano en las mujeres. La edad de inicio del acné ha ido disminuyendo en las últimas décadas a una media de 11,6 años, al parecer por un descenso en la edad puberal por la mejoría en la nutrición y por la presencia de obesidad en etapas más tempranas de la vida. Esta situación se observa en especial en países desarrollados o en vías de desarrollo. El pico de severidad se registra a los 17 a 18 años en mujeres y a los 19 a 21 años en varones. A veces en algunos niños se observan lesiones tempranas, del tipo de los comedones cerrados o abiertos, entre los 8 y los 9 años.

En la mayoría de los afectados el proceso se resuelve durante la adolescencia y hasta la tercera década; sin embargo, en el 20 por ciento de los adolescentes persiste a la edad adulta, con predominio en las mujeres. Un estudio muestra que en el 12 por ciento de las mujeres y en el 3 por ciento de los hombres puede persistir hasta después de los 44 años.¹⁵

IV.1.4. Patogénesis

El acné tiene una etiología compleja que involucra una hiperplasia sebácea con seborrea, alteración en crecimiento y diferenciación folicular, colonización secundaria con *Cutibacterium acnes* (antes llamado *Propionibacterium Acne*) y una respuesta de hipersensibilidad inmunitaria. La unidad pilosebácea es el órgano blanco, por tanto, las lesiones ocurren en zonas de mayor concentración como cara, pecho y espalda donde las glándulas sebáceas son particularmente activas.¹⁷

Se considera que existen cuatro factores etiopatogénicos indispensables para el desarrollo de la enfermedad:

1. Alteración de la secreción sebácea.
2. Queratinización Folicular.
3. Colonización bacteriana.
4. Respuesta Inmune.¹⁶

IV.1.4.1. Alteración de la secreción sebácea

Glándula sebácea

Son glándulas específicas de los mamíferos que se encuentran en toda la superficie cutánea con excepción de las palmas, plantas, y dorso de los pies. Se desarrollan en asociación con los folículos pilosos, a los cuales desembocan, y se encuentran en la dermis media. Poseen lóbulos formados a su vez por acinos celulares, que convergen mediante ductos independientes hacia un ducto excretor común, que se une al folículo piloso en la unión entre el istmo y el infundíbulo folicular. Cada acino contiene células que se diferencian progresivamente desde la periferia hacia el centro: células indiferenciadas, diferenciadas y maduras; que componen una secreción holócrina, y su tiempo medio de tránsito es de 21-24 días. En su maduración las células acumulan lípidos en vacuolas dentro de su citoplasma, hasta que la misma se rompe y vierte todo su contenido en la luz de la glándula.¹⁵

Sebo

El sebo está constituido por lípidos sebáceos y células sebáceas maduras. La estructura lipídica de superficie es el resultado de dos fuentes de producción,

epidérmico y glandular que varían dependiendo de la edad del individuo y de la localización del cuerpo.

En zonas como tronco o extremidades se produce 5-10µg/cm² de lípidos en tres horas, y en lugares como la frente se produce 150-300µg/cm² en el mismo periodo de tiempo.

En cuanto a la composición lipídica, el producido por la epidermis consta de ceramidas, colesterol, sus ésteres, y ácidos grasos libres; el sebo humano, se constituye de triglicéridos, ésteres de cera y escualeno, el cual es único para los seres humanos.

Durante la salida del sebo por el canal folicular, el Cutibacterium Acnes y Staphylococcus epidermidis por medio de enzimas lipolíticas convierte los triglicéridos en ácidos grasos libres y oxidan el escualeno.¹⁵

Tabla 1. Composición de los lípidos de la epidermis y de la glándula sebácea

	Composición de lípidos epidermis. (%)	Composición de lípidos de glándula sebácea. (%)
Ceramidas	45	-
Colesterol	25	1.5
Ácidos grasos	10	-
Ésteres de colesterol	12	3
Triglicéridos	3	57.5
Ésteres de la cera	-	26
Escualeno	-	12

Fuente: Coral Pinto Marco Antonio. Vinuesa Boitron Paúl Ricardo. Estudio prospectivo de la adherencia al tratamiento con Isotretinoína en pacientes con acné severo y su correlación a efectos adversos, en el centro de la piel CEPI, en el periodo Mayo 2010-Mayo 2011.¹⁵

Existen varios hechos que determinan que la secreción sebácea sea uno de los elementos importantes en la producción de acné:

- Los pacientes con acné presentan glándulas sebáceas de mayor tamaño, lo que determina una mayor producción de sebo.
- El sebo es comedogénico y capaz de provocar una respuesta inflamatoria.
- La asociación entre los momentos de la vida en que la producción de sebo es mayor (neonatal y pubertad) y la aparición de acné.¹⁶

La evidencia clínica y experimental confirma la importancia de los andrógenos en la función de las glándulas sebáceas. En la mujer, se conoce que un estado de hiperandrogenismo, como es el síndrome de ovario poliquístico (SOP), se puede asociar con el acné, hirsutismo y la pérdida de pelo de patrón femenino.

Se demostró que el 63 por ciento de las mujeres tiene un aumento en un 25 por ciento en el número de lesiones inflamatorias en el período premenstrual. Aunque muchas mujeres con acné tienen niveles plasmáticos de andrógenos en el rango normal, estos son significativamente mayores, en comparación con las que no presentan acné. También se comprobó que la aparición de acné en el período prepuberal se asocia con niveles de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) elevados.¹⁵

IV.1.4.2. Queratinización folicular

La hiperqueratinización del infundíbulo folicular y el ducto sebáceo, que produce los microcomedones, es uno de los eventos más cruciales en el desarrollo de las lesiones de acné. A nivel microscópico, el patrón de hiperqueratinización muestra hiperqueratosis por retención con aumento del número y el tamaño de gránulos de queratohialina, acumulación de gotitas de lípidos y repliegue de escamas retenidas en sí mismas como resultado de los efectos de la presión. La patogenia de la hiperqueratinización todavía es confusa.

Existen evidencias que sugieren que los andrógenos pueden cumplir un papel importante en la comedogénesis.³⁹ Hay una correlación entre el número de comedones en el acné temprano y los niveles de la DHEAS en los individuos pre-púberes.⁵¹ Los comedones suelen observarse antes de la pubertad y a menudo preceden el desarrollo de la inflamación por varios meses o aun 1-2 años. Las células del conducto pilosebáceo tienen receptores para andrógenos y presencia de la 5 α -

reductasa tipo I que está tanto en individuos saludables como en los enfermos. Las evidencias indirectas del uso de antiandrógenos también avalan la existencia de un papel para el control androgénico del conducto.⁴² Los antiandrógenos que contienen fármacos, como el acetato de ciproterona en la combinación cociprindiol (acetato de ciproterona más etinilestradiol –Dianette®–) reducen los comedones e incrementan las concentraciones de linoleatos sebáceos. Así, el efecto antiandrogénico podría ser directo en los queratinocitos ductales o indirecto debido a cambios inducidos por hormonas en la composición de los lípidos sebáceos.¹⁵

IV.1.4.3. Colonización bacteriana

La flora cutánea está compuesta por las floras residente y transitoria. La flora residente comprende microorganismos que viven y se multiplican en la piel, y estaría constituida por bacterias, como *Cutibacterium*, *Staphylococcus* y bacterias aerobias corineformes, y hongos, como *Malassezia furfur*. La flora transitoria –compuesta por microorganismos que se adquieren del medio externo como contaminantes, y que son incapaces de multiplicarse o sobrevivir por más de algunas horas sobre la superficie está constituida por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus*, *Neisseria*, *Clostridium*, *Streptococcus viridans* y bacilos gramnegativos.

Las especies de Cutibacterias son predominantes en los sitios sebáceos y representan el 20-70 por ciento del grupo de flora permanente. *C. Acnés* tiene una participación activa en la patogenia del acné.¹⁵

El sebo también ofrece una fuente de nutrientes para *C. acnes*. En el acné, la población de *C. acnes* parece experimentar un cambio. Hay 6 filotipos de *C. acnes*, y algunos de éstos inducen citoquinas inflamatorias más que otros y se han relacionado con el acné. Algunos filotipos de *C. acnes* también forman biopelículas, que los hacen menos sensibles a la vigilancia inmune y menos susceptible a algunos de nuestros antibióticos. *C. acnés* no solo activa la inmunidad innata de la piel, sino que también afecta directamente la diferenciación de queratinocitos y estimula las glándulas sebáceas. Y por supuesto, el *C. acnés* no existe en la piel solo. Todo el microbioma de la piel y de la unidad pilosebácea es importante en el acné y en su tratamiento. Puede ser nuestro objetivo no matar *C. acnes* sino normalizar la relación

de las filotipos y para mantener una sana diversidad de la microbiota de la piel y la unidad pilosebácea.²⁰

IV.1.4.4. Mecanismo de acción de los andrógenos en el acné.

Los andrógenos, estimulan el crecimiento y la diferenciación de la glándula sebácea.

Los andrógenos como T y, sobre todo, DHT forman complejos con los receptores de andrógenos nucleares. El complejo andrógeno-receptor, entonces interactúa con el ADN en el núcleo de las células sebáceas para regular los genes involucrados en el crecimiento celular y la producción de los lípidos.

Además de los receptores de andrógenos, los sebocitos también poseen receptores para factores de crecimiento: factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento insulinosímil tipo 1 (IGF-1).

Hay evidencias del papel de estos factores (EGF, IGF-1), así como del factor de crecimiento de los queratinocitos, en el desarrollo de la glándula sebácea. La acción de los andrógenos en la glándula sebácea podría estar mediada por estos factores de crecimiento.¹⁴

IV.1.4.5. Genética y acné.

La historia de acné en padre y madre incrementa el riesgo de padecerlo en los niños. En un 80 por ciento de los casos se pueden encontrar antecedentes de por lo menos un pariente de primer grado.

Los factores hereditarios son de mucha importancia en la evaluación del acné, las formas neonatal, noduloquística y congloba tienen influencias genéticas probadas. En la patología del acné están involucradas ciertas anomalías cromosómicas y de los fenotipos HLA, así como el polimorfismo de genes y cromosomas.

Dentro de las anomalías cromosómicas se pueden enunciar al genotipo XYY, la trisomía parcial del cromosoma 13 y el mosaicismo para trisomía 8 que están relacionados con el acné severo inflamatorio. Un polimorfismo en el citocromo P-450 1A 1 (CYP1A1) parece estar asociado con acné, estableciéndose a este como el polimorfismo más importante asociado a esta patología.

La mucina epitelial polimorfa MUC1 es una glicoproteína secretada por varios tejidos epiteliales; en la piel se la encuentra en glándulas sudoríparas y sebáceas. Estudios sugieren que la MUC1 está involucrada en el mecanismo de defensa contra bacterias, mediante una inhibición a su adherencia a epitelios. En acné severo el gen de esta glicoproteína y la molécula codificada por él muestran gran polimorfismo y alelos repetidos de mayor tamaño, de esta manera se sugiere que la MUC1 de mayor tamaño facilita la colonización microbiana en el conducto pilosebáceo resultando una mayor severidad del proceso inflamatorio.¹⁵

IV.1.4.6. Respuesta inmune

Un factor fundamental en la etiopatogenia del acné es la inflamación. Esta representa la respuesta inmune y los mecanismos involucrados en ese proceso que caracterizan los diferentes tipos clínicos. Las lesiones inflamatorias en el acné se asocian con la presencia de *C. acnes*, aunque las vías y las señales por las que este microorganismo desencadena la reacción inflamatoria aún no se esclarecieron por completo.

La glándula sebácea también interviene en la inflamación, además de actuar como un órgano endocrino, ya que responde a los andrógenos y otras hormonas. Además, produce lípidos que tienen un importante protagonismo en la patogénesis del acné. Es así como al oxidarse el escualeno se estimula la hiperproliferación de los queratinocitos y estos lipoperóxidos producen leucotrieno B₄, un quimioatrayente potente. Los lípidos sebáceos son regulados por los receptores de proliferadores de peroxisomas activados que actúan junto con los receptores retinoides X, regulando el crecimiento y la diferenciación epidérmica, así como el metabolismo lipídico. Receptores de la sustancia P, las neuropeptidasas, la hormona estimulante de los melanocitos y el factor de crecimiento también están involucrados en la regulación de la actividad sebocítica, al igual que ectopeptidasas, como la dipeptilpeptidasa IV y la aminopeptidasa N.

Como esbozamos en el párrafo anterior, en el acné están involucrados factores quimotácticos que promueven la síntesis de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral y la interleuquina-b. Esta inducción de citoquinas promovidas por *C. Acnés*

produce, a través del receptor 2-toll-like la activación del factor nuclear- κ B y de la proteína activadora 1 (AP-1) induce a que las metaloproteinasas degraden la matriz dérmica y la alteren.¹⁵

IV.1.5. Clasificación

Existen decenas de clasificaciones del acné, algunas simples, otras muy complejas, difíciles de interpretar y engorrosas para llevar a la práctica, por lo que fueron motivo de grandes controversias.

La clasificación adoptada por el GLEA y publicada en 2007 se realizó siguiendo las características morfológicas: lesiones de retención –comedones abiertos y cerrados– y lesiones inflamatorias –pápulas, pústulas, nódulos–. Además, se consideró el grado de severidad del acné en relación con la cantidad de lesiones inflamatorias en: leve, moderado y severo, sin establecer el número de lesiones.

Debido a que aún existían dificultades para categorizar el acné de acuerdo con la cantidad de lesiones, es decir, su grado de severidad, se decidió revisar la clasificación propuesta en 2007, con el fin de ajustar al máximo los detalles.

En junio de 2011 y abril de 2012 se efectuaron consultas por Internet entre los integrantes del Grupo Ibero Latinoamericano de Estudios del Acné GILEA antes GLEA y se decidió introducir pautas en la cantidad de lesiones en una hemicara, que califican al acné en leve, moderado o severo, así como incluir la categoría de leve en el acné nódulo-quístico para unificar el concepto de severidad a todas las formas clínicas; si bien este último, ya de por sí, es una forma severa de acné.

Otra modificación que hemos acordado para la clasificación es especificar las edades correspondientes a cada grupo etario, para lo cual se adoptó la clasificación de la OMS-UNICEF. Es preciso aclarar que se trata de rangos o franjas; en consecuencia, las edades límites entre uno y otro son superponibles.

Como formas especiales se describe el acné fulminans y el acné conglobata, bien diferentes una de otra y a su vez distintas del acné vulgaris.¹⁵

Tabla I. Acné. Clasificación (GILEA, 2014)

Según la lesión predominante y el grado de severidad.	Según la edad de presentación	Formas especiales
Comedónico	Neonatal (0-30 días)	Fulminans (más común en individuos de 13-16 años)
Pápulo-pustuloso	Del lactante (1-24 meses)	Conglobata (más común en individuos de 18-30 años)
Nódulo-Quístico	Infantil (2-7 años)	
	Preadolescente (8-11 años)	
	Adolescente (Acné vulgaris) (12-24 años)	
	Del adulto (>25 años)	
*Leve: < de 20 elementos; moderado: 20-50 elementos; severo: más de 50 elementos (en una hemicara)		

Fuente: Kaminsky Ana. Acné: un enfoque global. 3ed. Buenos Aires. Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología . 2015.¹⁵

IV.1.6. Manifestaciones clínicas

Para evaluar a un paciente, debe efectuarse un examen minucioso de la piel, con buena iluminación, preferentemente utilizando siempre la misma fuente de luz artificial, para evitar diferencias de tonalidades. También, debe realizarse en distintos ángulos, que permitirán visualizar lesiones mínimas por su relieve. Siempre se debe examinar la cara y el tronco, aunque el paciente niegue tener lesiones en esta última zona. Es conveniente el registro fotográfico estándar de frente y perfil de la cara, así como el anterior y el posterior del tronco.¹⁵

Es frecuente observar la coexistencia de lesiones en diferentes estadios evolutivos. Entre los 13 y 17 años surge la denominada lesión esencial del acné, el

comedón, que es un microquiste amarillento que surge de la hiperplasia glandular sebácea. Existen dos tipos de comedones el comedón abierto, la denominada espinilla o puntos negros, es una lesión negruzca plana o elevada que corresponde a la dilatación del folículo sebáceo de aproximadamente 1 a 2 mm de diámetro, el color característico de la lesión está dada por la oxidación de la melanina y el comedón cerrado, es una elevación de la superficie cutánea de consistencia dura y color blanquecino-amarillento cubierta por epidermis de aproximadamente 1 a 3 mm de diámetro, difícil de localizar por lo que se requiere de la distensión para la misma.

23

Los comedones evolucionan hacia la formación de lesiones inflamatorias bien circunscritas, dolorosas, eritematosas y elevadas de 1 a 5 mm de diámetro que se conocen como pápulas. La regresión de estas lesiones no provoca la formación de cicatriz.²³

Los nódulos son lesiones inflamatorias profundas de más de 5 mm de diámetro, dolorosas, recubiertas de piel normal o eritematosa. Estas lesiones pueden formar cicatriz o lesiones fistulosas¹⁸, presentando un color que va desde rosado a roja y llegando en ocasiones a la hiperpigmentación. Pueden estar acompañadas de lesiones quísticas, sin embargo, estas histológicamente son nodulares. Las zonas más afectadas por estas lesiones son la cara (99%), la espalda (60%) y el centro del tórax (20%). Su resolución deja cicatrices en sacabocados, estas pueden ser atróficas (90%) especialmente en la cara o hipertróficas – queloides en especial en el tronco.²³

Tabla 1. Tipo de lesiones elementales del acné.

<p>1- No inflamatorias:</p> <p>a) Comedones o espinillas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abiertos o puntos negros. • Cerrados o puntos blancos 	<p>3- Cicatrices:</p> <p>a) Por exceso de colágeno.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cicatrices hipertróficas • Queloides <p>b) Por defecto de colágeno</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> • Cicatrices puntiformes en cabeza de alfiler o en pico de hielo. • Cicatrices fibróticas profundas • Cicatrices blandas • Atrofia macular anetodérmica
<p>2- Inflammatorias:</p> <p>a) Superficiales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pápulas eritematosas. • Pústulas. <p>b) Profundas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos • Quistes • Abscesos 	<p>4- Pigmentaciones postinflamatorias.</p>

Fuente: Cristina Ariñ Arias; Lucía Armendáriz Patier; Laura Azparren Gracia D.N.I.: 50904632C; 03147355N; 16625496S. Acné e isotretinoínas. Febrero 2016. ²⁴



Figura 1. Acné comedónico. A. Comedoes abiertos B. Comedones cerrados¹⁵



Figura 2. Acné pápulo-pustuloso leve¹⁵



Figura 3. Acné pápulo-pustuloso moderado¹⁵



Figura 4. Acné nódulo quístico severo¹⁵

Tabla 2: Estadios de las lesiones del acné

Grado 0	Pre-acné
Grado 1	Comedones y pápulas (acné comedogénico)
Grado 2	Pápulas y pústulas superficiales
Grado 3	Pápulas profundas y nódulos
Grado 4	Nódulos y quistes (acné nódulo-quístico)

Fuente: R. Grimalt Santacana. Acné.⁹

IV.1.7. Diagnóstico

Para el diagnóstico del acné se requiere siempre de la presencia de comedones. Es un diagnóstico totalmente clínico. No se requiere de ningún tipo de examen de laboratorio. A menos que sospechemos de alguna patología de tipo endocrino como

desencadenante del acné. Y si se plantea el uso de isotretinoína si es necesario pruebas de transaminasas, triglicéridos y colesterol total. La anamnesis es de vital importancia en la valoración de acné, esta herramienta va a permitir al galeno tener una visión no solo morfológica de la patología, sino también el impacto que ha provocado en el paciente padecerla. De esta manera la relación médico paciente es fundamental en el futuro de la enfermedad. Una anamnesis en acné debe presentar los siguientes parámetros mínimos:²⁴

- La edad y sexo de los pacientes.
- El tipo de piel.
- La duración del acné.
- Tratamientos anteriores y forma de aplicación.
- Antecedentes patológicos personales. Uso de medicamentos.
- En el sexo femenino buscar otros signos de hiperandrogenicidad (descartar un SAHA).
- Aceptación y afectación psicológica.

IV.1.8. Diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial incluye rosácea (en la que no se observan comedones), acné inducido por corticoides (en el que no hay comedones y las pústulas suelen estar en el mismo estadio de evolución), dermatitis peribucal (que suele tener una distribución más peribucal y periorbitaria) y erupciones acneiformes por fármacos.²⁴

IV.1.9. Tratamiento

El tratamiento en acné va enfocado a corregir los factores etiológicos que participan en su desarrollo, es decir, eliminar comedones, disminuir la población de microorganismos, y disminución de la inflamación. Los principales objetivos del tratamiento son prevenir la aparición de cicatrices, disminuir el tiempo de evolución de la enfermedad, y reducir el impacto psicológico en las personas que lo padecen.

La elección de la terapia se basa en una escalera terapéutica según la gravedad de la enfermedad, y consta de tratamientos tópicos o sistémicos, o incluso la combinación de algunos de estos.

El tratamiento va acompañado siempre de medidas generales que pueden evitar empeorar o incluso disminuir la intensidad de la enfermedad, mediante limpieza facial diaria, evitar manipulación de lesiones y evitando usar productos oleosos en la piel.²⁴

Tratamiento tópico

En general podemos decir que los tratamientos tópicos deben ser aplicados en todas las áreas afectadas, requieren un cumplimiento estricto y son de uso prolongado. La elección de la terapia puede estar influenciada por la edad del paciente, extensión y severidad de la enfermedad y la preferencia del paciente. Las terapias tópicas pueden ser usadas como monoterapia, en combinación con otros agentes tópicos o en combinación con agentes orales en el control inicial como en el mantenimiento.²⁵

Retinoides tópicos, derivados de la vitamina A, presenta un efecto antiinflamatorio por medio de la inhibición de los receptores Toll-like que incluso mejora los microcomedones inflamatorios inhibiendo su aparición y disminuyendo los ya existentes. Este tratamiento reduce el número de lesiones entre 40-70 por ciento.

La respuesta clínica se puede observar en 15 días de tratamiento, aunque realmente es evidente hacia el mes.

El efecto secundario más evidente que comparte todo el grupo es una irritación inicial en el lugar de la aplicación.

El peróxido de benzoilo. Representan el tratamiento de elección en acné inflamatorio leve a moderado. Esta sustancia posee propiedades queratolíticas, comedolíticas y seborreguladoras. Es seguro y efectivo y su acción predominantemente bacteriostática y posiblemente bactericida se mantiene a lo largo de años de uso. El mecanismo de este efecto se da por medio de su elevado poder antioxidante. Al disminuir la población de C. acnés disminuye también la presencia de concentración de ácidos grasos libres.¹⁶

Antibióticos tópicos. Dentro de este grupo se puede utilizar clindamicina o eritromicina. Con su uso los pacientes mejoran en un 70 por ciento sus lesiones, sean pústulas o pápulas, incluso disminuyendo el número de comedones. La

respuesta puede observarse a partir de la segunda semana, siendo máxima entre la 6 y 8 semana. Generalmente se usan en combinación de otros agentes como el peróxido de benzoilo o retinoides para evitar resistencias microbianas.¹⁶

Tratamiento sistémico

Los antibióticos orales se indican en pacientes con acné inflamatorio generalmente de tipo moderado y severo, en aquellos pacientes con mala respuesta terapéutica a antibióticos tópicos, en aquellos con tendencia a formar cicatrices e hiperpigmentación post-inflamatoria y en aquellos con compromiso de acné en tronco y espalda con difícil acceso a las aplicaciones de un tratamiento local. Estos agentes mejoran el acné al inhibir el crecimiento de *C. acnes* y algunos como las tetraciclinas y la eritromicina poseen una acción antiinflamatoria adicional.¹⁶

Se considera de primera línea el uso de Lymeciclina; doxiciclina y minociclina deben ser considerados como segunda opción. Deben ser prescritos durante 3 meses, y puede aumentarse un mes más, si el cuadro ha mejorado, pero no ha conseguido una limpieza total de las lesiones.¹⁶

Tratamiento hormonal. La mayoría de los pacientes con acné tienen exámenes hormonales en el rango normal o en el extremo superior de la normalidad. Muchas veces aunque haya irregularidades menstruales o exceso de vello no se encuentran alteraciones. Sin embargo, ameritan estudio hormonal las niñas entre 3 a 7 años con acné, pacientes que responden mal a tratamiento y con signos de androgenización. También en acné que rebrotan con las menstruaciones, en casos de seborrea extrema, y en acné inflamatorio localizado a la «zona de la barba». El chequeo debe enfocarse en causas de sobre producción androgénica de origen ovárico, adrenal o pituitario. Es importante descartar síndrome de ovario poliquístico e hiperplasia adrenal congénita tardía. En pacientes con hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos, sobrepeso u obesidad se debe descartar una resistencia a la insulina.

Los antiandrógenos pueden inhibir la producción de sebo entre un 12.5 a 65 por ciento. Una vez que se decide una terapia hormonal, esta debe prolongarse al menos por un año y no deben usarse en casos de mujeres que desean embarazarse por el riesgo de desarrollo de malformaciones sexuales en los fetos.¹⁶

Tabla II. Tratamiento de primera línea y tratamiento alterno del acné desde leve a severo.

	Leve	Moderado	Severo
Tratamiento de primera línea	Peróxido de benzoilo (PB) o Retinoide tópico o Terapia tópica combinada** PB + Antibiótico o Retinoide + PB o Retinoide + PB + Antibiótico.	Terapia tópica combinada** PB + Antibiótico o Retinoide + PB o Retinoide + PB + Antibiótico o Antibiótico oral + Retinoide tópico + PB o Antibiótico oral + Retinoide tópico + PB + Antibiótico tópico	Antibiótico oral + Terapia tópica combinada** PB + Antibiótico o Retinoide + PB o Retinoide + PB + Antibiótico o Antibiótico oral + Isotretinoína oral.
Tratamiento alternativo	Agregar Retinoide tópico o PB (si no lo tiene) o considerar un retinoide alternativo o considerar Dapsona tópica.	Considerar una terapia combinada alternativa o Considerar cambiar el Antibiótico oral o Agregar Anticonceptivo oral combinado o Espironolactona oral (mujeres) o Considerar Isotretinoína oral.	Considerar cambio en Antibiótico oral o Agregar Anticonceptivo oral combinado o Espironolactona (mujeres) o Considerar Isotretinoína oral

Fuente: Guidelines of care for the management of acne vulgaris.²⁰

Tabla III: Posibilidades terapéuticas según el factor patogénico del acné a tratar

Factor a tratar	Tratamiento tópico	Tratamiento sistémico
Hiperqueratosis ductal	Tretinoína Isotretinoína Ácido salicílico Adapaleno Tazaroteno Antibióticos (efecto indirecto)	Isotretinoína
Proliferación de C. acnés	Peróxido de benzoilo Eritromicina Clindamicina Ácido azelaico Nadifloxacino	Doxiciclina (100 mg/d) Minociclina (100 mg/d) Trimetoprim (160 mg/12h) Eritromicina (500 mg/12h) Tetraciclina (500 mg/12h)
Exceso de producción sebácea		Isotretinoína Estrógenos Antiandrógenos
Inflamación grave	Metronidazol	Isotretinoína Corticoides

Fuente: R. Grimalt Santacana. Acné.⁹

IV.1.10. Pronóstico

El acné de cualquier gravedad suele remitir en forma espontánea entre el comienzo y la mitad de la tercera década, aunque una minoría importante de pacientes, en general mujeres, pueden manifestarlo hasta la quinta década de vida; las opciones de tratamiento son limitadas debido a la edad fértil de la mujer. Muchos adultos suelen desarrollar lesiones leves y aisladas de acné. Las formas no inflamatorias o inflamatorias leves suelen curar sin cicatrices. El acné inflamatorio moderado a grave se cura, aunque a menudo deja cicatrices. Las secuelas no son solamente físicas; el acné puede ser un factor de estrés muy importante para los adolescentes, que pueden inhibirse y utilizar esta enfermedad como excusa para

evitar tomar decisiones personales difíciles. En los casos graves, están indicados los tratamientos de apoyo para los pacientes y sus padres.¹⁷

IV.2. Isotretinoína

IV.2.1. Definición

La Isotretinoína oral (ácido 13-cis-retinoico) es un metabolito de la vitamina A capaz de disminuir la producción sebácea de tal manera que, incluso en formas severas de acné de adolescentes, consigue alcanzar remisiones que pueden alcanzar los 2 o 3 años.⁹

La isotretinoína revolucionó el manejo del acné vulgaris y varias patologías de la piel cuando fue introducido en el 1980. Fue el primer medicamento que modificó la enfermedad en lugar de controlar los síntomas.²¹

Se trata probablemente del único fármaco curativo del acné. Es eficaz en prácticamente un 80-90 por ciento de los casos (resolución completa) y posee un efecto más duradero que los tratamientos antibacterianos.²³

Es de categoría X en el embarazo y durante su administración se recomienda el monitoreo de lípidos y de la función hepática, entre otras medidas.²⁴

La isotretinoína sólo puede prescribirse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de los retinoides por vía general para tratar el acné grave y un conocimiento íntegro de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y de la necesidad de vigilancia terapéutica.²⁵

IV.2.2. Mecanismo de acción

Para ejercer sus efectos, los retinoides (excepto el retinol y el retinaldehído) se ligan mediante dos tipos de receptores celulares: 1) receptor celular del ácido retinoico (CRABP), una proteína de unión citosólica, y 2) una superfamilia de receptores hormonales nucleares, llamados receptores del ácido retinoico (RAR), y receptores retinoides X (RXR). Experimentos in vitro mostraron que la unión al CRABP no es necesaria para la producción de los efectos biológicos de los retinoides, como la diferenciación de los queratinocitos. La unión al CRABP puede ejercer un papel regulador de la cantidad intracelular de ácido retinoico o funcionar

como parte de un proceso de retroalimentación. En los queratinocitos los receptores RAR y RXR se encuentran en la forma de dímeros, donde RAR está siempre ligado al RXR, aunque RXR puede encontrarse como homodímero o heterodímero con otro receptor nuclear de pequeñas hormonas (receptores de hormonas tiroideas, estradiol, corticoides y vitamina D3). Ambos receptores se dividen en subunidades alfa, beta y gamma. RAR-gamma es el mayor mediador de efectos del ácido retinoico en los queratinocitos y RAR-alfa se encuentra en los tejidos embrionarios, así como en la epidermis y la dermis, lo que sugiere la participación en el crecimiento y la diferenciación celulares. RAR-beta no se encuentra en los queratinocitos, pero sí en la dermis.

Dentro del núcleo del queratinocito el heterodímero RAR-RXR se liga en forma directa al elemento de respuesta al ácido retinoico (RARE) en el área promotora del gen objetivo. La activación RARE-RAR-RXR induce a la transactivación génica, responsable por la producción proteica necesaria para la diferenciación de los queratinocitos.¹⁵

La isotretinoína actúa preferentemente sobre los receptores RAR y sus efectos sobre el acné y otras condiciones dermatológicas serias se debe a que actúa sobre los cuatro factores patogénicos:

1. Supresión del sebo: la isotretinoína es un agente efectivo en la reducción del tamaño de las glándulas sebáceas (más del 90%) a través de la disminución de los sebocitos basales, evitando la producción de sebo y la diferenciación del sebocito in vivo. En consecuencia, se produce una disminución de los ésteres de cera y del escualeno y un incremento de los niveles de colesterol. Además, la isotretinoína disminuye la fracción de triglicéridos, así como de esteroides libres y de las ceramidas totales, mismas que se encuentran incrementadas en la composición de los lípidos presentes en los comedones. Estudios in vitro han mostrado los efectos directos de la isotretinoína en la proliferación, síntesis de lípidos y diferenciación de sebocitos humanos, así como reducción del volumen de la glándula.

2. Inhibición de la hiperqueratinización intraductual: la isotretinoína inhibe la proliferación de los queratinocitos foliculares y altera su diferenciación terminal hacia epitelios no queratinizados con reducción de los tonofilamentos. Se produce una disminución de la cohesión de las células del estrato córneo, con alteración de la función de barrera, y un incremento de la pérdida de agua transepidérmica, causando el efecto queratolítico de los retinoides.

3. Inhibición del crecimiento de *Cutibacterium acnes*: aunque la isotretinoína no tiene un efecto bactericida directo contra *C. acnes*; sin embargo, su efecto inhibitorio sobre la producción de sebo le permite actuar en el microambiente folicular e indirectamente inhibe el crecimiento y la diferenciación de este microorganismo.

4. Propiedades antiinflamatorias: la isotretinoína es un potente inhibidor del leucotrieno B₄ y de la colagenasa, los cuales inducen la migración de las células polimorfonucleares en la piel. La isotretinoína inhibe la producción de óxido nítrico y el factor de necrosis tumoral por los queratinocitos humanos.²⁴

IV.2.3. Farmacocinética

La isotretinoína se absorbe en el tracto gastrointestinal siendo considerable la variación interindividual en la biodisponibilidad. Después de la administración oral de 80 mg de isotretinoína en ayunas a voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas fueron de 167 a 459 ng/ml alcanzándose en unas 3.2 horas. Las mismas dosis en pacientes con acné ocasionaron unas concentraciones plasmáticas máximas de 98 a 535 ng/ml (promedio 262 ng/ml) en una media de 2.9 horas. La biodisponibilidad de la isotretinoína se incrementa de 1 a 2 veces más cuando se ingiere con alimentos. Uno de los principales metabolitos, la 4-oxo-isotretinoína está presente en concentraciones plasmáticas máximas después de 6 horas de una dosis única, permaneciendo constante después de 7 días. La semi-vida de eliminación de la isotretinoína es de 7 a 37 horas. Este fármaco atraviesa la barrera placentaria.

El fármaco se une a las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina (99.9%). La semivida de eliminación en voluntarios sanos después de una dosis de 80 mg es de 10 a 20 horas en voluntarios, siendo de hasta 90 horas en los pacientes.

Los principales metabolitos de isotretinoína detectados en sangre y orina son la 4-oxo-isotretinoína y la 4-hidroxi-isotretinoína, mientras que otros glucurónidos conjugados se detectan en la bilis. La semi-vida de la 4-oxo isotretinoína es de 29 horas (11 a 50 horas), siendo su metabolismo es predominantemente a nivel hepático. La concentración sérica de la 4-oxo isotretinoína generalmente fue superior a la de la isotretinoína después de 6 horas.

El transporte de isotretinoína en plasma ocurre a través de la unión con la albúmina. La concentración epidérmica es bastante baja y no se ha encontrado una acumulación progresiva en suero, epidermis o tejido celular subcutáneo. Al discontinuar el tratamiento, isotretinoína desaparece del suero y piel de 2 a 4 semanas.²⁶

IV.2.4. Indicaciones y dosis.

La isotretinoína fue originalmente indicada para el manejo de acné noduloquístico severo en dosis de 1-2 mg/d para una dosis acumulativa de 120-150 mg/kg, en el curso de 4-5 meses.

La dosis de la isotretinoína ha cambiado significativamente. Aunque aún es usada en su dosis original en algunos países, la tendencia ha sido regímenes de dosis más bajas e intermitentes. La evidencia está acumulando que una dosis de 10-20 mg por día es bastante adecuada para la mayoría de los individuos con acné vulgaris.²¹

El tiempo de tratamiento de 6 meses es suficiente para el 99 por ciento de los pacientes. Como regla general, después de 2 a 4 semanas del inicio del tratamiento, se espera una reducción del 50 por ciento de las pústulas. Las lesiones inflamatorias mejoran más rápido que los comedones. Las pústulas disminuyen antes que las pápulas y los nódulos. Las lesiones de la cara, los brazos y las piernas mejoran antes que las localizadas en el tronco. La mejoría continúa después del tratamiento.¹⁵

En el caso del acné prepuberal o en pacientes menos de 12 años no está indicado.²⁹

Tabla 1: Factores pronósticos que deberían influir en el uso temprano de isotretinoína.

• Historia familiar de acné
• Aparición temprana
• Hiperseborrea
• Acné truncal
• Cicatrices
• Dificultades psicosociales
• Persistencia o aparición tardía de acné

Fuente: Layton Alison, The use of isotretinoin in acne, Dermato-Endocrinology 1:3, 162-169; May/June 2009.³⁰

IV.2.5. Contraindicaciones

-Mujeres con capacidad procreadora, a no ser que la paciente cumpla todos los requisitos del Programa de prevención del embarazo

-Mujeres embarazadas o lactantes

-Pacientes que reciban tratamiento concomitante con tetraciclinas

-Insuficiencia hepática

-Hipervitaminosis A

-Hiperlipidemia

-Hipersensibilidad. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la isotretinoína.²⁹

IV.2.6. Interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de la isotretinoína y otras fuentes de vitamina A (p.ej., otros retinoides o suplementos vitamínicos que contengan vitamina A) debido a que esta vitamina puede potenciar los efectos tóxicos de la isotretinoína.³⁰

Hay que evitar la administración concomitante de isotretinoína con preparados queratolíticos o exfoliativos por vía tópica para combatir el acné, pues puede aumentar la irritación local.

El consumo de alcohol puede potenciar los efectos hipertriglicéridémicos de la isotretinoína, por lo que la determinación de un perfil lipídico se debe posponer al menos 36 horas después de la consumición alcohólica.

Los retinoides, incluyendo la isotretinoína aumentan los efectos fotosensibilizantes de los fármacos utilizados en la terapia fotodinámica. De igual forma, se recomienda precaución al administrar isotretinoína con fármacos que potencialmente puedan inducir fotosensibilización (quinolonas, fenotiazinas, sulfonamidas, tetraciclinas y diuréticos tiazídicos).

Debe evitarse el uso concomitante de isotretinoína y tetraciclinas por haberse descrito ocasionalmente pseudotumores cerebrales (hipertensión intracraneal benigna).³⁰

Tabla 1: Interacciones de drogas con isotretinoína

Sustancia	Efecto. Implicancia clínica
Fenitoína	Alteración de farmacocinética la fenitoína
Tetraciclinas orales	Riesgo de pseudotumor cerebral
Vitamina A	Riesgo de efectos tóxicos adicionales
Preparaciones de progesterona en microdosis (mini píldora)	Riesgo de baja efectividad y subsecuente embarazo
Etinilestradiol y noretindrone	Pequeña disminución de los niveles de etinilestradiol y noretindrone; se requiere del uso de otro método anticonceptivo para el uso concomitante de otras drogas.

Fuente: El rol de la isotretinoína en la terapia del acné: ¿Porqué no como terapia de primera línea?, Dres. DimitrisRigopoulos, George Larios, Andreas Katsambas, 2014.²⁷

IV.2.7. Uso en poblaciones especiales

IV.2.7.1. Embarazo

De acuerdo con la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU., la isotretinoína pertenece a la categoría X, es decir, está incluida entre los fármacos que tienen alto riesgo de causar daño permanente en el feto y no deben usarse en mujeres gestantes o que estén planeando quedar embarazadas.

La teratogenia es el efecto adverso más serio, irreversible e incuestionable, ya que se demostró desde los estudios en animales en la época en que el fármaco tuvo uso clínico libre. Se cree que los retinoides interfieren con la actividad y la migración de las células de las crestas neurales craneanas durante el desarrollo, lo que causa diversas malformaciones. Cualquier exposición fetal a la isotretinoína, por vía transplacentaria, independiente de la dosis, en cualquier época de la gestación, pero sobre todo en el primer trimestre, puede ser teratogénica.

La eliminación del fármaco se produce en 20 horas y el metabolito de eliminación más lenta (4-oxo-isotretinoína) desaparece en dos semanas; por lo tanto, el período de contracepción recomendado después de la suspensión del tratamiento es de apenas un mes y no hay riesgo para gestaciones futuras. El riesgo estimado para el primer trimestre de gestación es del 28 por ciento y para la gestación que se produce en el primer mes después de finalizado el tratamiento, es del 4 por ciento.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento hay un alto riesgo de aborto espontáneo y el feto presentará malformaciones graves, como alteraciones craneofaciales, tóxicas, cardiovasculares (transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot, comunicación interventricular), del sistema nervioso central (hidrocefalia, microcefalia, trastornos cerebelares) y del esqueleto (sindactilia).¹⁵

IV.2.7.2. Lactancia

Se desconoce si la isotretinoína se excreta en la leche humana. Lo que sí se sabe es que la vitamina A, estructuralmente parecida, sí se excreta en la leche materna.

Un estudio llevado a cabo en Chile, que consistía en el seguimiento de una mujer embarazada en tratamiento con isotretinoína durante los primeros meses de

gestación, muestra las consecuencias anteriormente dichas de este fármaco en el feto.

IV.2.7.3. Alcohol e Isotretinoína

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento con isotretinoína para combatir el acné es incompatible con la ingesta de alcohol porque existe el riesgo de que aumenten las transaminasas.

El aumento de las transaminasas por la ingesta de isotretinoína se puede dar también sin la necesidad de beber alcohol, sobre todo al comienzo del tratamiento. Es reversible, pero si la subida supera en dos o tres veces el valor normal, habría que suspender el tratamiento.

Este aumento se produce porque la isotretinoína se metaboliza principalmente en el hígado, produciendo, además, un aumento del colesterol y los triglicéridos. Por ello, en el caso de que exista un consumo de alcohol, es importante tener en cuenta la dosis de isotretinoína que se esté tomando y la cantidad de alcohol ingerida, ya que, cuanto mayor sean ambas, mayor riesgo de daño hepático. Esto genera un doble esfuerzo del hígado, que no puede depurar a la vez la sustancia y el alcohol, por lo que tiene un doble efecto negativo: por un lado, más cantidad del fármaco pasa a la sangre, y por otro, el alcohol se elimina más lentamente y disminuye la resistencia al mismo¹⁶.

Según María José Alonso, dermatóloga de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), el alcohol también aumenta los niveles del fármaco en sangre y potencia sus efectos, provocando a una sobredosificación. Incluso cuando la dosis del medicamento es muy baja, el riesgo existe y deben tomarse las mismas precauciones, ya que, el tiempo de vida media del fármaco es prolongado y, aunque un día no lo haya tomado, sigue estando en el organismo, asegura Alonso. Esto no quiere decir que se elimine al cien por cien la ingesta de alcohol. No se puede consumir a diario, pero sí de forma excepcional en una ocasión aislada, reconoce.²⁴

IV.2.8. Efectos secundarios

La bibliografía sobre los efectos colaterales de los retinoides en general y la isotretinoína en particular es extensa y es probable que sea el aspecto de este medicamento más discutido y estudiado, con algunas áreas ya aclaradas y otras aún con inexactitudes y controversias.

Las reacciones adversas a la isotretinoína no son semejantes a las de la hipervitaminosis A. Por el contrario, algunas se asemejan a las de la hipovitaminosis y pueden dividirse en dos tipos: a) efectos farmacológicos indeseables pero previsibles y controlables (cutaneomucosos), y b) efectos tóxicos, que comprometen órganos y sistemas donde no se espera efecto terapéutico alguno. Existen efectos comunes y otros más raros, descritos como relatos de casos.

Los efectos farmacológicos indeseables más comunes son los cutaneomucosos. Son previsibles, se observan con rapidez (en días) y se revierten tan pronto se disminuye la dosis o se discontinúa el tratamiento. No dejan secuelas y su intensidad es proporcional a la dosis diaria, o sea que son dependientes de la dosis. La queilitis es la manifestación más común, que se presenta en el 100 por ciento de los pacientes.

Los efectos tóxicos comunes a los retinoides orales son imprevisibles, raros y se producen en las primeras semanas. Estos pueden revertirse con lentitud al discontinuar el tratamiento, dependen tanto de la susceptibilidad individual como de los factores predisponentes, y su intensidad parece deberse a la dosis acumulada.

Los efectos oftalmológicos descritos han sido la blefaroconjuntivitis, intolerancia a las lentes de contacto y el síndrome del ojo seco además de una disfunción de las glándulas de Meibomio, encargadas de la secreción lipídica en la película lacrimal. Como efectos menos frecuentes y más raros se han observado la opacidad corneal y trastornos retinianos que producen una disminución de la visión nocturna y de la visión cromática. Se han notificado casos de ceguera nocturna como un efecto secundario del tratamiento con isotretinoínas, Sin embargo, la evidencia no demuestra una relación causal clara entre el tratamiento con isotretinoína y el riesgo de ceguera nocturna.³⁴

Los efectos oftálmicos deben observarse y controlarse en etapas tempranas.¹⁵

Tabla III. Isotretinoína oral: Efectos colaterales y sus incidencias.

Efectos farmacológicos indeseables: cutaneomucosos comunes.	
Queilitis	96-100%
Dermatitis facial	30-50%
Piel seca	25-50%
Resequedad nasal	20-50%
Epistaxis	25%
Ojos secos	43-80%
Ojos secos (reducción de la secreción de las glándulas de Meibomio) con blefaroconjuntivitis.	25%
Caída del cabello	10-20%
Atrofia epidérmica	15-25%
Fragilidad cutánea	15-20%
Impetiginización	7.5%
Fotosensibilidad	1-5%
Dermatitis retinoide	5%
Efectos farmacológicos indeseables: cutaneaomucosos, raros.	
Alteraciones ungulares y paroniquia	Desconocida
Estímulo a la formación de tejido de granulación	Desconocida
Granuloma piógeno	Raro
Efectos tóxicos comunes	
Elevación de las enzimas hepáticas	20%
Disminución de la bilirrubina	Desconocida
Aumento de los niveles de los triglicéridos	20-40%

Aumento en los niveles del colesterol sérico, con elevación de la fracción LDL y disminución de la fracción HDL	10-30%
Aumento de la velocidad de eritrosedimentación	33-40%
Efectos tóxicos raros	
Aumento en el metabolismo de la glucosa, con desconocida hiperglucemia y disminución de la sensibilidad a la insulina.	Desconocido
Reacción hepatotóxica	Menos del 1%
Alteraciones hepáticas, disminución de los glóbulos blancos.	Desconocida
Aumento de la creatinquinasa	Desconocida
Artralgias, artritis y mialgias	15-35%
Cefalea	5-16%
Efectos oftálmicos	
Intolerancia a los lentes de contacto	Desconocida
Trastornos visuales	Desconocida
Dolor ocular	20-50%
Diplopía	5-10%
Disminución de la visión nocturna	Desconocida
Opacidades en la cornea	Rara
Ceguera nocturna	Rara
Teratogenia	
Depresión	

Kaminsky Ana. Acné: un enfoque global. 3ed. Buenos Aires. Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología 2015.¹⁵

Se han descrito casos excepcionales de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia o trombosis, aumento del nivel de velocidad de sedimentación globular, hiperuricemia.³²

Las mialgias y artralgias son descritas como posibles efectos adversos asociados al uso de este fármaco. Ciertos autores afirman que la aparición de esto es más común en pacientes con actividad física intensa. En general, estos efectos adversos se encuentran relacionados con la dosis, por lo tanto son reversibles y, normalmente responden bien a la terapia sintomática.³⁴

En cuanto a la elevación de enzimas hepáticas, que puede ser leve a moderada y los cambios de valores en perfil lipídico a expensas de triglicéridos y colesterol, exige controles por laboratorio periódicos con una base antes del inicio del tratamiento, un control al primer mes y luego cada tres meses según cuanto dure la administración de isotretinoína, salvo que existan indicaciones clínicas para proceder a una vigilancia más frecuente. Estos valores disminuyen rápidamente con la suspensión de la terapia, que debe ocurrir si los triglicéridos presentan >400mg/dl. El consumo de alcohol potencia la hipertrigliceridemia ocasionada en el tratamiento con isotretinoína.³²

Se han publicado casos de hipertensión intracraneal benigna; algunos de estos pacientes habían recibido al mismo tiempo tetraciclinas. Todo paciente con hipertensión intracraneal benigna deberá suspender de inmediato isotretinoína.³²

Se cree que existe una relación entre el uso de isotretinoínas y la aparición de efectos psiquiátricos (depresión, suicidio, ideación de suicidio). En todos los estudios, se ha intentado demostrar la relación causa-efecto entre el tratamiento con isotretinoína y las alteraciones psiquiátricas, pero el hecho que exista tanta controversia al respecto radica en la repercusión que tiene de por sí el acné moderado y severo en el estado emocional de los pacientes que lo sufren. La FDA recibió las primeras notificaciones de efectos psiquiátricos (casos de depresión, ideas suicidas, intentos de suicidio y suicidios) asociados con este medicamento entre 1982 y mayo del 2000. Durante este período de tiempo, la FDA realizó un análisis exhaustivo de varios casos de pacientes, tratados con este fármaco o que habían finalizado el tratamiento recientemente, ingresados por estas causas. A pesar

de no tener datos concluyentes sobre la relación del fármaco con la aparición de alteraciones psiquiátricas, la FDA en 1998 incluyó en la ficha técnica de la isotretinoína una alerta sobre el posible riesgo de depresión y suicidio. Desde entonces ha habido numerosas publicaciones al respecto, evaluando la relación causa-efecto entre el fármaco y las alteraciones psiquiátricas.³⁴

IV.2.9. Seguimiento del paciente

Es importante orientar al paciente sobre los efectos secundarios del medicamento, prevenirlos y tratarlos en etapas tempranas, con el uso de un lubricante labial e hidratación de la piel y las mucosas nasal y conjuntival, así como con la implementación de protección solar diaria para evitar que esos efectos adversos se tornen causa de abandono innecesario del tratamiento.¹⁵

Tabla IV. Monitoreo de parámetros de laboratorio.

Sugerencias de monitoreo de parámetros de laboratorio					
Prueba de laboratorio	Frecuencia	Efecto posible	Criterio para tomar medidas	Incidencia del efecto	Acción recomendada
Biometría hemática	Basal y cada cuatro semanas	Neutropenia y trombocitopenia	<1000/ml <50,000/ml	Poco frecuentes, asintomático, autolimitados	Reducir dosis en 50%. Repetir prueba en cuatro semanas
Perfil de lípidos, colesterol y triglicéridos	Basal y cada cuatro semanas	Hipertrigliceridemia, pancreatitis	>8 mmol/L o un incremento de 5	25%	Interrumpir tratamiento. Repetir prueba en dos

			mmol/L del valor basal		semanas. Reiniciar a 50% de la dosis. Dieta baja en grasa
Prueba de función hepática	Basal y cada cuatro semanas	Incremento de la ALT, daño hepatocelular	3 veces por encima del valor superior normal	15%	Repetir después de cuatro semanas. Repasar historia de medicamentos
B-hCG (sérica/urinaria)	Un mes antes, basal (inicio), posteriormente mensual, hasta un mes después de finalizar la terapia	Detección de embarazo	Prueba positiva	No aplica	Interrumpir medicamentos. Repetir prueba. Aconsejar a los pacientes.
Química sanguínea, glucosa sérica. (Diabetes o	Variable según grado de anormalidad.	Hiper glucemia	Hiper glucemia no controlada	No aplica	Monitoreo cercano, dieta y medicamentos.

sospecha de la misma					
-------------------------	--	--	--	--	--

Fuente: Minerva Gómez-Flores, Linda Garcí -Hidalgo, Leonel Fierro-Arias, Javier Ruiz-Ávila, Maira Herz-Ruelas, Jorge Garza-Gómez. Uso de isotretinoína en acné común .

V. CONCLUSIONES

La isotretinoína oral es sin duda el tratamiento más controvertido para el acné desde su introducción al mercado en el año 1980, donde revolucionó el mundo de la dermatología, siendo este el primer fármaco en modificar la enfermedad en lugar de controlar los síntomas.

En sus inicios su indicación estaba limitada al acné noduloquístico grave, pero en la actualidad se ha ampliado su uso al acné de moderado a grave recalcitrante que no responda a otros tratamientos. Es eficaz en prácticamente un 80-90 por ciento de los casos y posee un efecto más duradero que los tratamientos antibacterianos.

A pesar de su gran eficacia, es un fármaco que tiene tendencia a causar temor al público en general, debido a sus conocidos y bien descritos efectos secundarios, que son numerosos y pudieran causar incomodidad al paciente, sin embargo, la mayoría de ellos son tratables y reversibles al discontinuar el tratamiento o disminuir la dosis. Es por esto que la Isotretinoína debe ser utilizada estrictamente bajo la supervisión de un dermatólogo. Los efectos farmacológicos indeseables más comunes son los mucocutáneos.

En los efectos secundarios, aunque relacionada la dosis, intervienen otros componentes que varían de un paciente a otro. La queilitis es inminente, con una incidencia del 96-100 por ciento, es un efecto secundario que nos sirve de parámetro al momento de dosificar, de no estar presente es indicativo de subdosificación. Los otros efectos secundarios no se ven necesariamente en todos los pacientes y algunos con dosis no tan elevadas los presentan.

Los ojos secos, la piel seca y la resequedad nasal, con una incidencia del 43-80 por ciento, 25-50 por ciento y 20-50 por ciento, respectivamente, son los efectos secundarios más comunes de la isotretinoína, después de la queilitis. Estos efectos se pueden paliar con el uso de lubricantes labiales (en el caso de queilitis), hidratación de la piel y las mucosas nasal y conjuntival y no requieren interrupción del tratamiento.

Los demás efectos mucocutáneos tales como; caída del cabello (10-20%), atrofia epidérmica (15-25%), fragilidad cutánea (15-20%), impetiginización (7.5%), fotosensibilidad (1-5%) y dermatitis por retinoides (5%) son infrecuentes.

Existen otros efectos secundarios que requieren la monitorización periódica mediante exámenes de laboratorio e incluso pudieran conllevar a la disminución de la dosis administrada o interrupción por tiempo indeterminado del tratamiento. El de mayor incidencia es el aumento de los niveles de triglicéridos (20-40%), un aumento de >8 mmol/L o un incremento de 5 mmol/L del valor basal requerirían interrupción del tratamiento hasta normalizar los niveles de triglicéridos y luego reiniciar el tratamiento con 50 por ciento de la dosis anterior.

Otros valores de laboratorio que pudieran alterarse, aunque poco frecuentes, son pruebas de función hepáticas (ALT), química sanguínea (glucemia) y biometría hemática (neutropenia y trombocitopenia). La incidencia de estos efectos secundarios es desconocida hasta el momento.

En cuanto a la relación del uso de isotretinoína y la aparición de afecciones psiquiátricas, podemos decir, que no se ha podido determinar una conexión clara entre ambas, puesto que, el acné moderado y severo tiene por sí sólo repercusiones significativas en el estado emocional del paciente, incluso existen otros estudios que han demostrado una disminución del número de casos de depresión después de realizar el tratamiento. Dada la importancia del aspecto de la piel en las relaciones sociales y para la propia imagen del individuo, es muy probable que la propia patología del acné sea la responsable de los trastornos depresivos e intentos de suicidio.

La teratogenicidad es el efecto adverso más conocido, serio e irreversible, por esto se advierte su contraindicación absoluta durante la gestación y se debe informar al paciente sobre la prevención de un embarazo ya que se corre el riesgo de malformaciones en cualquier dosis e incluso durante un periodo breve de uso. El riesgo estimado para el primer trimestre de gestación es del 28 por ciento y para la gestación que se produce en el primer mes después de finalizado el tratamiento, es del 4 por ciento.

En resumen, podemos concluir que a pesar de los efectos adversos que puedan tener las isotretinoínas, su empleo es recomendable y a veces imprescindible para el tratamiento de las formas graves y severas del acné, dado que con un control médico apropiado se pueden prevenir y controlar los posibles efectos adversos. Por

todo ello, las isotretinoínas sólo deben ser prescritas por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del acné nodular recalcitrante, y con experiencia en el uso de retinoides sistémicos.

VI. RECOMENDACIONES

Es de suma importancia dejar por sentado las siguientes recomendaciones para fines de estudios futuros:

- Se deja abierta la posibilidad de la realización de estudios posteriores utilizando otra metodología o bien instrumentos para recolección de datos. Se sugiere la elaboración de encuestas para el abordaje del paciente. La realización de un estudio prospectivo, en donde se evidencien las manifestaciones secundarias de los pacientes con acné vulgar que usan isotretinoína oral.
- Se recomienda incluir en el esquema terapéutico gotas oftálmicas y reparadores de labios, para tratar la queilitis y el síndrome de ojo seco resultantes del uso de la isotretinoína oral.
- Sería factible la realización de pruebas psiquiátricas antes de iniciar el tratamiento con isotretinoína oral.

VII. REFERENCIAS

1. Indio J Dermatol . 2016 marzo-abril; 61 (2): 163–168.doi: 10.4103 / 0019-5154.177758. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817440/>
2. N Engl J Med 2018; 379: 1343-1352
DOI: 10.1056 / NEJMcp1702493. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1702493#article_citing_articles
3. Alison Layton (2009) The use of isotretinoin in acne, Dermato-Endocrinology, 1:3, 162-169, DOI: 10.4161/derm.1.3.9364 Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/derm.1.3.9364?src=recsys&>
4. Gómez-Flores M, Poletti-Vázquez DE, García-Hidalgo L, et al. Segunda declaración de posición conjunta: uso de isotretinoína en acné severo. Rev Med InstMex Seguro Soc. 2018;56(5):441-446. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85071&id2=>
5. Indio J Dermatol. 2015 septiembre-octubre; 60 (5): 461-4. doi: 10.4103 / 0019-5154.164358. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538692>
6. J Am Acad Dermatol 2020 04 de febrero; [EPub Ahead of Print], L Cunningham, S Menzies, E Moore, E Shudell, FJ Moloney, N Ralph de. Efectos adversos mucocutáneos de la piel genital y perianal del tratamiento con isotretinoína. Disponible en: <https://www.practiceupdate.com/content/mucocutaneous-adverse-effects-of-the-genital-and-perianal-skin-from-isotretinoin-therapy/96321>
7. Revista Mexicana de Oftalmología 2012;86(4):197-203 Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Miguel_Villanueva-Najera/publication/297757348_Evaluacion_de_ojo_seco_en_pacientes_mestizos_con_diagnostico_de_acne_tratados_con_isotretinoina_en_el_Hospital_General_de_Mexico/links/56e2c7c108ae5f706c14a7ff/Evaluacion-de-ojo-seco-en-pacientes-mestizos-con-diagnostico-de-acne-tratados-con-isotretinoina-en-el-Hospital-General-de-Mexico.pdf

8. Laura Amarilis González (2017). Comparación de los niveles de depresión y ansiedad en pacientes mayores de 16 años con acné vulgar en tratamiento oral con isotretinoína vs tratamiento con agentes tópicos que asisten al Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel Dr. Huberto Bogaert DíazDíaz. República Dominicana, Distrito Nacional (Tesis doctoral). Universidad Iberoamericana. Págs 46-49.
9. R. Grimalt Santacana. Acné. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/acne.pdf>
10. Aurora Guerra Tapia, Raúl de Lucas Laguna, José Carlos Moreno Giménez, Montserrat Pérez López, Miquel Ribera Pibernat, Elena Martínez Prats, Rosa Senan Sanz, José Casas Rivero Consenso en el tratamiento tópico del acné. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2015/mc152d.pdf>
11. The New England Journal of Medicine. Acné común. 2018; 397: 1343-1352. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1702493>.
12. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EMK, Lúcio MM, Magin P, Riera R. Oral isotretinoin for acne. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD009435. DOI: 10.1002/14651858.CD009435.pub2. Rademaker M. Efectos adversos de la isotretinoína: una revisión retrospectiva de 1743 pacientes comenzó a tomar isotretinoína. Australas J Dermatol 2010; 51: 248 - 253. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-0960.2010.00657.x>.
13. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerden B, Bergman T, Jokinen J. Asociación de intentos de suicidio con acné y tratamiento con isotretinoína: estudio de cohorte sueco retrospectivo. BMJ 2010; 341: c5812 - c5812. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/341/bmj.c5812>.
14. Kaminsky Ana. Acné: un enfoque global. 3ed. Buenos Aires. Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología. 2015
15. Coral Pinto Marco Antonio. Vinuesa Boitrón Paúl Ricardo. Estudio prospectivo de la adherencia al tratamiento con Isotretinoína en pacientes con acné severo y su correlación a efectos adversos, en el centro de la piel CEPI,

en el periodo Mayo 2010-Mayo 2011. Disponible en:
<http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/4427/ESTUDIO%20PROSPECTIVO%20DE%20LA%20ADHERENCIA%20AL%20TRATAMIENTO%20CON%20ISOTRETINOIMA%20EN%20PACIENTES%20CON%20ACNÉ%20SEVERO.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

16. El acné vulgaris: ¿Qué hay de nuevo en nuestro 40° año?. Julie C. Harper, MD.

17. *Jonette E. Keri, MD, PhD, University of Miami, Miller School of Medicine* Last full review/revision February 2017 by *Jonette E. Keri, MD, PhD.*
Acné Vulgar. Disponible en:
<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-dermatológicos/acné-y-trastornos-relacionados/acné-vulgar>

18. Walter Ramírez Hernández. Manejo y tratamiento del acné (Bases para el diagnóstico y tratamiento). Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc141r.pdf>

19. Andrea L. Zaenglein, MD, Arun L. Pathy, MD, Bethanee J. Schlosser, MD, PhD, Ali Alikhan, MD, Hilary E. Baldwin, MD, Diane S. Berson, MD, Whitney P. Bowe, MD, Emmy M. Graber, MD, Julie C. Harper, MD, Sewon Kang, MD, Jonette E. Keri, MD, PhD, James J. Leyden, MD, Rachel V. Reynolds, MD, Nanette B. Silverberg, MD, Linda F. Stein Gold, MD, Megha M. Tollefson, MD, Jonathan S. Weiss, MD, Nancy C. Dolan, MD, Andrew A. Sagan, MD, Mackenzie Stern, Kevin M. Boyer, MPH, and Reva Bhushan, MA, PhD. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. 2010.

20. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. Australasian Journal of Dermatology. 2010.

21. Coral Pinto Marco Antonio. Vinuesa Boitrón Paúl Ricardo. Estudio prospectivo de la adherencia al tratamiento con Isotretinoína en pacientes con acné severo y su correlación a efectos adversos, en el centro de la piel CEPI, en el periodo Mayo 2010-Mayo 2011.

22. Isotretinoína. Dermatología.cat (Web Servicio de Dermatología, Hospital del Mar de Barcelona). [Artículo en internet] 2015. Disponible en: <http://www.dermatologia.cat/es/curesisotretinoina.html>
23. Minerva Gómez-Flores, Linda García-Hidalgo, Leonel Fierro-Arias, Javier Ruiz-Ávila, Maira Herz-Ruelas, Jorge Garza-Gómez. 2011. Uso de Isotretinoína en acné comun. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/File/1625/2227
24. Cristina Ariño Arias; Lucía Armendáriz Patier; Laura Azparren Gracia D.N.I.: 50904632C; 03147355N; 16625496S. Acné e isotretinoínas. Febrero 2016 Disponible en: <https://eprints.ucm.es/48691/1/CRISTINA%20ARIÑO%20ARIAS.pdf>
25. Monografía creada el 20 de noviembre de 2010. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i026.htm>
26. Cristina Ariño Arias; Lucía Armendáriz Patier; Laura Azparren Gracia D.N.I.: 50904632C; 03147355N; 16625496S. Acné e isotretinoínas. 2016. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/48691/1/CRISTINA%20ARIÑO%20ARIAS.pdf>
27. El rol de la isotretinoína en la terapia del acné: ¿Porqué no como terapia de primera línea?”, Dres. Dimitris Rigopoulos, George Larios, Andreas Katsambas, 2014.
28. F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza, por R. P. Scherer GmbH & Co. KG, Eberbach, Alemania. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/prescripcion_productos/ROACCUTANE/DRPIS_INS_Roaccutane_20mg_CAPS_VENE2013.pdf
29. Monografía creada el 20 de noviembre de 2010. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). Disponible en:

<https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i026.htm>

30. Layton Alison, The use of isotretinoin in acne, *Dermato-Endocrinology* 1:3, 162-169; May/June 2009
31. Julio Hugo Vega Zuñiga. Monitorización laboratorial para el uso de Isotretinoína en el tratamiento del Acné. 2016. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/3094/MDSvezujh.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. World Medical Association. Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 310;20. Available from: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>
33. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 2017.[Citado en 2019 Ago 17]. Disponible en: https://cioms.ch/wpcontent/uploads/2017/12/CIOMSEthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
34. Lucas Pascual, Beatriz de Lucas Pascual. Controversia en el uso de las isotretinoínas. 2016. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LUCAS%20PASCUAL,%20NURIA%20DE.pdf>

VIII. ANEXOS

VIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019-2021	
Selección del tema	2019	Septiembre
Búsqueda de referencias		Septiembre- Octubre
Elaboración del anteproyecto		Noviembre- Diciembre
Sometimiento y aprobación	2020	Enero-Abril
Revisión de los expedientes clínicos		Mayo Junio Julio Agosto Septiembre Octubre Noviembre
Tabulación y análisis de la información		Noviembre
Redacción del informe		
Revisión del informe	2021	Diciembre
Encuadernación		Enero
Presentación		Enero

VIII.2. Costos y recursos

VIII.2.1. Humanos				
<ul style="list-style-type: none"> • Sustentantes • 2 asesores (metodológico y clínico) • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 				
VIII.2.2. Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)		1 resmas		240.00
Papel Mistique		6 resmas	240.00	90.00
Lápices		2 unidades	5.00	10.00
Borras		2 unidades	12.00	24.00
Bolígrafos		2 unidades	10.00	20.00
Sacapuntas		2 unidades	5.00	10.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700				
Software:				
Microsoft Windows XP				
Microsoft Office XP				
MSN internet service				
Omnipage Pro 10				
Dragon Naturally Speaking				
Easy CD Creator 2.0				
Presentación:				
Sony SVGA VPL-SC2 Digital			0	
data				
projector				
Cartuchos HP 45 A y 78 D		0 unidades		
Calculadoras				
VIII.2.3. Información				
Adquisición de libros				
Revistas				
Otros documentos				
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)				
VIII.2.4. Económicos*				
Papelería (copias)		350 copias	5.00	1,750.00
Encuadernación		8 informes	35.00	280.00
Alimentación				1,000.00
Transporte				1,500.00
Inscripción al curso				
Inscripción de anteproyecto				
Inscripción de la tesis				
Subtotal				
Imprevistos 10%				
			Total	
				\$5,374.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

VIII.3. Evaluación

Sustentantes:

Hellen Elisbel Hernández Zorrilla

Yipssy Nataly de Jesús Altagracia

Asesores:

Dra. Milagro Moreno (clínico)

Rubén Darío Pimentel (metodológico)

Jurado:

Autoridades:

Dra. Claudia Scharf
Directora de escuela de medicina

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____