



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
TRABAJO FIN DE GRADO**

**EL ACNÉ:
CONTROVERSIAS EN EL USO DE LAS
ISOTRETINOÍNAS**

Autoras: Lucas Pascual, Beatriz de

Lucas Pascual, Nuria de

Tutora: Cosín, Ana

Convocatoria: Febrero

RESUMEN

Hoy en día, la apariencia física supone un factor muy importante en nuestra sociedad. Las personas cada vez se preocupan más por su aspecto. Sin embargo, existen algunas patologías que pueden causar un efecto negativo en esta apariencia física, derivando en un posible daño en la salud psíquica del paciente y, por ello, una disminución de su calidad de vida.

El acné es una patología que afecta a la piel, centrándose más comúnmente en las áreas de la cara, los brazos y la espalda. Se trata de una enfermedad que altera el aspecto de la piel pudiendo generar, ocasionalmente, ansiedad, depresión y otras afecciones psicológicas de distinta gravedad en el paciente. Al encontrarnos en una sociedad tan preocupada por el aspecto físico resulta importante encontrar algún medicamento eficaz para el tratamiento y la eliminación del acné. Existen varios tratamientos que tienen diversas formas de presentación: tópicos, como lociones y cremas para regular o controlar la generación de sebo por parte de los poros de la piel; y otros tratamientos por vía oral (antibióticos, derivados de la vitamina A). Dependiendo de la gravedad de la patología, se utilizarán unos u otros.

En este trabajo vamos a hablar del uso de las isotretinoínas en el acné (leve, severo, moderado, juvenil, etc) y de sus efectos adversos, puesto que es uno de los tratamientos más eficaces en la eliminación del acné. Sin embargo tiene muchos inconvenientes que hay que tener en cuenta a la hora de prescribir este tipo de tratamiento. También hablaremos de algunas de las novedades terapéuticas que pueden ser útiles en este tipo de patologías.

Today, physical appearance is a very important factor in our society. People are very concerned about their appearance. However, there are some conditions that can generate a negative effect on the physical appearance, which is disadvantageous in the mental health of the patient and, therefore, a decrease in quality of life.

Acne is a disease that affects the skin, usually in the areas of the face, arms and back. It is a disease that affects the appearance of the skin, which can cause anxiety, depression and other serious psychological disorders in the patient. We are in a society overly concerned about appearance, so it is important to find a cure or effective treatment to eradicate acne. There are several treatments with different presentations: topical lotions and creams as to regulate or control the generation of

sebum by the pores of the skin and oral medications (antibiotics, derivatives of vitamin A). Depending on the severity of the disease, one or the other will be used.

In this work we will discuss the use of isotretinoin in acne (mild, severe, moderate, youth, etc.) and its adverse effects, since it is one of the most effective treatments in removing acne. However it has many disadvantages to take into account when prescribing this type of treatment. We also discuss some of the new therapies that may be useful in this type of pathology.

INTRODUCCIÓN

El acné es, como hemos mencionado, una patología que afecta a la piel. Por este motivo, se hace necesario conocer los aspectos básicos de la piel, en cuanto a su estructura y funcionalidad:

La piel es el órgano de mayor tamaño del ser humano. Su grosor varía según la localización alcanzando su menor espesor en los párpados, y el mayor en la planta de los pies y las palmas de las manos. Es un órgano complejo y heterogéneo que interviene en distintas actividades fisiológicas que tienden a mantener la homeostasis.¹

La piel tiene diversas funciones:¹

- a) Proteger frente a agentes externos hostiles, tales como sustancias químicas, microorganismos, etc.
- b) Ejerce de barrera física selectiva, para intercambio de energía con el medio externo.
- c) Posee función sensitiva para informarnos de lo que ocurre a nuestro alrededor.
- d) Además, su aspecto nos permite conocer la existencia de ciertas patologías que se produzcan en el medio interno, ayudando así a su diagnóstico, como por ejemplo la ictericia.

Estructura de la piel:¹

- 1) *Epidermis*: la epidermis es un epitelio estratificado formado por una serie de capas celulares cuya misión principal es producir queratina. Es la capa más externa de la piel.
- 2) *Membrana basal*: membrana plasmática enrollada que presenta una gran superficie. Se encuentra entre la dermis y la epidermis. Permite el intercambio

de nutrientes entre ambas, ya que en la epidermis no hay riego sanguíneo, y además evita el desplazamiento de estas dos capas.

- 3) *Dermis*: almohadilla fibroelástica donde se asienta la epidermis y se encuentran los anejos.
- 4) *Anejos de la piel*: se encuentran ubicados en la dermis, y son los siguientes:
 - ✓ **Folículo piloso.**
 - ✓ **Glándula sebácea.**
 - ✓ **Glándula sudorípara (Glándulas apocrinas y Glándulas exocrinas)**

Además, sobre la epidermis se produce la formación de una película, denominada capa o manto hidrolipídico, que se comporta como un filtro antimicrobiano, y como barrera física, y que está compuesta por el sebo producido las glándulas sebáceas, restos de queratinocitos, sustancias bacterianas y agua.²

Una vez comprendidas estas nociones básicas, hay que destacar que existen distintos tipos de piel en función de las secreciones de sus glándulas: piel normal, piel seca, piel grasa, piel mixta y piel atópica. En esta revisión, con la intención de alcanzar los objetivos que nos planteamos, vamos a centrarnos únicamente en describir la piel grasa:

Piel grasa

La característica que define este tipo de piel es una mayor actividad de las glándulas sebáceas que forman parte de ella. El exceso de grasa producido por ellas, permite la formación de una emulsión epicutánea de fase externa oleosa. A su vez, existen distintos tipos de piel grasa¹:

- a) **Piel grasa seborreica.**
- b) **Piel grasa deshidratada:** caracterizada por una menor proporción de lípidos hidrófilos. Por este motivo, la emulsión epicutánea no se forma o es insuficiente para proteger adecuadamente, ya que disminuye el agua retenida al evaporarse ésta con más facilidad y, por tanto, la piel se deshidrata.
- c) **Piel grasa asfíctica:** resultado de la utilización errónea de productos cosméticos, como el uso de productos demasiado astringentes que cierran los poros, provocando la aparición de quistes sebáceos.

Por otro lado, también es necesario ampliar la información al respecto del acné, antes de pasar a hablar de su tratamiento con isotretinoínas:

El acné

El acné es una enfermedad cutánea crónica que produce una inflamación de la piel, afectando a la estructura pilosebácea. Se caracteriza básicamente por la presencia de comedones, lesiones levemente elevadas, coronadas por un punto oscuro, y en las que se acumula el sebo albergado en el poro de la piel.

El acné tiene diferentes formas de expresión. La Academia Americana de Dermatología realizó la siguiente clasificación:

- 1) Acné leve: con presencia de comedones, así como también pocas o varias pápulo-pústulas.
- 2) Acné moderado: varias pápulo-pústulas y de pocos a varios nódulos.
- 3) Acné severo: caracterizado por numerosas pápulo-pústulas o ambas, con varios nódulos.
- 4) Formas muy severas de acné, incluyendo las formas más destructivas de la enfermedad, como el acné conglobata, acné fulminans y la triada de oclusión folicular.

La patogénesis del acné incluye mecanismos hormonales, inflamatorios e inmunológicos. Diversos estudios indican que el acné es más frecuente y severo durante la adolescencia (70-87% de la población adolescente³), cuando hay mayor actividad hormonal, la cual produce una hiperplasia de las glándulas sebáceas⁴ y la alteración del crecimiento y diferenciación de la unidad pilosebácea, obteniéndose como resultado una mayor producción de grasa.

A este exceso de grasa, hay que sumarle la actividad de una bacteria llamada *Propionibacterium acnes*. Es una bacteria anaerobia constituyente normal de la flora microbiana de la piel, con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, capaz de desencadenar una respuesta inflamatoria. Mientras, la glándula pilosebácea parece proporcionar a *Propionibacterium acnes* los nutrientes necesarios para su proliferación³.

Por último, también debemos tener en cuenta la presencia de células muertas, que junto a los dos factores previamente citados, causan la obstrucción de los poros de la piel.

Las áreas de la piel con mayor secreción de sebo, como son la cara, el cuello, el pecho, la espalda y los hombros, son las más afectadas.

La prevalencia del acné ha aumentado en los últimos años en los países desarrollados, principalmente a causa del estrés. El estilo de vida, la alimentación, los factores psicológicos y hormonales son los que influyen en este tipo de acné.

Varios estudios indican que el acné tiene un efecto negativo en la autoestima⁶ y en la calidad de vida de los pacientes afectados. Esto se debe a que el acné es una patología que puede acabar originando cicatrices físicas permanentes y consecuencias emocionales, tales como aislamiento social, depresión y, en casos muy extremos, suicidio³. También se ha hablado de una posible relación entre la dieta y la aparición del acné. Sin embargo, ciertos autores niegan la existencia de esta relación entre la dieta y el acné⁵.

El acné, cada vez con más frecuencia, es un problema sociológico muy importante, ya que la mayoría de los jóvenes que padecen esta patología muestran una gran inseguridad y parecen insatisfechos con su aspecto. Muchos de estos jóvenes presentan un gran desconocimiento de esta patología y, es por esta razón por la que no tienden a acudir a un especialista⁷.

Por otro lado, el acné supone un obstáculo a la hora de encontrar empleo, dada la importancia de la imagen en el sector laboral, sobre todo si se trata de atención al público. Además, a lo anterior hay que sumarle la propia mentalidad derrotista e insegura del paciente afectado a la hora de acudir a una entrevista de trabajo⁸.

La isotretinoína

La isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) es un retinoide sintético oral, derivado de la vitamina A, indicado en el tratamiento del acné moderado resistente a tratamientos previos y acné grave. En la década de los ochenta, fue introducida en el mercado para el tratamiento del acné mostrando unos resultados muy satisfactorios. Ha mostrado también utilidad en otras condiciones distintas del acné como la rosácea, seborrea, hidradenitis supurativa, desórdenes de la queratinización y en la prevención del cáncer cutáneo no melanoma en individuos con elevado riesgo⁹.

La isotretinoína es un medicamento autorizado desde 1982 para el tratamiento del acné quístico severo y ha sido empleada en otras patologías y condiciones en diferentes dosis y esquemas, lo que sigue ocasionando controversias en nuestro país y en el resto del mundo, especialmente en el aspecto de seguridad. Es un fármaco de

categoría X en el embarazo, y durante su administración se recomienda el monitoreo de lípidos y de la función hepática, entre otras medidas⁹.

OBJETIVOS

1. Tratamientos en función del tipo de acné. Uso de las isotretinoínas tanto en el acné moderado como en el severo.
2. Actualización del tratamiento de las isotretinoínas en el acné, estudios que avalan su eficacia y sus efectos secundarios.
3. Revisión bibliográfica de los últimos avances en el tratamiento del acné.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo de este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica de varios trabajos y estudios realizados sobre el acné y las isotretinoínas. La búsqueda ha sido realizada a través de internet mediante diferentes revistas científicas: *'El Médico'*, *'PAM (Panorama Actual del Medicamento)'*, *'SEFH (Boletín informativo)'*, *'MedLine'*, *'PubMed'*, *'AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios)'*, *'VADEMECUM'*.

Las palabras clave que han sido empleadas en la búsqueda de información han sido 'isotretinoínas', 'acné', 'piel', 'controversias', 'tratamientos' y 'efectos adversos', entre otras.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para determinar una estrategia terapéutica apropiada en el tratamiento del acné, es necesario reconocer los diferentes tipos del mismo. Una vez hecho este diagnóstico, el médico podrá prescribir el tratamiento más adecuado en función de la gravedad de las lesiones:

- Las formas más leves de acné pueden ser tratadas mediante una correcta higiene cutánea, y con la aplicación local de lociones o cremas, que generalmente permiten la eliminación de los comedones. Sin embargo, si estos tratamientos no resultan eficaces en la eliminación del acné deberá recurrirse a otras alternativas terapéuticas más agresivas: antibióticos locales (como minociclina, doxiciclina, tetraciclina, eritromicina, trimetoprima y amoxicilina), ácido retinoico en crema, gel de peróxido de benzoilo, retinoides locales (tretinoína) o combinaciones de estos¹⁰.

Hay que tener especial cuidado con los pacientes que padecen de hiperpigmentación postinflamatoria, manchas oscuras que permanecen en la piel una vez curadas las lesiones producidas por el acné. En estos casos, se deberá barajar la posibilidad de utilizar otros tratamientos consistentes en la administración de una sustancia natural con propiedades antibacterianas e inhibidoras de la proliferación de la queratina, llamada ácido azelaico¹¹.

- Otras formas más intensas o permanentes de acné requieren un adecuado diagnóstico, y un tratamiento prescrito por un dermatólogo. Así, el acné moderado siempre incluye en su tratamiento un antibiótico sistémico o isotretinoínas sistémicas a dosis bajas que, finalmente, serán sustituidos por un tratamiento tópico con retinoides, garantizando una gran eficacia terapéutica. En cambio, en el acné severo solo se han visto resultados con el uso de isotretinoínas por vía sistémica, pudiendo incluirse en algunos casos el uso de corticoides como la prednisona para aliviar la inflamación que produce esta patología¹⁰.

Antes de plantearse cualquier forma de tratamiento, es importante seguir una serie de prácticas saludables:

- El afeitado, en el caso de los varones, debe realizarse con cuchilla y no con maquinilla eléctrica, para evitar la irritación de la piel.
- Deben utilizarse cosméticos especiales para pieles grasas (*oil-free*), y no se deben manipular o presionar las lesiones.
- La sudoración y el exceso de hidratación también deben ser evitados en lo posible.
- La radiación ultravioleta del sol puede mejorar el aspecto de las lesiones, pero deben recordarse las recomendaciones generales sobre fotoprotección.
- Es imprescindible una limpieza adecuada y diaria de la piel con jabones especiales.

Por lo tanto, el tratamiento inicial debe consistir en la limpieza del exceso de sebo, con un simple lavado de la piel. Éste puede realizarse una o dos veces al día. Dependiendo de la cantidad de grasa que se produzca, se podrán hacer mayor o menor número de lavados, realizados con agua y jabón neutro.

En los cuadros más graves de acné, puede ser necesario un tratamiento más agresivo. Los tratamientos mal utilizados pueden acarrear problemas añadidos, como marcas en la piel, exceso de grasa, sequedad de la piel, etc¹³.

El tratamiento debe comenzar lo más temprano posible. Uno de los más destacados es el tratamiento con isotretinoínas. La isotretinoína es la droga más efectiva para el tratamiento de las formas graves del acné. Actúa simultáneamente sobre todos los mecanismos mayores de la patogénesis del acné. Existen varios estudios que han demostrado dicha eficacia (tasa de curación del 70%)¹⁴.

Las isotretinoínas fueron aprobadas en Estados Unidos por la **FDA**. Se indicaron para el tratamiento del acné nodular severo recalcitrante. En Europa, la **EMEA** aprobó la utilización de isotretinoínas para casos de acné severo que no responden al tratamiento con antibióticos o terapia tópica durante 3 ó 6 meses. En España es considerado como un fármaco de Especial Control Médico (ECM).

Muchos dermatólogos han utilizado las isotretinoínas orales para el tratamiento de pacientes con acné menos severo pero que llega a producir cicatrices y, como consecuencia, alteraciones emocionales preocupantes.

Los médicos y dermatólogos, a la hora de prescribir un tratamiento, deben tener en cuenta la posibilidad de foliculitis por Gram negativos, resultado de infección por *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, y otros patógenos que aparecen después de la terapia antibacteriana para el acné a largo plazo.

Las isotretinoínas (ácido 13 cis-retinoico) son fármacos derivados de la vitamina A utilizadas en el tratamiento del acné severo y de las formas graves del acné, que se han vuelto resistentes al tratamiento con antimicrobianos. Su mecanismo de acción no está completamente claro, pero se sabe que actúan activando los receptores nucleares y regulando la transcripción. Su acción consiste en una disminución de la proliferación, diferenciación y actividad de los sebocitos, induciendo su apoptosis al mismo tiempo. También normalizan la queratinización folicular e, inhiben la comedogénesis reduciendo el porcentaje de sebo producido en, aproximadamente, un 80%.

Las isotretinoínas son capaces de actuar sobre la población de *Propionibacterium acnes* mediante la modificación del microambiente folicular, a pesar de que este fármaco no posee propiedades antimicrobianas. Sin embargo sí poseen propiedades antiinflamatorias. Inhiben la migración y motilidad de los neutrófilos hacia la piel.

El resultado clínico del tratamiento con isotretinoína oral supone una disminución significativa en el número y dimensión de los quistes mientras se mantiene la mejoría conseguida en el periodo post tratamiento.

Los resultados de la isotretinoína suelen ser duraderos, por lo que no se vería necesaria la prolongación del tratamiento hasta la completa eliminación de todas las lesiones. Sin embargo, en algunas ocasiones puede haber recidivas de la enfermedad (producida con mayor frecuencia en pacientes con historia prolongada de acné, mujeres, acné en el tronco, acné conglobata o exceso de andrógenos, según la experiencia clínica). Una investigación realizada determinó que el porcentaje de pacientes que experimentaron nuevos brotes acnéicos tras un tratamiento prolongado con isotretinoínas, fue mayor cuanto menor dosis de este fármaco recibieron (entre un 39 y un 82%, frente a un 22-30%)¹⁰. Esta es la razón por la que parece necesario prescribir un nuevo tratamiento: primero, un tratamiento convencional con antibióticos tópicos y sistémicos o retinoides tópicos. Si esta terapia convencional no da resultado, es necesario prescribir de nuevo un ciclo con isotretinoína oral¹⁵.

Las isotretinoínas, además de sus efectos beneficiosos sobre el acné, también cuentan con numerosos inconvenientes que deben ser tenidos en cuenta antes de su prescripción:

- Este fármaco es teratógeno; se considera de categoría X según el sistema de clasificación teratogénico de la FDA. Los medicamentos pertenecientes a esta categoría están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas, ya que su administración durante el embarazo puede acarrear numerosos defectos en el bebé, tales como anormalidades del sistema nervioso central (hidrocefalia, microcefalia, malformación cerebelar), anormalidades del oído (microtia, anotia, hipoplasia o ausencia de canales auditivos externos), anormalidades cardiovasculares (anormalidades del *conus* o *truncus arteriosus*: tetralogía de Fallot, transposición de los capilares mayores...), anormalidades del timo, etc¹⁶.

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 feto¹⁵.

Desde el año 2013 se está realizando un estudio, conocido como Estudio EVITA, promovido por la AEMPS y coordinado por los distintos Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, y llevado a cabo por la red de Farmacias Centinela, consistente en la realización de un cuestionario a mujeres embarazadas o en edad fértil,

que estén bajo tratamiento con isotretinoínas. El objetivo es fomentar el correcto uso de este medicamento, ya que debido a sus efectos teratogénicos las mujeres embarazadas no deben tratarse con él.¹⁷

- Otros efectos adversos comunes son prurito y sequedad mucocutánea (ojos, labios, boca y nariz), que incluye una afección de los labios caracterizada por una descamación leve localizada en la semimucosa labial llamada *queilitis*¹⁸. También es común la descamación facial, que se produce como consecuencia de la sequedad que generan las isotretinoínas en la piel. Por esta razón, durante el tratamiento con isotretinoínas se recomienda la hidratación de las mucosas con pomadas.

- Las mialgias y artralgias son descritas como posibles efectos adversos asociados al uso de este fármaco. Ciertos autores afirman que la aparición de estos efectos adversos 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.

- 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. Con el objetivo de poder demostrar la relación existente entre el uso de isotretinoínas y las alteraciones en las glándulas de Meibomio, se llevó a cabo un estudio en 47 pacientes (27 hombre y 20 mujeres) en el que se observó una mayor frecuencia de enfermedad en las glándulas de Meibomio asociada a este tipo de tratamiento¹⁹.

- 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 nocturna²⁰. Se llevó a cabo un estudio para poder determinar el efecto de la isotretinoína en la topografía corneal, grosor de la córnea, y los parámetros biomecánicos en pacientes con acné vulgar. Para ello, se evaluaron los ojos de 54 pacientes con acné

vulgar que recibieron tratamiento oral con isotretinoína. La evaluación fue realizada al inicio del estudio, en el primer, tercero y sexto mes del tratamiento, y seis meses después del final del tratamiento. Como resultados se obtuvieron diferencias significativas en el espesor de la córnea, siendo más delgada ésta en el primer, tercer y sexto mes con respecto a los valores iniciales. Sin embargo, los resultados obtenidos por ultrasonidos de espesor corneal y parámetros biomecánicos (histéresis corneal y factor de resistencia corneal) no mostraron cambios significativos. La queratometría y el índice de asimetría de superficie aumentaron durante el primer mes de tratamiento. Todos los cambios desaparecieron seis meses después del cese del tratamiento²¹.

- También se han identificado otras reacciones adversas menos comunes: hepatitis y fotosensibilidad. Los pacientes deben evitar exposiciones prolongadas al sol durante el tratamiento con isotretinoína, utilizando protectores solares y prendas adecuadas si van a estar expuestos al sol durante mucho tiempo. Esto se debe a que este fármaco es capaz de producir fotosensibilidad, un aumento de la sensibilidad de la piel a la exposición al sol, pudiendo aumentar el riesgo de quemaduras solares. Otro estudio retrospectivo fue llevado a cabo para determinar alteraciones en los lípidos y en las enzimas hepáticas. El estudio fue realizado en 322 pacientes con acné, que habían sido tratados con isotretinoínas orales en un periodo de tiempo de tres años. El historial clínico de los pacientes fue estudiado para determinar los valores iniciales de triglicéridos, LDL, HDL, Aspartato-Aminotransferasa (ASP) y Alanina-Aminotransferasa (ALT). Los resultados mostraron un incremento estadísticamente significativo en los niveles de triglicéridos y LDL, mientras que los niveles de HDL mostraron un descenso. Aunque los niveles de ALT incrementaron, no hubo cambios estadísticamente significativos en AST²².

- Como efectos adversos raros, se incluyen: enfermedad inflamatoria intestinal, hiperostosis en niños. Con el fin de determinar una posible relación entre el uso de isotretinoínas para el tratamiento del acné y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), fue realizado un estudio retrospectivo. En este estudio participaron 1078 pacientes desde 1995 hasta 2011. De los 1078 pacientes, 576 fueron el grupo expuesto a isotretinoínas y 502 pacientes constituían el grupo no expuesto. Los resultados de este estudio mostraron una asociación negativa entre la exposición a isotretinoína y la EII²³.

- 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 psiquiátricas²⁴:

- ✓ Estudio de cohortes basado en la realización de un cuestionario a 38 pacientes con acné, 2 semanas antes y 8 después de iniciar el tratamiento con isotretinoínas. Con esta encuesta se trató de analizar el estado psicológico de estos pacientes. Los resultados obtenidos en el estudio concluyeron que la mejoría de la enfermedad tenía un efecto beneficioso en el estado anímico de los pacientes²⁴.
- ✓ Estudio retrospectivo realizado en Nueva Zelanda. Este estudio se llevó a cabo en 1743 pacientes tratados durante 6 años con isotretinoínas. Los resultados obtenidos no mostraron ninguna relación entre las isotretinoínas y la aparición de desórdenes psiquiátricos. Sin embargo, estos pacientes experimentaron cambios de humor (7.1%, 124 pacientes del estudio). Estos cambios de humor supusieron una retirada del tratamiento en 13 casos²⁴.
- ✓ Estudio retrospectivo realizado en Suecia en noviembre del 2010. En este estudio se incluyeron a todos los pacientes que presentaban acné grave y que habían recibido tratamiento con isotretinoínas entre 1980 y 2001. Durante este estudio se pudo observar un aumento del número de intentos de suicidio durante el tratamiento con isotretinoínas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el número de intentos de suicidio ya era elevado antes de iniciar el tratamiento²⁴.

- ✓ Diversos autores como *Simic et al* notificaron un mayor grado de estrés psicosocial en personas que padecían acné moderado-severo²⁴.
- ✓ Otros autores como *Halvorsen et al* realizaron un cuestionario en adolescentes de 18 a 19 años que presentaban la patología para evaluar los posibles problemas mentales y sociales que tenían lugar en estos pacientes en función del tipo de acné que presentaban. En este estudio se incluyeron 3775 participantes y se observaron mayores casos de pensamiento suicida en hombres que en mujeres. Como resultados, se llegó a la conclusión de que estos pensamientos suicidas estaban significativamente asociados a la patología del acné²⁴.

En este mismo estudio también se evaluaron trastornos de conducta social como fracaso escolar, dificultad para las relaciones sociales, inexistencia de relaciones sentimentales y sociales, etc, siendo estos resultados peores en pacientes con acné más severo. Por tanto, no se obtuvieron relaciones concluyentes entre las isotretinoínas y los trastornos sociales.

- ✓ Estudio de cohortes retrospectivo. Los resultados no mostraron evidencia entre el uso de las isotretinoínas y su relación con el riesgo de depresión, comportamiento suicida u otras alteraciones psiquiátricas²⁴.
- ✓ Un nuevo estudio concluyó que el porcentaje de depresión en pacientes bajo tratamiento con isotretinoínas era similar al que se obtuvo en pacientes tratados con antibióticos orales²⁴.

Como consecuencia de estos efectos adversos que puede ocasionar el uso de las isotretinoínas, hoy en día se están investigando nuevas terapias antiacnéicas que han mostrado muy buenos resultados:

- La fototerapia con luz visible. Tratamiento que ha demostrado tener un efecto muy beneficioso en el tratamiento del acné, ya que la luz UV tiene propiedades microbicidas. Sin embargo, este novedoso tratamiento no está exento de producir efectos adversos en los pacientes tratados²⁵.
- Láser fraccionado de CO₂ y láser fraccionado Pixel. Son tratamientos para la eliminación de cicatrices atróficas estimulando la producción de colágeno. A pesar de que son técnicas similares, cabe destacar que el láser fraccionado Pixel presenta ventajas sobre el anterior, dado que en éste no es necesaria la utilización de anestesia²⁶.

- Ácido láurico. Sustancia natural extraída de la leche de coco y, a través de su transformación en partículas microscópicas que se adhieren a liposomas, forma una loción que produce la destrucción bacteriana en 24 horas y cura las lesiones. No presenta efectos secundarios ni deja secuelas en la piel²⁷.
- Isolaz. Tratamiento comercializado en España que consiste en la combinación de luz de banda ancha con una previa succión del poro. Con esta succión se permite la penetración del láser y se logra eliminar el acné, la grasa y las células muertas. Se trata de una técnica indolora²⁸.
- Proteína cíclica AS-48. Obtenida a partir de bacterias del género *enterococcus*, carece de actividad emolítica o tóxica demostrada. Se trata de un tratamiento que no genera resistencias bacterianas ni tiene efectos secundarios y, ha demostrado en estudios *in vitro* tener mayor eficacia que los tratamientos usados hasta ahora²⁹.
- Bacteriófagos. Se trata de virus capaces de infectar, lisar y matar a bacterias *Propionibacterium*, lo que los hace unos candidatos idóneos en el desarrollo de nuevas terapias antiacné. Además no resultan tóxicos para la piel y evitan la aparición de resistencias a antibióticos³⁰.

CONCLUSIONES

1. Al existir diferentes tipos de acné, los médicos deben tratar de identificar de qué tipo de acné se trata, focalizando en la lesión más severa que se presente y teniendo en cuenta la probabilidad de cicatrices físicas y trastornos emocionales, para poder prescribir el tratamiento adecuado. En algunos casos de acné leve, bastará con seguir una serie de medidas higiénicas, que pueden servir como tratamiento de la patología, evitando además un agravamiento de la misma. Sin embargo, para casos más severos de acné, estas medidas son insuficientes, siendo necesario recurrir a otros tratamientos más agresivos, con mayor número de efectos adversos, y prolongados en el tiempo, basados principalmente en la administración oral de antibióticos sistémicos o, si estos no resultan eficaces, de isotretinoínas orales. Jamás debe recurrirse a la utilización de medicamentos que no estén bajo el estricto control de un profesional sanitario. Es especialmente importante evitar la utilización indiscriminada de antibióticos.

2. Las isotretinoínas son fármacos cuya administración es muy beneficiosa para el tratamiento del acné, sin embargo presentan muchos efectos adversos, algunos de los cuales han sido demostrados en distintos estudios publicados.

El tratamiento con isotretinoína no se debe iniciar en las mujeres que puedan quedarse embarazadas hasta que se tengan pruebas del embarazo negativas y al menos hasta el mes siguiente de establecer medidas anticonceptivas apropiadas. Estas medidas no se deberán retirar hasta un mes después de retirar el tratamiento con isotretinoína. El riesgo que supone la utilización de estos fármacos en embarazadas supera claramente el posible beneficio³¹. Asimismo, la lactancia está contraindicada si la madre se encuentra bajo tratamiento con este fármaco.

- El efecto adverso más molesto para el paciente es probablemente la sequedad en las mucosas y la piel, que no obstante es tratable, mediante la hidratación adecuada de la zona afectada por medio de cremas o pomadas, y reversible tras la retirada del fármaco.

- La secreción lagrimal basal y las propiedades morfológicas de la córnea fueron influenciadas significativamente durante el tratamiento con isotretinoína sistémica, y los cambios fueron reversibles tras la suspensión del mismo. No se encontraron importantes diferencias biomecánicas inducidas por la isotretinoína.

La isotretinoína puede reducir la visión nocturna. Es importante informar a los pacientes acerca de esta posible consecuencia, que puede llegar a ser de larga duración e incluso irreversible. Los pacientes deberán informar de inmediato al profesional sanitario sobre los cambios que perciban en su visión nocturna, y los pacientes que conduzcan o manejen maquinaria pesada por las noches deben ser convenientemente advertidos.

Este fármaco ocasiona durante y después del tratamiento intolerancia a las lentillas, que deberán ser sustituidas por gafas. Todos los problemas oftalmológicos deben ser cuidadosamente evaluados durante el tratamiento, pudiendo retirarse el fármaco si fuera necesario.

- Hay que tener especial cuidado cuando la isotretinoína se administra a pacientes con hiperlipidemia o con condiciones que los predispongan a desarrollar elevados niveles de triglicéridos, tales como obesidad, alcoholismo, diabetes mellitus o hipercolesterolemia. Antes de iniciar un tratamiento con isotretinoína, se deberán determinar los niveles de triglicéridos y de enzimas hepáticas. Si las enzimas hepáticas

no se normalizasen al mantener el tratamiento o reducir la dosis, o si se sospechase de una hepatitis, el tratamiento se debe interrumpir.

- Las isotretinoínas pueden provocar fotosensibilidad; debido al aumento de la sensibilidad cutánea durante el tratamiento, no es recomendable la depilación con cera u otros procedimientos que afecten a la superficie de la piel, tales como la dermoabrasión, tratamientos con láser, tomar el sol, etc., para evitar así la formación de cicatrices. Es necesario informar al paciente de este efecto adverso, y de la importancia de protegerse de agentes externos que puedan dañar su piel.

- Los estudios sobre el riesgo de producirse Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) no mostraron ningún aumento de su riesgo debido al uso de isotretinoínas. En todo caso, el riesgo parecía estar disminuido. Los resultados no parecen ser estadísticamente significativos dado el pequeño número de casos de EII, sin embargo los efectos anti-inflamatorios e inmuno-moduladores de la isotretinoína deben ser explorados.

- Hasta ahora no se ha podido demostrar una clara asociación entre el uso de isotretinoínas y afecciones psiquiátricas; 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.

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.

3. Teniendo en cuenta todos los efectos adversos que puede ocasionar el uso de las isotretinoínas, se han desarrollado nuevas terapias para el tratamiento del acné mucho menos agresivas y más naturales, como el ácido láurico, o el uso de virus bacteriófagos. Cada vez son más los avances que se hacen en el descubrimiento de nuevos tratamientos para combatir el acné; sin embargo, este campo de desarrollo de nuevas terapias aún está en sus primeras etapas. Estos nuevos tratamientos suponen un aumento en el

abánico de posibilidades para el tratamiento de esta patología, con el objetivo principal de evitar la aparición de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. *'La Piel y Tipos de Piel'*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2011. PAM (Panorama Actual del Medicamento).
2. *'Cuidados del paciente crónico'*, Cap. 5, *'Problemas de la piel'*, Álvaro Pau Sánchez Sendra, 2014.
3. *'Clinics in Dermatology'*, pág 24-30, *'El rol de la isotretinoína en la terapia del acné: ¿por qué no como terapia de primera línea?'*, Dres. Dimitris Rigopoulos, George Larios, Andreas Katsambas, 2010.
4. *'Cuidados cosméticos en afecciones cutáneas acné juvenil'*, pág.1, Lorenzo Pons Gimier, comité científico de la vocalía nacional de dermofarmacia del consejo general de colegios oficiales de farmacia, 2002.
5. *'Acné que es y cómo eliminarlo'*, *'Mito Número 2'*, Elena León, 2014.
6. *'BMC Public Health'*, *'Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway'*, Jon A Halvorsen, Florence Dalgard, Magne Thoresen, Espen Bjertness and Lars Lien, 2009.
7. *'Los jóvenes con granos se sienten inseguros y tienen la autoestima más baja'*, *'20 Minutos'*, Europa Press, 2006.
'<http://www.20minutos.es/noticia/111092/0/jovenes/acomplejados/acne/#xtor=AD-15&xts=467263>'
8. *'Los granos no son sólo cosa de jóvenes'*, *'El mundo'*, Silvia Nieto, 2006.
'<http://www.elmundo.es/suplementos/magazine/2006/330/1137771007.html>'
9. *'Uso de isotretinoína en acné común'*, Minerva Gómez-Flores, Linda García-Hidalgo, Leonel Fierro-Arias, Javier Ruiz-Ávila, Maira Herz-Ruelas, Jorge Garza-Gómez. Autores 2, 3 y 4, Distrito Federal, México. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc 2011; 49 (3): 281-288.
10. *'Isotretinoína: su uso en el acné del adolescente'*, Jaime Piquero: Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Vargas, Instituto de Biomedicina, Caracas, Venezuela, *Dermatol Pediatr Lat* 2004; pág. 78.

11. 'ACNÉ', Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2014. PAM (Panorama Actual del Medicamento).
12. 'Ácido azelaico tópico', American Society of Health-System Pharmacists, Inc. (Medline Plus).
13. '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.
14. 'Roacután' (isotretinoína): un tratamiento muy efectivo y seguro para el acné', Dr. Sergio Vañó Galván, Dermatología-Madrid: Noticias y novedades dematológicas de interés, 2012.
15. 'Embriopatía por isotretinoína: Un daño evitable', Mónica Troncoso Sen, Carla Rojas H, Eduardo Bravo C. Revista médica de Chile, 2008.
16. 'Síndrome por isotretinoína', Dr Elisabeth ROBERT-GNANSIA, 2006.
17. 'Estudio EVITA', AEMPS 2013. '<http://www.farmaciamirezdediego.com/nuevo-proyecto-entre-manos-estudio-evita/>'
'https://www.cofbizkaia.net/Presentacion/sec_ET/wf_equipo.aspx?idReg=172&MENU=ETMARCHA&Tipo='
18. 'Queilitis asociada a isotretinoína sistémica. Reporte de un caso', Gabriel Mario Fonseca1, Odontología Sanmarquina, 2008.
19. 'Reduced central corneal thickness in patients with isotretinoin treatment', Yuksel N, Ozer MD, Akcay E, Ozen U, Uzun S. Cutan Ocul Toxicol. 2015 Jan 19:1-4
20. 'Isotretinoin and night blindness', Teo K¹, Yazdabadi A. Australas J Dermatol. 2014 Aug; 55(3):222-4. 2013 Oct 8.
21. 'Evaluation of corneal topography and biomechanical parameters after use of systemic isotretinoin in acne vulgaris', Yildirim Y, Olcucu O, Agca A, Alagoz C, Demircan A, Basci A, Demirok A, Kutlubay Z. J Ophthalmol. 2014; 2014: 701361. 2014 Nov 30.
22. 'Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients', Kızılyel O., Metin MS, Elmas OF, Cayır Y, Aktaş A. Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Atatürk University, 25000 Erzurum, Turkey. Cutis. 2014 Nov; 94 (5):234-8.
23. 'Isotretinoin Exposure and Risk of Inflammatory Bowel Disease', Rashtak S¹, Khaleghi S, Pittelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JA. JAMA Dermatol. 2014 Dec 1; 150(12):1322-1326. 2014. 1540.
24. 'Isotretinoína asociada a riesgo de suicidio', cartas al director, E. Ramió Monteroa, M.I. Iglesias Sancho. Eguileor Partearroyoa, 2012.

25. *'Mesa redonda: cuidados cosméticos en afecciones cutáneas. Acné juvenil'*, XIII Congreso Nacional Farmacéutico, Lorenzo Pons Gimier, Comité Científico de la Vocalía Nacional de Dermofarmacia del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, pág 6-7, 2002.
26. *'Cicatrices de acné y varicela'*, Adolfo Gómez Agámez, Clínica de la piel, 2013.
27. *'Crean tratamiento que cura el acné en adolescentes'*, T. Quezada y A. de Ponson, Artículo del 2010.
28. *'Un pionero tratamiento elimina el acné sin medicamentos'*, Javier Flores, Artículo del 2011.
29. *'Patentan un nuevo tratamiento contra el acné basado en sustancias naturales'*, revista SINC, Mercedes Maqueda Abreu, Gabinete de Comunicación-Secretaría General, Urg. Universidad de Granada, 2013.
30. *'Virus en pomada para combatir el acné'*, Ignacio López-Goñi, 2012.
31. *'Prevención de defectos congénitos. Retinoides sintéticos y embarazo'*, M^a Luisa Martínez-Frías, Paloma Fernández, M^a Regla García Benítez, M^a Montserrat Real Ferrero, Eva Bermejo-Sánchez, Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, Hoja informativa del ECEMC, PAM (Panorama actual del medicamento), 2011.