

DOI:10.4464/MD.2012.40.4.5023

Isotretinoína en acné. ¿Dosis diaria única o repartida?

Isotretinoin in acne. One daily only or distributed dose?

Desde la aprobación de Accutane® en 1982 por la FDA (Foods and Drugs Administration) la isotretinoína se ha postulado como el compuesto más eficaz para el tratamiento del acné. Su indicación inicial y casi exclusiva de "acné quístico recalcitrante severo" ha quedado superada ampliándose su uso hacia indicaciones menos graves¹⁻³. De hecho, aproximadamente 20 millones de pacientes de todo el mundo han tomado este medicamento lo que demuestra la generalización, eficacia y seguridad de su uso en el tratamiento del acné^{1,4-6}. Por ejemplo, en EE.UU, el número de recetas entre 1992 y 2000 aumentó en 2,5 veces⁷.

Se acepta que la dosis habitual de isotretinoína para el tratamiento del acné es de 0,5 a 1,0 mg/kg/día manteniéndose el tratamiento hasta alcanzar una dosis acumulada de 120-150 mg/kg⁸. La dosis diaria prescrita por el dermatólogo se determina por el peso corporal del paciente, la gravedad del cuadro, la respuesta inicial a la terapéutica y, una vez instaurada, la gravedad de los efectos secundarios y la posibilidad de acompañar este tratamiento con otras terapias¹.

Si bien las indicaciones y dosis totales, tanto por ficha técnica como por uso ampliamente documentado han quedado perfectamente estipuladas, no lo han sido tanto las pautas de administración de estas dosis, de forma que consigan la máxima eficacia y seguridad.

¿Es mejor administrar la dosis diaria en una sola toma o repartirla en dos tomas? Analizaremos los elementos que nos permitan contestar a esta pregunta.

EFICACIA

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad de la isotretinoína oral es aproximadamente del 25% y aumenta cuando se administra con las comidas^{1,9}. En cifras, la biodisponibilidad aumenta de 1,5 a 2 veces cuando se administra una hora antes, junto con, o una hora después de la ingesta de alimento graso¹⁰. Basándose en estos hechos, se podría teorizar con que la administración en dos tomas puede llevar a una mayor biodisponibilidad a lo largo del día, mantenida durante más tiempo de forma más homogénea, consiguiendo una eficacia de mayor grado.

Concentración plasmática

Del mismo modo, la concentración plasmática puede resultar más duradera y con menos oscilaciones en dos tomas, ya que tras la administración oral el pico máximo de isotretinoína en plasma se alcanza a las 2-4 horas^{1,11}. En sangre el 99,9% se une a las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina², y se metaboliza en el hígado dando lugar entre otros, a la 4-oxo-isotretinoína, principal metabolito dermatológicamente activo¹² que aparece en sangre a las 6 horas post-administración⁹. Las dos tomas repartidas pueden llevar a una concentración estable y una eficacia mantenida más equilibrada.

SEGURIDAD

Efectos secundarios por el propio fármaco

Los efectos secundarios cutáneos de la isotretinoína son dosis dependiente⁶ y su aparición depende fundamentalmente de los miligramos ingeridos en relación con el peso del paciente. Sin embargo, algunos autores han encontrado que el reparto de una dosis, por ejemplo 40 mg en dos tomas de 20 mg separadas entre sí por 12 horas, han llevado a una disminución de la intensidad y frecuencia de estos efectos secundarios, mejorando la tolerancia y la aceptación por parte del enfermo^{1,4,13,14}.

Por ejemplo, cuando es preciso administrar dosis elevadas por tratarse de acné grave, varios estudios recomiendan el uso de dosis múltiples¹⁵ para minimizar la aparición de efectos secundarios. Así Perry y McEvoy recomiendan dosis elevadas en dos tomas diarias para el tratamiento de acné quístico severo¹⁶.

Del mismo modo, Peck et al. recomiendan suministrar una dosis diaria de 0,5-1 mg/kg/día, durante 16-20 semanas¹⁷, señalando que debe dividirse la toma total para reducir los efectos secundarios¹⁷.

Son especialmente dosis dependientes los efectos mucocutáneos por lo que, según Brelford y Beute dividir la dosis diaria en dos tomas/día podría disminuir dichos efectos secundarios¹⁸. Igualmente Gollnick et al. indican en una de sus recomendaciones consensuadas que la dosis típica de 0,5-1,0 mg/kg/día se ha de repartir en dos tomas¹⁹. En este sentido, el laboratorio farmacéutico Roche en su guía de Medicación de la Isotretinoína aprobada por la FDA y revisada en enero de 2010, señala en su página 27: "La dosis recomendada para Accutane® se encuentra en un rango de 0,5 a 1,0 mg/kg/día administrados con las comidas en dos dosis divididas durante 15 a 20 semanas²⁰, añadiendo en la misma guía que "No ha sido establecida la seguridad de una única dosis de Accutane® al día. No se recomienda una dosis única diaria²⁰".

La explicación a estos hechos posiblemente se deba a que la biodisponibilidad del fármaco alcanza niveles menos elevados aunque mantenidos durante más tiempo, consiguiendo a igual eficacia menos efectos negativos.

Efectos secundarios por medicación concomitante

El tratamiento del acné con isotretinoína a menudo se acompaña de otra medicación como los antibióticos o los anticonceptivos orales en el caso de la mujer. El hecho de tener que administrar varios medicamentos de forma simultánea puede incrementar el riesgo de efectos secundarios de forma real por mayor trabajo metabólico. Además, el paciente puede sentir que toma "demasiados medicamentos" en una sola toma, mientras que al ser repartidos en dos tomas la sensación de seguridad puede ser mayor.

VARIACIÓN DE DOSIS A LO LARGO DEL TRATAMIENTO

Con frecuencia, la dosis varía a lo largo del tratamiento en función de la respuesta observada en el paciente o las circunstancias personales de cada uno de ellos¹. La mayoría de los pacientes comienzan con dosis iniciales de 10 a 30 mg/día para minimizar el riesgo de empeoramiento inicial, y aumentan hasta 40-60 mg que se mantienen durante varios meses²¹ hasta completar la dosis total acumulativa. A lo largo de este tiempo se puede disminuir temporalmente la dosis por diferentes motivos. Los efectos secundarios físicos o psicológicos, las vacaciones, enfermedades leves intercurrentes, etc, son motivos suficientes para esta modificación. Si el paciente lleva a cabo la pauta terapéutica en dos tomas, será más fácil esta dosificación personalizada.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO (CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO)

Se entiende por cumplimiento terapéutico el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de los hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario²². Tal y como dice la OMS el uso racional de los medicamentos es el conjunto de actuaciones encaminadas a que los pacientes reciban los fármacos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo adecuado y con el menor coste posible para ellos y la comunidad²³.

El grado de cumplimiento del paciente, junto con el tipo de tratamiento prescrito, es el factor que en mayor medida va a condicionar la efectividad del tratamiento instaurado²⁴. Éste va a depender en gran medida de la sintomatología concreta de la enfermedad y de los efectos secundarios derivados de la medicación empleada, de manera que la evaluación de estos factores permiten al médico elegir la medicación y los horarios de administración más adecuada²⁵. Shikiar et al. definen la satisfacción con la medicación como la valoración que lleva a cabo el paciente del proceso de toma de la medicación y de los resultados obtenidos con dicha medicación, y se encuentra influida por variedad de factores y va a condicionar en gran medida la adherencia al tratamiento²⁶, es decir, el cumplimiento terapéutico.

Factores que influyen en la satisfacción en la medicación son el esquema de dosificación, confianza del paciente en su capacidad para tomar adecuadamente el medicamento, o el confort del paciente en relación con la información recibida sobre el medicamento por parte del médico²⁵. Hay que tener en cuenta, como dicen Morris et al. que el paciente es un participante activo en la toma de decisiones de seguir o no seguir el régimen médico prescrito, por lo que es bueno adoptar la perspectiva del paciente para predecir la adherencia al tratamiento^{27,28}.

En este sentido, la dosis única o múltiple puede ser pactada, en función de su modo de vida y su propia psicología. En algunos pacientes, la dosis repartida en dos tomas, aporta mayor seguridad y adherencia al tratamiento, permitiendo mayor confianza en la eficacia global, en el caso de olvido de una toma, evidentemente de menos mg que si fuese toma única²⁹.

CONCLUSIÓN

Parecen existir motivos que justifican el reparto de la dosis diaria en dos tomas: una mayor eficacia a expensas de la biodisponibilidad y concentración plasmática mantenida de forma homogénea con menos oscilaciones; una mayor seguridad tanto por el propio fármaco como por la concomitancia con otros fármacos con posible disminución de efectos secundarios, y una mayor facilidad a la hora de hacer variaciones de dosis a lo largo del tratamiento. Solo la adherencia al tratamiento puede ser mayor o menor, tanto con una como con dos tomas, en función de la propia psicología del paciente.

A. Guerra-Tapia

Profesora Titular de Dermatología de la Universidad Complutense de Madrid.
Jefa de Sección de Dermatología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Bibliografía

1. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8 (Suppl. 1): S47-59.
2. Lowenstein EB, Lowenstein EJ. Isotretinoin systemic therapy and the shadow cast upon dermatology's downtrodden hero. *Clin Dermatol* 2011; 29: 652-61.
3. Lucek RW, Colburn WA. Clinical pharmacokinetics of the retinoids. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 38-62.
4. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994; 131: 360-3.
5. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, et al. Isotretinoin for acne vulgaris-ten years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129: 292-6.
6. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 644-6.
7. Wysowski DK, Swann J, Vega A. Use of isotretinoin (Accutane) in the United States: Rapid increase from 1992 through 2000. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 505-9.
8. Agarwal US, Besarwal RK, Bholra K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: A randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 688-94.
9. Georganakakis M, Zougrou F, Tzavara S, Kon-topoulos G, Tsiptsios I. Comparative bioequivalence study of two isotretinoin soft gel capsule formulations in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 316-22.
10. Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol* 1983; 23: 534-9.
11. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other disorders. *Drugs* 1984; 28: 6-37.
12. Colburn WA, Vane FM, Shorter HJ. Pharmacokinetics of isotretinoin and its major blood metabolite following a single oral dose to man. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 689-94.
13. Hermes C, Praetel and B.M. Henz, Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 117-21.
14. Millan SB, Flowers FP, Sherertz EF. Isotretinoin. *South Med J* 1987; 80: 494-9.
15. http://www.drugs.com/pro/accutane.html#T_2
16. Perry MD, McEvoy GK. Isotretinoin: new therapy for severe acne. *Clin Pharm* 1983; 2: 12-9.
17. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Cross EG. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 735-45.
18. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 197-206.
19. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ et al.; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (1 Suppl.): S1-37.
20. Accutane® (isotretinoin capsules). Roche Pharmaceuticals. AEC_43780_PI_N(1) PI Revised: January 2010 Copyright © 2000-200x by Roche Laboratories Inc. All rights reserved.
21. James WC. Acne. *N Engl J Med* 2005; 352: 1463-72.
22. Haynes RB. Introduction. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DI, editores. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
23. OMS. Medicamentos: uso racional de los medicamentos. Nota descriptiva N.º 338. Mayo de 2010.
24. Morales Suárez-Varela MT. GEMECOR. Study on the use of a smart pillbox to improve treatment compliance. *Aten Primaria* 2009; 41: 185-91.
25. Shikiar R, Halpern MT, McGann M, Palmer CS, Seidlin M. The relation of patient satisfaction with treatment of otitis externa to clinical outcomes: development of an instrument. *Clin Ther* 1999; 21: 1091-104.
26. Shikiar R, Rentz AM. Satisfaction with medication: an overview of conceptual, methodologic, and regulatory issues. *Value Health* 2004; 7: 204-15.
27. Morris LS, Schulz RM. Patient compliance—an overview. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17: 283-95.
28. Morris LS, Schulz RM. Medication compliance: the patient's perspective. *Clin Ther* 1993; 15: 593-606.
29. Guerra-Tapia A. Estudio de satisfacción y calidad de vida en pacientes con acné tratados con isotretinoína oral. Monografía. Editorial Jarpyo Madrid, 2002.