

Uso de isotretinoína en pacientes con acné nódulo-quístico en el Hospital

Hermanos Ameijeiras

Use of isotretinoin in patients with cystic-nodule acne in “Hermanos Ameijeiras” Hospital

Idelma López Tejo¹ 

Caridad Sedeño Argilagos^{2*} 

Patricia Pérez Ramos² 

¹ Hospital Hermanos Ameijeiras, Dpto. Farmacia. La Habana, Cuba.

² Universidad de la Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: cary@ifal.uh.cu

RESUMEN

Introducción: El acné es una enfermedad multifactorial que afecta la unidad pilosebácea, alterando su estructura y función. Se caracteriza por el desarrollo de comedones, pápulas, pústulas, nódulos, quistes, abscesos y flemones. Es una enfermedad frecuente en la pubertad y se caracteriza por su polimorfismo lesional y su cronicidad. Se divide en grados de severidad, de los que depende la terapéutica a aplicar. La isotretinoína se utiliza para tratar el acné severo, tipos de cánceres cutáneos y algunas condiciones severas de la piel.

Objetivo: Evaluar el uso de la isotretinoína en pacientes con acné nódulo-quístico severo en el Hospital Hermanos Ameijeiras.

Métodos: La muestra la conformaron 20 pacientes con diagnóstico de acné nódulo-quístico severo, tributarios al uso de la isotretinoína. Se identificaron las variaciones de los indicadores sistémicos glicemia, colesterol, triglicéridos, TGP y TGO, se identificaron reacciones adversas del medicamento y se determinó la relación efectividad-riesgo.

Resultados: Predominaron los pacientes en edades de 21-25 años, del sexo masculino y color de la piel blanco. A los seis meses de tratamiento los valores de los indicadores sistémicos se encontraron dentro de los valores de referencia. El orden de frecuencia de las reacciones adversas manifestadas fueron la xerodermia, xeroftalmia, queilitis y dolores musculares. Los pacientes recibieron atención individualizada y ninguno tuvo que suspender el tratamiento. La relación efectividad-riesgo fue superior a uno para todos los pacientes. Esta relación osciló entre 2,5 y 5.

Conclusiones: Se evidenció la efectividad de este medicamento para el tratamiento del acné nódulo-quístico severo.

Palabras clave: acné nódulo-quístico severo; reacciones adversas de la isotretinoína; efectividad de la isotretinoína en el acné.

ABSTRACT

Introduction: Acne is a multifactorial disease that affects the pilosebaceous unit, altering its structure and function. It is characterized by the development of blackheads, papules, pustules, nodules, cysts, abscesses and phlegmons. It is a common disease in puberty and is characterized by its lesional polymorphism and its chronicity. It is divided into degrees of severity, on which depends the therapy to apply. Isotretinoin is used to treat severe acne, skin cancers and some severe conditions of the skin.

Objective: To assess the use of isotretinoin in patients with severe cystic-nodule acne in "Hermanos Ameijeiras" Hospital.

Methods: The sample was composed by 20 patients with a diagnosis of severe cystic-nodule acne, tributaries to the use of isotretinoin. There were identified the variations of the systemic indicators: glycemia, cholesterol, triglycerides, TGP and TGO; and there were identified adverse reactions of the medicinal product; and it was determined the relation effectiveness-risk.

Results: There was a predominance of patients aged 21-25 years, males and white skin. After six months of treatment, the values of the systemic indicators were within the reference values. The frequency order of adverse reactions expressed was xeroderma, xerophthalmia, cheilitis and muscle aches. Patients received individualized attention, and none had to suspend the treatment. The relationship effectiveness-risk was higher than one for all patients. This relation ranged between 2.5 and 5.

Conclusions: The effectiveness of this medication for the treatment of severe cystic -nodule acne was evidenced.

Keywords: severe cystic-nodule acne; adverse reactions of isotretinoin; effectiveness of isotretinoin in acne.

Recibido: 02/10/2018

Aceptado: 04/07/2019

Introducción

El acné es una enfermedad inflamatoria multifactorial extremadamente común que afecta la unidad pilosebácea. Clínicamente se manifiesta por la aparición de comedones, pápulas, pústulas, nódulos, quistes y abscesos que pueden dejar secuelas cicatrizales. Las principales áreas de la piel que se afectan son la cara y en algunas oportunidades el tórax.⁽¹⁾ En los pacientes que la padecen, genera un gran impacto psicosocial e involucra al grupo familiar en su esfera afectiva y económica.

El acné se caracteriza por un cuadro dermatológico producido por reacción obstructiva del conducto excretor de la glándula sebácea con inflamación localizada.⁽²⁾ Afecta casi al 85 % de los adolescentes y representa el 25 % de las consultas al dermatólogo. Las lesiones evolucionan de un modo crónico, con remisiones, recidivas múltiples, que con frecuencia continúan en la edad adulta. El 10 % de las personas entre 35 y 44 años se consultan por este problema y la raza más afectada es la caucásica.^(3,4)

Cuando el acné comienza después de la adolescencia deben tenerse en cuenta otras causas en las que deben incluirse los tratamientos farmacológicos y factores ocupacionales. En algunas mujeres la enfermedad empeora antes o durante la menstruación, se cree que esto se debe a cambios en los niveles de progesterona.⁽⁵⁾

En el acné intervienen cuatro factores patogénicos primarios que interaccionan para generar las lesiones: la producción de sebo por las glándulas sebáceas, la colonización folicular por *Propionibacterium acnes*, la alteración en el proceso de queratinización folicular y la liberación de mediadores de la inflamación a la piel. Presenta en su cuadro clínico diferentes lesiones primarias y secundarias (comedones, pápulas, pústulas, nódulos, quistes, cicatrices) que se asocian a una diátesis seborreica, donde el tipo de acné, la distribución de las lesiones, así como la evolución varían de un individuo a otro.⁽⁶⁾

El tratamiento del acné se centra en los mecanismos patogénicos relacionados con la función de las glándulas sebáceas que son: la queratinización folicular, la producción de sebo y la flora bacteriana. El acné es una enfermedad compleja, en la que hay que tener en cuenta para el éxito de su tratamiento que ocurre en un grupo etario con muchos problemas sociales y psicológicos inherentes a la adolescencia, así como la adherencia del paciente al tratamiento adecuado.⁽⁷⁾

El tratamiento estándar del acné incluye agentes tópicos y sistémicos. Entre los agentes tópicos están los retinoides como adapaleno y ácido retinoico, peróxido de benzoilo, ácido azelaico, antibióticos como: eritromicina y clindamicina además, agentes queratolíticos y comedolíticos y el tratamiento sistémico incluye antiandrógenos, antibióticos, esteroides e isotretinoína.⁽⁸⁾

Entre junio de 2011 y abril de 2012, el Grupo Ibero-Latinoamericano de Estudio del Acné, (GILEA)⁽⁹⁾ efectuó una revisión de la clasificación existente y aplicaron las franjas etarias declaradas por la OMS-UNICEF, se ratificó por consenso en el año 2014.⁽¹⁰⁾ Por lo que la clasificación basada en la severidad de la afectación es: leve (sin nódulo, pocas pústulas); moderado (pocos nódulos, varias pústulas) y severo (muchos nódulos, numerosas o extensas pústulas). Los tipos de lesiones pueden ser no inflamatorias (comedones) e inflamatorias (pápulas, pústulas, nódulos, quistes y presencia de cicatrices y fístulas).

El acné severo generalmente no responde a la terapia tópica y tiene una respuesta pobre a los antibióticos sistémicos. A partir de la introducción de los retinoides sistémicos se logró disponer de una terapia consistentemente efectiva. La terapia se centra en el uso de isotretinoína a dosis diaria acumulada total, con una efectiva terapia anticonceptiva si es mujer.⁽¹¹⁾

La isotetrinoína, retinoide de uso oral para el tratamiento de enfermedades dermatológicas graves, es un derivado de la vitamina A y como todos los retinoides es un regulador de la reproducción, proliferación y diferenciación celular. Se utiliza para tratar el acné grave, la queratosis folicular, la ictiosis lamelar y la pitiriasis *rubrapilari*.⁽¹¹⁾ Su empleo temprano puede evitar la formación de cicatrices permanentes.

El acné nódulo-quístico moderado o severo requiere como tratamiento de elección la isotretinoína en dosis convencional de 0,5 a 1 mg /Kg peso día.⁽¹²⁾ Este fármaco mejora su absorción cuando se administra después de una comida rica en grasas, debido a su alto nivel de lipofilicidad.

Los efectos farmacológicos indeseables más comunes son los cutáneos mucosos y la alteración de las enzimas hepáticas, de los triglicéridos y del colesterol sérico, además, el aumento en el metabolismo de la glucosa, con hiperglucemia y aumento de la sensibilidad a la insulina, entre otros. La isotretinoína se incluyó en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba en el 2011 y se dispuso su prescripción por especialistas en dermatología.

El objetivo del presente trabajo es evaluar el uso de la isotretinoína en pacientes con acné nódulo-quístico severo en el Hospital Hermanos Ameijeiras.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de indicación-prescripción con elementos de consecuencias prácticas en la utilización de medicamentos, en pacientes con acné nódulo-quístico severo que tuvieron indicada la isotretinoína de 20 mg vía oral, con una duración del tratamiento de 6 meses a partir de enero 2014 hasta abril 2017. Los pacientes fueron atendidos en la consulta de Protocolo de acné en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, en La Habana, Cuba.

Criterios de selección: pacientes con acné nódulo-quístico severo, tributarios a la isotretinoína 20 mg indicada por 6 meses, estar incluidos en el protocolo y contar con la planilla firmada por el paciente.

Criterio de exclusión: todo paciente con indicación de isotretinoína para otras enfermedades y otras pautas de tratamiento y como criterio de salida: los pacientes que abandonen el tratamiento de forma voluntaria.

Se consideró como universo de estudio a todos los pacientes con acné nódulo-quístico que acudieron a la consulta protocolizada de acné en el período de estudio declarado. La muestra fue conformada por 20 pacientes con diagnóstico de acné nódulo-quístico severo, que cumplieron los criterios de selección.

Metodología de la investigación

Se revisaron los resultados de análisis de colesterol, triglicéridos, glicemia y enzimas hepáticas (TGO y TGP) antes y después de concluido el tratamiento para evaluar su posible

alteración. Se determinó la aparición o no de reacciones adversas [queilitis, trastornos oculares (xeroftalmia), dolores articulares y xerodermia] a través de llamadas o entrevistas a los pacientes y se tomaron evidencias gráficas antes y después del tratamiento.

Los criterios diagnósticos que se tuvieron en cuenta para la selección de la muestra fueron: pacientes que habían sido clasificados, por el equipo de médicos especialistas, con acné nódulo-quístico severo con la presencia de más de 50 elementos a partir de las lesiones características de esta enfermedad y su localización, según la clasificación clínica del GILEA del 2012.⁽⁹⁾

Variables sociodemográficas y epidemiológicas

- a) Edad: años cumplidos en el momento de inclusión al estudio y se clasificaron en los siguientes estratos: 15-20; 21-25; 26-30; 31-35 y ≥ 36 años.
- b) Sexo: masculino y femenino.
- c) Color de la piel: blanca, mestiza y negra.
- d) Clasificación del acné nódulo-quístico según severidad de la lesión: Número de lesiones inflamatorias elementales encontradas al examen físico en el momento de la evaluación: leve, moderado y severo.
- e) Indicadores Sistémicos determinados antes y después del tratamiento:
Fueron considerados los indicadores sistémicos de cada paciente en dos momentos: antes de comenzar el tratamiento y a los seis meses, al finalizar el tratamiento con isotretinoína. Para determinar alteración de los mismos, fueron comparados con los rangos de referencias aprobados y validados según el Procedimiento Normalizado de Operaciones (PNO) del Laboratorio Clínico de la institución⁽¹³⁾.
Rangos de referencia de: colesterol 3.6 - 5.2 mmol/L, triglicéridos 0.5 -1.85 mmol/L, glicemia 3 - 6.1 mmol/L, enzimas hepáticas (TGO y TGP) 0-40 U/L.
- f) Eventos adversos y escalas: sí y no.
- g) Determinación de la relación efectividad/riesgo.
A cada paciente se le determinó la relación efectividad/riesgo propuesta por la autora, mediante la siguiente expresión:

$$E/R = E_n / 1 + \sum R_n \quad (1)$$

Donde:

En: valor numérico asignado a la efectividad teniendo en cuenta los siguientes niveles: efectividad total: 10, efectividad parcial: 5, efectividad nula: 1

Rn: Los riesgos estuvieron representados por los valores de los indicadores sistémicos alterados y las reacciones adversas detectadas. Se le suma el valor de 1 para que no se indefina la expresión, en caso de que no aparezcan

reacciones adversas, ni se altere ninguno de los parámetros clínicos evaluados.

Indicadores Sistémicos: Fueron cinco indicadores sistémicos que se le monitorearon a cada paciente al comienzo y durante el tratamiento con isotretinoína. A cada indicador sistémico que tuviera al final del tratamiento valores alterados o fuera del rango de referencia, se le asignó el valor de 1.

Reacciones adversas: a cada reacción adversa manifestada en los pacientes se le asignó el valor de 1.

Se seleccionó esta escala para evitar que el denominador tomara valor cero, en el caso de los pacientes que no tuvieran indicadores sistémicos alterados y no le fueran detectadas reacciones adversas.

Cuando la relación $E/R > 1$ puede afirmarse que la efectividad superó a los riesgos.

Cuando la relación $E/R = 1$ puede ser indicativo de:

- que se logra efectividad con riesgos apreciables, por lo que sería necesario analizar variantes en el tratamiento con isotretinoína (reducción de dosis, incremento de intervalos de administración) para que en el balance final se incremente la efectividad y se reduzcan los riesgos,
- que la efectividad fue parcial o nula, con un número de riesgo igual a 5 o que no le fue detectado ningún riesgo.

Cuando la relación $E/R < 1$ puede afirmarse que los riesgos superaron el criterio de efectividad y podría cuestionarse el tratamiento del acné con isotretinoína en este paciente.

Toma de muestra: las muestras de sangre venosa se evaluaron en un analizador químico automático Cobas 501. Se realizaron antes de comenzar y después de concluir el tratamiento, previa consulta con el facultativo del servicio de dermatología. Cuando el paciente manifestó alguna sintomatología relacionada con el medicamento, se tomaron muestras de sangre para el monitoreo de los indicadores.

Consideraciones éticas

Se comprobó el cumplimiento de los deberes éticos y morales de los investigadores, así como la firma por parte de los pacientes del consentimiento informado.

Tratamiento estadístico

El tratamiento estadístico que se aplicó varió en función de los objetivos del trabajo. Para la caracterización de la muestra y la identificación de reacciones adversas se aplicó la estadística descriptiva. A los indicadores sistémicos se les determinó la normalidad de los datos

(Shapiro-Wilk) y el comportamiento de las distribuciones de las variables estudiadas. Se compararon los valores de estos indicadores, en estado basal y después de aplicado el tratamiento, así como cada uno de ellos con respecto a los niveles establecidos como normales, mediante la prueba t de Student para muestras pareadas y valor muestral. En el caso de no cumplir las variables continuas con normalidad de datos la comparación de muestras pareadas se realizó por la prueba de Wilcoxon. Se realizaron pruebas de chi cuadrado mediante tablas de contingencias para determinar la relación entre la identificación de las reacciones adversas y las variables género, color de piel y la edad.

Resultados

Predominaron los pacientes en los rangos de edades entre 21-25 años (45 %) y entre 26-30 años (25 %). Solo tres pacientes se encontraban en edades entre 15-20 años. El género masculino representó el 55 % y predominaron los pacientes con color de piel blanca en un 70 %, seguido de mestizos (20 %) y el 10 % con color de piel negra.

Al aplicar la prueba estadística de Shapiro-Wilk se obtuvo que los resultados de los indicadores sistémicos siguieron una distribución normal, con excepción de los triglicéridos que mostraron en el estado basal y después del tratamiento un comportamiento diferente (sig.= 0,000 en ambos casos) al obtenerse significaciones de probabilidad inferiores a 0,05. Este último parámetro se analizó mediante la prueba no paramétrica Wilcoxon.

La tabla muestra las medias de los valores de glicemia, colesterol, triglicéridos, TGO y TGP, antes y después del tratamiento. Las medias se mantuvieron dentro de los valores de referencia. Algunos indicadores aumentaron ligeramente, pero no resultaron estadísticamente significativos. Teniendo en cuenta estos resultados, el tratamiento no se interrumpió, ni fue necesario asistir clínicamente a los pacientes, por no constituir un problema de salud. En estos casos se les indicó a los pacientes mantener una dieta baja en grasas disminuyendo los valores aumentados, lo que permitió continuar con la prescripción indicada.

Cuando se analizaron los triglicéridos mediante la prueba de Wilcoxon se obtuvo significación estadística (sig.=0,000) lo que se esperaba al ingerir la isotretinoína, pues este es uno de los efectos secundarios declarados que afecta de un 25 %-44 % de los pacientes. Sin embargo, es importante destacar que las medias de los valores de triglicéridos en estado basal y a los seis meses de tratamiento se mantuvieron dentro del rango de referencia de este indicador.

Tabla - Medias de los valores de los indicadores sistémicos en estado basal y después del tratamiento (6 meses)

Parámetros	Media	Valores de referencia
Glicemia basal	4,6680 mmol/L	3-6,1 mmol/L
Glicemia 6 meses	5,1255 mmol/L	

Colesterol basal	3,9060 mmol/L	3,6–5,2 mmol/L
Colesterol 6 meses	4,5710 mmol/L	
TGO basal	17,6610 U/L	0-40 U/L
TGO 6 meses	20,2400 U/L	
TGP basal	22,2165 U/L	
TGP 6 meses	23,6600 U/L	
Triglicéridos basal	0,9460 mmol/L	0,5 – 1,85 mmol/L
Triglicéridos 6 meses	1,2490 mmol/L	

En la figura 1, se observan las reacciones adversas manifestadas. Predominaron la xerodermia y la xeroftalmia en 17 y 15 pacientes respectivamente. La queilitis se manifestó en 13 pacientes y los dolores musculares en 5 pacientes.

Se realizaron las pruebas de Chi cuadrado mediante tablas de contingencia, para verificar la posible relación entre estas variables. Las pruebas de asociación entre variables resultaron no significativas.

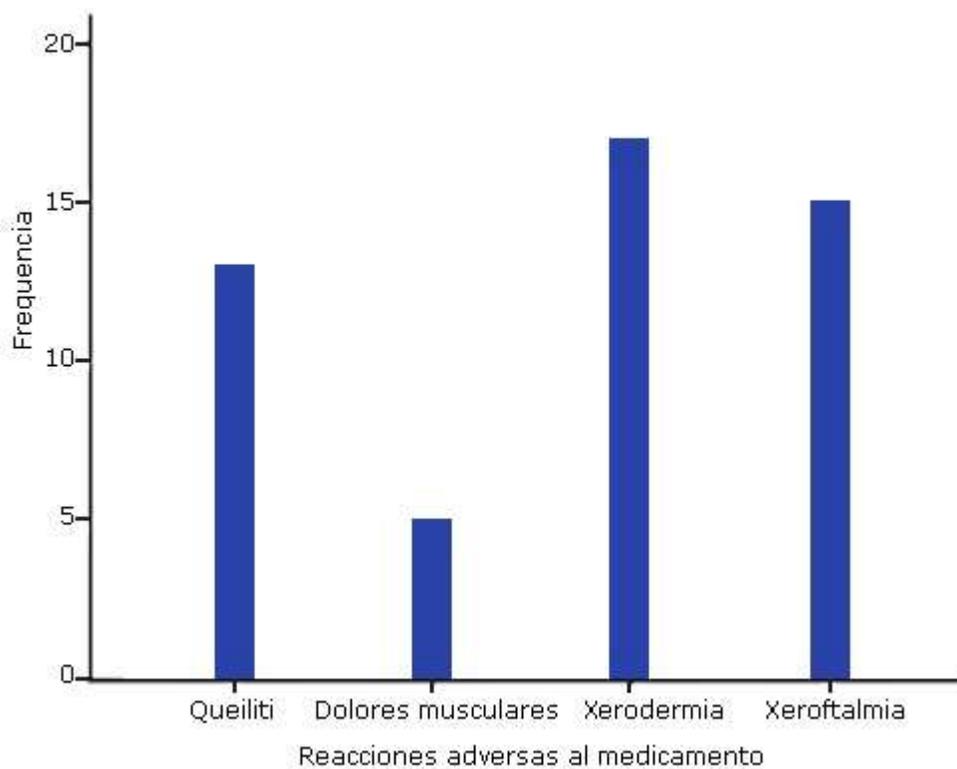


Fig. 1 - Frecuencia de las reacciones adversas al medicamento (n = 20).

El valor asignado a la efectividad de cada paciente, estuvo dado por la mejoría observacional evidenciada en cada consulta al finalizar el tratamiento. Los indicadores sistémicos Glicemia, TGO y TGP no tuvieron alteraciones en ninguno de los pacientes en estudio. Sin embargo, en cinco casos los valores de referencia del colesterol variaron, dos pacientes lo hicieron por defecto y tres por exceso y en el caso de los triglicéridos en dos pacientes el indicador superó el valor máximo declarado.

En la figura 2 se muestran los resultados del cálculo de la relación efectividad/riesgo para la muestra de los 20 pacientes estudiados.

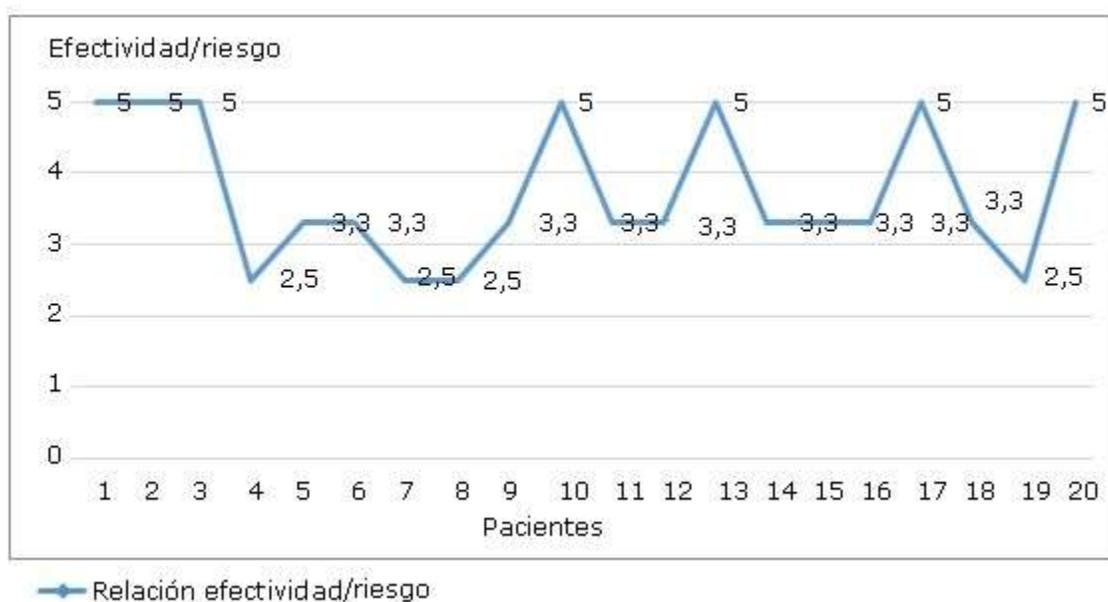


Fig. 2 -. Relación efectividad/riesgo para la muestra de los 20 pacientes estudiados.

El comportamiento observado es positivo, cada paciente obtuvo una puntuación mayor que uno, por lo que la efectividad terapéutica fue superior a los riesgos manifestados. Los valores de la relación efectividad-riesgo oscilaron entre 2,5 y 5. El valor más frecuente de esta relación fue 3,3 y se observaron pacientes con dos reacciones adversas y un valor sistémico alterado.

Discusión

Los resultados del estudio no se corresponden con la mayoría de los artículos de la literatura consultada, donde los promedios de edad oscilaron entre 16-18 años. Este comportamiento pudiera estar relacionado con el hospital donde se realizó la investigación, porque en él se atiende, fundamentalmente, a pacientes adultos, mientras que los pacientes comprendidos en edades que pertenecen al periodo de la adolescencia son atendidos en hospitales pediátricos. El predominio del sexo masculino en la muestra resulta interesante, lo que puede estar determinado porque el sexo femenino se caracteriza por tratar de preservar más su aspecto físico, acudiendo desde edades tempranas a las consultas que se relacionan con la estética por la influencia que tienen los aspectos sociales relacionados con esta. En muchos casos las mujeres no llegan a la etapa severa del acné, porque se han sometidos a tratamientos menos agresivos en los que los resultados han sido positivos. Otro factor que puede mediar es que los hombres ofrecen mayor resistencia para asistir a las consultas cuando comienzan las primeras lesiones. Es importante tener en cuenta la influencia androgénica presente en el género masculino, esto contribuye con la patogenia de la enfermedad, pues la producción de sebo en ellos se ve aumentada durante el proceso hormonal. Resultados similares se reportaron, en estudios realizados en Ecuador⁽¹⁴⁾ y Portugal.⁽¹⁵⁾ Sin embargo, en Reino Unido⁽¹⁶⁾ y en un estudio realizado en Cuba por Bravo y otros,⁽¹⁷⁾ el sexo femenino acudió con mayor frecuencia a estas consultas.

La prevalencia de pacientes de color de piel blanca coincide con diferentes estudios que afirman que el acné es más frecuente en la población de color de piel blanca, que en la mestiza y la negra. *Camacho Martínez* reportó que el acné tiene mayor prevalencia en los hispanos, que en negros y asiáticos y que alcanza el 79,2 %, frente a los negros (59,9 %) y los asiáticos (63,2 %).⁽¹⁸⁾

El diagnóstico de acné nódulo-quistico severo se corresponde con un prolongado período de evolución de la enfermedad. Esto puede atribuirse a que al comenzar las primeras lesiones los pacientes se automedican con tratamientos caseros, tópicos y sistémicos sin éxito. O sea, al llegar a la consulta protocolizada, las lesiones estaban altamente avanzadas, complicadas, crónicas y tributarias al uso de isotretinoína, como única opción después de experimentar tratamientos anteriores sin evidenciar mejorías.

El hecho de que la muestra estuviera conformada por pacientes con acné nódulo-quistico severo, no permitió encontrar concordancia con otras investigaciones en las que las muestras estuvieron integradas por pacientes con diferente tipo de acné. Un ejemplo de lo anterior es el estudio realizado por *Moredo* y otros,⁽¹⁹⁾ con un predominio de pacientes que presentaron acné pápulo-pustuloso en su variante leve. *Abd El-latif* y otros⁽²⁰⁾ reportaron un predominio de 32 pacientes (64 %) con acné moderado, seguidos del acné severo con 6 (24 %) y por último el acné ligero con solamente 3 enfermos (12 %). En otro estudio, *García Morales*⁽²¹⁾ encontró que los tipos más frecuentes de acné fueron leves y moderados, con porcentajes del 32 % en cada grupo, seguidos de los que presentaron un grado moderado-grave (20 % de los casos) y el 16 % restante presentó acné nódulo-quistico.

La isotretinoína, con frecuencia, provoca alteraciones metabólicas que pueden llegar a ser graves, aunque, raramente, llevan a suspender la terapia (son transitorias en el 80 % de los casos). *Merritt* y otros⁽²²⁾ apuntan que la monitorización del tratamiento con isotretinoína se realiza mediante la valoración periódica de la función hepática y lipídica, porque son las alteraciones analíticas más frecuentes. Si aumentan los lípidos se indica dieta y si el colesterol y los triglicéridos son mayores de 300 mg/dl (7,7 mmol/L y 3,39 mmol/L respectivamente) se debe reducir la dosis. Si exceden de 400 mg/dl (10,4 mmol/L y 4,52 mmol/L respectivamente) se interrumpe el medicamento hasta que vuelvan a la normalidad.

En este estudio los valores de TGO y TGP no muestran cambios estadísticos significativos entre el estado basal y después del tratamiento, a pesar de reconocerse en la literatura⁽²³⁾ que son parámetros que pudieran modificarse durante el tratamiento con isotretinoína de un 15 % a un 20 %, sobre todo al principio. Este resultado es positivo pues indica que no hay afectación hepática como consecuencia del uso de este medicamento.

Es importante plantear que a los pacientes se les comunicó sobre la asociación negativa del medicamento con el alcohol, por los riesgos elevados de hepatotoxicidad, por lo que no podían consumir bebidas alcohólicas en el periodo de duración de la terapia. También, se les informó acerca de las consecuencias del uso de otros medicamentos, ya sea por prescripción médica o por automedicación, principalmente aquellos de metabolismo hepático que son de uso frecuente.

Aunque en el análisis estadístico la glicemia y el colesterol arrojaron significaciones inferiores, en los dos casos los valores se mantuvieron en el rango normal, no existiendo signos de alarma como consecuencia de la terapia. Durante el estudio se continuó el monitoreo de estos indicadores solo para evitar que aumentaran sus niveles normales. Este es un aspecto importante, porque al aumentar estos valores sistémicos pueden aparecer factores de riesgo que involucren la función renal, la aparición de diabetes o accidentes cerebro vasculares. No fue necesario interrumpir el tratamiento mientras se realizaba la investigación, ni reajustar dosis porque las muestras basales y las medias de los niveles séricos de los pacientes se mantuvieron dentro de los límites normales aprobados por el laboratorio del hospital donde se realizó el estudio.

La literatura reporta que las reacciones adversas pueden manifestarse de manera diferente, según la edad, el género, el color de la piel.⁽²⁴⁾ La reacción adversa más frecuente en el presente estudio fue la xerodermia, la piel seca o descamación, la cual afectó al 85 % de los pacientes. En un trabajo realizado por *Medeiros* y otros, en Brasil, reportaron una incidencia de la xerodermia de un 20 % a un 50 %.⁽²⁵⁾ El resultado que obtuvieron, puede atribuirse a la exposición de los pacientes, a los rayos solares característico del trópico, y aunque los pacientes siguieron las indicaciones médicas respecto al uso de cremas y protectores solares, la mayoría experimentaron resequedad en la piel. Para evitar en alguna medida la aparición de esta reacción adversa es conveniente que cada paciente conozca las características de su piel para poder proporcionarle el cuidado adecuado. En general, un buen estado de la piel se consigue con una dieta equilibrada e higiene razonable, sin exagerar el aseo que también la puede dañar.

En la piel seca se aconseja usar jabones suaves de tocador y baños breves con agua tibia. Cuando la piel es grasosa lo mejor es el agua caliente y no son convenientes jabones antisépticos. En la piel mixta los cuidados son más complejos. La fragilidad cutánea y la formación de fisuras en los pulpejos de los dedos, sobre todo para quienes realizan trabajos manuales, representa otro de los problemas asociados a la xerodermia. Durante el tratamiento es importante la percepción que los pacientes tengan sobre este tema, así como la información que le brinde el facultativo para que sea menor la severidad de las lesiones ante esta reacción adversa.

Un estudio realizado en Perú⁽²⁶⁾ para determinar la eficacia de dosis bajas de isotretinoína en el tratamiento del acné, tomaron como muestra a 638 pacientes a quienes se les trató con isotretinoína 20 mg/día por 6 meses, dosis similar a la de los pacientes del presente estudio. Respecto a la aparición de xerodermia y queilitis se encontró concordancia con los resultados obtenidos en el estudio que se realizó en el Hospital “Manuel Ignacio Monteros Valdivieso” de Ecuador⁽²⁷⁾ donde el 30 % de los pacientes padecieron resequedad en la piel durante la terapia con isotretinoína.

La isotretinoína se secreta a través de las lágrimas, lo que provoca una disfunción de las glándulas de Meibomio⁽²⁸⁾ responsables de la secreción del material lipídico de la película lagrimal. Su administración sistémica puede ocasionar la evaporación permanente de la

lágrima, provocando lo que se conoce como síndrome del ojo seco. En el presente estudio el 75 % de la muestra presentó xeroftalmia. Resultados semejantes se reportaron en el estudio realizado en la Universidad Central de Ecuador, en el que el 73,9 % de los pacientes presentaron ojo seco moderado y ojo seco severo el 12,8 %. Estos resultados pudieran indicar una asociación significativa entre el tratamiento de isotretinoína y ojo rojo.⁽²⁸⁾

Durante la investigación se les prescribió a los pacientes lágrimas artificiales, 1 gota cada 2 horas, en cada ojo, para atenuar los síntomas de la sequedad ocular, además del uso de espejuelos de sol, para evitar las molestias asociadas por la fotosensibilidad. La mayor parte de los efectos adversos oculares (EAO) inducidos por los fármacos de uso sistémico, son reversibles si se detectan a tiempo, siendo el más frecuente el síndrome del ojo seco.⁽²⁸⁾

En el estudio, la queilitis estuvo presente en el 65 % de los pacientes. Esta reacción adversa se agrava debido a exposiciones solares, por lo que se recomienda la utilización de protector solar, el uso continuado de lubricantes labiales desde el inicio del tratamiento y evitar humedecer los labios con saliva.⁽²⁹⁾ La alta incidencia de esta reacción adversa puede deberse al clima tropical de Cuba, el intenso sol durante todo el año y la poca educación general que se tiene respecto al daño que producen las radiaciones solares. Este resultado se presenta a pesar de que se les informó a los pacientes la necesidad de utilizar, de manera habitual, desde el comienzo del tratamiento, protectores labiales con altos niveles de vaselina en su composición y a las pacientes femeninas se les insistió en el uso de lápices labiales de modo personal, para evitar infecciones en caso de presentar heridas producto de la resequead que produce el medicamento.

Los dermatólogos del servicio de dermatología que atienden la consulta protocolizada de acné, hicieron énfasis en que los pacientes no se humedecieran, ni mordieran los labios pues este hábito (queilofagias) aumenta la aparición y complicaciones de la queilitis provocando abrasiones y traumas. Además, fueron informados del control sobre agentes químicos y físicos que podían agravar el cuadro durante la terapia antiacneica. Resultados semejantes al obtenido en este estudio fueron reportados en el trabajo realizado en el Hospital “Manuel Ignacio Monteros Valdivieso, Ecuador”, en el que la queilitis se manifestó en el 73 % de la muestra de estudio.⁽²⁷⁾

La baja incidencia de dolores musculares en la muestra (25 % de la muestra) puede deberse a que en Cuba el estilo de vida de los pacientes incluye movilidad física, lo que contribuye a minimizar esta reacción adversa. Los pacientes refirieron molestias a nivel de la espalda baja o cansancio muscular, entre la cuarta o quinta semana. En casos en que las molestias sean grandes, el dermatólogo puede disminuir la dosis de isotretinoína o indicar algún antiinflamatorio para disminuir los síntomas. Resultados similares fueron reportados en el estudio realizado en Ecuador, en el que esta reacción adversa se manifestó en el 27 % de los pacientes incluidos en la muestra.⁽²⁷⁾

La frecuencia de reacciones adversas presentadas en la investigación difiere de las reportadas en un estudio desarrollado en Brasil, en la que participaron 150 personas, donde el efecto indeseable que predominó fue el de la queilitis con un 94 %, seguida por la xerodermia con

un 47,3 % y los dolores musculares con un 11,3 %.⁽²⁵⁾ Es importante tener en cuenta la gran variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos, en lo referente a la efectividad y la toxicidad, ya que diferentes pacientes pueden responder de forma diversa a la misma medicación. El diseño de la investigación es importante porque puede influir en los resultados, así como el tamaño de la muestra y los criterios de selección declarados.

La isotretinoína es un medicamento teratógeno, clasificado en la categoría X porque produce defectos congénitos que incluyen anomalías auditivas, cardiovasculares, craneofaciales, hidrocefalia, microcefalia, entre otras. Las 9 pacientes del estudio, con edades promedio de 25 años, declararon mantener estricta terapia anticonceptiva. También se les informó que luego de concluida la terapia, debían esperar como mínimo 6 meses para concebir hijos sin riesgos de que padecieran malformaciones.

Se concluye que la isotretinoína es efectiva en pacientes con acné nódulo-quístico, a pesar de sus múltiples reacciones adversas, lo que la hace un producto eficaz cuando se mantiene un estricto monitoreo de sus efectos indeseables.

Referencias bibliográficas

1. Sánchez-Saldaña L. El acné. *Dermatol Perú*. 2012;22(2):82-3.
2. Kubba R, Bajaj AK, Thappa DM, Sharma R, Vedamunthy M, Dhar S, *et al*. Epidemiology of acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(7):10-12.
3. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168:474-485.
4. Healy E, Simpson N. Acne Vulgaris. *BMJ*. 1994;308:831-333.
5. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, *et al*. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009;18(10):821-832.
6. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-372.
7. Sinclair W0, Jordaan HF. Acne Guideline 2005 Update. *SAMJ November*. 2005;95(11 Pt 2):881-892.
8. Kaminsky A. Acné. Un enfoque global. 1a ed. Buenos Aires: Colegio Ibero latinoamericano de Dermatología (CILAD); 2007:59-62.
9. Piquero J. Isotretinoína: su uso en el acné del adolescente. *Dermatol Pediatr Lat*. 2004;2(1):72-81.
10. Kaminsky A, Lago R. Tratamiento del acné. *Dermatol Argent*. 2004;X(3):171-254.
11. Hanson N, Leachman S. Safety issues in isotretinoin therapy. *Semin Cut Med Surg* 2001, 20(3):166-183
12. Silva S, José G. La isotretinoína oral en el paciente con acné. *Dermatol Rev Mex*. 1995;39(3):154-158.
13. Hospital Hermanos Ameijeiras. PNO 02-C-501, versión V. La Habana: Laboratorio Clínico, Hospital Hermanos Ameijeiras; 2017.
14. Coral, M. Vinueza P. 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. [Disertación previa a la obtención de título de médico cirujano. [Quito]: Pontificia Universidad Católica; 2011.

15. Amado JM, Matos ME, Abreuet AM. The prevalence of acne in the north of Portugal. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(10):1287-1295.

16. Members of the Acne Support Group. The Effects of Silicol Skin on Moderate to Severe Acne: UK Field Survey. *Advances In Natural Therapy* 2011;18(2):93-99.

17. Bravo A, Camarero O, Martínez O. Repercusión psicológica en el acné juvenil. *Rev Cienc Med Haban.* 2009;15(2).

18. Camacho Martínez FM. Acné. Concepto, epidemiología y etiopatogenia. *Piel.* 2007;22(9):467-475.

19. Moredo E, Pastrana F, Rodríguez G, Ramirez CR. Tratamiento del acné con ácido glicirricínico. *Folia Dermatológica Cubana* 2008;2(3):12-14.

20. Abd El-latif AA, Hassan FAA, Elshahed AR, Mohamed AG, Elsaie ML. Intense pulsed light versus benzoyl peroxide 5 % gel in treatment of acne vulgaris. *Lasers Med Sci.* 2014;29(3):1009-1015.

21. García Morales I. Láser y terapia fotodinámica en el tratamiento del acné. [Tesis para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía]. [Madrid, España]: Universidad de Alcalá; 2009.

22. Merritt B, Burkhart CN, Morrell DS. Use of isotretinoin for acne vulgaris. *Pediatr Ann.* 2009;38(6):311-320.

23. Vega JH. Monitorización laboratorial para el uso de isotretinoína en el tratamiento del acné. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Perú; 2016.

24. Palencia A, Romero G, Silva L, Vargas M, Palacios V, García H. Lípidos séricos y enzimas hepáticas en pacientes tratados con isotretinoína oral. *Gaceta Médica Caracas.* 2013;121(3):234-240.

25. Medeiros M, Pessoa S, Souza J, Pessoa L; Belo L. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral, *An. Bras. Dermatol.* 2010;85(3):331-6.

26. Amichai B, Shemer A, Grunwald M. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2006 [acceso 28/02/2018];54(4):644-646. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546586>

27. Merchán I. Efectos terapéuticos del uso de la isotretinoína en formas clínicas de acné grave en pacientes que acuden al servicio de consulta externa del hospital “Manuel Ignacio Monteros Valdivieso durante el período julio 2012- julio 2013” Ecuador: Universidad Nacional de Loja; 2013.

28. Rivera Buse J, Criollo Vinuesa L, Vacacela Guamán V. Ojo seco en pacientes con acné tratados con isotretinoína en el servicio de dermatología del Hospital Eugenio Espejo en el año 2014. [Tesis presentada como requisito parcial para optar por el título de Especialistas

en Oftalmología]. [Quito, Ecuador]: Universidad Central del Ecuador; 2015. 114 p. [acceso 30/11/2017]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/4742>

29. Giachetti A. Acné Conceptos actuales. Conexión pediátrica. 2008;1(2):1-6.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

Contribuciones de los autores

Idelma M. López Tejo: contribución importante a la idea y diseño el estudio, recolección e interpretación de los datos. Redacción del manuscrito, revisión crítica y aprobación de la versión final.

Caridad Sedeño Argilagos: contribución importante a la idea y diseño el estudio. Análisis e interpretación de los datos. Redacción del manuscrito, revisión crítica y aprobación de la versión final.

Patricia Pérez Ramos: análisis e interpretación de los datos. Redacción del manuscrito, revisión crítica y aprobación de la versión final.