

11212



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

## USO RACIONAL DE LA ISOTRETINOINA ORAL EN EL ACNE

(Algunos patrones de uso por dermatólogos mexicanos)

### TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA**

P R E S E N T A :

**DR. ORLANDO JOSE SARRIA DELGADO**

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DECENTRALIZADO



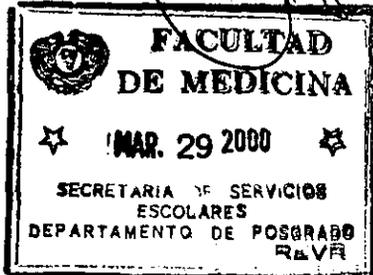
DIRECCION DE ENSEÑANZA

ASESOR DE TESIS: JEFE DEL SERVICIO.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO:  
DRA. GLADYS LEON DORANTES.

**HGM**

Organismo Descentralizado

MÉXICO, D. F. 2000





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE  
POSTGRADO HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

**USO RACIONAL DE LA ISOTRETINOINA ORAL EN EL  
ACNE  
(Algunos patrones de uso por dermatólogos mexicanos)**

**TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA  
PRESENTA:  
DR. ORLANDO JOSE SARRIA DELGADO**

**ASESOR DE TESIS: JEFE DEL SERVICIO.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO:  
DRA. GLADYS LEON DORANTES.**

**MEXICO D. F. 200**

**Dedicatoria:**

A Dios por darme la vida e iluminarme siempre en el seguir de esta vida y por permitirme ser lo que soy.

A mi padre muy especialmente, que aunque él ya no esté conmigo, pero si en mi corazón, fue su sacrificio, su ejemplo, su amor y su abnegación como padre que lo llevaron a que el día de hoy, yo pudiera culminar ésta meta soñada por ambos.

A mi madre y a mi tía Gloria quien en ausencia de mi padre fueron el complemento más perfecto para que yo pudiera salir adelante. Ambas ejemplo de amor y apoyo incondicional. A ellas con mucho amor.

A mi esposa Patricia Maria, pues en ella se encierra la más alta expresión de mi amor, por esa inquietud divina de estar siempre conmigo compartiendo los momentos difíciles y alegres, por esa felicidad que me brinda, por esa luz que día a día ilumina mi camino.

A mis hijos Alvaro José, Orlando Enrique y José Carlos pues son el motivo y esa energía para seguir adelante sin cesar. Para ellos, todo este sacrificio, ya que se merecen esto y mucho más. Por siempre su padre.

## **Agradecimientos:**

Al Dr. Amado Saúl, por su calidad humana, sus enseñanzas, su apoyo y sobre todo por haber sido ese lazo que permitiera realizar el pos-grado en tan prestigiado servicio de dermatología.

A la Dra. Gladys Leon Dorantes, pues en el momento más difícil de mi vida permitió que hoy día éste sueño se hiciera realidad, pero sobre todo, por su infinito apoyo. Gracias Dra. Leon.

Al Dr. Jorge Peniche, Dr. Enrique Peyro, Rafael Andrade, Patricia Mercadillo, Prof. Alexandro Bonifaz, por haberme tenido paciencia y por todas esas enseñanzas que me brindaron.

Al Dr. Antonio Sanabria y Dra. Montes de Oca, que de una forma desinteresada me enseñaron a dar los primeros pasos en la dermatología en los consultorios 8 y 4 respectivamente y sobre todo por haber compartido sus conocimientos.

A la Dra. Ifigenia Alvarado (mi prima), por haberme brindado su amistad sincera y apoyo incondicional cuando más lo necesite y por permitir que ésta amistad continúe.

A mi compañero, amigo y hermano Dr. Vicente García, por extenderme su mano y darme su apoyo cuando fue necesario, pero sobre todo por brindarme su amistad. Gracias Vincent.

A mis compañeras Mireya Ramírez y Nanete Alcantara, por su amistad y confianza.

Al personal de enfermería por haberme permitido aprender también de ellas, y sobre todo por su amistad.

## INDICE

I.	Resumen.....	1
II.	Introducción.....	2
III.	MARCO TEORICO.....	3
	Usos racionales de medicamentos.....	3
	Factores que determinan el uso irracional de medicamentos.....	4
	Impacto del uso irracional de medicamentos.....	5
	Uso racional de isotretinoína en el acné.....	6
	Reseña histórica de la isotretinoína.....	6
	Prescripción adecuada de isotretinoína oral en el acné.....	6
	Que pacientes tratar.....	7
	Que pacientes no tratar.....	8
	Que dosis emplear y que tiempo debe durar el tratamiento.....	9
	Como efectuar la evaluación de la eficacia del tratamiento.....	11
	Como y cuando efectuar el monitoreo de efectos adversos.....	13
	Cuando y cuantos tratamientos pueden indicarse.....	13
	Que otros medicamentos no emplear concomitantemente.....	13
IV.	Trabajo de investigación.....	15
	Objetivo general.....	15
	Diseño.....	15
	Material y Método.....	15
	Variables.....	16
V.	Resultados.....	19
VI.	Discusión.....	34
VII.	Conclusiones.....	37
VIII.	Anexos.....	38
IX.	Bibliografía.....	43

## I. RESUMEN

El acné es modelo ideal para analizar aspectos tan importantes como el uso racional de medicamentos y el impacto que esto tiene en la calidad de atención. Dentro de los diversos factores que contribuyen al uso apropiado de los medicamentos, uno de los fundamentales que se involucran es el del prescriptor. En el caso del manejo del acné, es el dermatólogo con su prescripción racional, el que más impactará en la calidad de atención de estos pacientes. Si bien la isotretinoína oral se introdujo al arsenal terapéutico del acné hace más de dos décadas, no es hasta en 1994 que se comercializó formalmente en México. Es por esto que aún no se conoce el patrón de uso de este fármaco por los dermatólogos mexicanos y menos aún se cuenta con elementos suficientes para evaluar si se emplea en forma racional.

**Objetivo:** Conocer algunos patrones de uso de la isotretinoína oral en pacientes con acné por dermatólogos mexicanos.

**Diseño:** Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo de tipo encuesta.

**Material y Método:** Se estudió una muestra de la población de dermatólogos mexicanos incluidos en un periodo comprendido entre junio y octubre de 1999. A los sujetos elegibles se les aplicó una encuesta por escrito para ser llenada directamente por el sujeto.

**Resultados:** Se encuestaron 82 médicos, 66 médicos dermatólogos y 16 residentes en su último año de especialización. El 53.5% de médicos fueron del sexo femenino. El 80.5% de los médicos fueron especialistas. El 85% tuvieron más de 5 años de recibido como médico y también como especialistas. El 62.1% de los médicos se encontraban certificados y el 61% de estos también están recertificados. Del total de médicos, 46.3% laboraba en clínica privada e institución pública. El 63.5% de los médicos tuvieron actividad docente. En la mayoría de los médicos (49%), los pacientes con acné representó entre el 21 – 40% de las consultas en total. El porcentaje de pacientes con acné de acuerdo al sexo reportados por los casos fue muy variado. El 87% (71) de los médicos reportaron prescribir la isotretinoína oral en pacientes con acné. La adherencia de las respuestas sobre uso de la isotretinoína se consideró baja en cuanto a indicar la isotretinoína oral en grado II y III acné, en la duración de la terapia, en la dosis acumulativa, en la indicación de exámenes mensuales de seguimiento, en la indicación de prueba de embarazo y en las contraindicaciones absolutas de medicamentos.

**Conclusiones:** A futuro se requiere más investigaciones para poder profundizar en el tema así como para planear acciones de educación médica continua a medida de los dermatólogos mexicanos.

## II. INTRODUCCION

Para el dermatólogo, el acné representa una de las enfermedades que con mayor frecuencia atenderá tanto en consultas institucionales como en consultas privadas. Por ello, esta enfermedad debe constituir una de sus principales preocupaciones en lo que se refiere a la calidad de la atención que brinde. Así, el acné es un modelo ideal para analizar aspectos tan importantes como el uso racional de medicamentos y el impacto que éste tiene en la calidad de atención. Dentro de los diversos factores que contribuyen al uso apropiado de los medicamentos, uno de los fundamentales que se involucra es el del prescriptor. En el caso del manejo del acné, es el dermatólogo con su prescripción racional, el que más impactará en la calidad de atención de estos pacientes. Si bien la isotretinoína oral se introdujo al arsenal terapéutico del acné hace más de dos décadas, no es hasta 1994 que se comercializó formalmente en México. Es por esto que aun no se conoce el patrón de uso de este fármaco por los dermatólogos mexicanos y menos aún se cuenta con elementos suficientes para evaluar si se emplea en forma racional. El presente trabajo se elaboró con el propósito de explorar algunos aspectos generales del uso de isotretinoína oral por dermatólogos mexicanos.

### III. MARCO TEORICO

#### USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

El uso apropiado de los medicamentos es un elemento esencial para lograr la calidad en la atención de los pacientes. Los médicos pueden tener una percepción y significado diferente para el uso racional de los medicamentos, o más específicamente sobre la **prescripción racional**. Sin embargo, la conferencia de expertos sobre el Uso Racional de Medicamentos, convocada por la Organización Mundial de la Salud en Nairobi en 1985 señaló que “El uso racional de medicamentos requiere que los pacientes reciban medicamentos apropiados a sus necesidades clínicas, en dosis que satisfacen sus requerimientos individuales por un período adecuado de tiempo, y al costo más bajo para ellos y para su comunidad”.

En un mundo ideal, se cumplirán estos requerimientos si el proceso “fisiológico” de prescripción se sigue en forma apropiada. Esto incluirá pasos para definir los problemas de los pacientes (o diagnóstico), para definir tratamientos eficaces y seguros (medicamentos y no medicamentos), para seleccionar medicamentos apropiados, dosis y duración, para escribir una prescripción, para dar información a pacientes y para planear la evaluación de la respuesta al tratamiento.

La definición anterior implica que el uso racional de medicamentos, especialmente la prescripción racional deberá cumplir con ciertos criterios:

- **INDICACION APROPIADA:** La decisión de prescribir medicamento(s) se basa completamente en una justificación médica y en que la terapia medicamentosa es eficaz y segura.
- **MEDICAMENTO APROPIADO:** La selección de medicamentos se basa sobre consideraciones de eficacia, seguridad, conveniencia y costo.
- **PACIENTE APROPIADO:** No existen contraindicaciones y la probabilidad de reacciones adversas es mínima.
- **INFORMACION APROPIADA:** Se debe dar a los pacientes información relevante, exacta, importante y clara sobre su condición y los medicamentos que se prescriben.
- **MONITOREO APROPIADO:** Los efectos anticipados e inesperados de los medicamentos se deben monitorear en forma apropiada.

Desdichadamente, en el mundo real, los patrones de prescripción no siempre reflejan estos criterios y se pueden clasificar como prescripción inapropiada o irracional. La prescripción irracional puede considerarse como prescripción "patológica", donde no se cumplen los criterios mencionados anteriormente. Por ende, se pueden manifestar patrones comunes de prescripción irracional de las siguientes maneras:

- El uso de medicamento cuando no se justifica terapia con el medicamento.
- El uso de medicamento equivocado para una condición particular que requiere un Medicamento.
- El uso de medicamentos con eficacia dudosa / no comprobada.
- El uso de medicamentos con seguridad cuestionada.
- El fracaso en dar medicamento disponibles, seguros y eficaces.
- El uso de medicamento correcto con administración, dosis y duración incorrecta.

#### **Factores que determinan el uso irracional de medicamentos**

Hay muchos factores diferentes que afectan el uso racional de medicamentos. Además, diferentes culturas ven los medicamentos en diferentes formas, y ésto puede afectar la manera como se usan los medicamentos.

Los factores principales se pueden categorizar como aquellos que derivan de los pacientes, los prescriptores, el sistema de suministro, la regulación, la información sobre medicamentos y la desinformación, y combinaciones de estos factores.

- Pacientes:
  - Desinformación sobre medicamentos.
  - Creencias erróneas.
  - Demasiadas expectativas de pacientes.
- Prescriptores:
  - Falta de educación y capacitación.
  - Modelos profesionales inapropiados.
  - Falta de información objetiva sobre medicamentos.
  - Volumen excesivo de pacientes.
  - Presión para prescribir.
  - Generalización de experiencias limitadas.
  - Creencias erróneas sobre medicamentos y eficacia de medicamentos.

- Sistema de suministro:
  - Proveedores no confiables.
  - Agotamiento de medicamentos.
  - Suministro de medicamentos vencidos.
  
- Regulación de medicamentos:
  - Disponibilidad de medicamentos no esenciales.
  - Prescriptores no formales.
  - Aplicación de la regulación.
  
- Promoción de medicamentos:
  - Sobre promoción.
  - Afirmaciones erróneas.

### **Impacto del Uso Irracional de Medicamentos**

El impacto de este uso irracional de medicamentos se puede ver de muchas maneras:

- Reducción en la calidad de la terapia medicamentosa que conlleva al aumento en Morbilidad y mortalidad.
- Despilfarro de recursos que conlleva a utilización reducida de otros medicamentos vitales y costos aumentados.
- Aumento en el riesgo de efectos indeseados, tales como las reacciones adversas y surgimiento de resistencia a los medicamentos.
- Impactos psicosociales, tales como cuando los pacientes llegan a creer que hay “una pildora para cada mal”. Esto puede causar un aparente aumento en la demanda por medicamento. (1, 2, 3)

# USO RACIONAL DE ISOTRETINOINA EN EL ACNE

## RESEÑA HISTORICA

La historia de los retinoides, da comienzo en 1909 al descubrir Stepp que un extracto liposoluble de la yema del huevo era esencial para el crecimiento de ratas y ratones. McCollum y Davis, en 1913 volvieron a descubrir esta sustancia en la grasa de los animales y en el aceite de hígado de bacalao. Drumond en 1920 le dio el nombre de vitamina A. En 1931 Karrer determinó su estructura química. Isler, en 1974, consiguió finalmente sintetizarla. Arens y Van Dorp descubrieron el ácido de la vitamina A (tretinoína) en 1946. La identificación de la vitamina A en forma ácida se debe a Zile (1967) En 1971, Bollag descubrió la isotretinoína. (4, 5, 6)

Sin embargo, la historia de la isotretinoína comenzó realmente en 1979, cuando Peck describiera la desaparición del acné quístico grave en catorce pacientes que recibieron monoterapia oral con isotretinoína durante cuatro meses. (7)

La isotretinoína es el isómero de la tretinoína, llamado también 13-cis-tretinoína dado que se ha producido una isomerización de tipo trans-cis en la posición 13 de la vitamina A.(8)

**La prescripción adecuada de isotretinoína oral en el acné incluye los siguientes aspectos:**

- a.) Que pacientes tratar y que pacientes no tratar.
- b.) Que dosis emplear.
- c.) Que tiempo debe durar el tratamiento.
- d.) Como efectuar la evaluación de la eficacia del tratamiento.
- e.) Como y cuando efectuar el monitoreo de efectos adversos.
- f.) Cuando y cuantos tratamientos pueden indicarse.
- g.) Que otros medicamentos no emplear concomitantemente.

Más de dos décadas de uso clínico de la isotretinoína oral en el acné en el ámbito internacional permiten hoy en día recabar evidencias acerca de patrones de uso racional de este fármaco. A continuación se discutirán los principales.

### **Que pacientes tratar:**

Los pacientes a tratar con isotretinoína son pacientes con acné también llamado acné vulgar. El acné vulgar se define como una enfermedad inflamatoria crónica, autolimitada, observada principalmente en adolescentes y que afecta los folículos pilo-sebáceos de las áreas seboreicas de la piel. Habitualmente se manifiesta por distintas lesiones: comedones cerrados y abiertos, pápulas, pústulas, "nódulos", quistes, y como secuelas de lesiones activas cicatrices hundidas o hipertróficas; además de diversos grados de intensidad de seborrea.

El acné vulgar puede clasificarse cualitativamente según el tipo de lesión clínica predominante en: comedónico, papuloso, pustuloso, quístico, nóduloquístico; y cuantitativamente según la cantidad de lesiones presentes en cada pacientes y categorizarse en leve moderado y severo. (9, 10, 11)

Realizar el diagnóstico de acné no resulta difícil pero en ocasiones es necesario diferenciarlo de otras enfermedades tales como: rosácea, quistes de milia, erupción acneiforme, verrugas planas, foliculitis, tuberculides, dermatitis perioral, enfermedad de Favre y Racouchot y elaiocosis. (11, 12)

En la guía de manejo del acné publicadas en 1990 por la Academia Americana de Dermatología se señala que la indicación "primaria y única" para uso de isotretinoína oral son para el acné severo, recalcitrante, quístico, refractario a medidas anti-acné convencionales tales como los antibióticos. Por otro lado se hace hincapié que en las mujeres en edad reproductiva, solo usarlo en acné severo quístico y desfigurante. Se señala que no debe ser la terapia de primera elección y se debe demostrar que la paciente no ha respondido a otras terapias estándar. (13)

Uno de los principales cambios en esta última década en las indicaciones de la isotretinoína oral ha sido el de no-solo tratar casos severos, nódulo-quísticos o de acné conglobata sino de extender el uso a casos moderados y aún leves. Goulden, Layton y Cunliffe encontraron en un estudio de 200 pacientes tratados con isotretinoína oral que los factores que habían influido en la decisión de administrar el medicamento fueron en 41 % respuesta parcial a los antibióticos (tres cursos consecutivos de antibióticos por un periodo mínimo de cuatro meses), en 26 % respuesta parcial y presencia de cicatrices, en 17 % respuesta parcial y alteraciones psicológicas y solo en 16% un acné severo. La mayoría de los pacientes tratados tenían acné leve a moderado. (14)

Ortonne realizó una encuesta entre dermatólogos de siete diferentes países europeos con el propósito de identificar el tipo de pacientes con acné a los que se les prescribía isotretinoína oral. En base a mil pacientes se encontró que en promedio, 55% de los pacientes tenían acné severo, del 45% restantes los pacientes con acné moderado tenían cicatrices en 16.7%, problemas psicológicos en 18.7% o ambos en 64.2%. Los pacientes con acné leve se consideraron sin respuesta a períodos prolongados de antibióticos o terapéuticas tópicas. Esta encuesta demostró que la indicación de isotretinoína en variantes del acné tales como el acné fulminans, el acné conglobata y la foliculitis por Gram. Negativos es más bien uno de los motivos de prescripción más raros. (15)

Así, la mayoría de las guías de uso actuales señalan las siguientes indicaciones:

- Acné severo (nódulo quístico, conglobata, fulminans, vasculítico.)
- Acné activo, moderado o leve pero con cicatrización severa.
- Acné pápulo-pustuloso sin respuesta a la terapia convencional.
- Acné pápulo-pustuloso con respuesta pero con relapsos muy rápidos.
- Pacientes con acné y depresión o dismorfofobia.
- Pacientes con seborrea excesiva.  
(16, 17, 18)

#### **Que pacientes no tratar:**

Como es bien sabido la isotretinoína produce numerosos efectos secundarios, sin embargo, la duración requerida para tratar con éxito al acné es relativamente corta. La gran eficacia rebasa la mayoría de los efectos adversos comunes que por lo general son tolerados por el paciente y sólo rara vez obligan a suspender el tratamiento. Estos efectos son de severidad variable y de frecuencia también variable. Algunos, como la queilitis y xerosis van inevitablemente acompañando a una buena respuesta clínica. Además de ser directamente proporcionales a la dosis y a la duración del tratamiento. Es decir, dependen directamente de los niveles plasmáticos obtenidos en cada caso individual. La mayoría de los efectos secundarios están asociados con hipervitaminosis A. (9)

Al igual que todos los retinoides, la isotretinoína es altamente teratogénica y embriotóxica (el sitio de acción parecen ser las células de la cresta neural) lo que hace su uso limitado en mujeres en edad reproductiva. (8)

En diversas series los efectos secundarios más frecuentemente reportados se incluyen: la queilitis, xerosis, eczema facial, sequedad de mucosa, conjuntivitis, epistaxis, alopecia, granulomas piogénicos, fotosensibilidad, dermatitis por retinoides, así mismo produce alteración en los niveles séricos de triglicéridos, colesterol, disminución de la HDL, hiperuricemia, disminución de los glóbulos rojos y blancos, aumento de las plaquetas, leucocituria, así como artralgia y mialgias. Se pueden encontrar signos de aumento de presión intra craneana como cefalea (a las tres semanas de tratamiento), náuseas o vómito. El riesgo se ve aumentado con el uso concomitante de tetraciclinas. (8, 9, 18, 19)

Casi todos los efectos secundarios remiten tras la supresión del fármaco. Pero es de hacer mención que de los sistemas afectados, los aparatos ocular y osteoarticular merecen atención especial, pues no siempre se observa en ellos la regresión. (8)

De estos efectos adversos, surgen algunas contraindicaciones en el tratamiento con isotretinoína, que nos llevan a descartar el tratamiento en determinados pacientes: Está estrictamente contraindicada en el embarazo, en el período de lactancia, hipervitaminosis

A, hipersensibilidad a los retinoides y disfunción hepática y renal severa. La hiperlipidemia, diabetes mellitus, osteoporosis severa, aterosclerosis, pancreatitis, cardiopatía y trastornos severos de retina son considerados contraindicaciones relativas.  
(8, 9, 18, 19)

### **Que dosis emplear y que tiempo debe durar el tratamiento.**

La dosificación de la isotretinoína se deriva en primer lugar del conocimiento de sus principales características farmacológicas, a saber:

#### **Farmacocinética:**

El perfil farmacocinético de la isotretinoína, puede describirse adecuadamente con ayuda de un modelo lineal bicompartimental. Las concentraciones sanguíneas medidas tras la administración de una sola dosis de isotretinoína permiten prever las concentraciones sanguíneas en equilibrio alcanzadas tras dosis repetidas del preparado. No existen indicios de acumulación de la molécula original en el organismo, aunque éste no es el caso de uno de sus metabolitos, el 4-oxo-isotretinoín. (20, 21)

#### **Absorción:**

Los estudios efectuados en el perro demuestran que sólo un 25%, aproximadamente, de una dosis de la isotretinoína, por vía oral pasa en forma inalterada a la circulación general.

Esta biodisponibilidad absoluta, relativamente débil, es la consecuencia de una biotransformación combinada en el lumen y la pared intestinal y en el hígado. En el ser humano, con las cápsulas, la biodisponibilidad se eleva alrededor del 60%, comparada con la de una suspensión hidroalcohólica.

Tras la administración oral la isotretinoína aparece en la circulación general en el plazo de media hora a una hora, alcanzando rápidamente una concentración máxima, de ordinario entre la segunda y cuarta hora. Un estudio demostró que después de una dosis única de 80 mg, las concentraciones sanguíneas máximas de la isotretinoína inalterada oscilan entre 180 y 459 ng por ml en voluntarios sanos y entre 98 y 535 ng por ml en pacientes con acné quísticos. (20, 22)

#### **Metabolismo:**

La transformación metabólica de la isotretinoína es muy compleja en el animal y en el hombre. Se han identificado las siguientes etapas: oxidación a 4-oxi-isotretinoína, principal metabolito sanguíneo; Isomerización (en pequeñas cantidades) a tretinoíno y su metabolito 4-oxo; conjugación, probablemente glucorónica, de todas estas sustancias antes de la eliminación biliar y urinaria.

#### **Distribución y eliminación:**

La isotretinoína y su metabolito 4-oxo se distribuyen rápidamente en el organismo y tienen una constante de semieliminación terminal de 10 a 20 horas y de 20 a 30 horas, respectivamente. Con la administración repetida se produce una determinada acumulación de ambas sustancias en la sangre, previsible sobre la base del modelo farmacocinético lineal establecido mediante dosis únicas y múltiples. Las concentraciones en equilibrio mínimas de la isotretinoína se elevan a 132-182 ng por ml y las de la 4-oxoisotretinoína, a 610-791 ng por ml.

Las constantes de semieliminación terminales (isotretinoína):10 a 20 hrs;4-oxoisotretinoína: 20 a 30hrs son casi idénticas antes y después de la administración repetida del preparado, lo que indica que los parámetros farmacocinéticos no se modifican por el uso terapéutico del medicamento. (20)

#### **Transporte plasmático y distribución tisular:**

Al ser transportada en el plasma, la isotretinoína está ligada casi exclusivamente a la albúmina (99.7-99.9% *in Vitro*) y una pequeña cantidad se une al RBP, a todas las concentraciones terapéuticas. Los estudios auto radiográfico realizados en ratas demuestran que inicialmente el medicamento se distribuye sobre todo en las mucosas, el hígado, la corteza suprarrenal, los testículos y el tejido adiposo 15 minutos después de la inyección. Al cabo de 5 horas, la radiactividad se halla principalmente en los órganos excretores y los excrementos. Una semana después de la administración no queda más que una débil actividad residual en el hígado, la corteza renal y suprarrenal, los ovarios y las glándulas lagrimales. (20, 23, 24)

#### **Paso a través de la barrera placentaria:**

Dado que la isotretinoína es teratogénica en el animal, no se dispone, naturalmente, de datos sobre el paso de la isotretinoína a través de la barrera placentaria en la mujer. Se ignora también si la isotretinoína se excreta con la leche materna. No deberá administrarse, pues, a las mujeres lactantes.

#### **Excreción:**

El medicamento inalterado y su metabolito principal se eliminan en forma conjugada sobre todo por vía biliar y parcialmente, por vía urinaria. (8, 20)

#### **Dosificación:**

La dosis varía de acuerdo a la severidad del acné, localización (el acné facial responde mejor que el dorsal), sexo (el acné en el sexo femenino suele ser menos grave que en el masculino) y edad del paciente. Publicaciones iniciales y recientes nos informan que dosis menores de 0.5 mg/kg./día son efectivas a largo plazo y se asocian con recaídas. Dosis mayores de 0.5 mg/kg./día son efectivas en forma inmediata y a largo plazo al cabo de 4 meses de tratamiento. Aún así, en el más largo seguimiento hasta ahora de pacientes con acné (9 años), el beneficio óptimo fue alcanzado con dosis de 1mg/kg/día sobre todo en pacientes jóvenes con lesiones en el tronco. Por supuesto la alta dosis está asociada con más efectos secundarios, pues éstos son dosis dependiente y pueden modificarse reduciendo la dosis. (9)

Según la guía de tratamiento del uso óptimo de la isotretinoína oral en acné publicada en 1992 por Layton y Cunliffe recomiendan tratar a pacientes con acné de corta duración (menos de 6 años), especialmente en hombres con acné troncal, con una dosis de 1mg/kg/día y ajustar la dosis si hay efectos secundarios. Pacientes mayores, particularmente hombres con acné facial, con dosis de 0.5mg/kg/día. Esta dosis puede doblarse si no hay buena respuesta a los dos meses. Dosis acumulativa de 120mg/kg se asocian a remisiones más larga que dosis menores. Aproximadamente 85% de los pacientes consiguen aclaramiento exitoso con cualquiera de los dos regimenes al cabo de cuatro meses; 15% requieren tratamiento más prolongados. (19)

Hernández-Pérez en un estudio de 4000 pacientes con acné tratados con isotretinoína considera que mientras más cercana esté la dosis a 1mg/kg, hay menos probabilidad de recurrencia; dosis menores son capaces de controlar un brote de acné, pero resultan menos efectivas para evitar recaídas. Por otro lado considera también la edad al inicio del tratamiento. A mayor edad (por arriba de los 26 años) es más raro que puedan ocurrir recurrencias por lo que se deben manejar dosis menores a 1 mg/ kg/día. (25)

En otro estudio Goulden, McGeown y Cunliffe proponen dosis de isotretinoína intermitente en pacientes con acné a razón de 0.5mg/kg/día, por una semana cada cuatro semanas, por un período de seis meses (dosis total acumulativa de 21mg/kg) Recomiendan como criterios de selección para este esquema: pacientes con lesiones predominantemente faciales, grado de acné total menor de 1, cuenta de lesiones inflamatorias menor de 20 e índice de excreción de sebo de menor de 1.25mg/cm cuadrado por minuto. (26)

### **Como efectuar la evaluación de la eficacia del tratamiento.**

Las bases biológicas de la eficacia de la isotretinoína se derivan del conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos en el acné así como de la forma en que este medicamento los puede modificar dado sus mecanismos de acción en la piel.

#### **Mecanismos etiopatogénicos en el acné:**

Los factores patógenos fundamentales son: queratinización folicular, alteración de la producción de sebo tanto cuantitativa como cualitativamente, modificación de la flora bacteriana del folículo pilo sebáceo especialmente *Propionibacterium acnes*. Este sintetiza y secreta metabolitos, citotóxicos y enzimas, activando simultáneamente la vía del complemento. Todo ello altera la pared del folículo pilo sebáceo que se hace permeable a los factores de la inflamación, provocando una serie de fenómenos inflamatorios. (10, 11, 27)

Hay otros factores que intervienen en la etiopatogenia del acné en forma menos clara, a saber: Factor hereditario: algunos autores consideran que se trata de una herencia autosómica dominante con penetrancia variable, mientras otros consideran que es una enfermedad de tipo poli-génico. Alimentación: No existe evidencia que justifiquen la restricción de determinados alimentos, en las dietas de los sujetos con acné. Estrés: La mayoría de los pacientes refieren un agravamiento de su acné en época de estrés. Es difícil determinar si hay algún tipo de mecanismo nervioso, central u hormonal. Sudoración: El trabajo en lugares húmedos y la oclusión de las áreas afectadas pueden producir un empeoramiento del acné. Brote premenstrual: La mayoría de las mujeres afectas de acné refieren un empeoramiento entre los 2-7 días antes de la menstruación. (10)

#### **Mecanismo de acción de la isotretinoína:**

La isotretinoína es, entre los muy numerosos derivados de la vitamina A, el único retinoide que posee un efecto sebo supresor.

La isotretinoína tiene variedad de efectos biológicos, muchos de los cuales no están completamente dilucidados, entre ellos:

**En la glándula sebácea:** reduce la secreción de sebo, siendo este efecto máximo a las cuatro semanas de tratamiento y dosis dependiente.

**En la flora microbiana de la piel:** suprime la población de *Propionibacterium acne* y del *Pytirosporum*.

**En los lípidos de la superficie de la piel:** produce aumento del colesterol y de los ésteres del colesterol junto con una disminución de los ácidos grasos libres y probablemente del escualeno.

**En el orificio folicular:** inhibe la diferenciación de la célula en el conducto folicular y normaliza la queratinización.

**En la respuesta inflamatoria:**

- Disminuye la micro circulación de la piel afectada.
- Inhibe la migración de PMN.
- Disminuye la expresión de factores quimiotácticos como los metabolitos de ácido araquidónico en el suero.

**En la actividad inmunomoduladora:** Estudios *in vitro* indican que los retinoides tienen propiedades inmunoestimulantes a bajas concentraciones y efectos inhibitorios a altas concentraciones. (8, 20)

La respuesta clínica al tratamiento con isotretinoína se puede observar desde el primer mes de tratamiento, en especial en cuanto a una disminución rápida de la seborrea. Sin embargo, en algunos pacientes se puede observar exacerbación de las lesiones inflamatorias en este periodo inicial. A continuación se describe la cronología de los efectos clínicos según la experiencia de Harms (8):

Periodo	Efecto
1 semana	Efectos secundarios: queilitis, dermatitis por retinoides, disminución de la seborrea.
2 semana	Exacerbación precoz de lesiones acnéicas. Fuerte disminución de la seborrea.
4 semana	Disminución de las lesiones inflamatorias en el rostro.
6-8 semana	Disminución de las lesiones inflamatorias en el tronco. Disminución de los comedones.
3-8 semana	Curación con persistencia de quistes no inflamatorios.

Los pacientes que responden lentamente a la isotretinoína se han dividido en cuatro grupos: Pacientes con macro comedones múltiples, disfunción ovárica, colonización por *Staphylococcus aureus* y razones desconocidas. (9, 19)

### **Como y cuando efectuar el monitoreo de efectos adversos.**

En cuanto al seguimiento de los pacientes, la literatura menciona que se deben realizar un examen físico con interrogatorio exhaustivo a todo paciente. Si es mujer se debe realizar una prueba de embarazo previo al inicio del tratamiento. Se debe implementar una medida anticonceptiva que debe mantenerse al suspender el tratamiento por un mes más.

Al inicio del tratamiento, a las 2-4 semanas de iniciado y mensualmente se deben practicar: niveles de lípidos, creatinina, glicemia, bilirrubinas, transaminasas, examen general de orina. Si el tratamiento es muy prolongado: electroforesis de lípidos, radiografía con centigrafía ósea (opcional), examen oftalmológico. Estas pruebas deben repetirse cada 6-12 meses. (28)

### **Cuando y cuantos tratamientos pueden indicarse.**

Aproximadamente el 39% de los pacientes tendrán una recaída y requerirá o bien antibióticos orales ( 23%) o isotretinoína adicional (16%) Esto generalmente ocurre dentro de los tres años posteriores a la suspensión de la droga, usualmente los primeros 18 meses, la respuesta al nuevo curso de la droga es en general bueno y los efectos secundarios son los mismos de la primera vez. No hay evidencias de efectos secundario acumulativos clínicos o bioquímicos.

Aproximadamente 3% de los pacientes pueden requerir hasta 5 cursos. Las recaídas son más leves y responden mejor al tratamiento. La terapia se debe comenzar por lo menos 8 semanas después de completar el primer ciclo, pues la mejoría producida por la droga continuará al menos dos meses después de suspendido el tratamiento. A veces se requieren ciclos más largos de 4 meses. En acné severo, nódulo-quístico, se ha dado tratamiento prolongado durante 6-12 meses a dosis de 40 mg/kg/día que pueden modificarse de acuerdo al resultado clínico y la tolerancia. (19)

### **Que otros medicamentos no emplear concomitantemente.**

Es importante conocer las interacciones de otros fármacos con la isotretinoína:

La co-medicación con vitamina A produce aumento de la toxicidad; se puede permitir la ingesta de otras vitaminas durante la terapia con isotretinoína. El uso concomitante de tetraciclina e isotretinoína está contraindicado debido al riesgo potencial de hipertensión intracraneal benigna. Así también el uso concomitante de metotrexate, por el riesgo de hepatotoxicidad. Altas dosis de aspirina también está contraindicada ya que ésta potencia el daño a las mucosas. (18)

Isotretinoína oral y antiépilépticos: No se ha encontrado incremento en la susceptibilidad a presentar crisis convulsivas en pacientes epilépticos que reciben terapia concomitante de isotretinoína oral y fenitoína, valproato de sodio o carbamazepina. Sin embargo se recomienda medir niveles de carbamazepina durante la terapia con isotretinoína y, cuando esté indicado, incrementar la dosis del agente antiépiléptico.

Isotretinoína oral e insulina: En pacientes diabéticos con acné, los requerimientos de insulina no parecen afectarse por esquemas de terapia de isotretinoína de varios meses. Esta conclusión está basada en la experiencia de pocos pacientes, por lo que se recomienda monitorear los niveles de glucosa y de lípidos regularmente durante el tratamiento de pacientes con acné y diabetes insulino dependiente.

Isotretinoína oral y agentes inmunosupresores: Diversas publicaciones reportan el uso de isotretinoína en pacientes con acné postrasplante, como resultado del tratamiento con agentes inmunosupresores. Estos pacientes responden a isotretinoína oral, a pesar de la necesidad obvia de continuar con la terapia inmunosupresora.

Isotretinoína oral y anticonceptivos: Este es un tema extremadamente importante debido a que la anticoncepción hormonal es el método más confiable para prevenir el embarazo durante la terapia con isotretinoína. A partir de estudios en animales, se sabe que la isotretinoína no influye en las monooxidasas involucradas en el metabolismo de las hormonas esteroideas. Orme y colaboradores no observaron ningún efecto en el metabolismo del etinilestradiol en un grupo de mujeres tratadas con isotretinoína y que además recibían anticonceptivos orales. (29)

## **IV. TRABAJO DE INVESTIGACION**

### **OBJETIVO GENERAL**

**OBJETIVO:** Conocer algunos patrones de uso de la isotretinoína oral en pacientes con acné por dermatólogos mexicanos.

**DISEÑO:** Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo de tipo encuesta.

### **MATERIAL Y METODOS:**

#### **POBLACION Y MUESTRA:**

Se estudió una muestra de la población de dermatólogos mexicanos incluidos en un período comprendido entre junio y octubre de 1999. Los sujetos elegibles fueron aquellos que cumplieron con los siguientes requisitos:

#### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

1. Médicos dermatólogos mexicanos certificados y recertificados que ejercen la dermatología.
2. Médicos residentes de la especialidad de dermatología que cursan su cuarto año.
3. Aceptación de participar.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Médicos generales.
2. Médicos dermatólogos jubilados que ya no ejercen la dermatología.
3. Médicos residentes de la especialidad de dermatología del primer, segundo y tercer año.

## VARIABLES:

1. Rangos de edad en años cumplidos:  
21 - 30            51 - 60  
31 - 40            61 - 70  
41 - 50            71 - 80
2. Médicos de acuerdo al sexo.
3. Médico especialista o residente.
4. Tiempo de recibido como médico general.
5. Tiempo de recibido como médico especialista.
6. Médicos certificados.
7. Médicos recertificados.
8. Médicos según el establecimiento en que laboran: Clínica privada, institución pública, empresa privada.
9. Actividad docente dentro de la dermatología:  
Sí                    No
10. Porcentaje de consultas que corresponden a acné:  
0 - 10 %            31 - 40 %  
11 - 20 %           41 - 50 %  
21 - 30 %           51 - más %
11. Porcentaje de pacientes con acné de acuerdo al sexo:  
0 - 10 %            31 - 40 %  
11 - 20 %           41 - 50 %  
21 - 30 %           51 - más %
12. Prescripción de la isotretinoína oral en acné:  
Sí                    No
13. Grado de acné en que indican la isotretinoína:  
Grado I  
Grado II  
Grado III
14. Dosis inicial recomendada de isotretinoína en acné:  
0 - 0.5 mg/kg/día      0.5 - 1 mg/kg/día  
2 - 3 mg/kg/día        4 - 1 mg/kg/día

15. Duración de la terapia con isotretinoína en acné.  
 3 meses      5 meses  
 4 meses      6 meses
16. Dosis total acumulativa recomendada en acné.  
 50 mg/kg/día      120 mg/kg/día  
 100 mg/kg/día      150 mg/kg/día
- 17.a Variación de la dosis de isotretinoína según la gravedad del acné:  
 Sí      No
- 17.b Dosis según la gravedad del acné:
- 18.a Recomendación de dosis total acumulativa.  
 Sí      No
- 18.b Dosis total acumulativa recomendada.
- 19.a Indicación de exámenes de laboratorio antes de iniciar el tratamiento.  
 Sí      No
- 19.b Exámenes indicados.
- 19.c Tiempo para ordenar exámenes de control.
20. Información a los pacientes de los efectos secundarios de la isotretinoína oral.  
 Sí      No
21. Casos en que se contraindica la isotretinoína.  

Pancreatitis.	Anemia.
Cardiopatía coronaria.	Alcoholismo
Falla renal.	Enfermedad ácido péptica.
Falla hepática.	Embarazo.
Hepatitis reciente.	Micosis fungoide.
Hiperlipidemia.	Psoriasis.
22. Medicamentos contraindicados en el uso de la isotretinoína.  

Eritromicina.	Cocaína.
Clindamicina.	Trimetropin-Sulfametoxazol.
Tetraciclina.	DDS
Carbamazepina.	AINES.
Vitamina A.	Ninguno.
- 23.a Indicación de algún tipo de anticonceptivo en femeninas sexualmente activas.  
 Sí      No
- 23.b Razón de la indicación de anticonceptivo.

24.a Suspensión de inmediato del anticonceptivo después de finalizado el tratamiento:  
Sí                      No

24.b Razón de suspensión.

25. Prescripción de isotretinoína en caso de recaída:  
Sí                      No

### **METODOLOGIA.**

A los sujetos elegibles se les aplicó una encuesta por escrito para ser llenada directamente por el sujeto. Este instrumento prediseñado contó con 23 preguntas dirigidas a medir las variables descritas.

**ANALISIS.** Los resultados se capturaron en una base de datos y se analizaron mediante técnicas de estadística descriptiva con promedios y medidas de tendencia central.

## V. RESULTADOS

### MUESTRA.

Se aplicaron un total de 82 encuestas.

### EDAD.

De los 82 médicos encuestados, el mayor porcentaje tuvo más de 60 años, lo que corresponde al 64% del total. (Tabla 1)

Edad	No	%
21 - 30	5	6
31 - 40	8	10
41 - 50	13	16
51 - 60	17	20
61 - 70	21	26
71 - 80	15	18
No respondieron	3	4
Total	82	100

Tabla 1. Grupos etarios.

### SEXO.

El sexo femenino predominó en un 53.6% (44) sobre el masculino con un 46.4% (38). (Tabla 2)

Sexo	No	%
Femenino	44	53.6
Masculino	38	46.4
Total	82	100

Tabla 2. Médicos de acuerdo al sexo

### MÉDICOS ESPECIALISTAS Y RESIDENTES.

Los médicos especialistas resultaron ser el mayor número con 66 que corresponde al (80.5%) sobre los residentes con 16 (19.5%). (Tabla 3)

Médicos	No	%
Especialistas	66	80.5
Residentes	16	19.5
Total	82	100

Tabla 3. Médicos especialistas y residentes.

### TIEMPO DE RECIBIDO COMO MÉDICO GENERAL.

El rango de años de recibidos como médicos fue muy amplio, incluso 7 dermatólogos activos reportaron más de 45 años. El grupo etario más representado en la muestra fue el de 16 a 20 años de recibidos (26%). (Tabla 4)

Años	No	%
0 - 5	12	15
6 - 10	15	18
11 - 15	12	15
16 - 20	21	26
21 - 25	7	8
26 - 30	5	6
31 - 35	1	1
36 - 40	1	1
41 - 45	1	1
46 - 50	7	8
Total	82	100

Tabla 4. Tiempo de recibido como médico general.

### TIEMPO DE RECIBIDO COMO MÉDICO ESPECIALISTA.

De los 66 médicos especialistas, el rango de años en práctica de la especialidad también fue muy amplio con 3 casos que reportaron más de 40 años. (Tabla 5)

Años	No	%
0 - 5	14	17
6 - 10	6	7
11 - 15	17	21
16 - 20	15	18
21 - 25	2	2.4
26 - 30	5	6.1
31 - 35	1	1
36 - 40	0	0
41 - 45	3	4
No respondieron	4	5
Total	66	100

Tabla 5. Tiempo recibido como médico especialista.

### MÉDICOS CERTIFICADOS.

Del total de médicos especialistas, 41 (62.1%) reportaron ser certificados y 25 (37.9%) no. (Tabla 6)

Médicos especialistas	No	%
Certificados	41	62.1
No certificados	25	37.9
Total	66	100

Tabla 6. Médicos certificados.

## MÉDICOS RECERTIFICADOS.

De los 41 médicos certificados, sólo 16 (39%) reportaron estar recertificados. (Tabla 7)

Médicos especialistas	No	%
No recertificados	25	61
recertificados	16	39
Total	41	100

Tabla 7. Médicos recertificados.

## ESTABLECIMIENTO EN QUE LABORAN.

De los 82 médicos, 38 (46.3%) trabajan en clínica privada e institución, 24 (29.3%) lo hacen en institución, 19 (23.2%) en clínica privada y 1 (1.2%) labora en los tres establecimientos. (Tabla 8)

Establecimiento	No	%
Clínica privada e Institución	38	46.3
Institución	24	29.3
Clínica Privada	19	23.2
Clínica Priv. + Inst. + Emp. Priv.	1	1.2
Total	82	100

Tabla 8. Médicos según el establecimiento en que laboran.

## ACTIVIDAD DOCENTE.

Del total de médicos encuestados, 52 (63.5%) reportaron tener actividad docente. (Tabla 9)

Docencia	Núm.	%
Sí	52	63.5
No	30	36.5
Total	82	100

Tabla 9. Médicos con actividad docente dentro de la dermatología.

## PORCENTAJE DE CONSULTAS QUE CORRESPONDEN A ACNÉ.

Del total de consultas, la mayoría (49%) reportó que los pacientes con acné representan entre 21 - 40% de éste. (Tabla 10)

Porcentajes	No	%
0 - 10	8	10
11 - 20	8	10
21 - 30	40	49
31 - 40	16	20
41 - 50	4	5
51 - más	6	6
Total	82	100

Tabla 10. Porcentajes de consulta que corresponden a pacientes con acné.

## PORCENTAJES DE PACIENTES DE ACUERDO AL SEXO.

Al reportar el porcentaje de pacientes distribuidos por género, se obtuvieron respuestas muy variadas, como se puede observar en la Tabla 11.

Porcentajes	Hombres	%	Femenina	%
0 - 10	4	4.9	6	7
11 - 20	11	13.4	2	2.4
21 - 30	19	23	3	3.6
31 - 40	15	18.2	26	32
41 - 50	16	19.5	19	23
51 - más	17	21	26	32
Total	82		100	

Tabla 11. Pacientes con acné respecto al sexo masculino

## PRESCRIPCIÓN DE ISOTRETINOÍNA ORAL EN ACNÉ.

Del total de médicos encuestados, 71 reportaron sí prescribir la isotretinoína oral en pacientes con acné, lo que implica el 87%. (Tabla 12)

Prescriben isotretinoína	No	%
Sí	71	87
No	10	12
No lo conozco	1	1
Total	82	100

Tabla 12. Médicos que prescriben la isotretinoína oral en pacientes con acné.

## GRADO DE ACNÉ EN QUE INDICAN LA ISOTRETINOÍNA.

De los 71 médicos que reportaron indicar la isotretinoína oral en acné, 39 (55%) la indican solo en acné grado III, 37 (38%) la indican en acné Grado II y III, 4 (5.6%) la indican en acné grado I, II, III y 1 (1.4%) lo indica solo en acné grado II. (Tabla 13)

	No	Grado	%
	39	III	55
	37	II - III	38
	4	I - II - III	5.6
	1	II	1.4
Total	71		100

Tabla 13. Grado de acné en que indican la isotretinoína.

### DOSIS INICIAL RECOMENDADA DE ISOTRETINOÍNA.

De los 71 médicos, 52 ( 73%) respondieron que la dosis inicial que indicaban es de 0.5-1 mg /kg/día, el 27 % restante indican menor dosis o incluso mucho mayor. (Tabla 14)

	No	Dosis mg /kg/día	%
	52	0.5 - 1	73
	14	0 - 0.5	20
	3	No sé	4
	2	4 - 5	3
Total	71		100

Tabla 14. Dosis inicial recomendada de isotretinoína en acné mg/kg/día.

### DURACIÓN DE LA TERAPIA.

De los 71 médicos, 25 (35%) no respondieron que tiempo debe durar el tratamiento. De los que sí respondieron la indicación varió de 3 a 6 meses. (Tabla 15)

	No	Meses	%
	25	No respondieron	35
	13	6	18
	13	5	18
	12	4	17
	8	3	12
Total	71		100

Tabla 15. Duración indicada de la terapia con isotretinoína oral.

### DOSIS TOTAL ACUMULATIVA RECOMENDADA (mg/kg)

De los 71 médicos, 38 (52%) no respondieron que dosis total acumulativa está recomendada. De los que respondieron solo 19 (27%) respondieron una dosis correcta. (Tabla 16)

	No	Dosis total acumulativa (mg/kg)	%
	38	No respondieron	52
	13	120	18.5
	8	100	11.5
	6	50	8.5
	6	150	8.5
Total	71		100

Tabla 16. Dosis total acumulativa que recomiendan.

### VARIACIÓN DE LA DOSIS SEGÚN LA GRAVEDAD DEL ACNÉ.

De los médicos que prescriben la isotretinoína, 47 (66%) respondieron que la dosis varía de acuerdo a la severidad del acné. (Tabla 17. a)

Varía la dosis según gravedad	No	%
Sí	47	66
No	21	30
No respondieron	3	4
Total	71	100

Tabla 17.a Médicos que opinan que la dosis varía según la gravedad del acné.

### DOSIS SEGÚN LA GRAVEDAD DEL ACNÉ.

De los 47 médicos, sólo 29 contestaron que la dosis según la gravedad del acné es de 0.5 – 1mg/kg/día, 16 (34%) no respondieron y otros respondieron con dosis inadecuadas. (Tabla 17. b)

Dosis(mg/kg/día)	No	%
0.5 –1	29	62
No respondieron	16	34
40	1	2
20 – 60	1	2
Total	47	100

**Tabla 17. b Dosis según la gravedad del acné.**

### PRESCRIPCIÓN DE DOSIS TOTAL ACUMULATIVA.

De los 71 médicos que indican la isotretinoína oral en pacientes con acné, sólo 28 (39.5%) prescriben una dosis total acumulativa. (Tabla 18. a)

Recomienda dosis total acumulativa	No	%
No	28	39.5
Sí	28	39.5
No responden	15	21
Total	71	100

**Tabla 18.a Número de médicos que prescriben dosis total acumulativa.**

### DOSIS TOTAL ACUMULATIVA QUE PRESCRIBE.

De los 28 médicos que reportaron prescribir una dosis total acumulativa en la práctica, en cuanto a la dosis prescrita, 10 (36%) no respondieron y sólo 10 (36%) indican una dosis total de 120 mg/kg., otros 4 (14%) dosis hasta 150 mg/kg. El resto contestó con una dosis inadecuada. (Tabla 18. b)

	mg/kg	No	%
	No responden	10	36
	120	10	36
	50 – 100	2	7
	120 –150	2	7
	150	2	7
	3 –5	1	3.5
	20	1	3.5
Total		28	100

Tabla 18.b Dosis total acumulativa que se refiere prescribir.

### INDICACIÓN DE EXÁMENES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO.

Del total de médicos que prescriben la isotretinoína, 69 (97%) refirieron indicar exámenes antes de iniciar el tratamiento. (Tabla 19. a)

Examen antes del tratamiento	No	%
Sí	69	97
No	1	1.5
No contestaron	1	1.5
Total	71	100

Tabla 19.a Médicos que indican examen de laboratorio antes de iniciar el tratamiento.

### EXÁMENES QUE INDICAN ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO.

De los 69 médicos que ordenan exámenes, 46 (66.7%) indican PFH, EGO, lípidos, 15 médicos no contestaron y sólo 8 indican prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento. (Tabla 19. b)

Exámenes	No	%
PFH, BH, EGO, lípidos	46	66.7
No responden	15	21.7
Prueba de embarazo	8	11.6
Total	69	100

Tabla 19.b Exámenes que recomiendan antes de iniciar el tratamiento.

### TIEMPO PARA ORDENAR UN EXAMEN DE CONTROL.

De los 69 médicos que indican exámenes, sólo 6 (9%) ordenan un examen control cada mes. (Tabla 19.c)

Examen de control	No	%
Inicio	21	30
15 días	21	30
Trimestral	15	22
Mensual	6	9
Bimestral	6	9
Total	69	100

Tabla 19.c Tiempo en que ordenan un examen de control.

## INFORMACION A LOS PACIENTES DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS.

De los 71 médicos que prescriben la isotretinoína oral en acné, 69 (97%) refirieron informar a los pacientes de los efectos secundarios. (Tabla 20)

Informa al paciente	No	%
Sí	69	97
No	2	3
Total	71	100

**Tabla 20. Médicos que informan a los pacientes acerca de los efectos secundarios.**

## CASOS EN QUE SE CONTRAINDICA LA ISOTRETINOÍNA ORAL.

De los 71 médicos que prescriben la isotretinoína oral, al presentárseles una lista de enfermedades de contraindicación absoluta, relativa y no relevante, el porcentaje de selección fue muy variable. (Tabla 21)

Contraindicación			Relativa			No relevantes		
Absoluta	Nº	%		Nº	%		Nº	%
Falla hepática	66	93	Hiperlipidemia	57	80	Alcoholismo	38	54
Embarazo	62	87	Pancreatitis	38	54	Micosis fungoide	17	24
Hepatitis reciente	56	79	Cardiopatía	28	39	Anemia	15	21
Falla renal	34	48				Enf. Acido péptica	11	15
						Psoriasis	4	6

**Tabla 21. Casos en que los médicos contraindican la isotretinoína.**

### MEDICAMENTOS CONTRAINDICADOS CON EL USO CONCOMITANTE DE LA ISOTRETINOINA.

De los 71 médicos que indican la isotretinoína oral en acné, solo 41 (58%) de ellos seleccionaron como contraindicación el uso simultaneo de la Vitamina A y 23 (32%), la tetraciclina. Por otro lado se seleccionó a la carbamazepina y la DDS en 25 % de los casos, las cuales no se consideran contraindicación. Otros medicamentos fueron seleccionados con diversas frecuencias. (Tabla 22)

Medicamentos contraindicados	No	%
Vitamina A	41	58
Tetraciclina	23	32
Carbamazepina	18	25
DDS	18	25
Cocaína	14	20
Trimetropin-sulfametoxazol	10	14
No contestaron	10	14
Ninguno	9	13
AINES	6	8.5
Eritromicina	6	8.5
Clindamicina	5	7

**Tabla 22. Medicamentos que contraindican con el uso de isotretinoína.**

### INDICACION DE ANTICONCEPTIVO EN FEMENINA SEXUALMENTE ACTIVA.

De los 71 médicos que indican la isotretinoína oral, 67 (94%) refirieron aconsejar algún tipo de anticonceptivo. (Tabla 23. a)

Consejo de anticonceptivo	No	%
Sí	67	94
No	4	6
Total	71	100

**Tabla 23.a Médicos que aconsejan anticonceptivo en femeninas sexualmente activas.**

### RAZÓN DE LA INDICACIÓN DEL ANTICONCEPTIVO.

De los 67 médicos que indican anticonceptivo, 47 refirieron hacerlo por el efecto teratogénico de la isotretinoína. El resto no contestaron. (Tabla 23.b)

Razón del anticonceptivo	No	%
Teratogénico	47	71.8
No respondieron	20	28.7
Total	67	100

Tabla 23.b Razón por lo que indican el anticonceptivo.

### SUSPENSIÓN DE INMEDIATO DEL ANTICONCEPTIVO DESPUÉS DE FINALIZADO EL TRATAMIENTO.

De los 67 médicos que recomiendan algún tipo de anticonceptivo, 59 (88%) no suspenden el anticonceptivo inmediatamente después de finalizado el tratamiento. (Tabla 24. a)

Suspensión inmediata	No	%
No	59	88
Sí	8	12
Total	67	100

Tabla 24.a Médicos que no suspenden el anticonceptivo inmediatamente después de finalizado el tratamiento.

### RAZÓN DE SUSPENSIÓN DEL ANTICONCEPTIVO.

De los 61 médicos que no suspenden inmediatamente el anticonceptivo, 45 (63.4%) no lo suspenden por su efecto acumulativo. (Tabla 24. b)

Razón	No	%
Efecto acumulativo	45	63.4
No respondieron	16	36.6
Total	61	100

**Tabla 24.b Razón por la que no suspenden el anticonceptivo inmediatamente después de finalizado el tratamiento.**

### PRESCRIPCIÓN DE ISOTRETINOÍNA ORAL EN CASO DE RECAÍDA.

De los 71 médicos que indican la isotretinoína en pacientes con acné, la mayoría lo prescriben nuevamente en caso de recaída, que corresponde al 75% del total. (Tabla 25)

Prescripción en recaída	No	%
Sí	53	75
No respondieron	12	17
No	6	8
Total	71	100

**Tabla 25. Médicos que prescriben la isotretinoína oral en caso de recaída.**

## VI. DISCUSION

Nuestro estudio nos da a conocer algunos aspectos de los patrones de uso de la isotretinoína oral en pacientes con acné por dermatólogos mexicanos. Tiene como limitante el ser en una muestra pequeña de este grupo de especialistas. Aunque no se conocen datos exactos, se calcula que en el país ejercen como dermatólogos alrededor de 1,800 médicos, de los cuales se han certificado por el Consejo Mexicano de Dermatología, cerca de 750. Por otro lado, al ser un requisito reciente, aún no se conoce el número de éstos que cumplen con los requisitos para obtener la cédula de especialista oficial.

Encontramos que de los 82 médicos encuestados, 66 (80.5%) correspondieron a médicos especialistas y 16 (19.5%) a residentes en su último año de formación. De los 66 dermatólogos, el 62.1% (41) refirió estar certificados y 61% (25) de ellos recertificados. Casi la mitad de los encuestados refirió trabajar en una institución a la vez que en práctica privada. Llama la atención que el mayor número de médicos que aceptaron responder a nuestra encuesta fueron mayores de 60 años (64%), con más de 5 años de recibidos como médicos (85%) y también con más de 5 años de ser especialistas. La mayor disposición de colaborar con la encuesta de dermatólogos ya maduros pudiera explicarse por ser también un grupo que refirió estar involucrado en actividades docentes en alta frecuencia (63.5%).

En cuanto al género, el sexo femenino predominó con un 53.6%, lo que refleja la tendencia actual tanto en la matrícula de la carrera de medicina como en la matrícula de la especialización en dermatología de haber un número creciente de mujeres en éstas.

Si bien el porcentaje de pacientes hombres o mujeres con acné vistos en consulta se reportó con gran variabilidad; como era de esperarse, 87% de los médicos encuestados refirieron prescribir la isotretinoína oral en el acné. En cuanto a los patrones de uso podemos hacer las siguientes consideraciones:

### **Uso adecuado:**

Considerando las guías terapéuticas actuales y en base a las respuestas obtenidas catalogamos la proporción de respuestas que se pueden considerar más apegadas a lo adecuado o de "uso racional". (Tabla 26)

Tipos de uso:	Respuestas aplicadas a "uso racional" actual.	
	%	Nº
1.Grado de acné (II Y III)	38	37
2.Dosis (mg/kg/día)	62	29
3.Duración de terapia (4 meses)	17	12
4.Dosis total acumulativa (120mg/kg)	43	14
5 a. Indicación de exámenes antes de inicio del tratamiento	97	69
5 b. Indicación mensual	9	6
6.Tipos de exámenes		
Biometría hemática	66.7	46
Prueba de función hepática	66.7	46
Examen general de orina	66.7	46
Lípidos	66.7	46
Prueba de embarazo	11.6	8
7.Información de efectos secundarios	97	69
8.Padecimientos concomitantes:		
Contraindicaciones:		
a. Absolutas: falla hepática, falla renal, embarazo, hepatitis reciente.	48 - 93	34 - 66
b. Relativas: Hiperlipidemia, pancreatitis, cardiopatía	20 - 61	14 - 43
c. Contraindicaciones no relevantes: Alcoholismo, micosis fungoide, anemia, Enf. Ácido péptica, psoriasis.	56 - 94	33 - 65
9.Medicamentos contraindicados:		
a. Absolutas: Vitamina A, tetraciclina.	32 - 58	23 - 41
b. No contraindicados	75 - 93	53 - 96
10. Indicación de anticonceptivo.	94	67
11. Razón de anticonceptivo:		
a. Teratogénico.	71.8	47
b. Efecto acumulativo.	63.4	45
12.No suspensión inmediata	88	59
13.Nueva prescripción en recaída.	75	53

**Tabla 26. Proporción de adherencia a guías de uso racional**

Podemos observar en la tabla 26 que se encontró baja adherencia en los casos de indicar la isotretinoína oral en Grados II y III de acné, en la duración de la terapia, en la dosis acumulativa, en la indicación de exámenes mensuales de seguimiento, en la indicación de prueba de embarazo y en las contraindicaciones absolutas de medicamentos. Estos rubros serían los más importantes de incidir a futuro en cuanto a programas de educación médica continua en el tema que nos ocupó.

Por último cabe mencionar que las respuestas obtenidas en esta encuesta, no necesariamente reflejan lo que realmente se haga ya en la práctica cotidiana. Se requerirán a futuro otro tipo de estudios de investigación para abundar más en el tema.

## VII. CONCLUSIONES

1. Se encuestaron 82 médicos, 66 médicos dermatólogos y 16 residentes en su último año de especialización.
2. El 53.5% de médicos fueron del sexo femenino.
3. El 80.5% de los médicos fueron médicos especialistas.
4. El 85% tuvieron más de 5 años de recibido como médico y también como especialistas.
5. El 62.1% de los médicos se encontraban certificados y el 61% de éstos también están recertificados.
6. Del total de médicos, 46.3% laboraba en clínica privada e institución pública.
7. El 63.5% de los médicos tuvieron actividad docente.
8. En la mayoría de los médicos (49%), los pacientes con acné representó entre el 21 – 40% de las consultas en total.
9. El porcentaje de pacientes con acné de acuerdo al sexo reportados por los casos fue muy variado.
10. El 87% (71) de los médicos reportaron prescribir la isotretinoína en pacientes con acné.
11. La adherencia de las respuestas sobre uso de la isotretinoína se consideró baja en cuanto a: indicar la isotretinoína oral en grado II y III de acné, en la duración de la terapia, en la dosis acumulativa, en la indicación de exámenes mensuales de seguimiento, en la indicación de la prueba de embarazo y en las contraindicaciones absolutas de medicamentos.
12. A futuro se requieren más investigaciones para poder profundizar en el tema así como para planear acciones de educación médica continua a medida de los dermatólogos mexicanos.

# **ANEXOS**

**HGM**

Organismo Descentralizado

**SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

**UNIDAD 109**

México, D.F., a

**ESTA TESTS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**Estimado Dr(a):  
Presente**

En virtud de que la Isotretinoína oral, tiene poco tiempo de haberse comercializado en México, estamos interesados en conocer a cerca de los patrones de uso de este medicamento en los Dermatólogos Nacionales. Por tal motivo, le agradeceremos su colaboración mediante la contestación de la encuesta anexa. Le aseguramos que los datos obtenidos serán utilizados con fines académicos y que se guardará confidencia absoluta en cuanto a la identificación de quines respondan a esta encuesta.

De antemano agradecemos su cooperación y aprovechamos para enviarle un respetuoso saludo.

**ATENTAMENTE**

**Dra. Gladys León Dorantes  
Investigador Responsable**

**Dr. Orlando Sarria Delgado  
Co-Investigador Responsable**

Num. de Registro:

### Datos Generales:

Fecha de Nacimiento:

año / mes / día

Sexo:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
femenino	masculino

Fecha de recepción como médico:

año / mes / día

Fecha de terminación especialidad:

año / mes / día

Fecha de certificación:

año / mes / día

Fecha de recertificación:

año / mes / día

1. Su práctica es en:

Clínica Privada

Institución

Empresa Privada

2. ¿Realiza Usted actividades docentes dentro de la Dermatología?

Si

No

3. ¿Qué porcentaje de su consulta corresponde a pacientes con acné?

10%

11-20%

21-30%

31-40%

41-50%

51-más

4. ¿Qué porcentaje de pacientes con acné atiende de acuerdo a sexo?

Hombres:  %

Mujeres:  %

0-10%

11-20%

21-30%

31-40%

41-50%

51-más

5. ¿Prescribe la isotretinoína oral en pacientes con acné?

Si ( )

No ( )

no lo conozco ( )

6. ¿En qué grado de acné indica la Isotretinoína Oral?

Grado I-leve: \_\_\_\_\_

Grado II-moderado: \_\_\_\_\_

Grado III-severo: \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/>	Con actividad mínima
<input type="checkbox"/>	Con complicaciones psicológicas
<input type="checkbox"/>	Con ambas
<input type="checkbox"/>	Con ninguna

<input type="checkbox"/>	Con actividad moderada
<input type="checkbox"/>	Con complicaciones psicológicas
<input type="checkbox"/>	Con ambas
<input type="checkbox"/>	Con ninguna

<input type="checkbox"/>	Nódulo quístico
--------------------------	-----------------

7. ¿Cuál es la dosis recomendada de la Isotretinoína oral?

<input type="checkbox"/>	Dosis diaria mg/días
<input type="checkbox"/>	0-0.5 mg/kg/día
<input type="checkbox"/>	2-3 mg/kg/día
<input type="checkbox"/>	0.5-1 mg/kg/día
<input type="checkbox"/>	4-5 mg/kg/día

<input type="checkbox"/>	Duración/terapia
<input type="checkbox"/>	3 meses
<input type="checkbox"/>	4 meses
<input type="checkbox"/>	5 meses
<input type="checkbox"/>	6 meses

<input type="checkbox"/>	Dosis total/mg/kg
<input type="checkbox"/>	50 mg/kg
<input type="checkbox"/>	100 mg/kg
<input type="checkbox"/>	120 mg/kg
<input type="checkbox"/>	150 mg/kg

8. ¿Varía la dosis dependiendo de la severidad del acné?

Si ( ) No ( ) ¿Qué dosis? \_\_\_\_\_

9. ¿Recomienda una dosis total (acumulativa)?

Si ( ) No ( ) ¿Qué dosis? \_\_\_\_\_

10. ¿Ordena algún examen de laboratorio antes de iniciar el tratamiento?

Si ( ) No ( ) ¿Cuál?(es): \_\_\_\_\_

11. ¿Cada cuando ordena exámenes de laboratoria control?

<input type="checkbox"/>	inicio/tratamiento
<input type="checkbox"/>	quincenalmente

<input type="checkbox"/>	mensualmente
<input type="checkbox"/>	bimestralmente

<input type="checkbox"/>	trimestralmente
<input type="checkbox"/>	anualmente

12. ¿Informa a sus pacientes de los efectos secundarios de la isotretinoína oral?

Si ( ) No ( )

13. ¿En qué casos contraindicaría la Isotretinoína oral?

<input type="checkbox"/>	Pancreatitis
<input type="checkbox"/>	Cardiopatía coronaria
<input type="checkbox"/>	Falla renal
<input type="checkbox"/>	Falla hepática

<input type="checkbox"/>	Hepatitis reciente
<input type="checkbox"/>	Hiperlipidemia
<input type="checkbox"/>	Anemia
<input type="checkbox"/>	Alcoholismo

<input type="checkbox"/>	Enfermedad ácido-péptica
<input type="checkbox"/>	Embarazo
<input type="checkbox"/>	Micosis fungoide
<input type="checkbox"/>	Psoriasis

14. En el uso de Isotretinoína oral, ¿cuál de los siguientes medicamentos estan contraindicados?

<input type="checkbox"/>	Eritromicina
<input type="checkbox"/>	Clindamicina
<input type="checkbox"/>	Tetraciclina
<input type="checkbox"/>	Carbamazepina
<input type="checkbox"/>	Vitamina A

<input type="checkbox"/>	Cocaína
<input type="checkbox"/>	Trimetopin Sulfametoxazol
<input type="checkbox"/>	Diamino difenil sulfona
<input type="checkbox"/>	Aines
<input type="checkbox"/>	Ninguno

15. ¿Aconseja algún método acticonceptivo en una paciente femenino sexualmente activa?

Si ( ) No ( ) ¿Por qué?: \_\_\_\_\_

16. ¿Suspendería inmediatamente el anticonceptivo después de finalizado el tratamiento con Isotretinoína oral?

Si ( )            No ( )            ¿Por qué?: \_\_\_\_\_

**17. ¿Volvería a prescribir la Isotretinoína oral en pacientes con acné en caso de recaída?**

Si ( )            No ( )            ¿Por qué?: \_\_\_\_\_

## VIII. BIBLIOGRAFIA.

1. The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts, Nairobi, Nov.25-29, 1985. Geneve: World Health Organization, 1987.
2. Hogerzeil V.: Promoting rational prescribing: an international perspective. *Pharmac*, 1995; 39:1-6.
3. Guidelines for Developing Rational Drug Policies, Geneve: World Health Organization, 1998. *Dermatol* 1990; 22(4): 676-680.
4. Pawson, B.A.: History of retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 577-582 .
5. Bollag, W., Geiger, J.M.: The development of retinoids in dermatology; en: *Retinoid therapy*, pp.1-7. Ed. W.J. Cunliffe, A.J. Miller. Lancaster: MTP Press, 1983.
6. Dicken, C.H.: Retinoids: a review. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 541-552 .
7. Peck, G. L., Olsen, T. G., Yoder, F.W., Strauss, J. S., Downing, D. T., Pandya, M., Butkus, D., Arnaud -Battandier, J.: Prolonged remissions of cistyc and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N. Engl J Med* 1979;300: 329-333.
8. Harms M.: *Isotretinoína sistémica (Principio activo Roaccutan)* Ediciones Roche, Basilea, Suiza. 1993.
9. Piquero-Martín, J: *ACNE. Segunda Edición.* Bogotá, Colombia, 1995: 263-272.
10. Ferrandiz C, Sola M.A.: *ACNE. Biblioteca de dermatología. Grupo aula médica, Madrid (España)* 1995.
11. Arenas R.: *Dermatología. Atlas diagnóstico y tratamiento. Segunda Edición.* México D.F. 1996.
12. Rook A.: *Tratado de dermatología. Cuarta Edición, Vol 3. Ediciones Doyma, S.A. Barcelona España.* 1989.
13. Guidelines of care for acne vulgaris. The American Academy of Dermatology's Committee on Guidelines of care. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(4): 676.680.
14. Goulden V., Layton AM y Cunliffe, WJ. Current indications of isotretinoin in the treatment of acne Vulgaris. *Dermatology*, 1995; 190:284-7

15. Ortonne, JP: Oral Isotretinoin Treatment Policy. Do We All Agree? *Dermatology* 1997; 195 (suppl 1): 34-37.
16. Cunliffe Wj, van de Kerkhof PCM, Caputo, R et al: Roaccutane treatment guidelines: Results of an international survey. *Dermatology* 1997; 194:351-357
17. Cunliffe WJ, Layton AM: Oral isotretinoin: Patient selection and management. *J Dermatol Treat* 1993; 4 (suppl2): S10-S15.
18. Orfanos CE, Zouboulis Ch. C: Oral Retinoids in the Treatment of Seborrhea and Acne. *Dermatology* 1998; 196:140-147.
19. Layton, AM y Cunliffe WJ: Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J. Am Acad Dermatol* 27:S2-S7.
20. Roaccutan isotretinoína. Monografía.
21. Wang, C.C., Campbell, S., Furner, R. L., Hill, D.L.: Disposition of all - trans and 13-cis - retinoic acids and N - hydroxiethylretinamide in mice after intravenous administration. *Drug Metab Dispose* 8-11(1980).
22. Paravicini, U.: Pharmacokinetics and metabolism of two clinically used retinoids: etretinate and isotretinoin. Dossier a disposición de los interesados en F. Hoffmann – La Roche S.A., Basilea.
23. Brazzell, R.K., Vane, F.M., Ehmann, C.W., Colburn, W.A.: Pharmacokinetics of isotretinoin during repetitive dosing to patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 695-702
24. Rollman O, Vahlquist A.: Retinoid concentrations in skin serum and adipose tissue of patients treated with etretinate. *Br J deramatol* (1983); 109: 439-447
25. Hernández E., Henríquez A., Marroquín R.. Isotretinoin en el acné vulgar. Experiencia en 4000 casos. *Dermatología Rev. Méx.* 1994; 38(4): 263-266.
26. Goulden V., Clarck SM., Mcgeown C., Cunliffe WJ. Tratamiento del acné con isotretinoína intermitente. *British Journal of Dermatology* 1997; 137: 106-8.
27. Guerra TA. Acné: factores infecciosos y tratamientos antimicrobianos. *Actas dermosifiliogr.* 1997; 88: 441-447
28. Klein J, Fernandez D, Pastuszek A, Koren G. Therapeutic drug monitoring of retinoids. *Retinoids.* 1991: 116.
29. Meigel W.N. How safe is Oral Isotretinoin? *Dermatology* 1997; 195(suppl 1): 22-28.