



FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: ACNÉ E ISOTRETINOÍNAS

Autores: Cristina Ariño Arias; Lucía Armendáriz Patier; Laura Azparren Gracia

D.N.I.: 50904632C; 03147355N; 16625496S

Tutor: Felisa Repilado

Convocatoria: Febrero 2016

## **1. RESUMEN:**

El acné es una enfermedad multifactorial que cursa con obstrucción e inflamación crónica del folículo pilosebáceo. El tratamiento farmacológico va dirigido a inhibir la secreción de sebo, la queratinización folicular y la inflamación, y la adherencia al tratamiento es fundamental para que este tenga efecto. Dependiendo de la gravedad del acné se utilizan unos u otros tratamientos. Los casos leves suelen responder al tratamiento tópico, en los casos moderados se usan con frecuencia antibióticos orales, mientras que el tratamiento oral con estrógenos, antiandrógenos y retinoides se reserva para los casos graves o resistentes. En el presente trabajo trataremos el caso de las isotretinoínas (retinoides). La isotretinoína es un fármaco que pertenece al grupo de los retinoides, derivados de la vitamina A (ácido retinoico). Se trata de un fármaco de uso sistémico utilizado principalmente en el tratamiento de acné nódulo quístico, conglobata y acné con riesgo de cicatrización permanente (acné grave). Se trata probablemente del único fármaco curativo del acné.

## **2. INTRODUCCIÓN:**

El acné es una dermatosis que afecta a más de 40 millones de personas a nivel mundial. A pesar de que se conceptúa como una afección casi exclusiva del adolescente, se ha demostrado que un importante número de pacientes son mayores de 20 años, con un 10% de pacientes con edades entre 35 y 44 años<sup>1</sup>.

El acné tiene una incidencia elevada y es uno de los motivos de consulta más frecuentes en dermatología<sup>2</sup>. Esto ha llevado al desarrollo de numerosas investigaciones etiopatogénicas, clínicas y terapéuticas para tratar de solucionar o paliar esta afección. Es una enfermedad que influye en la calidad de vida de las personas que la padecen y cada vez tiene más repercusión. Como consecuencia hay numerosos tratamientos para esta enfermedad que engloban desde tópicos hasta sistémicos, entre ellos las isotretinoínas.

Se trata de una enfermedad multifactorial que cursa con obstrucción e inflamación crónica del folículo pilosebáceo<sup>3</sup>. En la actualidad se considera al acné como una enfermedad crónica<sup>3</sup>, ya que su curso es prolongado, con episodios de empeoramiento y remisión, y tiene un impacto social y psicológico que repercute en la calidad de vida del paciente, relacionándose con el aislamiento social y con la depresión<sup>4</sup>.

La patogenia del acné se caracteriza por hiperproducción sebácea, queratinización folicular, colonización bacteriana e inflamación<sup>2</sup> que conlleva a la formación de comedones, pápulas, pústulas, nódulos y cicatrices. Se localiza en la cara y parte superior del tronco, esto es debido a que en estas zonas abundan las glándulas pilosebáceas.

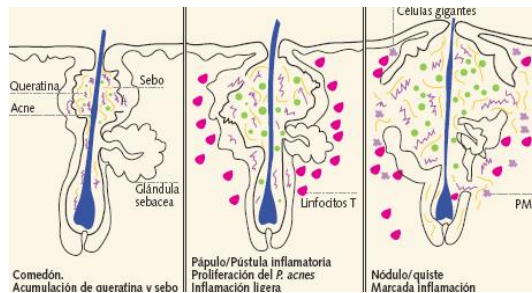


Figura 1

No se sabe si el desencadenante primario es la seborrea, la hiperqueratinización del conducto sebáceo o ambos<sup>5</sup>.

❖ Hay **factores**<sup>1</sup> que pueden causar o desencadenar, e incluso agravar el acné, tales como:

- Factores genéticos: Más del 50% de los afectados tienen familiares de primer orden con la misma afección<sup>1,3</sup>.
- Dieta: Algunos estudios encuentran asociación con las dietas hiperglicémicas<sup>3</sup>.
- Estrés: Puede producir la liberación de esteroides suprarrenales que a su vez estimulan la producción de sebo. Asimismo, los sebocitos también pueden ser estimulados por diversos neuropéptidos, como la sustancia P, lo que podría explicar el empeoramiento del acné con el estrés<sup>3</sup>.
- Alteraciones hormonales, que se dan sobre todo en la etapa de la adolescencia y el embarazo.<sup>6</sup>
- Exposición solar.<sup>6</sup>
- Tabaquismo y cosméticos grasos que obstruyen los poros.<sup>6</sup>
- Comenzar/dejar de tomar anticonceptivos hormonales.<sup>6</sup>

❖ La **clasificación** del acné se basa en la severidad de la afectación<sup>1,5</sup>,

- Leve: ningún nódulo, pocas pápulas o pústulas.
- Moderado: Pocos nódulos, varias pústulas.
- Severo: Muchos nódulos, numerosas o extensas pústulas.

Y el tipo de lesiones<sup>1,3</sup> que se presentan:

- No inflamatorias: comedones.
- Inflamatorias: pápulas, pústulas, nódulos, quistes y presencia de cicatrices, nódulos y fístulas.

1) No inflamatorias:	3) Cicatrices:
a) Comedones o espinillas:	a) Por exceso de colágeno:
• Abiertos o puntos negros.	• Cicatrices hipertróficas.
• Cerrados o puntos blancos.	• Queloides.
2) Inflamatorias:	b) Por defecto de colágeno:
a) Superficiales:	• Cicatrices puntiformes en cabeza de alfiler o en pico de hielo.
• Pápulas eritematosas.	• Cicatrices fibróticas profundas.
• Pústulas.	• Cicatrices blandas.
b) Profundas:	• Atrofia macular anetodérmica.
• Nódulos.	4) Pigmentaciones postinflamatorias.
• Quistes.	
• Abscesos.	

Figura 2

Por último en 2011 se hizo una revisión de la clasificación del acné<sup>7</sup>, que se ratificó posteriormente en 2014, en el cual se incorporaron criterios basados en franjas etáreas según la clasificación de la OMS-UNICEF. También se incluyó el acné fulminans y conglobata en “formas especiales” ya que comparten algunos aspectos del acné pero difieren en las características clínicas, la posibilidad de compromiso sistémico y muchas veces forman parte de síndromes complejos o trastornos genéticos.

Según edad de presentación	Neonatal	0-30 días
	Del lactante	1-24 meses
	Infantil	2-7 años
	Preadolescente	8-11 años
	Adolescente	11-25 años
Según lesión predominante	Del adulto	> 25 años
	Comedónico	
Según grado de severidad*	Pápulo-pustuloso	
	Nódulo-quístico	
	Leve	< de 20
Formas especiales	Moderado	20-50
	Severo	> de 50
	Fulminans	
	Conglobata	

\* Número de lesiones en una hemicara.

Figura 3

- El acné fulminans es una forma aguda, severa e infrecuente de acné que se presenta en varones de 13 a 16 años. Inicia con la aparición de lesiones pustulosas, flemonosas, que evolucionan a úlceras necróticas dolorosas con secreción purulenta. Las lesiones originan costras hemorrágicas y cicatrices residuales severas. Se localizan en el tórax, los hombros y los dos tercios superiores de la espalda.
- El acné conglobata es una afección inflamatoria, crónica y severa que conforma el síndrome de oclusión folicular. Por lo general afecta a hombres adultos de 18 a 30 años. Las lesiones exceden las localizaciones típicas del acné; comprometen el cuello, los miembros superiores, el abdomen, los glúteos, las axilas, las ingles y el perineo.

### 3. OBJETIVOS:

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre el acné y sus diferentes tratamientos. Centrándonos en las isotretinoínas de forma más exhaustiva y viendo sus contraindicaciones y efectos adversos.

### 4. METODOLOGÍA:

Se trata de una revisión bibliográfica realizada durante los meses de noviembre, diciembre y enero. Hemos consultado numerosas fuentes que tratan acerca del tema del acné, su tratamiento y las contraindicaciones/efectos adversos de un tratamiento en particular, las isotretinoínas. Estas fuentes las hemos encontrado a través de Google y Pubmed principalmente.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

### Tratamiento del acné:<sup>3,5,8,9,10</sup>

Cada persona es diferente y por eso el tratamiento del acné debe ser individualizado<sup>3</sup>, considerando factores como la edad, el sexo, la forma clínica y su intensidad, las circunstancias sociales del paciente y la repercusión de la enfermedad en su calidad de vida. El tratamiento farmacológico va dirigido<sup>8</sup> a inhibir la secreción de sebo, la queratinización folicular y la inflamación, y la adherencia al tratamiento es fundamental para que este tenga efecto. Dependiendo de la gravedad del acné se utilizan unos u otros tratamientos; para ayudar a evaluar el tratamiento mas adecuado un grupo de expertos ha realizado un algoritmo<sup>9</sup> que se muestra en la Figura 4:

#### ACNÉ. GUIA TERAPÉUTICA - ALGORITMO 2015

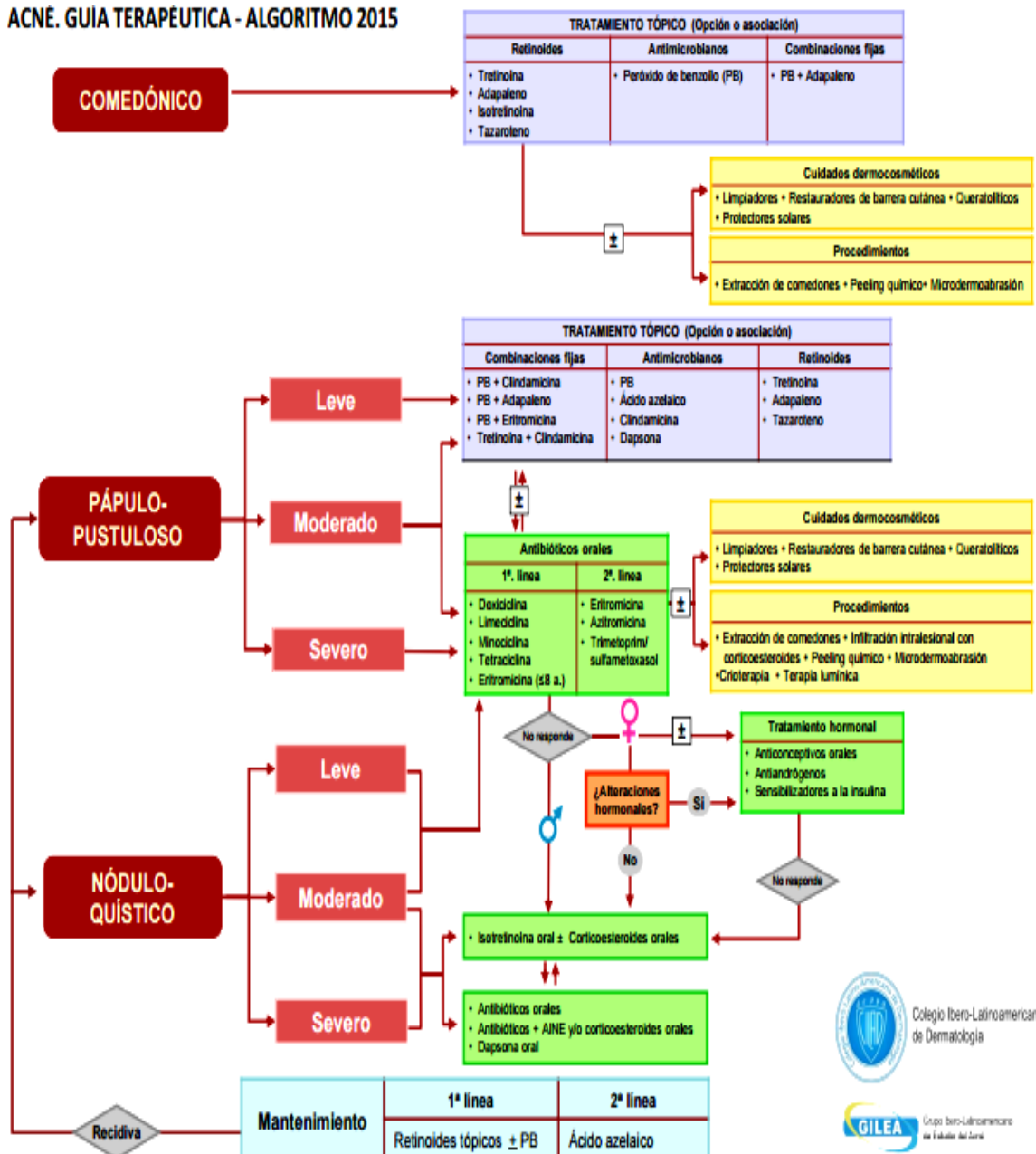


Figura 4

Los casos leves suelen responder satisfactoriamente al tratamiento tópico, en los casos moderados se usan con frecuencia antibióticos orales, mientras que el tratamiento oral con estrógenos, antiandrógenos y retinoides se reserva para los casos graves o resistentes. En la figura 5 se muestra el tratamiento farmacológico de elección en todos los casos <sup>10</sup>.

Tratamiento farmacológico			
Situación clínica		De elección	Alternativas
Acné leve	Predominan los comedones	Retinoide tópico (isotretinoína, tretinoína, adapaleno <sup>4</sup> ) una vez al día, por la noche	Ácido azelaico tópico en caso de mala tolerancia
	Comedones y algunas pocas pápulas	Peróxido de benzoílo por la mañana y retinoide tópico por la noche	Antibiótico tópico por la mañana más retinoide tópico o peróxido de benzoílo por la noche
Acné moderado (comedones y pápulo-pústulas)		Antibiótico tópico (eritromicina o clindamicina) por la mañana y peróxido de benzoílo o retinoide tópico por la noche	Antibiótico tópico asociado a peróxido de benzoílo por la mañana, y retinoide tópico por la noche; o antibiótico tópico por la mañana y adapaleno asociado a peróxido de benzoílo por la noche
Acné moderado sin respuesta al tratamiento tópico o con afectación de hombros o espalda		Peróxido de benzoílo por la mañana, retinoide tópico por la noche, y además antibiótico oral : doxiciclina 100 mg/día, 1 dosis (o minociclina 100 mg/día, 1 dosis), durante 8-12 semanas	Evitar doxiciclina y minociclina en mujeres embarazadas y niños menores de 9 años de edad (antes de esta edad pueden sustituirse por eritromicina 0,5-1 g/día, en 2 dosis, VO
Acné moderado/grave sin respuesta a otros tratamientos		Isotretinoína <sup>9</sup> oral 0,5-1 mg/kg/día, en 1-2 tomas diarias, con dosis acumulada total de 120-150 mg/kg en 4-6 meses	

Figura 5

#### ❖ Tratamientos tópicos:

- Peróxido de benzoílo: Es uno de los recursos terapéuticos más eficaces. Se trata de un antibacteriano no antibiótico que actúa sobre comedones y tiene acción antiinflamatoria leve. Es el fármaco más utilizado, tanto solo como en combinaciones, ya que la piel lo tolera bien y no crea resistencias (su uso combinados disminuye la posibilidad de resistencias).
- Retinoides (derivados tópicos del ácido retinoico: Tretinoína, adapaleno y tazaroteno): Actúan a través de distintas vías mediante la disminución de la producción de gránulos de queratohialina en los queratinocitos foliculares.

También inhibe la formación de microcomedones que son las lesiones precursoras del resto de manifestaciones del acné y previenen la formación de nuevas lesiones. Son fundamentales en terapias de mantenimiento.

- Antibióticos tópicos (eritromicina y clindamicina): Se utilizan en el tratamiento del acné inflamatorio tanto leve como moderado. Al poderse generar resistencias se usan combinados con peróxido de benzoílo, debido a que esta combinación reduce el desarrollo de resistencias bacterianas en la piel. Evitando su uso en monoterapia y combinado con otros antibióticos orales.
- ❖ **Tratamiento sistémico:** Los tratamientos orales se reservan para los casos más graves o que no responden a la terapia tópica y comprenden principalmente antibióticos orales (doxiciclina y minociclina), isotretinoína oral y terapia hormonal.
  - Antibióticos orales: Se usan en acné moderado inflamatorio. El mecanismo de acción de los antibióticos orales es reducir el desarrollo de *P. acnes*, que es el factor más importante en el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria en el acné. Tienen actividad antiinflamatoria porque inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos, la producción de citocinas y las funciones de los macrófagos. La tetraciclina y sus derivados (tetraciclinas de segunda generación: minociclina, doxiciclina y limeciclina) son los agentes de elección; le siguen, en orden de importancia, los macrólidos eritromicina y azitromicina en los pacientes en quienes las tetraciclinas están contraindicadas. Deben usarse en terapias combinadas para evitar o disminuir la aparición de resistencias.
  - Terapias hormonales: Están indicadas en mujeres con acné que empeora en el periodo premenstrual, acné de aparición reciente que se inicia en la edad adulta, acné con lesiones inflamatorias crónicas que no responde a los antibióticos y, sobre todo, en aquellas pacientes que presentan además otras manifestaciones del síndrome SAHA (seborrea, acné, hirsutismo, alopecia), pacientes con acné y trastornos endocrinológicos. La finalidad es frenar la producción de sebo debida a la acción de los andrógenos sobre el folículo sebáceo. La terapia hormonal incluye antiandrógenos y agentes bloqueantes de la producción de andrógenos de origen suprarrenal y ovárico. Puede utilizarse como alternativa a cursos repetidos de isotretinoína.
  - Isotretinoínas: La isotretinoína oral es muy eficaz para el tratamiento del acné, pero puede producir diversos efectos secundarios. Es el único que normaliza la queratinización folicular e inhibe la secreción sebácea, además de disminuir el

crecimiento de *P. acnes* y la inflamación. Es el fármaco de elección en el acné severo, el acné nódulo quístico, acnés inflamatorios en los que han fracasado otros tratamientos, acnés que están dejando cicatrices y acnés con importante repercusión psicológica.

### **Isotretinoína<sup>11</sup>:**

La isotretinoína o ácido 13-cis-retinoico es un fármaco que pertenece al grupo de los retinoides, derivados de la vitamina A (ácido retinoico) <sup>12</sup>.

Se trata de un fármaco de uso sistémico utilizado principalmente en el tratamiento de formas graves de acné (acné nódulo quístico y conglobata, acné con riesgo de cicatrización permanente), cuando es resistente a los tratamientos convencionales con antibacterianos (vía oral y/o tópica). En el caso del acné prepuberal o en pacientes menos de 12 años no está indicado.

También se usa en casos de rosácea, hidrosadenitis supurativa y psoriasis<sup>12</sup>.

Su mecanismo de acción no se conoce con certeza, pero se sabe que consiste en la supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y la disminución del tamaño de las mismas. Esto se ha comprobado mediante un estudio histológico. Además, se ha descrito un efecto dérmico antiinflamatorio.

La hiperqueratinización del manto epitelial de la unidad pilosebácea determina la descamación de los queratinocitos hacia el conducto y su taponamiento por la queratina y el exceso de sebo. Esto se sigue de la formación de un comedón, y en última instancia, de lesiones inflamatorias. La isotretinoína impide la proliferación de los sebocitos y, al parecer, actúa sobre el acné reajustando el programa ordenado de diferenciación celular. El sebo es el sustrato principal donde crece *Propionibacterium acnes*, de modo que la disminución de su producción inhibe la colonización bacteriana del conducto.

Se trata probablemente del único fármaco curativo del acné. Es eficaz en prácticamente un 80-90% de los casos (resolución completa) y posee un efecto más duradero que los tratamientos antibacterianos. Alrededor de un 10-20% de pacientes pueden presentar recaídas tras un ciclo de tratamiento<sup>12</sup>.

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



Se trata por tanto de un medicamento sujeto a prescripción médica, y además, está sometido a especial control médico pues, a pesar de su gran eficacia, puede originar efectos adversos muy graves si no se utilizan en condiciones muy estrictas. Su dispensación en farmacia comunitaria (únicamente con receta médica, y con visado de Inspección en el caso de recetas con cargo al Sistema Nacional de Salud, entidades, etc) se anotará en el libro recetario y el farmacéutico enviará una declaración de las dispensaciones efectuadas de estos medicamentos en el mes precedente a la Consejería de Sanidad.

Actualmente existen diferentes presentaciones comercializadas de fármacos con isotretinoína de administración oral. Todas son cápsulas blandas que contienen isotretinoína como único principio activo y se diferencian en las dosis (5, 10, 20, 30, 40 mg) y en los excipientes. Deben ingerirse con alimentos.

En estos tratamientos, se realiza un ajuste individual la dosis, ya que la respuesta terapéutica al principio activo y algunos de sus efectos adversos, varían en cada paciente.

En la ficha técnica encontramos como dosis recomendada al inicio del tratamiento en adultos (adolescentes y ancianos incluidos) 0.5 mg/Kg de peso al día. El intervalo posológico varía entre 0,5 y 1,0 mg/kg/día en la mayoría de los casos. En pacientes con insuficiencia renal grave, se inicia con dosis más bajas (10 mg/día, por ejemplo) y se incrementa hasta 1 mg/kg/día o hasta la dosis máxima tolerada. Los pacientes que manifiestan intolerancia grave a la dosis recomendada, pueden continuar con una dosis más baja, pero ello implica una mayor duración del tratamiento y un mayor riesgo de recaídas. En estos casos, para obtener la máxima eficacia posible, se mantiene la dosis máxima tolerada.

La remisión duradera y las tasas de recaída se relacionan, sobre todo, con la dosis total administrada más que con la duración del tratamiento o la dosis diaria. Se ha demostrado que, cuando se sobrepasa la dosis acumulada de 120-150 mg/kg, apenas se obtienen efectos beneficiosos añadidos. La duración del tratamiento dependerá de la dosis diaria. En general, basta con un tratamiento de 16 a 24 semanas para alcanzar la remisión.

En la mayoría de los casos, el acné desaparece por completo con un solo tratamiento. Si se produce una recaída definitiva, puede plantearse la administración de otro ciclo de tratamiento con isotretinoína con las mismas dosis diaria y acumulada. Como el acné

puede seguir mejorando hasta 8 semanas después de suspender el tratamiento, no se debe plantear ningún ciclo nuevo hasta que haya transcurrido, al menos, este período.

❖ **Propiedades farmacocinéticas<sup>11</sup>:**

- **Absorción:** La absorción gastrointestinal de isotretinoína es variable. No se conoce la biodisponibilidad absoluta de isotretinoína, la extrapolación de los estudios caninos indica que la biodisponibilidad general es bastante reducida y variable. Si la isotretinoína se ingiere con los alimentos, la biodisponibilidad se duplica con relación al ayuno.
- **Distribución:** Isotretinoína se une ampliamente a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina (99,9%). El volumen de distribución de isotretinoína en la especie humana no se ha determinado, porque no se dispone de ningún preparado de isotretinoína que pueda administrarse por vía intravenosa en humanos.
- **Metabolismo:** Después de la administración oral de isotretinoína aparecen en el plasma tres metabolitos principales: la 4-oxo-isotretinoína, la tretinoína (ácido holo-transretinoico) y la 4-oxo-tretinoína. El metabolito principal es la 4-oxo-isotretinoína, cuyas concentraciones plasmáticas en la fase de equilibrio resultan 2,5 veces superiores a las del compuesto precursor. En un estudio clínico se ha comprobado que la 4-oxo-isotretinoína contribuye de manera importante a la actividad de isotretinoína (disminución de la tasa de eliminación del sebo pese a no modificar los valores plasmáticos de isotretinoína o de tretinoína). Isotretinoína y tretinoína (ácido holo-transretinoico) se metabolizan (interconvierten) de forma reversible, por lo que el metabolismo de tretinoína está vinculado al de isotretinoína. En los estudios de metabolismo in vitro se ha demostrado la participación de diversas enzimas del citocromo P450 en la metabolización de isotretinoína hacia la 4-oxo-isotretinoína y tretinoína.
- **Eliminación:** La semivida de eliminación terminal del fármaco intacto alcanza un valor medio de 19 horas entre los pacientes con acné que reciben isotretinoína por vía oral. La semivida de eliminación terminal de la 4-oxo-isotretinoína es mayor (valor medio de 29 horas). Isotretinoína es un retinoide fisiológico; las concentraciones del retinoide endógeno se alcanzan aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con isotretinoína.

### **Contraindicaciones isotretinoínas:**

La isotretinoína está contraindicada en los siguientes casos:

- ❖ **Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil** (salvo que cumplan las condiciones del Programa de Prevención de embarazo [Anexo 1]<sup>11</sup>): Diversos estudios demuestran el efecto teratógeno del ácido retinoico o algunos de sus análogos, como el caso de la isotretinoína<sup>13</sup>.
  - La dosis de retinoides que genera teratogenicidad en seres humanos es de 1mg/kg/día. Se produce un retraso en la eliminación de los metabolitos, lo que provoca un aumento del paso de estos a través de la placenta. Esto supone una exposición continua de esta sustancia al embrión. Los retinoides inducen una distorsión de las células de la cresta neural<sup>13</sup>. Concentraciones plasmáticas elevadas de esta sustancia durante las etapas tempranas de la embriogénesis puede inducir una muerte celular, llegando a producirse abortos espontáneos. Si el desarrollo embrionario sigue adelante pueden llegar a aparecer malformaciones del oído externo como son la microtia y la ausencia o disminución del conducto auditivo externo, dismorfias faciales como el paladar hendido, micrognatia o microstomía, y anomalías oculares (microftalmia). Además aparecen alteraciones del sistema nervioso central tales como hidrocefalia, microcefalia o anencefalia e incluso atrofia del cerebelo. También pueden aparecer alteraciones cardíacas como la tetralogía de Fallot o la interrupción del arco aórtico y alteraciones del timo y del paratiroides. Al conjunto de estas alteraciones se le denomina embriopatía por ácido retinoico<sup>13</sup>.
  - En varones no hay pruebas significativas de alteración de la fertilidad o la descendencia por tomar isotretinoína. Isotretinoína, en dosis terapéuticas, no altera el número, la movilidad o la morfología de los espermatozoides ni pone en peligro la formación y el desarrollo del embrión nacido de varones tratados con isotretinoína. Sin embargo, estudios recientes han detectado casos aislados de globozoospermia (como veremos más adelante).
  - Los pacientes no podrán donar sangre durante el tratamiento ni durante el mes posterior a la retirada de isotretinoína, dado el riesgo potencial para el feto de una mujer embarazada que recibiera la transfusión.

- ❖ **Madres lactantes:** La isotretinoína es muy lipófila, pasa con facilidad a la leche materna. Dados los posibles efectos adversos para la madre y el lactante, su uso en este caso está contraindicado.
- ❖ Pacientes con **insuficiencia** hepática, hiperlipidemia, hipervitaminosis A, hipersensibilidad a isotretinoína o a cualquier excipiente que contengan las cápsulas.
- ❖ **Pacientes con tratamiento simultáneo con tetraciclinas:** Existe un riesgo de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebral). Los signos y los síntomas son: cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones visuales y edema de papila.
- ❖ Aunque no se ha establecido conexión entre la administración de isotretinoína y los **cambios psiquiátricos** (incluida la ideación suicida), debe tenerse en cuenta esta posibilidad antes de iniciar el tratamiento; si se producen cambios psiquiátricos durante el tratamiento, debe suspenderse, informar al médico que ha prescrito el fármaco y buscar el consejo de un psiquiatra<sup>14,19</sup>, ya que la retirada del medicamento no siempre se acompaña de un alivio de los síntomas.
- ❖ Hay que evitar la exposición **intensa a la luz solar** o la radiación ultravioleta y en caso necesario, se utilizará un protector solar con un factor elevado.
  - También se debe evitar cualquier tipo de dermoabrasión química intensiva o tratamiento cutáneo con láser hasta 5-6 meses después de terminar el tratamiento, debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en las regiones atípicas y de hiper o hipopigmentación postinflamatoria de las zonas tratadas, así como la depilación con cera durante, por lo menos, 6 meses después de terminar el tratamiento, por el riesgo de descamación epidérmica.
  - La administración concomitante de isotretinoína con preparados queratolíticos o exfoliativos por vía tópica para combatir el acné puede aumentar la irritación local, por lo que no está recomendado su uso durante el tratamiento.
- ❖ Se recomienda evitar el consumo de **alcohol** durante el tratamiento con isotretinoína, ya que existe riesgo de un aumento de transaminasas. En pacientes alcohólicos o que beben alcohol de forma habitual este tratamiento estaría contraindicado; en cualquier caso el médico valorará la situación del paciente, y si considera iniciar el tratamiento, será necesario controlar regularmente la función del hígado y los niveles de lípidos en sangre.

### **Efectos Secundarios:**

Los efectos secundarios son numerosos y afectan a más del 80% de los pacientes, son dosis-dependientes y se observan a los pocos días del inicio del tratamiento. Aunque estos efectos suelen ser leves o moderados y reversibles, en algunos casos pueden ser graves o de largo plazo.<sup>17</sup>

#### **❖ ¿Cuáles son las precauciones especiales que debo seguir? <sup>18</sup>**

Antes de comenzar a tomar isotretinoína:

- Asegurarse de no ser alérgico a la isotretinoína, vitamina A, a otros medicamentos, o a cualquiera de los componentes de las cápsulas.
- Comentar al doctor y al farmacéutico qué medicamentos con y sin prescripción, vitaminas, suplementos nutricionales y productos fabricados a base de hierbas está tomando o planea tomar.
- Comunicar al médico si el paciente o alguien en su familia ha pensado o intentado suicidarse y o si alguna vez ha tenido depresión, enfermedades mentales, diabetes, asma, osteoporosis, osteomalacia u otras condiciones que debilitan los huesos, o altos niveles de triglicéridos en sangre, un trastorno del metabolismo de los lípidos, anorexia nerviosa, o enfermedades del corazón o del hígado.
- También se debe decir al médico si se tiene sobrepeso o si bebe o ha bebido grandes cantidades de alcohol.

#### **❖ Efectos secundarios que pueden aparecer:**

- Entre los efectos secundarios que son **muy frecuentes** (afectan a más de 1 de cada 10 personas) nos encontramos:
  - Piel seca (inflamación, descamación, picazón, aumento de la fragilidad de la piel).
  - Labios secos, inflamados, enrojecidos y agrietados.
  - Sequedad en los ojos. Se debe evitar el uso de lentes de contacto, a fin de disminuir la sequedad ocular y preferiblemente se debe utilizar gafas.
  - Dolor en los músculos y las articulaciones. Debe evitar la actividad física intensa mientras esté tomando este medicamento, por el debilitamiento que se produce en los huesos para evitar posibles fracturas.
  - Anemia.
  - Cambios en el número de plaquetas en sangre (trombocitopenia y trombocitosis).
  - Aumento del nivel de triglicéridos en sangre.
  - Aumento de las enzimas hepáticas.

- **Comunes** (afectan entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 personas)
- Sequedad de la mucosa de la nariz, boca, piel.
- Dolor de cabeza, estómago, huesos...
- Disminución del número de leucocitos en sangre (neutropenia).
- Aumento de los niveles de azúcar y colesterol en sangre.
- Presencia de sangre o proteínas en la orina.

❖ **Alcohol e isotretinoínas:**

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento con isotretinoína para combatir el acné es incompatible con la ingesta de alcohol porque existe el riesgo de que aumenten las transaminasas<sup>15</sup>.

El aumento de las transaminasas por la ingesta de isotretinoína se puede dar también sin la necesidad de beber alcohol, sobre todo al comienzo del tratamiento. Es reversible, pero si la subida supera en dos o tres veces el valor normal, habría que suspender el tratamiento<sup>15</sup>.

Este aumento se produce porque la isotretinoína se metaboliza principalmente en el hígado, produciendo, además, un aumento del colesterol y los triglicéridos<sup>15</sup>. Por ello, en el caso de que exista un consumo de alcohol, es importante tener en cuenta la dosis de isotretinoína que se esté tomando y la cantidad de alcohol ingerida, ya que, cuanto mayor sean ambas, mayor riesgo de daño hepático. Esto genera un doble esfuerzo del hígado, que no puede depurar a la vez la sustancia y el alcohol, por lo que tiene un doble efecto negativo: por un lado, más cantidad del fármaco pasa a la sangre, y por otro, el alcohol se elimina más lentamente y disminuye la resistencia al mismo<sup>16</sup>.

Según María José Alonso, dermatóloga de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), *"el alcohol también aumenta los niveles del fármaco en sangre y potencia sus efectos, provocando a una sobredosificación"*. Incluso cuando la dosis del medicamento es muy baja, el riesgo existe y *"deben tomarse las mismas precauciones, ya que, el tiempo de vida media del fármaco es prolongado y, aunque un día no lo haya tomado, sigue estando en el organismo"*, asegura Alonso. Esto no quiere decir que se elimine al cien por cien la ingesta de alcohol. *"No se puede consumir a diario, pero sí de forma excepcional en una ocasión aislada"*, reconoce<sup>15</sup>.

❖ **Globozoospermia<sup>20</sup>:**

Según un estudio de la Facultad de Medicina de Medellín (Colombia) sobre las isotretinoínas y sus efectos adversos, se debería hacer mención a los posibles riesgos en

la salud sexual y reproductiva masculina, población en la cual también es comúnmente usado este medicamento para el tratamiento del acné.

En el estudio se presenta un joven de 21 años de edad, aparentemente sano, con una historia de acné desde la adolescencia y 3 tratamientos de un año cada uno con isotretinoína en comprimidos de 20 mg. La dosis en el primer tratamiento fue 1 comprimido diario y 3 semanales en el último ciclo. Consultó al urólogo por dolor testicular, posiblemente asociado a varicocele, se sometió a una varicocelectomía y 9 meses después fue remitido al servicio médico especializado para realizarse un análisis seminal encontrándose como hallazgo llamativo un 87 % de espermatozoides con anomalía de cabeza, en su mayoría espermatozoides con globozoospermia. Once meses después de la suspensión del medicamento en su último tratamiento, y 15 meses después del primer análisis seminal se realizó nuevamente un espermograma y se observó una mejoría significativa en la morfología espermática.

La globozoospermia, es un síndrome severo aunque raro que causa infertilidad masculina. Después de realizar el segundo análisis seminal en este individuo, la única diferencia entre ambas muestras de semen fue la finalización del tratamiento de isotretinoína para el acné.

Basándose en los resultados del presente caso, resulta posible que el uso por un tiempo prolongado de este medicamento, induzca cambios morfológicos en los espermatozoides, pero se requieren estudios con un grupo mayor de individuos o ensayos in vitro en modelos animales que permitan corroborar esta hipótesis.

#### ❖ **Sequedad ocular<sup>21</sup>:**

En Estados Unidos se ha encontrado una prevalencia cercana al 14 o 17 % de desarrollar ojo seco secundario al uso de isotretinoína, de los cuales, el mayor porcentaje de la población son menores de 30 años, predominando el sexo femenino en un 60%.

La isotretinoína es secretada con las lágrimas pudiendo ocasionar una disfunción de las glándulas de Meibomio, responsables de la secreción del material lipídico de la película lagrimal. Su administración sistémica puede ocasionar la evaporación permanente de la lágrima provocando ojo seco.

En la Universidad Central de Ecuador se llevó a cabo un estudio que determinó que la edad mayoritariamente afectada fue de 15 a 24 años, con una media de 21,9 años, siendo el grupo de edad que mayor porcentaje tuvo, con un 79,8%. Seguido por el grupo de 25 a 35 años (13%) y por último el grupo de edad de más de 35 años con un 7%. A

partir del cuarto mes de tratamiento, la mayoría de pacientes presentaron ojo seco moderado (73,9%) y ojo seco severo el 12,8%. Por tanto la presencia de ojo seco a partir de estos meses de tratamiento da lugar a una diferencia significativa a un 95%.

La presencia de ojo rojo en el primer mes de tratamiento, se detectó en la mitad de los pacientes, pero fueron incrementando el número de casos en función aumentaban los meses de tratamiento (85,6%). Lo que nos indica cierta asociación significativa entre el tratamiento de isotretinoína y ojo rojo.

Por tanto, con la información recogida y los datos que se obtuvieron se puede concluir que:

- La prevalencia de ojo seco en los pacientes que utilizan isotretinoína vía oral como tratamiento de acné es muy elevada, y no hay diferencia en cuanto a género.
- Sí existe una diferencia estadísticamente significativa en la evaluación de ojo seco en el primer y cuarto mes de tratamiento de isotretinoína con las distintas variables usadas.
- Los pacientes mayormente afectados son de 15 a 24 años. Probablemente fueron los que en mayor cantidad participaron en el estudio y en los que el acné tiene mayor prevalencia.
- Desarrollo de ojo seco en los pacientes tratados con isotretinoína desde el inicio del tratamiento e incrementándose mientras transcurre el tiempo de utilización del fármaco, llegando a afectar a los 6 meses de tratamiento hasta en 8 de cada 10 pacientes.

## **6. CONCLUSIONES:**

El acné es una enfermedad que cada vez engloba a más personas a nivel mundial, afectando a su calidad de vida y causando otras enfermedades como depresión o hipertrigliceridemia.

En la actualidad existen numerosos tratamientos que deben ser elegidos por el médico especialista teniendo en cuenta todos los factores tanto médicos como personales del paciente, usándose algoritmos para determinar los tratamientos de elección más adecuados. En el caso de las formas más graves de acné, el tratamiento de elección son las isotretinoínas, ya que están consideradas como “el único fármaco curativo”, y en estos casos tan complicados los resultados obtenidos superan con creces los posibles efectos adversos que pueden generar.



## **7. BIBLIOGRAFIA:**

1. Agüero de Zaputovich F, Samudio M. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Vol. 13(1) Abril 2015: 7-16 [artículo en internet] Clinical and epidemiological characteristics of patients with acné. [Consultado el 15-Nov-2015]. Disponible en:
  - <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v13n1/v13n1a03.pdf>
2. Husein-ElAhmed, Husein y Ortega-Del Olmo, Rosa. [artículo en internet]. Tratamiento hormonal del acné-Hormonal treatment of acne. PIEL. FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA, revista piel, Barcelona 2013; 28(5):309–312. [Consultado el 15-Nov-2015]. Disponible en:
  - [www.elsevier.es/piel](http://www.elsevier.es/piel)
  - [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=PdfExcerptURL&\\_imagekey=1-s2.0-S0213925112004315-main.pdf&\\_piikey=S0213925112004315&\\_cdi=277686&\\_orig=article&\\_zone=centerpane&\\_fmt=abst&\\_eid=1-s2.0-S0213925112004315&\\_user=12975512&md5=cd496032444a5be0c72c282dad0888ec&ie=/excerpt.pdf](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PdfExcerptURL&_imagekey=1-s2.0-S0213925112004315-main.pdf&_piikey=S0213925112004315&_cdi=277686&_orig=article&_zone=centerpane&_fmt=abst&_eid=1-s2.0-S0213925112004315&_user=12975512&md5=cd496032444a5be0c72c282dad0888ec&ie=/excerpt.pdf)
3. Gilaberte Calzada, Y. Unidad de Dermatología. Hospital San Jorge. Huesca. España. [en internet]. Revista Pediatría y Atención Primaria v.11 supl.17 Madrid oct.-dic. 2009. Dermatología pediátrica: ¿qué hay de nuevo en el acné?-Paediatric dermatology: What's new in acne? [Consultado el 11-Dic-2015]. Disponible en:
  - [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1139-76322009000700002&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1139-76322009000700002&script=sci_arttext)
4. Ivars Lleó, M.; Lera Imbuluzqueta, J.M.; Bernad Alonso, I.; España Alonso, A. [artículo en internet] Trastornos del folículo pilosebáceo: acné y rosácea. Volume 11, Issue 48, February 2014, Pages 2823–2839. Enfermedades de la piel (II): Acné. Alopecias. Dermatitis de contacto. [Consultado el 9-Dic-2015]. Disponible en:
  - <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541214707048>
5. Kaminsky, Ana y Lago, Rosana. [artículo en internet] EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA: Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología- Volumen X - Nº 3 – 2004. Tratamiento del acné. [Consultado el 9-Dic-2015]. Disponible en:
  - <http://dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/viewFile/368/178#page=6>
6. Centro Nacional de Distribución de Información del Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel (NIAMS, por sus siglas en inglés)

- Institutos Nacionales de la Salud (NIH). ¿Qué es el acné?, Noviembre 2014. [artículo en internet] [Consultado el 10-Dic-2015]. Disponible en :
- [http://www.niams.nih.gov/porta1\\_en\\_espanol/informacion\\_de\\_salud/Acne/default.asp](http://www.niams.nih.gov/porta1_en_espanol/informacion_de_salud/Acne/default.asp)
7. Kaminsky, A.; Florez-White, M.; Arias, MI.; Bagatin, E.; en nombre del Grupo Ibero Latinoamericano de Estudio del Acné (GILEA-CILAD). [artículo en internet] Classification of acne: An Ibero-Latin American Consensus, 2014. [Consultado el 10-Dic-2015] Disponible en:
- <http://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2015/mc151d.pdf>
8. “Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades cutáneas”. [artículo en Internet] 1999. [Actualizado el 17-Dic-2015] [Consultado el 19-Dic-2015] Disponible en:
- <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2920s/>
9. Guía terapéutica del acné–Algoritmo. Colegio ibero-latinoamericano de dermatología. 2015. [Consultado el 11-Dic-2015] Disponible en:
- [http://www.cilad.org/archivos/1/GILEA/Alg\\_Acne\\_2015.pdf](http://www.cilad.org/archivos/1/GILEA/Alg_Acne_2015.pdf)
10. Fernández-Cuesta Valcarce MA. Acné (v.2/2013). Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en internet] [Actualizado el 01-sep-2013] [Consultado el 11-Dic-2015] Disponible en:
- <http://www.guia-abe.es>
11. Fichas técnicas de medicamentos cuyo principio activo es la isotretinoína, AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). [Consultado el 12-Dic-2015] Disponibles en:
- <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
12. Información paciente: Curas y tratamientos dermatológicos. Tratamientos orales: Isotretinoína. Dermatología.cat (Web Servicio de Dermatología, Hospital del Mar de Barcelona). [Artículo en internet] [Consultado el 10-Dic-2015]. Disponible en:
- <http://www.dermatologia.cat/es/curesisotretinoina.html>
13. Ibáñez González, Andrea. Universidad de Valladolid. Facultad de Enfermería. TFG “Efectos de los productos cosméticos en el desarrollo embrionario”. [Artículo en internet] [Consultado el 16-Dic-2015]. Disponible en:
- <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/5593/1/TFG-H92.pdf>

14. Guía de prescripción terapéutica. Información de medicamentos comercializados en España. [internet] [Actualizado el 18-Jun-2008] [Consultado el 15-Dic-2015]. Disponible en:
  - <http://www.imedicinas.com/GPTage/Open.php?Y2ExM3NlMDZzYjAyZ20wMw%3D%3D>
15. Martín García, Cristina. Tratamiento contra el acné: La isotretinoína, incompatible con la ingesta de alcohol. Correo Farmacéutico. [Artículo en internet] [Publicado 12/01/2015]. [Consultado el 18-Dic-2015] Disponible en:
  - <http://www.correofarmacutico.com/tododermo/enfermedades-de-la-piel/isotretinoina-incompatible-alcohol>
16. Romero, Alexis. Isotretinoína y alcohol, una mala combinación. DMedicina. [Internet] [Publicado: 30-Oct-2015] [Consultado: 16-Dic-2015]. Disponible en:
  - <http://www.dmedicina.com/familia-y-embarazo/adolescencia/2015/10/30/isotretinoina-alcohol-mala-combinacion-97148.html>
17. Roacutan–Isotretinoína. Madrid: Tu síntoma. [internet] [Consultado el 20-Nov-2015]. Disponible en:
  - <http://tusintoma.com/roacutan/>
18. U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health. [Internet] [Actualizado el 20-Nov-2015] [Consultado el 28-Nov-2015]. Disponible en:
  - <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a681043-es.html>
19. Guía farmacológica: Monografía Isotretinoína. Vidal Vademecum. [Internet] [Página actualizada el 23-Dic-2015] [Consultado el 27-Dic-2015]. Disponible en:
  - <http://www.vademecum.es/principios-activos-isotretinoina-d10ba01>
20. Peña R.B., Cadavid A., Cardona Maya W. Posible relación entre el uso de isotretinoína y la presencia de globozoospermia. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. [Publicado 2011; 37(3):428-430] [Consultado el 2-Ene-2016]. Disponible en:
  - <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v37n3/gin16311.pdf>
21. Vacacela Guamán VP, Criollo Vinuesa LM. Ojo seco en pacientes con acné tratados con isotretinoína en el Servicio de Dermatología del Hospital Eugenio Espejo en el 2014. Facultad de Ciencias Médicas - Universidad central del Ecuador. Quito, Marzo 2015. [Consultado el 6 enero 2016]. Disponible en:

- <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/4742/1/T-UCE-0006-113.pdf>
22. Eimer, Lena; Lagodin, César; Bonavia, Paula; Stringa, Matías; Rébora, Ignacio, y Anaya, Javier. Enfermedad de Darier-White tratada con isotretinoína oral. Darier-White disease treated with oral isotretinoin. 2011 Arch. argent. Pediatr. 109 (4). [Artículo en internet] [Consultado el 6-Ene-2016]. Disponible en:
- [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S032500752011000400014&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S032500752011000400014&script=sci_arttext)
23. Troncoso Sen, Mónica; Rojas H, Carla; Bravo C., Eduardo. Embriopatía por isotretinoína: Un daño evitable. Isotretinoin embryopathy. Report of one case. Rev Méd Chile 2008; 136: 763-766 [Artículo en internet] [Consultado el 26-Dic-2015]. Disponible en:
- [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S003498872008000600012&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S003498872008000600012&script=sci_arttext)
24. Poblete A., Catalina; Herskovic M., Viviana; Eva C., Pedro. Crisis de pánico en un paciente con acné tratado con isotretinoína. Caso clínico. Panic attacks in a patient treated with isotretinoin for acne. Report of one case. Rev Méd Chile 2006; 134: 1565-1567 [artículo en internet]. [Consultado el 30-Dic-2015]. Disponible en:
- [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872006001200012&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872006001200012&script=sci_arttext)
25. Fakour Y., Noormohammadpour P., Ameri H., Houshang Ehsani A., Mokhtari L., Khosrovanmehr N., and Zahra Hoseini nezhad, S. The Effect of Isotretinoin (Roaccutane) Therapy on Depression and Quality of Life of Patients with Severe Acne. Report of one case. Iran J Psychiatry 2014 Oct; 9(4): 237–240. [artículo en internet] [Consultado el 4-Ene-2016]. Disponible en:
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4361827/>
26. Ramió Monteroa E., Iglesias Sancho M.I., Eguileor Partearroyo B. Isotretinoína asociada a riesgo de suicidio. Isotretinoin associated with risk of suicide. Servicio de Farmacia y Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España. [artículo en internet] [Consultado 26-Dic-2015]. Disponible en:
- <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/article/viewFile/218/218>
27. Dr. Pinheiro. Roacutan–isotretinoína–tratamiento del acné. md.saúde. [Publicado el 1-Nov-2015] [Consultado el 22-Nov-2015]. Disponible en:
- <http://www.mdsau.de.com/es/2015/11/isotretinoina.html>

### **Anexo 1: “ Programa de Prevención de embarazo”:**

- El acné es grave (como el acné nodular o conglobata o un acné con riesgo de cicatrización permanente) y resistente al tratamiento adecuado con antibacterianos por vía sistémica y por vía tópica.
- La mujer entiende el riesgo de teratogenia.
- La mujer entiende la necesidad de un seguimiento riguroso y mensual.
- La mujer entiende y acepta la necesidad de una anticoncepción eficaz ininterrumpida desde 1 mes antes de iniciar el tratamiento hasta 1 mes después de concluirlo. Hay que emplear, al menos, un método anticonceptivo y, preferiblemente, dos de naturaleza complementaria, incluido uno de barrera.
- Aunque la mujer presente amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- La mujer debe tener capacidad para cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Asimismo, debe disponer de información y entender las posibles secuelas del embarazo y la necesidad de consultar de inmediato cuando exista riesgo de esta contingencia.
- La mujer entiende la necesidad y acepta someterse a una prueba de embarazo antes, durante y 5 semanas después de finalizar el tratamiento.
- La mujer debe reconocer, que ha entendido los peligros y conoce las precauciones necesarias derivadas del uso de isotretinoína.

Estas condiciones también afectan a mujeres sin actividad sexual, a menos que el prescriptor considere que existen razones de peso para considerar que el riesgo de embarazo es nulo.

- El prescriptor debe asegurarse que:
  - La paciente satisface los requisitos del programa de prevención de embarazo expuestos con anterioridad incluyendo la confirmación de que entiende suficientemente el riesgo.
  - La paciente ha reconocido los requisitos mencionados.
  - La paciente ha utilizado, al menos, uno y, preferiblemente, dos métodos anticonceptivos, incluido uno de barrera, durante, como mínimo, 1 mes antes de empezar el tratamiento y mantendrá estas precauciones hasta, al menos, 1 mes después de concluir el tratamiento.

- Se han obtenido resultados negativos en la prueba de embarazo, antes, durante y cinco semanas después de finalizar el tratamiento. Se han documentado las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo.

- Anticoncepción

Todas las pacientes recibirán amplia información sobre cómo evitar el embarazo, y si no siguen medidas anticonceptivas eficaces, serán remitidas a un asesor para recibir consejo sobre cómo prevenir el embarazo.

Como mínimo, toda mujer que pueda quedarse embarazada deberá seguir, al menos, un método anticonceptivo eficaz. Lo ideal es que la paciente aplique dos sistemas complementarios, incluido uno de barrera. La anticoncepción se continuará hasta, por lo menos, 1 mes después de interrumpir el tratamiento con isotretinoína, incluso las mujeres con amenorrea.

- Prueba de embarazo

De conformidad con las costumbres locales, las pruebas de embarazo bajo supervisión médica con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml, se recomienda que se lleven a cabo durante los 3 primeros días del ciclo menstrual de la siguiente manera.

- Antes de iniciar el tratamiento:

Con el fin de descartar un posible embarazo antes de iniciar las medidas anticonceptivas, se recomienda realizar una primera prueba de embarazo bajo supervisión médica y anotar la fecha y el resultado. En pacientes con menstruación irregular, el momento de la prueba debe ajustarse a la actividad sexual de la paciente; en principio, se efectuará unas 3 semanas después de que la paciente haya mantenido la última relación sexual sin protección. El prescriptor deberá instruir a la paciente sobre los métodos anticonceptivos.

Durante la visita de prescripción o durante los 3 días previos, se realizará también una prueba de embarazo bajo vigilancia médica y debería retrasarse hasta que la paciente haya estado, al menos, 1 mes aplicando las medidas anticonceptivas. Con esta prueba se pretende asegurar que la paciente no se encuentra embarazada en el momento en que empiece el tratamiento con isotretinoína.

- Visitas de seguimiento:

Estas visitas se concertarán cada 28 días. La necesidad de repetir cada mes la prueba de embarazo bajo supervisión médica se establecerá de

acuerdo con la práctica clínica, teniendo en cuenta la actividad sexual de la paciente y los antecedentes menstruales recientes (irregularidad menstrual, faltas o amenorrea). Si procede, se realizará una prueba de embarazo el día de la visita de la prescripción o durante los 3 días previos.

- Final del tratamiento:

Cinco semanas después de interrumpir el tratamiento, las mujeres se someterán a la última prueba de embarazo para descartar esta posibilidad.

- Restricciones para la prescripción y dispensación

Las prescripciones de isotretinoína para las mujeres en edad fértil se limitarán a 30 días; para continuar el tratamiento, se exigirá una nueva receta. De forma ideal, el test de embarazo debería realizarse el mismo día de la prescripción y dispensación de isotretinoína. La dispensación de isotretinoína tendrá lugar antes de que transcurran como máximo 7 días desde la fecha de prescripción.