

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“DETERMINACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS CON EL USO DE ISOTRETINOÍNA EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ACNÉ, EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL  
HOSPITAL MÉXICO DE LA CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL, PRESCRITO DE  
AGOSTO 2019 A ABRIL 2020”**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de  
Estudios de Posgrado de Dermatología  
para optar al grado y título de Especialista en Dermatología**

**MARÍA GABRIELA RODRÍGUEZ HERRERA**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

**2020**

## Dedicatoria

*Primeramente, a Dios forjador de mi camino como profesional. A mis padres, Georgina y Manuel quienes me han enseñado el valor del trabajo y la ética, a mis hermanos Rosario, Andrés y Juan y a Eduardo, quienes con su apoyo constante han estado conmigo estos 4 años de formación académica. Todos juntos continuaremos recorriendo este camino de servicio, amor y humildad.*

# Agradecimientos

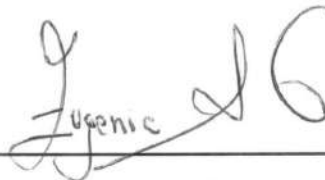
Agradezco al Dr. Benjamín Hidalgo-Matlock, quien ha sido una parte muy importante de mi formación y de este trabajo de graduación, por su apoyo persistente desde que inicie el posgrado, su entrega hacia la academia y la investigación. Al personal de enfermería y auxiliares por su labor profesional y calidez en el trato durante mis años de formación. Y a todos mis compañeros y profesores por las enseñanzas, apoyo y consejos.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en Dermatología de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para  
optar al grado y título de especialista en Dermatología”



Dr. Benjamín Hidalgo-Matlock

Profesor Guía



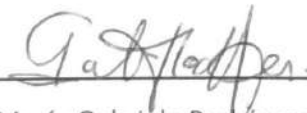
Dra. Eugenie Arguedas Gourzong

Lectora



Dr. Jorge Alex Abarca Durán

Director del Posgrado de Dermatología



María Gabriela Rodríguez Herrera

Sustentante

# Tabla de contenidos

|  |      |
|--|------|
| DEDICATORIA.....                                   | II   |
| AGRADECIMIENTOS.....                               | III  |
| HOJA DE APROBACIÓN POR EL TRIBUNAL EXAMINADOR..... | IV   |
| TABLA DE CONTENIDOS.....                           | V    |
| RESUMEN.....                                       | VI   |
| SUMMARY.....                                       | VII  |
| LISTA DE TABLAS.....                               | VIII |
| LISTA DE CUADROS .....                             | IX   |
| LISTA DE FIGURAS .....                             | X    |
| LISTA DE ABREVIATURAS .....                        | XI   |
| INTRODUCCIÓN .....                                 | 1    |
| JUSTIFICACIÓN .....                                | 3    |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....                     | 4    |
| OBJETIVOS .....                                    | 5    |
| OBJETIVO GENERAL.....                              | 5    |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                         | 5    |
| MARCO TEÓRICO.....                                 | 6    |
| MARCO METODOLÓGICO .....                           | 17   |
| RESULTADOS.....                                    | 26   |
| DISCUSIÓN.....                                     | 41   |
| CONCLUSIÓN.....                                    | 43   |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                   | 44   |
| ANEXOS.....  | 48   |

# Resumen

**Antecedentes:** Los beneficios de la isotretinoína en el tratamiento contra el acné han sido descritos ampliamente dado que actúa en sus principales factores patógenos, sin embargo, su uso no se encuentra exento de efectos adversos importantes.

**Objetivo:** Determinar las reacciones adversas presentadas con el uso de isotretinoína en pacientes con diagnóstico de acné, en el servicio de dermatología del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social, prescrito de agosto 2019 a abril 2020

**Materiales y métodos:** estudio retrospectivo descriptivo observacional a partir de una base de datos proporcionada por el comité local de farmacoterapia del Hospital México, expediente electrónico y cuestionario telefónico. Se incluyeron 71 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión

**Resultados:** En este estudio la mayoría de la población fueron hombres (58,1%) con un promedio de edad de 19.8 años. En cuanto a los efectos adversos clínicos, el más frecuente corresponde a queilitis en un 95,5%, seguido de xerosis (87,1%), fotosensibilidad (41,9%), xeroftalmia (41,9%), dolor abdominal (19,4%), artralgias (19,4%) y cefalea (12,9%). La cantidad de pruebas base reportadas tanto para función hepática como perfil lipídico y hemoleucograma correspondió a un total de 23, 23 y 20 pacientes respectivamente. Un total de 12 pacientes (N=13) tenían prueba de embarazo previa al inicio del tratamiento (todas negativas) y se realizó prueba de embarazo control en un máximo de 2 pacientes el resto de los 6 meses de tratamiento y solo un 46,2% planificó durante el mismo. Se reportó mediante el uso de la herramienta PHQ-9 al final del tratamiento los efectos reportados por los pacientes asociados al estado de ánimo siendo los problemas asociados al sueño y al apetito los más frecuentes en un 19,4% y 16,1% respectivamente. La mayoría (58,1%) respondió que no les había sido difícil y seguidamente un 41,9 contestó que fue poco difícil sin reportarse dificultad por parte de ningún paciente para continuar las actividades de la vida diaria. El 19,4% no reportó efectos adversos asociados al estado de ánimo durante los 6 meses de tratamiento con isotretinoína. En cuanto a la puntuación total otorgada, el 75% de los pacientes presentan puntuaciones de 7 o menores que corresponden a riesgo leve y un 50% reporta una puntuación que los clasifica en un riesgo mínimo o ningún riesgo de depresión.

**Conclusión:** No hubo una diferencia significativa en los estudios de laboratorio ni una tendencia demostrable en el tiempo. Se demostró que la queilitis corresponde al efecto adverso clínico más frecuentemente presentado. Se concluye que para los estudios de laboratorio hay una diferencia significativa con respecto al seguimiento de las directrices mencionadas en la literatura internacional. No hubo ningún paciente en riesgo severo de depresión.

# Summary

**Background:** The benefits of isotretinoin in the treatment of acne have been widely described since it acts on its main pathogenic factors, however, it has been associated with important adverse effects.

**Objective:** To determine the adverse reactions presented with the use of isotretinoin in patients diagnosed with acne, in the dermatology service of Hospital México from the costarrican social security service, prescribed from August 2019 to April 2020

**Materials and methods:** this study corresponds to a retrospective descriptive observational study based on a database provided by the local drug therapy committee of Hospital México, electronic file and telephone questionnaire.

**Results:** In this study most of the population were men (58.1%) with an average age of 19.8 years. Regarding clinical adverse effects, the most frequent corresponds to cheilitis in 95.5%, followed by xerosis (87.1%), photosensitivity (41.9%), xerophthalmia (41.9%), abdominal pain (19.4%), arthralgias (19.4%) and headache (12.9%). The number of baseline tests reported for both liver function, lipid profile and complete blood count corresponded to a total of 23, 23 and 20 patients, respectively. A total of 12 patients (N = 13) had a pregnancy test prior to the start of treatment (all negative) and a control pregnancy test was performed in a maximum of 2 patients for the rest of the 6 months of treatment and only 46.2% used contraceptive methods during it. The effects reported by patients associated with mood were reported by using the PHQ-9 tool at the end of the treatment, with problems associated with sleep and appetite being the most frequent in 19.4% and 16.1% respectively. The majority (58.1%) answered that it had not been difficult and then 41.9 answered that it was not exceedingly difficult without reporting any difficulty on the part of any patient to continue activities of daily living. 19.4% reported no adverse effects associated with mood during the 6 months of treatment with isotretinoin. Regarding the total score awarded, 75% of the patients have scores of 7 or less that correspond to mild risk and 50% report a score that classifies them as a minimal risk or no risk of depression.

**Conclusion:** There was no significant difference in the laboratory studies or a demonstrable trend over time. Cheilitis was shown to correspond to the most frequently presented clinical adverse effect. It is concluded that for laboratory studies there is a significant difference with respect to following the guidelines mentioned in the international literature. There were no patients at severe risk for depression.

# Lista de Tablas

1. **Tabla 1.** Clasificación de acné según grado de severidad
2. **Tabla 2.** Reacciones acneiformes
3. **Tabla 3.**Tabla de variables del estudio



# Lista de Cuadros

1. **Cuadro 1.** Distribución según género de los pacientes de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
2. **Cuadro 2.** Distribución de la edad de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
3. **Cuadro 3.** Características generales de anticoncepción de las pacientes femeninas con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
4. **Cuadro 4.** Distribución de los valores de las pruebas de función hepática por mes, de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
5. **Cuadro 5.** Distribución de los valores del perfil lipídico por mes, de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México
6. **Cuadro 6.** Distribución de los valores del hemograma por mes, de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
7. **Cuadro 7.** Distribución por mes de las pruebas subunidad Beta de GCH efectuadas a las pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
8. **Cuadro 8.** Resultados de la aplicación del PHQ-9 en los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
9. **Cuadro 9.** Distribución del puntaje del PHQ-9 en los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

# Lista de Figuras

1. **Figura 1.** factores fisiopatológicos en el desarrollo del acné
2. **Gráfico 1.** Distribución de las comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
3. **Gráfico 2.** Distribución por mes de las pruebas de función hepática efectuadas a los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
4. **Gráfico 3.** Pacientes con diagnóstico de acné en los que se efectuaron pruebas de función hepáticas control en al menos una ocasión durante 6 meses de tratamiento con isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
5. **Gráfico 4.** Distribución por mes del perfil de lípidos de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
6. **Gráfico 5.** Pacientes con diagnóstico de acné en los que se efectuó perfil lipídico control en al menos una ocasión durante 6 meses de tratamiento con isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México
7. **Gráfico 6.** Distribución por mes del hemoleucograma de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
8. **Gráfico 7.** Pacientes con diagnóstico de acné en los que se efectuó hemoleucograma control en al menos una ocasión durante 6 meses de tratamiento con isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México
9. **Gráfico 8.** Distribución por mes de las pruebas subunidad Beta de GCH efectuadas a las pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
10. **Gráfico 9.** Distribución de los efectos adversos registrados en los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.
11. **Gráfico 10.** Distribución de los efectos adversos por mes, registrados en los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

# Lista de abreviaturas

CL: cualitativa

CN: cuantitativa

PFH: pruebas de función hepática

HDL: lipoproteínas de alta densidad

LDL: lipoproteínas de baja densidad

SubB- HCG: Subunidad beta de gonadotrofina coriónica humana

AST: Aspartato aminotransferasa

ALT: Alanina aminotransferasa

DHL: Deshidrogenasa láctica

PHQ-9: Cuestionario sobre la salud del paciente-9

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

GBD: Carga mundial de morbilidad

EPS: sustancia polimérica extracelular

AR: Receptor de andrógenos

RXR: receptores retinoides X

RAR: receptores del ácido retinoide

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos

TLR-2: receptor tipo toll 2

IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1

NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, **María Gabriela Rodríguez Herrera**, con cédula de identidad **402050281**, en mi condición de autor del TFG titulado **Determinación de reacciones adversas con el uso de isotretinoína en pacientes con diagnóstico de acné, en el servicio de dermatología del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social, prescrito de agosto 2019 a abril 2020**

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: **María Gabriela Rodríguez Herrera**

Número de Carné: **A85386** Número de cédula: **402050281**

Correo Electrónico: **ga.rodher@gmail.com**

Fecha: **08-enero-2021** Número de teléfono: **87353903**

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): **Dr. Benjamin Hidalgo-Matlock**

  
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

# Introducción

El acné es uno de los trastornos más comunes de la piel, con una prevalencia estimada a nivel mundial de 70–87%, siendo así la octava enfermedad más prevalente a nivel mundial.<sup>1,2</sup> El acné ocupa el segundo lugar como la patología de mayor costo anual en enfermedades dermatológicas. Además, el tratamiento del acné simboliza una fuerte demanda médica ya que representa más de 5 millones de visitas médicas al año, o aproximadamente el 8% de todas las visitas de atención médica dermatológica.<sup>3</sup>

Aunque el acné no está asociado con la morbilidad grave o mortalidad, las cicatrices resultantes en los casos más graves pueden producir importantes trastornos emocionales como ansiedad, depresión y baja autoestima.<sup>1,4</sup> Un tratamiento eficaz puede afectar drásticamente la calidad de vida del paciente y debe establecerse a tiempo para minimizar las posibles cicatrices cutáneas y emocionales.<sup>1</sup>

La isotretinoína (13-cis-ácido retinoico), fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 1982 para el tratamiento del acné nodular recalcitrante grave,<sup>1,5</sup> es un derivado de la vitamina A que activa los receptores nucleares y regula la transcripción. Este retinoide de primera generación revolucionó el tratamiento del acné porque actúa en sus cuatro principales factores patógenos.<sup>1,6</sup>

La isotretinoína está absolutamente contraindicada en el embarazo, la lactancia y en la disfunción hepática y renal grave. Las contraindicaciones relativas de la isotretinoína sistémica incluyen hiperlipidemia, diabetes mellitus e ingesta sincrónica de alcohol.<sup>1–3</sup> Los efectos secundarios más comunes son: queilitis que es considerada como la más frecuente<sup>4</sup>, xerosis de la mucosa nasal, xeroftalmia, xerosis cutánea y alopecia menor. También se puede observar con menor frecuencia cefalea, dolor articular, mialgias e insomnio.<sup>2</sup>

Durante el tratamiento con isotretinoína, es esencial el seguimiento clínico y de laboratorio de los pacientes que debe incluir recuento sanguíneo completo, función hepática, glucosa, niveles de triglicéridos, perfil de lípidos, y niveles séricos de gonadotropina coriónica humana o una prueba de embarazo en orina.<sup>3</sup> Varios informes de las últimas dos décadas han cuestionado la utilidad clínica de la monitorización frecuente de laboratorio y han sugerido monitoreo más reducido.<sup>1,5</sup> Cada visita sí debe incluir preguntas sobre posibles efectos secundarios oculares y psicológicos.<sup>3</sup>

En relación con las manifestaciones psiquiátricas éste es tema de debate. La literatura en materia de psiquiatría aboga por una relación causal, Muchos estudios indicaron un mayor riesgo de depresión, intento de suicidio, suicidio, probable trastorno del estado de ánimo bipolar, y psicosis después del tratamiento con isotretinoína, por el contrario<sup>6</sup>, la literatura dermatológica sugiere que el acné es un factor de riesgo independiente para la depresión y

la isotretinoína puede mejorar la depresión mientras se trata el acné y mejorar la autoimagen<sup>2,6,7</sup>. Por esta razón la recomendación actual es investigar los historiales psiquiátricos previos y comprobar el estado psiquiátrico durante y después del tratamiento<sup>2,8</sup>. Así, el presente estudio pretende determinar si existe diferencia en los efectos adversos y su presentación en el tiempo con el uso de isotretinoína con respecto a los mencionados en la literatura además de documentar si existe un control que se apega a las normas internacionales de pruebas basales y de seguimiento.

# Justificación

El siguiente protocolo es realizado para determinar las pautas para la investigación “Determinación de reacciones adversas con el uso de isotretinoína en pacientes con diagnóstico de acné, en el servicio de dermatología del Hospital México de la Caja Costarricense de Segura Social prescrito de agosto 2019 a abril 2020”. La investigación antes mencionada es necesaria para cumplir con el requisito de un trabajo final de investigación para la graduación del programa de especialidades médicas de la Universidad de Costa Rica.

El trabajo de investigación responde a la necesidad de determinar en la indicación ideal para realización de estudios de monitorización de laboratorio como el perfil de lípidos, función hepática entre otros, las cuales han reportado alteraciones en la literatura internacional con el uso del fármaco en mención y poder así lograr el máximo aprovechamiento de los recursos de la institución. Además, se pretende determinar la presencia de otros efectos adversos como xerosis, xeroftalmia, queilitis y otros de impacto psiquiátrico que pueden poner en riesgo la vida del paciente, así como la importancia de conocer si el paciente está al tanto de la trascendencia de los métodos anticonceptivos durante el uso del tratamiento para evitar malformaciones fetales. El impacto de este estudio finalmente podría traducirse en una mejoría en el tamizaje, uso y conocimiento de los efectos adversos del tratamiento antes, durante y posterior a su finalización.

# Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las reacciones adversas con el uso de isotretinoína en pacientes con diagnóstico de acné, en el servicio de dermatología del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social prescrito de agosto 2019 a abril 2020?



# Objetivos

## Objetivo general

Determinar las reacciones adversas presentadas con el uso de isotretinoína en pacientes con diagnóstico de acné, en el servicio de dermatología del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social, prescrito de agosto 2019 a abril 2020

## Objetivos específicos

- Caracterizar demográfica y clínicamente a los pacientes con diagnóstico de acné que fueron tratados con isotretinoína.
- Identificar la aparición de reacciones adversas ya descritas en la literatura como xerosis, xeroftalmia, queilitis, cefalea, artralgias, fotosensibilidad y otros en la población de estudio.
- Registrar la prevalencia del uso y tipo de métodos anticonceptivos durante el tratamiento con isotretinoína en pacientes femeninas con diagnóstico de acné en edad fértil.
- Demostrar la toma y negatividad de subunidad beta de gonadotropina coriónica humana cualitativa en sangre, previo al inicio del tratamiento con isotretinoína a toda paciente femenina en edad fértil y cada 30 días durante el tratamiento en periodo de 6 meses.
- Comparar las reacciones adversas que se presentan con el uso de isotretinoína en pacientes con diagnóstico de acné con lo descrito en la literatura internacional en un periodo de 6 meses.
- Evaluar la alteración de la función hepática, lípidos y hemograma en la población de estudio y su momento de presentación en un periodo de 6 meses de tratamiento.
- Analizar la tendencia en el tiempo de los efectos adversos que se presentaron con el uso de isotretinoína en un periodo de 6 meses.
- Determinar mediante el cuestionario PHQ-9 al finalizar el tratamiento un puntaje para riesgo de depresión nulo, leve, modera o severo durante el uso del tratamiento con isotretinoína.

# Marco Teórico

## Acné

### Epidemiología del Acné

El acné es una enfermedad crónica de las unidades pilosebáceas que inicia durante la adolescencia,<sup>9</sup> es una afección común de la piel con una carga importante tanto de patología cutánea como psicológica. Los estudios sugieren que el impacto emocional del acné es comparable al que experimentan los pacientes con enfermedades sistémicas, como la diabetes y la epilepsia.<sup>10,2</sup> Aunque no está asociado con morbilidad y mortalidad severas, las cicatrices resultantes en los casos más severos pueden producir perturbaciones emocionales graves como ansiedad, depresión y baja autoestima.<sup>2</sup>

El acné afecta al 94% de la población mundial, lo que la convierte en la octava enfermedad más prevalente en todo el mundo,<sup>8</sup> según el estudio Global Burden of Disease (GBD) aproximadamente al 85% de los adultos jóvenes de 12 a 25 años se ven afectados por esta patología.<sup>10,11</sup> En cuanto a la presentación de moderada a severa del acné, la literatura indica que representa aproximadamente el 20% de todos los casos de acné.<sup>9</sup>

La prevalencia del acné después de la adolescencia disminuye con la edad, pero la carga de morbilidad en los adultos más jóvenes sigue siendo bastante alta. Un error común entre la comunidad médica y no profesional es que el acné es una enfermedad adolescente autolimitada y, por lo tanto, no merece atención como enfermedad crónica.<sup>10</sup>

La edad promedio de aparición del acné es de 11 años en las niñas y de 12 años en los niños. El acné está aumentando en niños de edades más tempranas, con la aparición de acné en pacientes de tan solo 8 o 9 años<sup>10</sup> y su punto máximo alrededor de los 15-16 años tanto en hombres como en mujeres.<sup>9</sup>

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el acné es más común en los adolescentes postpúberes, y que los varones se ven afectados con mayor frecuencia<sup>10,8</sup> en particular con formas más graves de la enfermedad.<sup>8</sup>

El acné en adultos es cada vez más común, se informó un aumento en la prevalencia desde 1979. Ahora, los estudios clínicos sugieren que alrededor del 40% de los adultos pueden tener acné, y alrededor del 20% de los casos de acné en adultos comienzan en la edad adulta y cerca del 80% en la adolescencia.<sup>9</sup> El acné adulto es más común en mujeres que en

hombres.<sup>9, 10, 2</sup> El sitio principal de las lesiones es la cara en las mujeres y la espalda en los hombres.<sup>9</sup>

Existen factores como el origen étnico y la propensión genética<sup>10</sup> los antecedentes familiares, la secreción de sebo percibido por el paciente o documentado objetivamente por el dermatólogo, la fase premenstrual, el estrés, el tabaquismo en las mujeres y una dieta rica en azúcares simples que pueden indicar una mayor gravedad en la presentación del acné.<sup>9</sup>

La edad de inicio del acné y el carácter de la enfermedad varían entre pacientes de diferentes etnias. Las cicatrices y los cambios pigmentarios son comunes en la piel de color.<sup>10, 11</sup> En la población hispana puede ser más temprana (alrededor de los 16 años) que en los asiáticos y negros (alrededor de los 19 a 20 años). La prevalencia del acné es similar en estos tres grupos étnicos.<sup>9</sup>

Las cicatrices pueden ser más comunes en los hispanos (alrededor del 20%), seguidos por los asiáticos (10%) y los negros (5%).<sup>9, 10</sup> Se ha informado de acné noduloquístico en el 25% de los hispanos, el 18% de los negros y el 10% de los asiáticos.<sup>9</sup>

Estas consecuencias de la enfermedad a largo plazo son difíciles de tratar y contribuyen a la carga de la enfermedad,<sup>10</sup> un abordaje eficaz puede afectar drásticamente la calidad de vida del paciente y debe establecerse temprano para minimizar las posibles cicatrices cutáneas y emocionales.<sup>2</sup>

## Clínica

En la mayoría de los casos, el acné no es una enfermedad aguda, sino una condición que cambia continuamente en su distribución y severidad.<sup>12</sup>

El acné se presenta como una enfermedad polimorfa principalmente en la cara, pero puede extenderse en pocos casos en la región anterior y posterior del tronco. La lesión básica e inicial es el microcomedón que no es una lesión visible y representan una entidad histológica<sup>2,12</sup>. La lesión característica es el comedón, que puede estar cerrado, con aspecto blanquecino<sup>2,13</sup>, que suele medir de 1 mm a 2 mm, o abierto, de color ennegrecido debido a la oxidación de grasas y aumento de la deposición de melanina.<sup>2</sup>

El hecho de que la microcomedón sea la lesión inicial del acné resalta la necesidad de aplicar terapias tópicas para el acné no solo en lesiones clínicamente aparentes sino en toda la cara.<sup>12</sup>

Las lesiones inflamatorias superficiales consisten en pápulas eritematosas alrededor de los comedones que pueden evolucionar hacia la formación de pústulas. Las lesiones inflamatorias más profundas como quistes, nódulos y abscesos explican una fase avanzada

de la enfermedad. Éstos frecuentemente drenan pus y dejan cicatrices, que pueden ser una consecuencia natural de la curación de lesiones inflamatorias.<sup>2</sup>

Se han propuesto algunas clasificaciones y se basaron en el tipo de lesiones (inflamatorias y no inflamatorias) y en la gravedad, estableciendo grados de I a V (tabla 1).

**Tabla 1.** Clasificación de acné según grado de severidad<sup>2,12</sup>

| GRADO            | CLÍNICA  |
|------------------|--|
| <b>Grado I</b>   | se caracteriza por la presencia de comedones cerrados (puntos negros) y comedones abiertos   |
| <b>Grado II</b>  | predominio de pápulas y pústulas además de los comedones.  |
| <b>Grado III</b> | nódulos y quistes  |
| <b>Grado IV</b>  | forma grave con múltiples nódulos inflamatorios, formación de abscesos y fístulas. presencia de comedones agrupados, principalmente en la parte posterior del cuello y la parte superior del tronco. |
| <b>Grado V</b>   | forma rara y grave, abrupta, acompañada de manifestaciones sistémicas de instalación (fiebre, leucocitosis y artralgias).  |

Los hombres son más propensos a sufrir acné severo durante la adolescencia y el acné fulminante es más frecuente al igual que las cicatrices graves.<sup>13</sup>

El acné papulopustuloso debe diferenciarse de otras dermatosis acneiformes (tabla 2). Las dermatosis acneiformes son reacciones foliculares y no variantes del acné vulgar. Se presentan clínicamente con lesiones inflamatorias monomorfas, generalmente pápulas o pústulas. Los comedones son poco frecuentes.

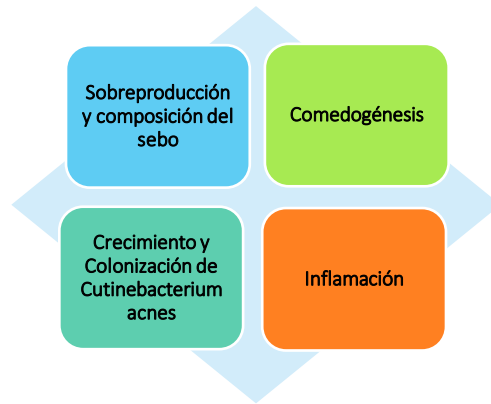
**Tabla 2.** Reacciones acneiformes<sup>12</sup>

| REACCIONES ACNEIFORMES               | CARACTERÍSTICAS  |
|--------------------------------------|--|
| <b>acné inducido por fármacos</b>    | historia de ingesta de fármacos, aparición repentina y naturaleza monomorfa, ausencia de comedones, y localización en el tronco y las extremidades superiores.   |
| <b>foliculitis por gramnegativos</b> | causada por el crecimiento excesivo de especies gramnegativas debido a la ingesta prolongada de antibióticos orales, puede considerarse en caso de fracaso del tratamiento o brote de acné durante la terapia con antibióticos |
| <b>acné aestivalis</b>               | Se presenta después de la exposición al sol y consiste en múltiples lesiones papulares, en los lados del cuello, el pecho, los hombros, la parte superior de los brazos y ocasionalmente las mejillas.                         |

En el caso de acné moderado a severo, el tratamiento debe iniciarse temprano para evitar la formación de cicatrices. La cicatrización se produce en las primeras etapas del acné y puede afectar a alrededor del 95 por ciento de los pacientes. Aproximadamente el 40% de todos los pacientes con acné tienen cicatrices clínicamente relevantes.<sup>13</sup>

## Fisiopatología

Existen cuatro factores fisiopatológicos cardinales interactúan en el desarrollo del acné:<sup>12,14</sup>



**Figura 1.** factores fisiopatológicos en el desarrollo del acné

Las glándulas sebáceas se encuentran en una gran cantidad en toda la superficie del cuerpo, pero cubren una porción más grande en el área superior del tronco, el pecho y la parte posterior, excepto el sitio donde el folículo piloso está ausente, como la palma, la planta y el dorso de los pies. El sebo mantiene el contenido de humedad en la piel y protege la piel de la luz solar, las infecciones bacterianas y la fricción. Desempeña un papel activo contra la cicatrización de heridas. La mayor parte del sebo son los lípidos, el exceso de producción interfiere en el proceso de queratinización folicular que conduce al bloqueo del poro de la glándula sebácea y se inicia el desarrollo del acné.<sup>14</sup>

Los principales procesos patológicos en los sebocitos incluyen hiperseborrea y diseseborrea. La hiperseborrea es una aberración en la cantidad de sebo, mientras que la diseseborrea es el cambio cualitativo en la composición del sebo. Estos cambios metabólicos favorecen el crecimiento excesivo de *C. acnes* y la formación de una biopelícula, promueven la inflamación posterior, alteran la función de la barrera folicular e inducen la comedogénesis.<sup>15</sup> Se investigó la composición lipídica del sebo y los primeros resultados mostraron cantidades más bajas de triglicéridos y ésteres de alcohol más altos en los lípidos superficiales de los pacientes con acné y más ésteres de escualeno y cera en los pacientes con acné que los controles.<sup>12</sup>

La piel propensa al acné exhibe una mayor densidad de receptores de andrógenos y una mayor actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa que la piel sana.<sup>14</sup> Los andrógenos son capaces de estimular la síntesis de lípidos y la proliferación y diferenciación de sebocitos. Después de que los andrógenos se unen al receptor de andrógenos (AR) localizado en el núcleo celular,

aumenta la fosforilación de mTOR. Se ha informado que existe una mayor expresión citoplásmica y nuclear de mTOR en las glándulas sebáceas inflamatorias en la lesión de acné, en comparación con la piel no lesionada. mTOR forma el núcleo catalítico de mTORC1, que promueve la lipogénesis mediante la activación de la proteína de unión al elemento regulador de esterol-1 (SREBP-1)<sup>15,16</sup>

Las hormonas androgénicas (hormona sexual) como la de la dihidrotestosterona estimulan y regulan la tasa metabólica y el tamaño de las glándulas sebáceas.<sup>14</sup> Los andrógenos también regula negativamente la vía de señalización endógena Wnt /  $\beta$ -catenina. Como resultado, la expresión de genes diana Wnt /  $\beta$ -catenina como c-MYC está regulada al alza, lo que induce la diferenciación de sebocitos. Los sebocitos diferenciadores exhiben un alto nivel de AR nuclear y receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR).<sup>15,17</sup> Durante este proceso, los lípidos se acumulan gradualmente hasta que los sebocitos se diferencian lo suficiente como para liberar su contenido en el conducto sebáceo en forma de secreción holocrina.<sup>15</sup>

Aunque la señalización de andrógenos juega un cierto papel, la señalización de IGF-1 juega el papel principal en la patogénesis del acné. Los pacientes con Síndrome de Laron, que son tratados con dosis altas de IGF-1, desarrollan hiperandrogenismo y acné.<sup>15,18</sup> Sin embargo, los individuos sin sobretratamiento de IGF-1 nunca desarrollan acné. Estos hechos apoyan que la señalización de IGF-1 es la vía central en el acné. La insulina y el IGF-1 estimulan la cascada PI3K / Akt, lo que aumenta la exportación nuclear de la proteína O1 (FoxO1) que es un elemento central en la patogenia del acné. Inhibe la lipogénesis no solo antagonizando la expresión de SREBP-1c, sino también restringiendo la transactivación del receptor de andrógenos. Además, FoxO1 también induce la activación de la vía de la proteína quinasa activada por adenosina 5'-monofosfato (AMPK), que es un regulador negativo clave de mTORC1. Por lo tanto, la insulina y el IGF-1 aumentan la síntesis de lípidos al mediar la atenuación de la inhibición de FoxO1.<sup>15</sup>

El aumento de la producción de sebo inicia la retención de la hiperqueratosis y la descamación anormal del epitelio folicular. La combinación de células y sebo crea un entorno propicio para la proliferación de bacterias anaeróbicas. Los queratinocitos desprendidos forman un tapón al nivel del infundíbulo folicular, por lo que el infundíbulo bloqueado se dilata y forma un comedón y evita que el sebo se extruya a la superficie de la piel. El taponamiento folicular y la colonización de bacterias (*C. acnes*) hace que se liberen mediadores inflamatorios en la piel.<sup>14,15</sup>

Los principales procesos patológicos dentro de los queratinocitos en el infundíbulo ductal de la piel afectada por el acné son la hiperproliferación, la descamación aberrante y la producción de mediadores inflamatorios. Los queratinocitos infrainfundibulares tienen una mayor capacidad para el metabolismo de los andrógenos, lo que sugiere que los andrógenos podrían estar relacionados con la hiperqueratosis. La IL-1 no solo participa en la respuesta inmunitaria, sino también en la hiperqueratosis de los queratinocitos infundibulares. Se cree

que los posibles mecanismos de acción afectan directamente la transducción de señales a través del receptor de IL-1 o estimulan la liberación de otros factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular.<sup>15</sup> también se ha reportado que la IL-1, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  inducen la diferenciación de los sebocitos humanos en un fenotipo similar a los queratinocitos, lo que da como resultado hiperqueratosis en el infundíbulo en el acné vulgar.<sup>12</sup>

En el pasado, se pensaba que la colonización con *Cutibacterium* era el desencadenante de la respuesta inmune en sebocitos, queratinocitos y monocitos. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que la disbiosis dirigida principalmente a *C. acnes* junto con la activación de la inmunidad innata podría conducir a la respuesta inflamatoria crónica en el acné vulgar.<sup>15</sup>

*Cutibacterium acnes* es una bacteria comensal cutánea dominante tanto en pacientes con acné como en individuos normales. Sin embargo, la hipercolonización de *C. acnes* no es el factor clave en la patogénesis del acné, ya que los pacientes con acné no albergan más *C. acnes* en los folículos en comparación con los individuos sanos. En cambio, la pérdida de la diversidad microbiana de la piel junto con la activación de la inmunidad innata podría conducir a la enfermedad inflamatoria crónica.<sup>15</sup>

*C. acnes* con propiedades de virulencia y resistencia a los antibióticos, son tipos dominantes en la piel de los pacientes con acné.<sup>19</sup> Los factores de virulencia secretados por *C. acnes*, que inducen la degradación e inflamación del tejido del huésped, incluyen lipasas, varias proteasas, hialuronato liasa, endoglucoceramidasas, neuraminidasas, factores de Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP) y factores quimiotácticos de bajo peso molecular.<sup>15</sup>

La lipasa tiene quimio atracción para los neutrófilos y también puede hidrolizar los triglicéridos en el sebo a ácidos grasos libres con un efecto proinflamatorio y queratosis.<sup>15,20,21</sup> Las proteasas y la hialuronato liasa ayudan potencialmente a la invasión de *C. acnes* al degradar un componente importante de la matriz extracelular. Las endoglucoceramidasas y las neuraminidasas también poseen actividades de degradación.<sup>15,22,23</sup> Cuando la matriz extracelular se descompone, las células inflamatorias como las células dendríticas, los leucocitos, los neutrófilos y los monocitos se infiltran en la pared folicular y la inflamación se extiende gradualmente incluso a la dermis.<sup>15</sup>

*C. acnes* secreta varias moléculas biológicamente activas como enzimas y factores quimiotácticos, que juegan un papel en el inicio y perpetuación de la respuesta inflamatoria local. Además, estimula a los monocitos para que produzcan citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  e IL-8.<sup>12</sup>

Otro proceso patológico de *C. acnes* es la formación de biopelículas. Una biopelícula es una agregación compleja de microbios sésiles encerrados en una sustancia polimérica extracelular (EPS) secretada por organismos para adherirse a la superficie de la piel. El EPS es un sistema que regula el crecimiento y el metabolismo de los microorganismos y confiere

resistencia a las células inflamatorias del huésped y a los agentes antibacterianos.<sup>15,24</sup> Las cepas de *C. acnes* que pueden formar biopelículas in vitro muestran una resistencia más obvia a los antibióticos comúnmente utilizados en el tratamiento del acné.<sup>15</sup>

Cada vez más investigaciones han descubierto que la inflamación juega un papel importante en la aparición, desarrollo y resolución del acné vulgar. IGF-1 y *C. acnes* son los factores más importantes para inducir una respuesta inflamatoria en el acné.<sup>15</sup> Estudios anteriores han demostrado que el IGF-1 es suficiente para inducir la expresión de citocinas proinflamatorias en sebocitos humanos primarios.<sup>15,25</sup>

Por lo tanto, la elevada incidencia de interleucinas y citocinas en las lesiones de acné podría ser la razón para provocar inflamación. Además, la colonia de *C. acnes* en la unidad pilosebácea interrumpe el epitelio del folículo, desde donde la célula bacteriana se filtra y entra en contacto con las células mieloides (como los macrófagos). Actúa sobre TLR-2 que induce la liberación de interleucinas (IL-6 e IL-8) de los queratinocitos foliculares e IL-8 e IL-12 de los macrófagos [49]. Sobrenadantes bacterianos La estimulación de las PBMC (células mononucleares de sangre periférica humana) es suficiente para inspirar la diferenciación de las células T CD4 y CD45RA en células Th17. Además, desencadena la activación del inflammasoma NLRP3 de monocitos y macrófagos, deterioro del lisosoma, salida de potasio intracelular, especies reactivas de oxígeno que dependen de la fagocitosis. Posteriormente, IL-1b bioactiva e inflamación local rica en neutrófilos Cat. B, catepsina B, ADN, ADN mitocondrial, ROS, TLR, liberaciones de receptores tipo Toll. Por lo tanto, *C. acnes* demuestra inducir respuestas inflamatorias dependientes del inflammasoma IL-1b y NLRP3 y desencadenar una respuesta inmune innata.<sup>14</sup>

## Isotretinoína

El tratamiento del acné a menudo requiere más que una terapia tópica. Los medicamentos sistémicos utilizados en el tratamiento del acné incluyen antibióticos orales, agentes hormonales e isotretinoína oral. La adherencia a la isotretinoína oral es mayor en comparación con los antibióticos sistémicos y los agentes hormonales. Los pacientes con acné se adhirieron más a la isotretinoína (71%) que a los tratamientos sin isotretinoína (35%).<sup>26</sup>

La isotretinoína es un isómero cis del ácido transretinoico que se convierte in vivo en todo trans-ácido retinoico. Esta última es la molécula efectora activa que induce los efectos celulares mediante la unión a los receptores nucleares del ácido retinoico, los receptores retinoides X (RXR) y los receptores del ácido retinoico (RAR). Se ha demostrado que la isotretinoína tiene efectos directos sobre los sebocitos, lo que conduce a la supresión del sebo y sobre la inflamación al inhibir la activación del sistema inmunológico innato. En los



sebocitos, la isotretinoína induce la detención del ciclo celular y la apoptosis mediante un mecanismo independiente de la unión de RAR. Es probable que este efecto contribuya a su actividad sebo supresora y su efecto mejorador sobre el acné.<sup>7</sup>

Se demostró que la apoptosis de los sebocitos está mediada por el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) . En pacientes con acné tratados con isotretinoína, se han observado niveles elevados de NGAL en la superficie de la piel; un efecto que precede a la supresión de sebo y la reducción de C. acnes. Se especula que la reducción del nivel de C. acnes puede deberse al efecto combinado de estos resultados. Se ha demostrado que los monocitos de sangre periférica de pacientes con acné expresan niveles más altos de receptor tipo toll 2 (TLR-2) y muestran una mayor expresión de TLR-2 después de la exposición a C. acnes. La isotretinoína a la semana de tratamiento redujo la expresión de TLR-2 de monocitos y la liberación de citocinas inflamatorias inducida por C. acnes, este efecto persistió hasta 6 meses después del tratamiento, lo que implica que la modulación de TLR-2 puede estar involucrada en la respuesta terapéutica a largo plazo a la isotretinoína.<sup>7</sup>

Recientemente, se descubrió que la isotretinoína oral produce cambios significativos en varias hormonas, incluidas algunas implicadas en la patogénesis del acné, como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 y la hormona del crecimiento, de una manera dependiente de la dosis. Aunque los investigadores sugirieron que los cambios en algunos de estos niveles hormonales pueden ser uno de los mecanismos de acción de la isotretinoína en el acné, algunos de estos efectos también pueden contribuir a posibles efectos adversos, en particular porque la mayoría de los tratamientos se extienden más allá de los 3 meses.<sup>7,27</sup> El estudio de estos cambios hormonales es una prioridad.<sup>7</sup>

## Efectos Aversos del tratamiento con Isotretinoína

Clínicamente la isotretinoína provoca sequedad de los labios (100%), piel (50%), fosas nasales (30-50%) y ojos (20%), puede causar dermatitis, queilitis, epistaxis y conjuntivitis. La aplicación frecuente de cremas hidratantes suele ser suficiente y solo en raras ocasiones los esteroides tópicos o los antibióticos necesario. Los pacientes que usan lentes de contacto pueden necesidad de cambiar a anteojos debido a la sequedad conjuntival.<sup>12</sup>

Dentro de los efectos adversos oculares podemos encontrar; secreción anormal de la glándula de Meibomio, blefaroconjuntivitis, opacidades corneales, disminución de la adaptación a la oscuridad, disminución de la tolerancia a las lentes de contacto, disminución de la visión, aumento de la osmolaridad lagrimal, atrofia de la glándula de Meibomio, miopía, malestar ocular, sequedad ocular, fotofobia, pseudotumor cerebral y queratitis. Dichos efectos son reversibles al suspender el tratamiento con isotretinoína.<sup>28</sup>

Los efectos secundarios comunes de la isotretinoína en cuanto a estudios de laboratorio son niveles elevados de lípidos en sangre y aumento de enzimas hepáticas, que parecen ocurrir en las primeras semanas del tratamiento. Un nuevo metanálisis concluyó que cualquier efecto de la isotretinoína sobre los niveles de lípidos y enzimas hepáticas es en su mayoría leve, transitorio y reversible.<sup>29</sup> La interrupción del tratamiento no suele ser necesaria. Este metanálisis determinó que los cambios en los niveles de colesterol total y TG tenían alteraciones similares desde el inicio hasta las 8 o 20 semanas.<sup>6,29</sup>

Uno de los efectos adversos más importantes y por lo cual el tratamiento con isotretinoína está contraindicado en el embarazo es su potencial teratogénico.<sup>30,31</sup> Las usuarias deben evitar el embarazo durante y al menos 1 mes después del final del tratamiento. La exposición a la isotretinoína puede provocar una serie de anomalías graves del sistema nervioso central, cardíaco y craneofacial y también puede provocar un aumento de las tasas de abortos espontáneos y electivos.<sup>31</sup>

La adherencia al uso de anticonceptivos sigue siendo un problema. Una encuesta anónima a 75 mujeres en edad fértil que aceptaron métodos anticonceptivos o abstinencia encontró que de las 39 mujeres que eran sexualmente activas, el uso del condón tenía una tasa de incumplimiento del 29%, mientras que 44% utilizó únicamente 1 método de anticoncepción. De las 21 que eligieron la abstinencia, 7 habían sido sexualmente activas anteriormente, de las cuales 4 continuaron siendo sexualmente activas durante el tratamiento. Por lo tanto, incluso dentro de un registro de embarazos altamente regulado, existe evidencia de un comportamiento de riesgo continuo para el embarazo.<sup>7</sup>

En cuanto a la función hepática y la dislipidemia Zane y cols., reportó en un análisis poblacional de cohorte retrospectivo, que las anomalías de moderadas a graves estaban presentes únicamente en el 4%. Si bien también se encontró una incidencia sustancial de niveles de colesterol sérico elevados (31%), solo 9 casos (0,1%) excedieron el grado 1. La incidencia acumulada de nuevas anomalías en las transaminasas durante el período de tratamiento fue del 11%, siendo el 1% grado 2 o mayor.<sup>32,33</sup> Entre estos pacientes con resultados de prueba basales normales, las anomalías incidentales de moderadas a graves también fueron transitorias y reversibles. Entre los sujetos con tales anomalías que recibieron pruebas posteriores, la proporción que regresó a niveles normales o de grado 1 al final del período posterior al tratamiento fue del 93% para el nivel de transaminasas, 90% para el nivel de triglicéridos y 100% para el nivel de colesterol total. En general, la incidencia acumulada de nuevas anomalías en el nivel de transaminasas hepáticas fue baja (11%) y la mayoría de las elevaciones fueron leves (91%).<sup>32</sup>

Con respecto a las anomalías en las pruebas de laboratorio hematológicas con hemoleucograma basal normal, las alteraciones fueron muy poco frecuentes. Si bien se han publicado informes de casos de reducciones drásticas en los parámetros hematológicos en el contexto del uso de isotretinoína, los hallazgos de estos investigadores revelan muy pocas anomalías durante el tratamiento por lo que concluyeron que excepto en los pacientes en

los que se sospecha una anomalía hematológica previa o durante el tratamiento, el rendimiento diagnóstico de la monitorización rutinaria del recuento de leucocitos, el nivel de hemoglobina y el recuento de plaquetas durante el tratamiento con isotretinoína es demasiado bajo para ser clínicamente útil.<sup>32</sup>

Otro efecto adverso bastante controversial con el uso de isotretinoína corresponde al riesgo de depresión y suicidio, este punto ha sido tratado en múltiples estudios clínicos.<sup>4,30,34-38</sup>

Debido a que la isotretinoína es un compuesto liposoluble, puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica e interactuar con el tejido cerebral en donde se encuentren presentes los receptores retinoides intracelulares. Puede afectar a los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, la neurogénesis del hipocampo y a la actividad orbital frontal. La administración crónica de una dosis de 1 mg / kg de isotretinoína ha demostrado aumentar el comportamiento relacionado con la depresión en ratones y ratas en algunos estudios, pero no en otros.<sup>29</sup>

Se ha reportado que la depresión generalmente se desarrolla de 1 a 2 meses o, a veces, alrededor de 2 a 4 meses después del tratamiento, además que los casos de reexposición respaldan un vínculo causal.<sup>38</sup>

Chen y cols., realizaron una revisión sistemática y metanálisis de la literatura publicada desde la aprobación hasta el 30 de septiembre de 2016. Para los 6 estudios controlados, los cambios en la puntuación de depresión desde el inicio no fueron significativamente diferente (ambos mejoraron) entre los pacientes tratados con isotretinoína o una terapia alternativa. La prevalencia de depresión después del tratamiento con isotretinoína disminuyó significativamente (RR 0,588; IC del 95%: 0,382-0,904). Para las puntuaciones anteriores y posteriores a la prueba para el tratamiento con isotretinoína, las puntuaciones medias de depresión disminuyeron significativamente desde el valor inicial independientemente del valor de correlación (DME 0,335; IC del 95%: 0,498 a 0,172). Las puntuaciones medias de depresión también disminuyeron significativamente cuando se evaluaron mediante el Inventario de depresión de Beck, la escala de depresión de ansiedad hospitalaria (HADS-D), el seguimiento a los 1-2 meses y el seguimiento durante los últimos 4 meses. En este estudio, las puntuaciones de depresión disminuyeron significativamente dentro de los primeros 1-2 meses y después de 4 meses y tendieron a disminuir (pero no significativamente) dentro de los 3-4 meses. Aunque 4 estudios encontraron puntuaciones aumentadas a los 3-4 meses, 2 de ellos encontraron que las puntuaciones a los 6 meses habían disminuido por debajo del valor inicial a pesar del tratamiento continuo. Los otros 2 estudios incluyeron un seguimiento de solo 3-4 meses.<sup>36</sup>

En conclusión, este metaanálisis no encontró asociación entre isotretinoína y depresión. Además, los síntomas de depresión mejoraron después del tratamiento con isotretinoína, pero este efecto no fue significativamente diferente de la terapia alternativa.<sup>36</sup>

## Monitorización

Las escalas de clasificación estandarizadas se han considerado requisitos previos para la mejora de la notificación de eventos adversos en los ensayos clínicos. No existe un sistema de clasificación establecido para las anomalías de laboratorio específicamente para los tratamientos dermatológicos. El uso de diferentes puntos de corte arbitrarios por estudios individuales excluye las comparaciones directas. Se considera que los criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer<sup>33</sup> (NCI CTCAE por sus siglas en inglés) es la más completa y relevante para la evaluación de la terapia con isotretinoína, dado el papel adicional de la isotretinoína como agente quimioterapéutico o quimiopreventivo.<sup>32</sup>

Es necesario realizar estudios de laboratorio iniciales antes de comenzar el tratamiento con isotretinoína para evaluar los hallazgos de laboratorio iniciales de los pacientes y las condiciones concomitantes.<sup>29</sup> Si los resultados de laboratorio de un paciente son normales, la monitorización de rutina de los perfiles de lípidos séricos y los estudios de función hepática deben continuar con poca frecuencia durante el tratamiento; sin embargo, la monitorización hematológica no es necesaria.<sup>32</sup>

En cuanto al seguimiento las recomendaciones incluyen realizar un control de estudios de laboratorio basal (60 días previos como máximo<sup>1</sup>) y dentro de los primeros 1-2 meses de la terapia con isotretinoína en lugar de un control continuo durante el curso del tratamiento.<sup>5,6,39</sup> Se deben considerar pruebas adicionales si se observa un valor anormal significativo. Si al repetir la función hepática y el panel de lípidos en 2 meses (después de alcanzar la dosis máxima) los resultados del estudio son normales, no se requiere más monitoreo de laboratorio.<sup>5,39</sup>

Con respecto a la teratogenicidad del medicamento las guías americanas de manejo del acné recomiendan que se debe realizar una prueba de embarazo de referencia y una prueba de embarazo cada 30 días para mujeres.<sup>39</sup>

Un instrumento de detección breve, práctico y validado con alta sensibilidad y especificidad para los trastornos depresivos mayores puede ser valioso en la práctica, como el Cuestionario de salud del paciente de 2 ítems (PHQ-2; Copyright Pfizer Inc). En pacientes con detección positiva hallazgos, una evaluación adicional con instrumentos más específicos, como el PHQ-9 de 9 ítems (Copyright Pfizer Inc)<sup>40</sup> o la Escala de calificación de depresión de Hamilton, pueden confirmar el diagnóstico y proporcionar una determinación de la gravedad.<sup>7</sup>

EL Seguimiento frecuente se recomienda dado que el aumento de la frecuencia de las visitas a la consulta médica puede mejorar los resultados del tratamiento mediante el "cumplimiento de la bata blanca". Los pacientes tienden a cambiar su comportamiento cuando saben que están siendo observados de cerca, un fenómeno conocido como efecto Hawthorne. Esto explica por qué la adherencia suele ser mayor en los ensayos clínicos.<sup>26</sup>

# Marco Metodológico

## Tipo de estudio

El presente es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, basado en la revisión de expedientes clínicos y una encuesta telefónica acerca de los efectos adversos presentados por los pacientes con el uso de isotretinoína prescrito por acné.

## Población del estudio

Se realizará un estudio descriptivo retrospectivo en mayores de 12 años y menores de 65 años con diagnóstico de acné a los cuales se les prescribió isotretinoína en el periodo de agosto 2019 a abril 2020 en el Hospital México. La información será recopilada del expediente físico y digital de los pacientes por lo que se tramitará la exención del consentimiento o asentimiento informado. Se utilizó el total de pacientes reportados en el registros del comité local de farmacoterapia.

## Criterios de inclusión de los participantes:

- **Rango de edad:** Pacientes mayores de 12 años y menores de 65 años, se escogió este grupo debido a que en la literatura se reportan estudios epidemiológicos que han demostrado que el acné es más común en la adolescencia, los adolescentes postpuberales varones son los más afectados, particularmente con cuadros severos. Sin embargo, el acné puede persistir más allá de la adolescencia en una proporción significativa de individuos, particularmente en las mujeres. Por dicha razón se toma en consideración el rango de edad descrito para poder evaluar todas las edades de presentación de la patología involucrada en el estudio.
- **Género:** No existe restricción en el enrolamiento de participantes que se base en el género del paciente
- **Etnia:** No existe restricción en el enrolamiento de participantes que se base en la etnia del paciente
- **Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables:** no existe restricción
- **Pruebas de laboratorio y Gabinete:** no se realizarán

**- Otros:**

- Que el paciente esté en tratamiento con isotretinoína al menos durante 6 meses y en control Dermatología.
- Pacientes cuya indicación de isotretinoína sea acné vulgar.
- Se incluirá todo paciente a quien se le prescriba el fármaco en el periodo de agosto 2019 a abril 2020 y se tomará para el análisis de datos únicamente los primeros 6 meses de tratamiento.

**Criterios de exclusión:**

- Embarazadas, privados de libertad.
- Paciente menores de 12 años
- Pacientes mayores de 65 años
- Pacientes con menos de 6 meses de tratamiento
- Se excluirán pacientes que cumplan tratamiento de 6 meses o más, más allá de octubre 2020

**Variables**

A continuación, se describen las variables cuantitativas y cualitativas a estudiar y su descripción.

**Tabla 3. Tabla de variables del estudio**

| <b>Variable</b>                     | <b>Tipo</b> | <b>Escala</b> | <b>Indicador</b>   | <b>Fuente de Verificación</b> | <b>Codificación</b>       |
|-------------------------------------|-------------|---------------|--|-------------------------------|---------------------------|
| Edad del sujeto                     | CN          | Continua      | Años cumplidos al momento de atención en consulta externa de dermatología en cita de control | Expediente clínico            | Años cumplidos            |
| Sexo                                | CL          | Nominal       | Masculino, Femenino  | Expediente clínico            | 1 masculino<br>2 femenino |
| Antecedentes personales Patológicos | CL          | Nominal       | Antecedente Personales patológicos del paciente registrados en el expediente                 | Expediente clínico            | 1-Hipertensión Arterial   |

|                                     |    |          |  |                    |   |
|-------------------------------------|----|----------|--|--------------------|---|
|                                     |    |          | clínico (de contar con alguna otra patología fuera de las opciones se anotará cual en el ítem "otro")  |                    | 2- Diabetes Mellitus<br>3- Dislipidemia<br>4- Enfermedad Psiquiátrica<br>5- Enfermedad Inflamatoria Intestinal<br>7- Enfermedad tiroidea<br>6- Otro:<br>_____ |
| Niveles séricos de colesterol total | CN | Continua | Niveles séricos de colesterol total en miligramos por decilitro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología | Expediente clínico | Colesterol total en mg/dL<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses   |
| Niveles séricos de colesterol HDL   | CN | Continua | Niveles séricos de colesterol HDL en miligramos por decilitro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología   | Expediente clínico | Colesterol HDL en mg/dL<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses   |
| Niveles séricos de colesterol LDL   | CN | Continua | Niveles séricos de colesterol LDL en miligramo por decilitro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología    | Expediente clínico | Colesterol LDL en mg/dL<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses  |

|   |    |          |  |                    |  |
|---|----|----------|--|--------------------|--|
|   |    |          |  |                    | 4 meses<br>5 meses<br>6 meses  |
| Niveles séricos de Triglicéridos                  | CN | Continua | Niveles séricos de triglicéridos en miligramo por decilitro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología             | Expediente clínico | Triglicéridos en mg/dL<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses |
| Niveles séricos de transaminasa oxalacetica (AST) | CN | Continua | Niveles séricos de colesterol AST en unidades internacionales por litro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología | Expediente clínico | AST en UI/L<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses            |
| Niveles séricos de transaminasa Pirúvica (ALT)    | CN | Continua | Niveles séricos de colesterol ALT en unidades internacionales por litro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología | Expediente clínico | ALT en UI/L<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses            |
| Niveles séricos de Deshidrogenasa láctica (DHL)   | CN | Continua | Niveles séricos de DHL en unidades internacionales por litro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología            | Expediente clínico | DHL en UI/L<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses                       |



|  |    |          |  |                    |  |
|--|----|----------|--|--------------------|--|
|  |    |          |  |                    | 6 meses  |
| Niveles séricos de Hemoglobina               | CN | Continua | Niveles séricos de hemoglobina en gramos por decilitro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología      | Expediente clínico | Hemoglobina en g/dL<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses  |
| Niveles séricos de Hematocrito               | CN | Continua | Niveles séricos de hematocrito en porcentaje obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología                | Expediente clínico | Hematocrito en %<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses     |
| Niveles séricos de volumen corpuscular medio | CN | Continua | Niveles séricos de volumen corpuscular medio en fentolitros obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología | Expediente clínico | VCM en Fl<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses            |
| Niveles séricos de plaquetas                 | CN | Continua | Niveles séricos de plaquetas en microgramos por litro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología       | Expediente clínico | Plaquetas en $\mu/L$<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses |

|   |    |          |  |                    |   |
|---|----|----------|--|--------------------|---|
| Niveles séricos de Leucocitos                             | CN | Continua | Niveles séricos de leucocitos en microgramos por litro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología            | Expediente clínico | Leucocitos en $\mu/L$<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses         |
| Niveles séricos de neutrófilo absolutos                   | CN | Continua | Niveles séricos de neutrófilos absolutos en microgramos por litro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología | Expediente clínico | Neutrófilos absolutos $\mu/L$<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses |
| Niveles séricos de linfocitos absolutos                   | CN | Continua | Niveles séricos de linfocitos absolutos en microgramos por litro obtenidos en laboratorios de control rutinario en consulta externa de dermatología  | Expediente clínico | linfocitos absolutos $\mu/L$<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses  |
| Subunidad beta gonadotrofina coriónica humana (SubB- HCG) | CL | Nominal  | Antecedente documentado en el expediente clínico de toma previa al inicio del tratamiento con isotretinoína  | Expediente clínico | SI/NO   |
| Subunidad beta gonadotrofina coriónica humana (SubB- HCG) | CL | Nominal  | Antecedente documentado en el expediente clínico de toma SubB- HCG cada 30 días durante 6 meses de duración de tratamiento                           | Expediente clínico | SI/NO<br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses   |

|  |    |         |   |                    |   |
|--|----|---------|---|--------------------|---|
|  |    |         |   |                    | 5 meses<br>6 meses  |
| Presencia de Xerosis reportada por el paciente al finalizar el tratamiento     | CL | Nominal | Antecedente documentado en el expediente clínico de presencia de xerosis reportada por el paciente durante 6 meses de duración de tratamiento con isotretinoína     | Expediente clínico | SI/NO<br><br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses |
| Presencia de Xeroftalmia reportada por el paciente al finalizar el tratamiento | CL | Nominal | Antecedente documentado en el expediente clínico de presencia de xeroftalmia reportada por el paciente durante 6 meses de duración de tratamiento con isotretinoína | Expediente clínico | SI/NO<br><br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses |
| Presencia de artralgias reportada por el paciente al finalizar el tratamiento  | CL | Nominal | Antecedente documentado en el expediente clínico de presencia de artralgias reportada por el paciente durante 6 meses de duración de tratamiento con isotretinoína  | Expediente clínico | SI/NO<br><br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses |
| Presencia de Cefalea reportada por el paciente al finalizar el tratamiento     | CL | Nominal | Antecedente documentado en el expediente clínico de presencia de cefalea reportada por el paciente  | Expediente clínico | SI/NO<br><br>1 mes<br>2 meses   |

|   |    |         |  |                    |   |
|---|----|---------|--|--------------------|---|
|   |    |         | durante 6 meses de duración de tratamiento con isotretinoína   |                    | 3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses  |
| Presencia de fotosensibilidad reportada por el paciente al finalizar el tratamiento | CL | Nominal | Antecedente documentado en el expediente clínico de presencia de fotosensibilidad reportada por el paciente durante 6 meses de duración de tratamiento con isotretinoína | Expediente clínico | SI/NO<br><br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses                   |
| Presencia de queilitis reportada por el paciente al finalizar el tratamiento        | CL | Nominal | Antecedente documentado en el expediente clínico de presencia de queilitis reportada por el paciente durante 6 meses de duración de tratamiento con isotretinoína        | Expediente clínico | SI/NO<br><br>1 mes<br>2 meses<br>3 meses<br>4 meses<br>5 meses<br>6 meses                   |
| Uso de métodos anticonceptivo   | CL | Nominal | Antecedente documentado en el expediente clínico de uso y número de métodos anticonceptivos reportados por el paciente   | Expediente clínico | SI/NO<br><br>1-ninguno<br>2-1<br>3-2  |
| Tipo de métodos anticonceptivo  | CL | Nominal | Tipos de método anticonceptivos utilizados reportados por el paciente en el expediente clínico   | Expediente clínico | 1-Barrera<br>2-ACOs<br>3-DIU<br>4-Subcutáneo<br>5-Inyectable<br>6-Quirúrgico<br>7-Naturales |

|  |    |          |   |                    |                |
|--|----|----------|---|--------------------|----------------|
| Puntuación del cuestionario "PHQ-9" (Patient Health Questionnaire-9) | CN | Continua | Puntuación de cuestionario PHQ-9 sobre la salud mental del paciente | Expediente clínico | Valor numérico |
|--|----|----------|---|--------------------|----------------|

### Método para el análisis de datos:

- Para el análisis de las variables se utilizará estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizarán análisis de varianza y pruebas de T Student, en caso de que la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, indique que la variable no tiene una distribución normal se emplearan pruebas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney). Las variables categóricas serán analizadas de forma dicotómica y se realizará prueba de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher según corresponda. Se calcularán intervalos de confianza del 95%, para un nivel de significancia del 5%. El análisis de datos se realizará con el paquete estadístico SPSS versión 23 y Microsoft Excel versión 2016.
- Cálculo del tamaño muestral: Se utilizará el total de la población
- Poder estadístico: La potencia que se va a utilizar para análisis va a ser 80% pese a que es un estudio descriptivo.

# Resultados

Un total de 31 pacientes con diagnóstico de acné recibieron tratamiento con isotretinoína de los cuales la mayoría fueron hombres en un porcentaje de 58,1% mientras que un 41.9% correspondió a mujeres .

**Cuadro 1.** Distribución según género de los pacientes de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

| <b>Variable</b> | <b>Cantidad<br/>(n=31)</b> | <b>%</b> |
|-----------------|----------------------------|----------|
| <b>Género</b>   |                            |          |
| Femenino        | 13                         | 41.9%    |
| Masculino       | 18                         | 58.1%    |

Todos los individuos analizados tenían una edad mayor o igual a 14 años, con un promedio de edad de 19.8 años.

**Cuadro 2.** Distribución de la edad de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

| <b>Medida</b>       | <b>Edad<br/>(años)</b> |
|---------------------|------------------------|
| Promedio            | 19.8                   |
| Desviación estándar | 5.4                    |
| Cantidad            | 31.0                   |
| Mínimo              | 14.0                   |
| Máximo              | 40.0                   |
| P25                 | 16.0                   |
| P50                 | 19.0                   |
| P75                 | 21.0                   |

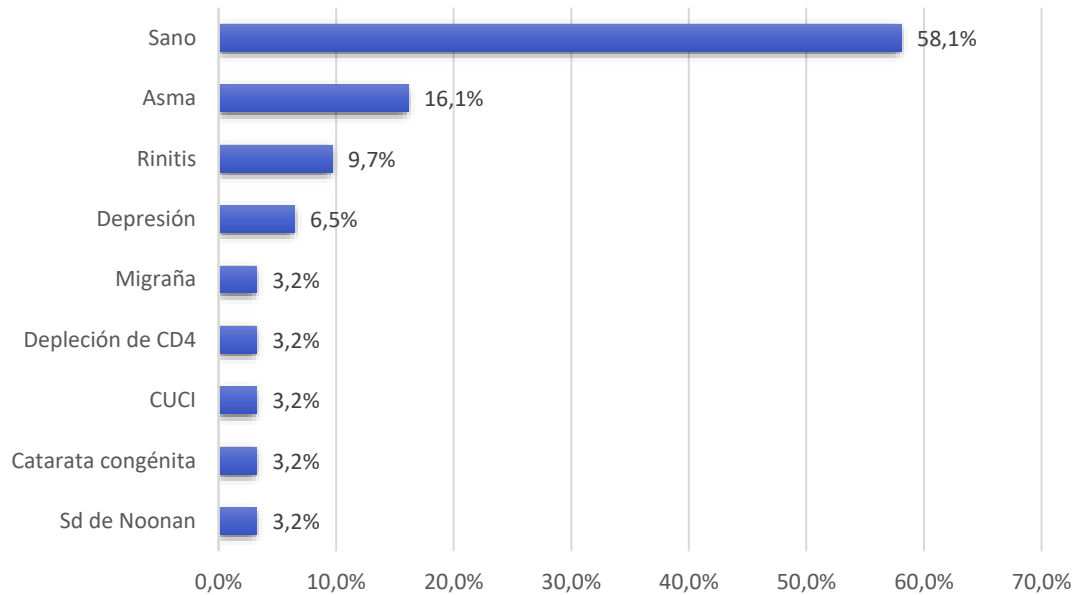
En cuanto a las características generales respecto a la anticoncepción antes y durante el tratamiento solo un 38.4% de las pacientes utilizaban algún método anticonceptivo previo al inicio del tratamiento y un 53.8% durante el mismo.

**Cuadro 3.** Características generales de anticoncepción de las pacientes femeninas con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

| <b>Variable</b>   | <b>Cantidad<br/>(n=13)</b> | <b>%</b> |
|---|----------------------------|----------|
| <b>Anticoncepción previa al inicio de tratamiento</b>           |                            |          |
| No  | 8                          | 61.5%    |
| Sí  | 5                          | 38.4%    |
| <b>Anticoncepción durante el uso de isotretinoína</b>           |                            |          |
| No  | 6                          | 46.2%    |
| Sí  | 7                          | 53.8%    |
| <b>Número de métodos anticonceptivos durante el tratamiento</b> |                            |          |
| 1   | 6                          | 46.2%    |
| 2   | 1                          | 7.7%     |
| Ninguno   | 6                          | 46.2%    |
| <b>Tipo de métodos anticonceptivos</b>                          |                            |          |
| Anticonceptivos orales  | 3                          | 23.1%    |
| Anticonceptivos orales + subcutáneo                             | 1                          | 7.7%     |
| Subcutáneo  | 1                          | 7.7%     |
| DIU   | 2                          | 15.4%    |
| Ninguno   | 6                          | 46.2%    |

Del total de la población un 58.1% correspondió a individuos conocidos sanos. Como se observa en el gráfico 1, la comorbilidad más frecuentemente reportada fue asma en un 16.1% de los casos.

**Gráfico 1.** Distribución de las comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.



En el cuadro 4 se presenta el promedio de los valores que corresponden a cada indicador de la función hepática en los cuales no hubo alteración con respecto a los valores normales de laboratorio ni hubo una tendencia en el tiempo estadísticamente significativa.

**Cuadro 4.** Distribución de los valores de las pruebas de función hepática por mes, de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

| Mes        | Promedio | Desv Std | Cantidad | Valor de p |
|------------|----------|----------|----------|------------|
| <b>AST</b> |          |          |          |            |
| BASE       | 22.5     | 8.6      | 23       |            |
| MES 1      | 23.3     | 8.1      | 3        |            |
| MES 2      | 23.0     | 4.6      | 3        |            |
| MES 3      | 24.2     | 8.6      | 9        | 0.995      |
| MES 4      | 24.4     | 5.7      | 5        |            |
| MES 5      | 22.3     | 9.5      | 3        |            |
| MES 6      | 24.7     | 7.4      | 6        |            |



| <b>ALT</b> |      |      |    |       |
|------------|------|------|----|-------|
| BASE       | 22.2 | 18.9 | 23 |       |
| MES 1      | 21.3 | 14.6 | 3  |       |
| MES 2      | 21.7 | 11.9 | 3  |       |
| MES 3      | 19.0 | 12.1 | 9  | 0.994 |
| MES 4      | 17.0 | 8.6  | 5  |       |
| MES 5      | 17.7 | 11.7 | 3  |       |
| MES 6      | 19.2 | 19.4 | 6  |       |

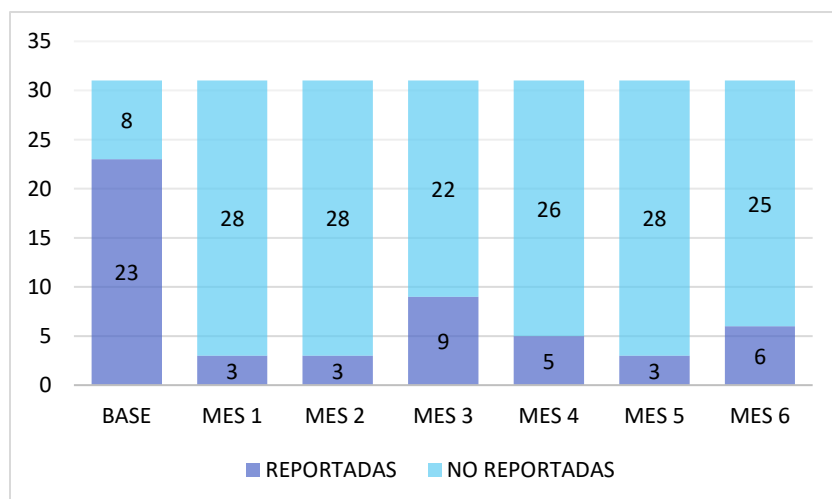
  

| <b>DHL</b> |       |      |    |       |
|------------|-------|------|----|-------|
| BASE       | 161.7 | 31.4 | 23 |       |
| MES 1      | 142.7 | 16.0 | 3  |       |
| MES 2      | 152.0 | 15.9 | 3  |       |
| MES 3      | 161.2 | 26.0 | 9  | 0.269 |
| MES 4      | 181.8 | 18.3 | 5  |       |
| MES 5      | 141.7 | 6.7  | 3  |       |
| MES 6      | 147.5 | 16.8 | 6  |       |

En el gráfico 1 se puede observar que la cantidad de pruebas base reportadas correspondió a un total de 23 pacientes, es decir que a 8 pacientes no se les realizó pruebas de función hepática (PFH) basales, seguidamente en cuanto al control mensual en orden descendiente del primero al sexto mes se realizó control de la función hepática en 3,3,9,5,3 y 6 pacientes respectivamente.

El gráfico 2 reporta que a un total de 10 pacientes nunca se les realizó pruebas de función hepática control durante los 6 meses de tratamiento con isotretinoína.

**Gráfico 2.** Distribución por mes de las pruebas de función hepática efectuadas a los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.



**Gráfico 3.** Pacientes con diagnóstico de acné en los que se efectuaron pruebas de función hepáticas control en al menos una ocasión durante 6 meses de tratamiento con isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.



En el cuadro 5 se presenta el promedio de los valores que corresponden a cada indicador del perfil de lípidos sin mostrar una alteración con respecto a los valores normales de laboratorio ni tampoco una tendencia en el tiempo estadísticamente significativa.

**Cuadro 5.** Distribución de los valores del perfil lipídico por mes, de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

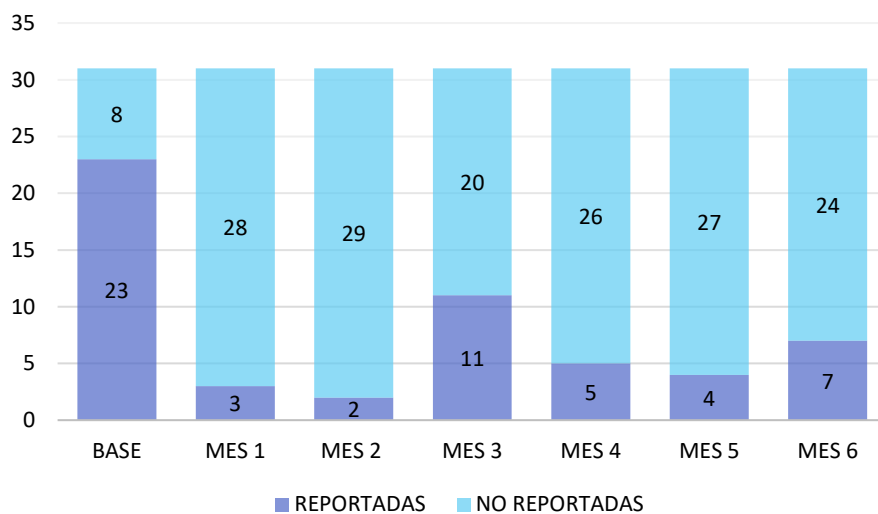
| Mes                     | Promedio | Desv Std | Cantidad | Valor de p |
|-------------------------|----------|----------|----------|------------|
| <b>Colesterol total</b> |          |          |          |            |
| BASE                    | 162.3    | 27.3     | 23       | 0.188      |
| MES 1                   | 189.7    | 59.9     | 3        |            |
| MES 2                   | 168.0    | 25.5     | 2        |            |
| MES 3                   | 171.1    | 32.9     | 11       |            |
| MES 4                   | 185.6    | 19.3     | 5        |            |
| MES 5                   | 187.3    | 36.9     | 4        |            |
| MES 6                   | 194.0    | 18.9     | 7        |            |
| <b>Triglicéridos</b>    |          |          |          |            |

|            |       |      |    |       |
|------------|-------|------|----|-------|
| BASE       | 100.5 | 56.5 | 23 |       |
| MES 1      | 99.0  | 6.0  | 3  |       |
| MES 2      | 92.0  | 12.7 | 2  |       |
| MES 3      | 106.5 | 40.9 | 11 | 0.754 |
| MES 4      | 139.8 | 23.5 | 5  |       |
| MES 5      | 118.8 | 52.1 | 4  |       |
| MES 6      | 129.0 | 91.9 | 7  |       |
| <b>HDL</b> |       |      |    |       |
| BASE       | 44.2  | 10.4 | 23 |       |
| MES 1      | 47.0  | 19.1 | 3  |       |
| MES 2      | 49.5  | 3.5  | 2  |       |
| MES 3      | 46.1  | 7.3  | 11 | 0.959 |
| MES 4      | 46.0  | 17.0 | 5  |       |
| MES 5      | 46.0  | 6.7  | 4  |       |
| MES 6      | 49.6  | 15.0 | 7  |       |
| <b>LDL</b> |       |      |    |       |
| BASE       | 100.4 | 24.6 | 23 |       |
| MES 1      | 122.7 | 42.4 | 3  |       |
| MES 2      | 100.1 | 24.5 | 2  |       |
| MES 3      | 104.2 | 30.3 | 11 | 0.821 |
| MES 4      | 107.6 | 31.4 | 5  |       |
| MES 5      | 117.5 | 33.3 | 4  |       |
| MES 6      | 110.7 | 30.4 | 7  |       |

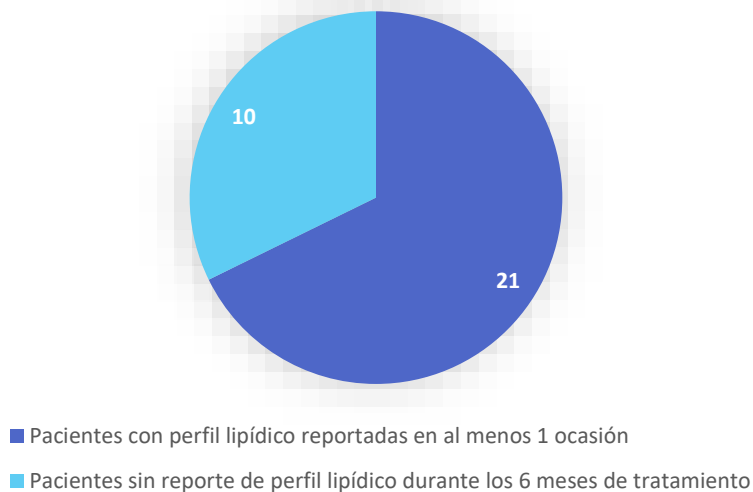
En el gráfico 4 se puede observar que la mayor cantidad de pruebas base reportadas correspondió a un total de 23 pacientes, es decir que a 8 pacientes no se les perfil lipídico basal, seguidamente en cuanto al control mensual en orden descendiente del primero al sexto mes se realizó control de la función hepática en 3,2,11,5,4 y 7 pacientes respectivamente.

En el gráfico 5, al igual que con la función hepática, se observa que a un total de 10 pacientes nunca se les realizó perfil de lípidos control durante los 6 meses de tratamiento con isotretinoína.

**Gráfico 4.** Distribución por mes del perfil de lípidos de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.



**Gráfico 5.** Pacientes con diagnóstico de acné en los que se efectuó perfil lipídico control en al menos una ocasión durante 6 meses de tratamiento con isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México



El cuadro 6 presenta el promedio de los valores que corresponden a cada indicador del hemoleucograma sin mostrar alteraciones durante los 6 meses de tratamiento con isotretinoína con respecto a los valores normales, de igual forma que las pruebas previas de laboratorio no hay una tendencia demostrable en el tiempo estadísticamente significativa.

**Cuadro 6.** Distribución de los valores del hemograma por mes, de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

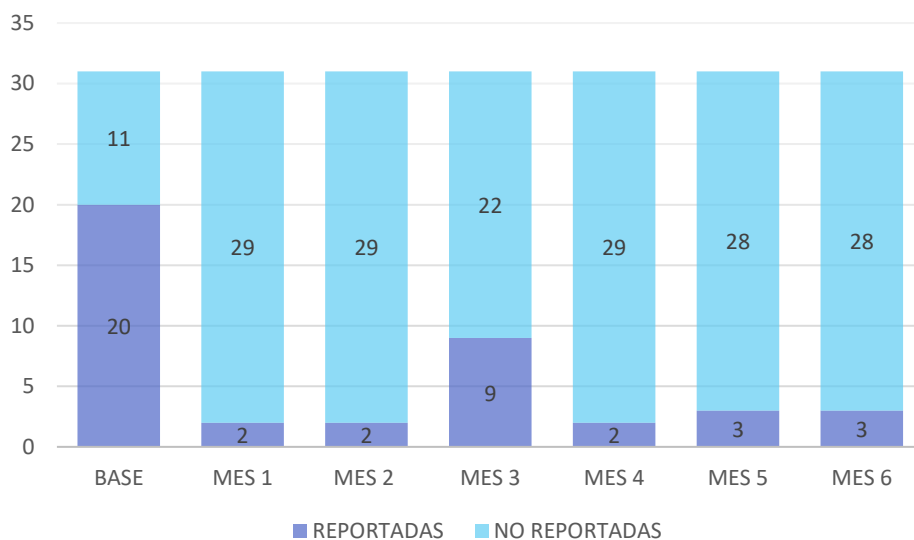
| <b>Mes</b>         | <b>Promedio</b> | <b>Desv Std</b> | <b>Cantidad</b> | <b>Valor de p</b> |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| <b>Hemoglobina</b> |                 |                 |                 |                   |
| BASE               | 14.6            | 1.5             | 20              |                   |
| MES 1              | 14.2            | 2.3             | 2               |                   |
| MES 2              | 15.6            | 1.6             | 2               |                   |
| MES 3              | 14.8            | 1.6             | 9               | 0.678             |
| MES 4              | 14.4            | 0.4             | 2               |                   |
| MES 5              | 13.7            | 2.1             | 3               |                   |
| MES 6              | 15.9            | 1.2             | 3               |                   |
| <b>Hematocrito</b> |                 |                 |                 |                   |
| BASE               | 43.1            | 3.8             | 20              |                   |
| MES 1              | 42.0            | 6.6             | 2               |                   |
| MES 2              | 44.3            | 4.6             | 2               |                   |
| MES 3              | 42.5            | 3.7             | 9               | 0.680             |
| MES 4              | 42.4            | 2.5             | 2               |                   |
| MES 5              | 39.8            | 4.4             | 3               |                   |
| MES 6              | 45.7            | 3.3             | 3               |                   |
| <b>VCM</b>         |                 |                 |                 |                   |
| BASE               | 84.5            | 4.1             | 20              |                   |
| MES 1              | 80.8            | 4.0             | 2               |                   |
| MES 2              | 85.5            | 2.1             | 2               |                   |
| MES 3              | 83.7            | 5.3             | 9               | 0.032             |
| MES 4              | 65.1            | 29.6            | 2               |                   |
| MES 5              | 84.2            | 6.9             | 3               |                   |
| MES 6              | 86.2            | 5.2             | 3               |                   |
| <b>Plaquetas</b>   |                 |                 |                 |                   |
| BASE               | 293900          | 66366           | 20              |                   |
| MES 1              | 250500          | 27577           | 2               |                   |
| MES 2              | 248000          | 8485            | 2               | 0.742             |
| MES 3              | 286000          | 75303           | 9               |                   |
| MES 4              | 325000          | 45255           | 2               |                   |

| Mes               | Promedio | Desv Std | Cantidad | Valor de p |
|-------------------|----------|----------|----------|------------|
| MES 5             | 241333   | 41885    | 3        |            |
| MES 6             | 296000   | 100180   | 3        |            |
| <b>Leucocitos</b> |          |          |          |            |
| BASE              | 7669     | 1797     | 20       |            |
| MES 1             | 7750     | 806      | 2        |            |
| MES 2             | 6650     | 2899     | 2        |            |
| MES 3             | 6971     | 1784     | 9        | 0.322      |
| MES 4             | 9650     | 1061     | 2        |            |
| MES 5             | 6287     | 957      | 3        |            |
| MES 6             | 5813     | 2215     | 3        |            |
| <b>PMN</b>        |          |          |          |            |
| BASE              | 4301     | 1738     | 20       |            |
| MES 1             | 4333     | 1366     | 2        |            |
| MES 2             | 2899     | 1720     | 2        |            |
| MES 3             | 3452     | 1390     | 9        | 0.336      |
| MES 4             | 4753     | 756      | 2        |            |
| MES 5             | 3075     | 622      | 3        |            |
| MES 6             | 2461     | 988      | 3        |            |
| <b>Linfocitos</b> |          |          |          |            |
| BASE              | 2581     | 778      | 20       |            |
| MES 1             | 2802     | 433      | 2        |            |
| MES 2             | 2847     | 611      | 2        |            |
| MES 3             | 2750     | 662      | 9        | 0.437      |
| MES 4             | 3775     | 455      | 2        |            |
| MES 5             | 2568     | 324      | 3        |            |
| MES 6             | 2420     | 467      | 3        |            |

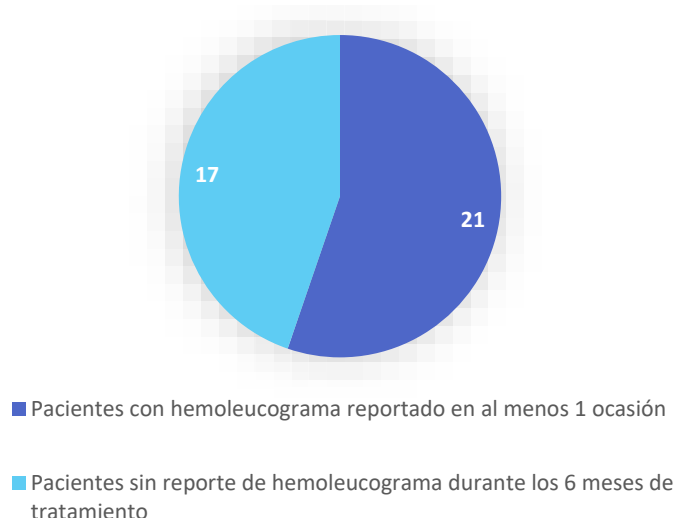
El gráfico 6 se muestra que la mayor cantidad de pruebas base reportadas correspondió a un total de 20 pacientes, es decir, 11 pacientes del total de la muestra no contaron con hemoleucograma basal, seguidamente en cuanto al control mensual en orden descendiente del primero al sexto mes se realizó control de este en 2,2,9,3,2 y 3 pacientes respectivamente.

En el gráfico 7 demuestra nunca se les realizó hemoleucograma control durante los 6 meses de tratamiento con isotretinoína en un total de 17 pacientes

**Gráfico 6.** Distribución por mes del hemoleucograma de los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.



**Gráfico 7.** Pacientes con diagnóstico de acné en los que se efectuó hemoleucograma control en al menos una ocasión durante 6 meses de tratamiento con isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México



El cuadro 7 reporta 12 pacientes femeninas que tenían prueba de embarazo previo al inicio del tratamiento, solamente en 1 paciente no se reporto ésta. Posteriormente los datos reportados del control mensual de subunidad Beta de GCH varia entre 1,2 y ninguna paciente

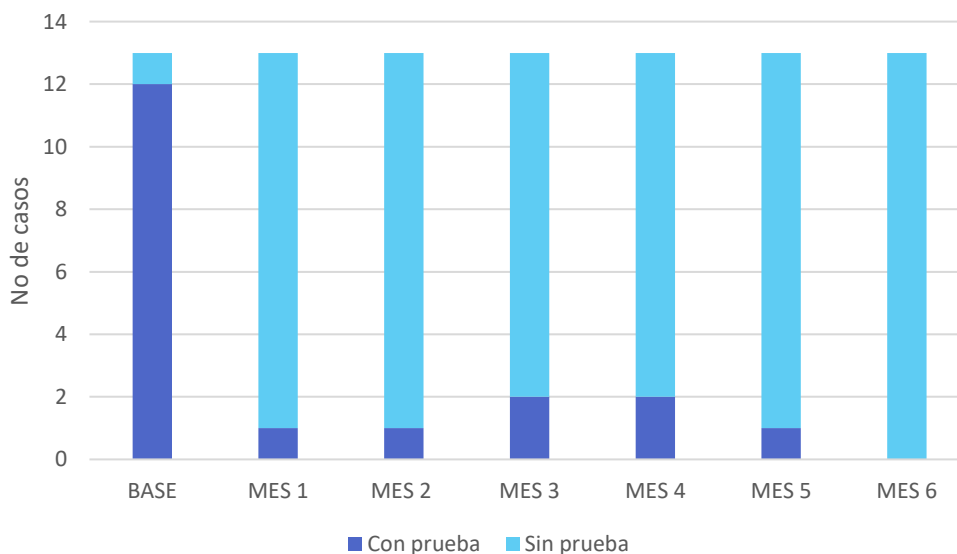
a lo largo de los 6 meses de tratamiento, es decir que nunca se realizó prueba de embarazo en sangre u orina en más de 10 pacientes por mes como se observa en el gráfico 8.

**Cuadro 7.** Distribución por mes de las pruebas subunidad Beta de GCH efectuadas a las pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

| Mes   | Cantidad<br>(n=13) | %     |
|-------|--------------------|-------|
| BASE  | 12                 | 92.3% |
| MES 1 | 1                  | 7.7%  |
| MES 2 | 1                  | 7.7%  |
| MES 3 | 2                  | 15.4% |
| MES 4 | 2                  | 15.4% |
| MES 5 | 1                  | 7.7%  |
| MES 6 | 0                  | 0.0%  |

Todas las pruebas son negativas.

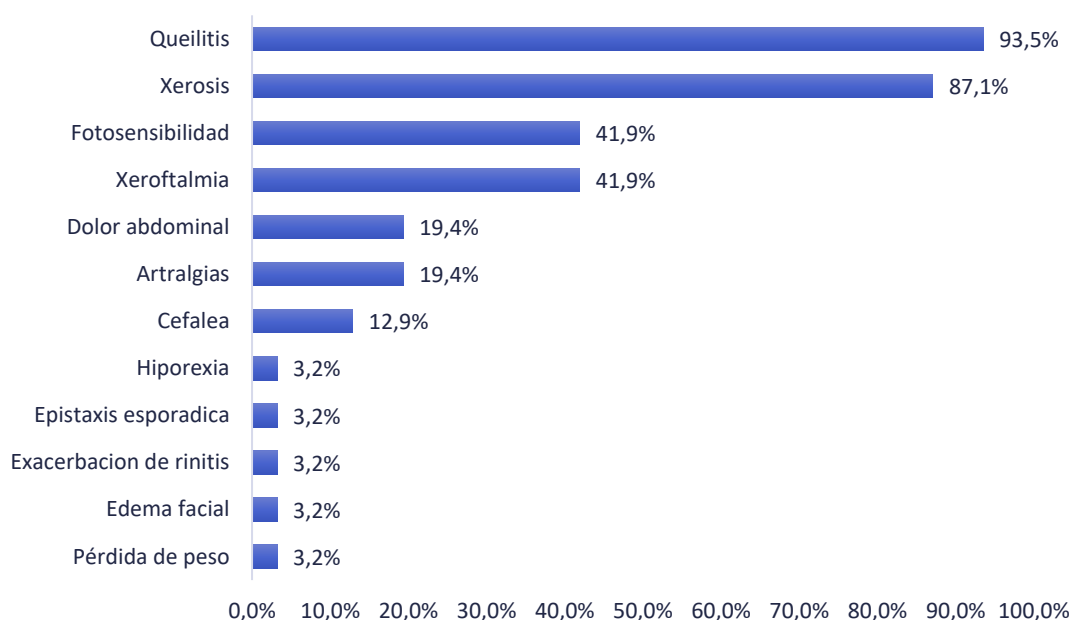
**Gráfico 8.** Distribución por mes de las pruebas subunidad Beta de GCH efectuadas a las pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.





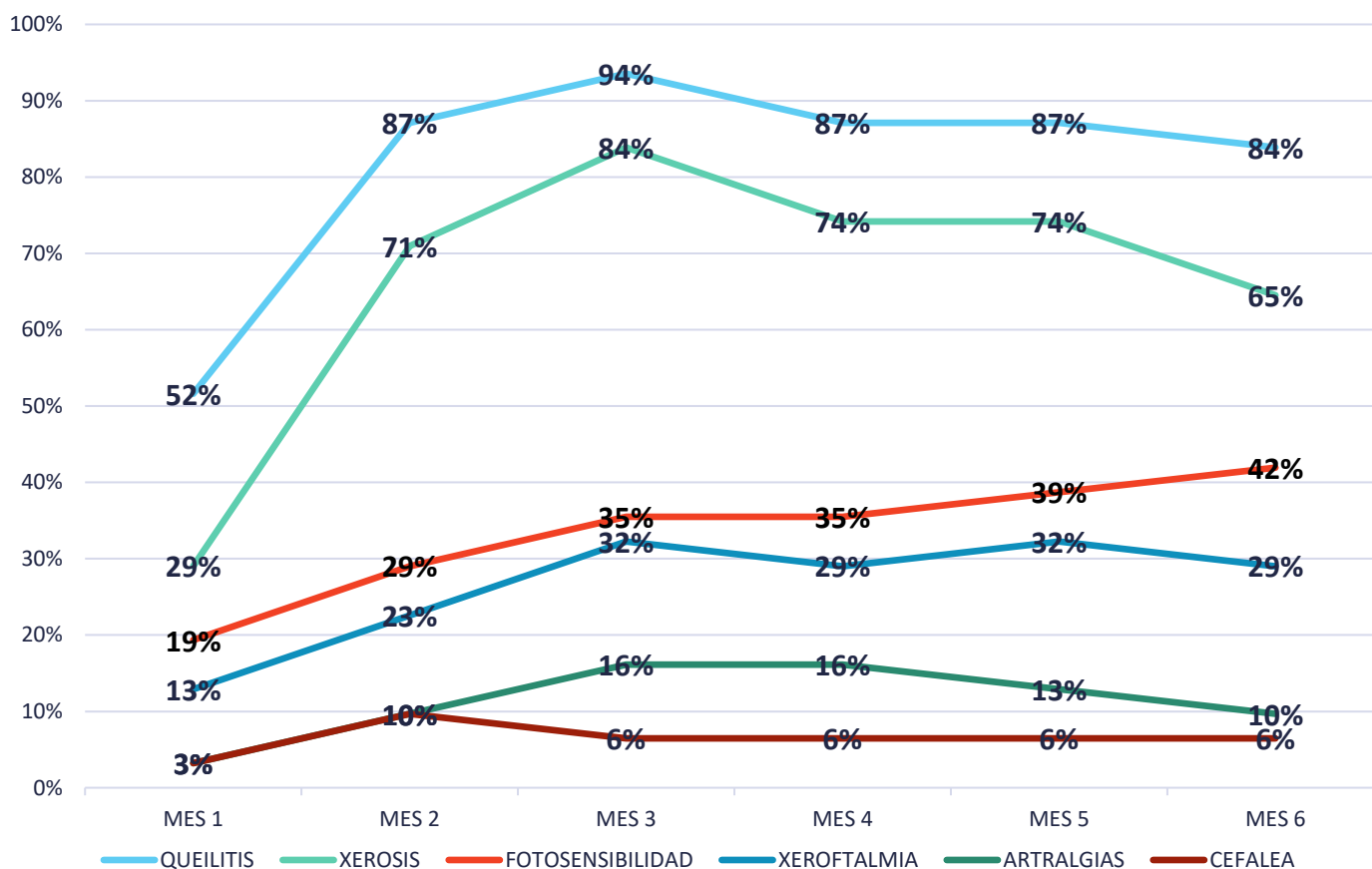
En cuanto a los efectos adversos clínicos reportados por los pacientes el más frecuente corresponde a queilitis en más del 90% del total de la población (95,5%), seguido de xerosis (87,1%), fotosensibilidad (41,9%), xeroftalmia (41,9%), dolor abdominal (19,4%), artralgias (19,4%) y cefalea (12,9%). Como otros efectos adversos presentados por los pacientes se reportó hiporexia, epistaxis esporádica, exacerbación de la rinitis, edema facial y pérdida de peso en una prevalencia del 3,2% cada uno.

**Gráfico 9.** Distribución de los efectos adversos registrados en los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.



En el gráfico 10 se observa la tendencia en el tiempo de los efectos adversos clínicos más frecuentes reportados por los pacientes, dentro de ellos el más prevalente siendo la queilitis la cual aumenta de forma significativa del primer al segundo mes y posteriormente al tercer mes con una leve elevación antes de disminuir levemente hacia el sexto mes de tratamiento, mismo comportamiento que presenta la xerosis. La fotosensibilidad y la xeroftalmia tienen una tendencia al aumento progresivo hasta el sexto mes. En cuanto a las artralgias reportadas por los pacientes hay un aumento progresivo hasta el cuarto mes y luego un leve descenso hacia el final de tratamiento. La cefalea presenta un aumento al inicio para mantenerse estable en el resto del tratamiento.

**Gráfico 10.** Distribución de los efectos adversos por mes, registrados en los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.



En el cuadro 8 reporta mediante el “cuestionario salud del paciente-9” los efectos reportados por los pacientes asociados al estado de ánimo siendo los problemas asociados al sueño y al apetito los más frecuentes en un 19,4% y 16,1% respectivamente. Sin embargo, ¿qué tanta dificultad le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas? La mayoría (58,1%) respondió que no les había sido difícil y seguidamente un 41,9 contestó que fue poco difícil sin reportarse dificultad significativa por parte de ningún paciente para continuar las actividades de la vida diaria.

El 19,4% no reportó efectos adversos asociados al estado de ánimo durante los 6 meses de tratamiento con isotretinoína.

En cuanto a la puntuación total otorgada en el cuestionario la mayor puntuación reportada corresponde a 13 que equivale a un riesgo moderado de depresión. El 75% de los pacientes

presentan puntuaciones de 7 o menores que corresponden a riesgo leve y un 50% reporta una puntuación que los clasifica en un riesgo mínimo o ningún riesgo de depresión.

**Cuadro 8.** Resultados de la aplicación del PHQ-9 en los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

| <b>Pregunta</b>  | <b>NINGUN DIA</b> | <b>VARIOS DIAS</b> | <b>MAS DE LA MITAD DE LOS DIAS</b> | <b>CASI TODOS LOS DIAS</b> | <b>SIN DATOS</b> |
|--|-------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------|
| Poco interés o placer para hacer las cosas   | 74.2%             | 22.6%              | 0.0%                               | 3.2%                       | 0.0%             |
| Se ha sentido decaído, deprimido o sin esperanzas  | 71.0%             | 22.6%              | 3.2%                               | 3.2%                       | 0.0%             |
| Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormido o ha dormido demasiado                               | 41.9%             | 22.6%              | 16.1%                              | 19.4%                      | 0.0%             |
| Se ha sentido cansado o con poca energía   | 54.8%             | 29.0%              | 12.9%                              | 3.2%                       | 0.0%             |
| Sin apetito o ha comido en exceso  | 71.0%             | 6.5%               | 6.5%                               | 16.1%                      | 0.0%             |
| Se ha sentido mal con usted mismo, o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo o con su familia | 77.4%             | 16.1%              | 3.2%                               | 3.2%                       | 0.0%             |
| Ha tenido dificultad para concentrarse en ciertas actividades como leer o ver la televisión                  | 87.1%             | 6.5%               | 6.5%                               | 0.0%                       | 0.0%             |
| ¿Se ha movido o hablado tan lento que otras personas podrían haberlo notado?                                 |                   |                    |                                    |                            |                  |
| O lo contrario - muy inquieto o agitado, que ha estado moviéndose mucho más de lo normal                     | 87.1%             | 12.9%              | 0.0%                               | 0.0%                       | 0.0%             |
| Pensamientos de que estaría mejor muerto o de lastimarse de alguna manera                                    | 96,7%             | 3.2%               | 0.0%                               | 0.0%                       | 0.0%             |

| <b>Pregunta</b>  | <b>NO HA SIDO DIFICIL</b> | <b>UN POCO DIFICIL</b> | <b>MUY DIFICIL</b> | <b>EXTREMADAMENTE DIFICIL</b> | <b>NO APLICA</b> |
|--|---------------------------|------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------|
| Que tanta dificultad le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas | 58.1%                     | 22.6%                  | 0.0%               | 0.0%                          | 19.4%            |

**Cuadro 9.** Distribución del puntaje del PHQ-9 en los pacientes con diagnóstico de acné, a quienes se les prescribió isotretinoína, en el periodo de agosto 2019 a abril 2020, en el Hospital México.

| <b>Medida</b> | <b>PHQ-9</b> |
|---------------|--------------|
| Cantidad      | 31.0         |
| Mínimo        | 0.0          |
| P25           | 1.0          |
| P50           | 2.0          |
| P75           | 7.0          |
| Máximo        | 13.0         |

## Discusión

En cuanto a los efectos adversos clínicos, el más frecuente corresponde a queilitis en un 95,5%, seguido de xerosis (87,1%), fotosensibilidad (41,9%), xeroftalmia (41,9%), dolor abdominal (19,4%), artralgias (19,4%) y cefalea (12,9%), los resultados obtenidos son consecuentemente similares a los mencionados en la literatura internacional.<sup>12</sup>

Con respecto a los estudios de laboratorios, la cantidad de pruebas base reportadas tanto para función hepática como perfil lipídico y hemoleucograma correspondió a un total de 23, 23 y 20 pacientes respectivamente. En dichos reportes no se encontró una tendencia en el tiempo o diferencia estadísticamente significativa con respecto a los estudios base. Sin embargo, cabe destacar que un 10% de la población nunca tuvo un estudio control de función hepática o perfil de lípidos. Los estudios de laboratorio se tomaron de forma randomizada en cada paciente a lo largo de los 6 meses de tratamiento.

Como se comentó anteriormente las guías americanas de manejo del acné y otros reportes internacionales<sup>1,5,6,39</sup> recomiendan que se haga un control a los 2 meses de haber iniciado el tratamiento como mínimo.

En las pacientes femeninas, un total de 12 pacientes (N=13) tenían prueba de embarazo previa al inicio del tratamiento (todas negativas) y se realizó prueba de embarazo control a 1,1,2,2,1 y 0 paciente de forma mensual en los 6 meses de tratamiento respectivamente. Si bien se cumplió en su mayoría con contar con una prueba basal, debería de repetirse esta cada 30 días durante todos los meses de tratamiento.<sup>39</sup> Este resultado de la investigación considero es el más importante dado que no se debe pasar por alto el riesgo teratogénico importante que corren las pacientes en edad fértil que corresponde a la mayoría de la población femenina con diagnóstico de acné. Además, es importante hacer hincapié en cada consulta médica en la importancia de la anticoncepción ya que como se observa en el cuadro 3 solo un 46.2% de las pacientes planificó durante todo el tratamiento lo cual llama de forma alarmante la atención.

El estado de ánimo y el riesgo de depresión y suicidio es otro de los factores que se ha estudiado ampliamente con el uso de isotretinoína<sup>4,30,34-38</sup> Se reporta que los síntomas depresivos se presentan 1 a 2 meses o, después del tratamiento.<sup>38</sup> Sin embargo, otros estudios se oponen a estos hallazgos, más recientemente Chen y cols., concluyeron en su metaanálisis no haber encontrado asociación entre isotretinoína y depresión. Además reportaron una mejoría en los síntomas de depresión después del tratamiento.<sup>36</sup>

Se reporto en este estudio mediante el uso de la herramienta PHQ-9 al final del tratamiento los efectos reportados por los pacientes asociados al estado de ánimo siendo los problemas asociados al sueño y al apetito los más frecuentes en un 19,4% y 16,1% respectivamente. La mayoría (58,1%) respondió que no les había sido difícil del todo y seguidamente un 41,9% contesto que fue poco difícil continuar las actividades de la vida diaria, ningún paciente reportó dificultad importante. El 19,4% no reportó efectos adversos asociados al estado de ánimo durante los 6 meses de tratamiento con isotretinoína. En cuanto a la puntuación total otorgada, el 75% de los pacientes presentan puntuaciones de 7 o menores que corresponden a riesgo leve y un 50% reporta una puntuación que los clasifica en un riesgo mínimo o ningún riesgo de depresión. En cuyo caso, de reportarse por el paciente algún síntoma clínico o mejor aun cambios en la puntuación de escalas de tamizaje debería haber criterio medico para extender estudios o derivar a un especialista.<sup>34,36,37,41</sup> La recomendación actual es investigar los historiales psiquiátricos previos y comprobar el estado psiquiátrico durante y después del tratamiento.<sup>2,8</sup>

## Conclusiones

No hubo una diferencia significativa en los estudios de laboratorio ni una tendencia demostrable en el tiempo tanto en las pruebas de función hepática como el perfil de lípidos y hemoleucograma.

Se demostró que la queratitis corresponde al efecto adverso clínico más frecuentemente presentado, seguido de xerosis, fotosensibilidad, xeroftalmia, dolor abdominal, artralgias y cefalea.

Se concluye que para los estudios de laboratorio tanto hemoleucograma, función hepática, perfil de lípidos y pruebas de embarazo (en la población femenina) no hay un apego adecuado con respecto al seguimiento de las directrices mencionadas en la literatura internacional.

No hubo en este estudio ningún paciente en riesgo severo de depresión, únicamente leve en su mayoría y moderado en menos del 25% de los pacientes.

Existen oportunidades para mejorar la calidad de la atención entre los pacientes que reciben tratamiento con isotretinoína para el acné al dar una mayor educación de los efectos adversos clínicos y tratarlos de una manera más efectiva, también al reducir la frecuencia del control de la función hepática y de los lípidos y al eliminar el control del recuento sanguíneo completo control, además de cumplir con mayor apego al registro de las pruebas de embarazo tanto basal como mensual, y tamizaje base de patología psiquiátrica con alguna de las escalas propuestas en este estudio.

## Referencias bibliográficas

1. Barbieri, J. S., Shin, D. B., Wang, S., Margolis, D. J. & Takeshita, J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J. Am. Acad. Dermatol.* **82**, 72–79 (2020).
2. Claudia, M. & Issa, A. *Daily Routine in Cosmetic Dermatology. Daily Routine in Cosmetic Dermatology* (2016). doi:10.1007/978-3-319-20250-1.
3. Rigopoulos, D., Larios, G. & Katsambas, A. D. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin. Dermatol.* **28**, 24–30 (2010).
4. Prevost, N. & English, J. C. Isotretinoin: Update on Controversial Issues. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* (2013) doi:10.1016/j.jpag.2013.05.007.
5. Hansen, T. J. *et al.* Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* **75**, 323–328 (2016).
6. Karadag, A. S., Parish, L. C. & Lambert, W. C. Isotretinoin in retrospect. *Clinics in Dermatology* (2017) doi:10.1016/j.clindermatol.2016.12.002.
7. Tan, J., Boyal, S., Desai, K. & Knezevic, S. Oral Isotretinoin: New Developments Relevant to Clinical Practice. *Dermatologic Clinics* (2016) doi:10.1016/j.det.2015.11.002.
8. Tan, J. K. L. & Bhate, K. A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology* (2015) doi:10.1111/bjd.13462.
9. Dréno, B. Recent data on epidemiology of acne. *Ann. Dermatol. Venereol.* (2010) doi:10.1016/S0151-9638(10)70045-4.
10. Knutsen-Larson, S., Dawson, A. L., Dunnick, C. A. & Dellavalle, R. P. Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment, and Needs Assessment. *Dermatologic Clinics* (2012) doi:10.1016/j.det.2011.09.001.
11. Lynn, D., Umari, T., Dellavalle, R. & Dunnick, C. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc. Health. Med. Ther.* (2016) doi:10.2147/ahmt.s55832.
12. Katsambas, A. D., Cunliffe, W. J. & Zouboulis, C. C. Clinical aspects of acne vulgaris. in *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea* (2014). doi:10.1007/978-3-540-69375-8\_28.



13. Nelkenbaum, G. I. Acne vulgaris. in *Gender and Dermatology* (2018). doi:10.1007/978-3-319-72156-9\_12.
14. Qidwai, A., Pandey, M., Pathak, S., Kumar, R. & Dikshit, A. The emerging principles for acne biogenesis: A dermatological problem of puberty. *Human Microbiome Journal* (2017) doi:10.1016/j.humic.2017.05.001.
15. Cong, T. X. *et al.* From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Archives of dermatological research* (2019) doi:10.1007/s00403-019-01908-x.
16. Monfrecola, G. *et al.* Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. *Exp. Dermatol.* (2016) doi:10.1111/exd.12885.
17. Cordain, L. *et al.* Acne vulgaris: A disease of western civilization. *Arch. Dermatol.* (2002) doi:10.1001/archderm.138.12.1584.
18. Klinger, B., Anin, S., Silbergeld, A., Eshet, R. & Laron, Z. Development of hyperandrogenism during treatment with Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) in female patients with Laron Syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. (1998) doi:10.1046/j.1365-2265.1998.00356.x.
19. Lomholt, H. B., Scholz, C. F. P., Brüggemann, H., Tettelin, H. & Kilian, M. A comparative study of Cutibacterium (Propionibacterium) acnes clones from acne patients and healthy controls. *Anaerobe* (2017) doi:10.1016/j.anaerobe.2017.04.006.
20. Higaki, S., Kitagawa, T., Kagoura, M., Morohashi, M. & Yamagishi, T. Correlation between Propionibacterium acnes biotypes, lipase activity and rash degree in acne patients. *J. Dermatol.* (2000) doi:10.1111/j.1346-8138.2000.tb02219.x.
21. Lee, W. L., Shalita, A. R., Suntharalingam, K. & Fikrig, S. M. Neutrophil chemotaxis by Propionibacterium acnes lipase and its inhibition. *Infect. Immun.* (1982) doi:10.1128/iai.35.1.71-78.1982.
22. Yu, Y. *et al.* Different Propionibacterium acnes Phylotypes Induce Distinct Immune Responses and Express Unique Surface and Secreted Proteomes. *J. Invest. Dermatol.* (2016) doi:10.1016/j.jid.2016.06.615.
23. Steiner, B., Romero-Steiner, S. & Donna Cruce, R. G. Cloning and sequencing of the hyaluronate lyase gene from Propionibacterium acnes. *Can. J. Microbiol.* (1997)

doi:10.1139/m97-044.

24. Vlassova, N., Han, A., Zenilman, J. M., James, G. & Lazarus, G. S. New horizons for cutaneous microbiology: The role of biofilms in dermatological disease. *British Journal of Dermatology* (2011) doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10458.x.
25. Kim, H., Moon, S. Y., Sohn, M. Y. & Lee, W. J. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann. Dermatol.* (2017) doi:10.5021/ad.2017.29.1.20.
26. Haidari W, Glines KR, Cline A, F. S. *Treatment Adherence in Dermatology*. vol. 8 (2020).
27. Karadag, A. S. *et al.* The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones. *Dermatology* (2015) doi:10.1159/000375370.
28. Neudorfer, M. *et al.* Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch. Dermatol.* (2012) doi:10.1001/archdermatol.2012.352.
29. Lee, Y. H. *et al.* Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology* **152**, 35–44 (2016).
30. Writers, A. M. Isotretinoin therapy for acne is associated with controversial issues regarding specific adverse effects. *Drugs Ther. Perspect.* **29**, 321–323 (2013).
31. Henry, D. *et al.* Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. *Cmaj* **188**, 723–730 (2016).
32. Zane, L. T., Leyden, W. A., Marqueling, A. L. & Manos, M. M. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch. Dermatol.* (2006) doi:10.1001/archderm.142.8.1016.
33. National Institute of Health. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. *NIH Publication* (2017).
34. Hanna, K. J. *et al.* Affective disorders as potential complication of anti-acne treatment with isotretinoin: A case series. *J. Affect. Disord.* **204**, 154–158 (2016).
35. Bremner, J. D. & McCaffery, P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **32**, 315–331 (2008).
36. Huang, Y. C. & Cheng, Y. C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **76**, 1068-1076.e9 (2017).

37. Li, C. *et al.* Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **9**, (2019).
38. Bremner, J. D., Shearer, K. D. & McCaffery, P. J. Retinoic acid and affective disorders: The evidence for an association. *J. Clin. Psychiatry* (2012) doi:10.4088/JCP.10r05993.
39. Zaenglein, A. L. *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **74**, 945-973.e33 (2016).
40. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W. & Löwe, B. The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: A systematic review. *Gen. Hosp. Psychiatry* (2010) doi:10.1016/j.genhosppsy.2010.03.006.
41. Suuberg, A. Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris. *Curr. Ther. Res. - Clin. Exp.* **90**, 27–31 (2019).

# Anexos

## ANEXO 1. Hoja de recolección de datos

Número: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: F  M

APP:

Hipertensión Arterial  Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Diabetes Mellitus  Enfermedad Tiroidea

Dislipidemia  Otro: \_\_\_\_\_

Enfermedad Psiquiátrica

¿Subunidad beta HCG previo al inicio del tratamiento?

Si  NO  N/A

¿Subunidad beta HCG durante el tratamiento?

Si  NO  N/A

| 1º mes | 2º mes | 3º mes | 4º mes | 5º mes | 6º mes |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|        |        |        |        |        |        |

Anticoncepción durante el uso de isotretinoína:  Si  NO

Número de métodos:  0  1  2 ¿cuáles?:

Barrera

ACOs

DIU

subcutáneo

Inyectable

Quirúrgico

Naturales

Inicio de métodos anticonceptivos:  antes del tratamiento  durante el tratamiento

**LABORATORIOS**

| PFH                      | Base        | 1º mes        | 2º mes        | 3º mes        | 4º mes        | 5º mes        | 6º mes        |
|--------------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| AST                      |             |               |               |               |               |               |               |
| ALT                      |             |               |               |               |               |               |               |
| DHL                      |             |               |               |               |               |               |               |
| <b>Perfil de lípidos</b> | <b>Base</b> | <b>1º mes</b> | <b>2º mes</b> | <b>3º mes</b> | <b>4º mes</b> | <b>5º mes</b> | <b>6º mes</b> |
| Colesterol total         |             |               |               |               |               |               |               |
| TG                       |             |               |               |               |               |               |               |
| HDL                      |             |               |               |               |               |               |               |
| LDL                      |             |               |               |               |               |               |               |
| <b>Hemograma</b>         | <b>Base</b> | <b>1º mes</b> | <b>2º mes</b> | <b>3º mes</b> | <b>4º mes</b> | <b>5º mes</b> | <b>6º mes</b> |
| Hb                       |             |               |               |               |               |               |               |
| Hcto                     |             |               |               |               |               |               |               |
| VCM                      |             |               |               |               |               |               |               |
| Pks                      |             |               |               |               |               |               |               |
| leucos                   |             |               |               |               |               |               |               |
| PMN                      |             |               |               |               |               |               |               |
| Linfos                   |             |               |               |               |               |               |               |

Durante el uso de Isotretinoína, el paciente presentó:

- Xerosis:  Si  NO  
 1 mes  2 meses  3 meses  4 meses  5 meses  6 meses
- Xeroftalmia:  Si  NO  
 1 mes  2 meses  3 meses  4 meses  5 meses  6 meses
- Queilitis:  Si  NO  
 1 mes  2 meses  3 meses  4 meses  5 meses  6 meses
- Artralgias:  Si  NO  
 1 mes  2 meses  3 meses  4 meses  5 meses  6 meses
- Cefalea:  Si  NO  
 1 mes  2 meses  3 meses  4 meses  5 meses  6 meses
- Fotosensibilidad:  Si  NO  
 1 mes  2 meses  3 meses  4 meses  5 meses  6 meses
- Otros: \_\_\_\_\_  
 1 mes  2 meses  3 meses  4 meses  5 meses  6 meses

Puntuación test PHQ-9: \_\_\_\_\_

ANEXO 2. Cuestionario PHQ-9

## CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE-9 (PHQ-9)

| Durante las <u>últimas 2 semanas</u> , ¿qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas?<br><i>(Marque con un "□" para indicar su respuesta)</i>        | Ningún día | Varios días | Más de la mitad de los días | Casi todos los días |
|---|------------|-------------|-----------------------------|---------------------|
| 1. Poco interés o placer en hacer cosas   | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 2. Se ha sentido decaído(a), deprimido(a) o sin esperanzas  | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 3. Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormido(a), o ha dormido demasiado   | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 4. Se ha sentido cansado(a) o con poca energía  | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 5. Sin apetito o ha comido en exceso  | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 6. Se ha sentido mal con usted mismo(a) – o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo(a) o con su familia  | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 7. Ha tenido dificultad para concentrarse en ciertas actividades, tales como leer el periódico o ver la televisión  | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 8. ¿Se ha movido o hablado tan lento que otras personas podrían haberlo notado? o lo contrario – muy inquieto(a) o agitado(a) que ha estado moviéndose mucho más de lo normal | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 9. Pensamientos de que estaría mejor muerto(a) o de lastimarse de alguna manera   | 0          | 1           | 2                           | 3                   |

FOR OFFICE CODING:   0   +      +      +     

#Total Score:     

Si marcó cualquiera de los problemas, ¿qué tanta dificultad le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas?

| No ha sido difícil       | Un poco difícil          | Muy difícil              | Extremadamente difícil   |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**ANEXO 3.** Interpretación del puntaje total del cuestionario PHQ-9

| <b>Total Score</b> | <b>Depression Severity</b>   |
|--------------------|------------------------------|
| 1-4                | Minimal depression           |
| 5-9                | Mild depression              |
| 10-14              | Moderate depression          |
| 15-19              | Moderately severe depression |
| 20-27              | Severe depression            |