

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTIN DE AREQUIPA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIDAD ACADÉMICA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN  
MEDICINA**



**MONITORIZACIÓN LABORATORIAL PARA EL USO DE  
ISOTRETINOINA EN EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ**

**Proyecto de Investigación elaborado por:**  
Dr. Julio Hugo Vega Zúñiga

**Para optar el Título Profesional de Segunda Especialización en:**  
Dermatología

**Tutor:**  
Dra. Anadela Laura Vilca

**AREQUIPA – PERU**

**2016**

# ÍNDICE

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	2
II. ANTECEDENTES. ....	2
III. JUSTIFICACIÓN. ....	3
IV. MARCO TEÓRICO. ....	3
ACNÉ ..... 3	3
Historia. ....	3
Epidemiología.....	5
ISOTRETINOINA. ....	5
Mecanismo de acción. ....	5
Farmacocinética.....	6
Precauciones. ....	7
V. OBJETIVOS DEL ESTUDIO. ....	9
VI. HIPOTESIS ..... 9	9
VII. UTILIDAD DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO. ....	9
VIII. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	10
IX. ÁMBITO DE ESTUDIO. ....	10
X. RECURSOS.....	10
XI. BIBLIOGRAFÍA. ....	11

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La monitorización para detectar efectos adversos secundarios al uso de isotretinoína se realiza con variabilidad, la estandarización y planteamiento de un esquema de monitorización reglado, representa una oportunidad para mejorar la calidad de atención de los pacientes en tratamiento con este fármaco para el acné.

## **ANTECEDENTES.**

Desde el año 1982, la Food and Drug Administration (FDA) de estados unidos, aprobó el uso de la isotretinoína para el tratamiento del acné quístico severo. Con el transcurso de los años, el uso de la isotretinoína se ha difundido enormemente en diferentes esquemas y los diversos fabricantes sugieren la monitorización del nivel de lípidos y función hepática de forma semanal o cada dos semanas hasta que la respuesta a la isotretinoína se haya establecido (que generalmente ocurre en 4 semanas).

Cada médico prescriptor de isotretinoína, usa variados protocolos para la monitorización laboratorial y regulación de la dosis, de hecho, existen varios estudios que sugieren un control con intervalos mensuales en lugar de semanales o cada dos semanas a lo largo del tratamiento con isotretinoína.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La falta de un criterio estandarizado para la monitorización laboratorial en pacientes que reciben isotretinoína como tratamiento para el acné, que regule la frecuencia adecuada e intervalo adecuado para realizar las pruebas sanguíneas, motiva el desarrollo de un estudio observacional que busque determinar la adecuada frecuencia de monitorización laboratorial, que beneficiará a pacientes, proveedores y sistemas de salud al eliminar pruebas innecesarias, reduciendo así el costo total del tratamiento sin reducir la seguridad en la administración de la medicación.

## **MARCO TEÓRICO.**

### **ACNÉ**

#### **Historia.**

El “Papiro de Ebers”, uno de los tratados médicos más antiguos, hace las primeras referencias registradas acerca del acné; fue redactado en Egipto unos 1500 años a.C.

El origen de la palabra “acné” es dudoso, y fue utilizado por primera vez por el médico del emperador de Constantinopla, Justiniano el Grande (542 d.C.); a través del tiempo ha pasado por una serie de variaciones como “acmas”, “acme”, “acnæ” y “acnas”.

El término comedón deriva del latín *comedere*, que significa comer, consumir, devorar, y hacía referencia a que en 1846 eran considerados como gusanos que se alimentaban del huésped.

## **Epidemiología.**

El acné es una afección crónica presente en la mayoría de los adolescentes y jóvenes adultos de todas las etnias; su pico de prevalencia esta entre los 12 y 24 años de edad.

La edad de inicio se estima entre los 12 y 13 años para las niñas, mientras que en los niños entre los 13 y 14 años; el pico de severidad está entre los 17 y 18 años en las primeras y entre los 19 y 21 años en los segundos.

Hasta en un 12% de mujeres y 3% de varones, el acné puede persistir hasta después de los 44 años de edad.

## **ISOTRETINOINA.**

La isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinóico, A 13-*cis*-R) fue sintetizada por primera vez en 1955, los estudios iniciales para su aplicación se suspendieron por la preocupación respecto a su teratogenicidad (la cual fue reciente respecto a la tragedia producida por la talidomida). Algunos años después se retomó parcialmente su estudio al descubrir su efectividad en el tratamiento de la ictiosis lamelar y otros desordenes de la queratinización, así como por su habilidad de producir completa respuesta con remisión prolongada en pacientes con acné noduloquístico.

## **Mecanismo de acción.**

Los retinoides están involucrados en la regulación de diversas funciones biológicas. Afectan el crecimiento celular, su diferenciación y

morfogénesis; inhiben el desarrollo de tumores y crecimiento de células malignas; ejercen acciones inmuno-moduladoras y alteran la cohesión celular.

### **Farmacocinética.**

La isotretinoína se absorbe en el tracto gastrointestinal con gran variación interindividual en la biodisponibilidad. La biodisponibilidad de la isotretinoína se incrementa de 1½ a 2 veces más cuando se ingiere con alimentos. Uno de los principales metabolitos, la 4-oxo-isotretinoína está presente en concentraciones plasmáticas máximas después de 6 horas de una dosis única, permaneciendo constante después de 7 días. La semi-vida de eliminación de la isotretinoína es de 7 a 37 horas. Este fármaco atraviesa la barrera placentaria.

El fármaco se une a las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina (99.9%). La semivida de eliminación en voluntarios sanos después de una dosis de 80 mg es de 10 a 20 horas, siendo de hasta 90 horas en pacientes.

Los principales metabolitos de isotretinoína detectados en sangre y orina son la 4-oxo-isotretinoína y la 4-hidroxi-isotretinoína, mientras que otros glucorónidos conjugados se detectan en la bilis. La semi-vida de la 4-oxo isotretinoína es de 29 horas (11 a 50 horas), siendo su metabolismo predominantemente a nivel hepático. La concentración sérica de la 4-oxo isotretinoína generalmente es superior a la de la isotretinoína después de 6 horas.

El transporte de isotretinoína en plasma ocurre a través de la unión con la albúmina. La concentración epidérmica es bastante baja y no se ha encontrado una acumulación progresiva en suero, epidermis o tejido celular subcutáneo. Al discontinuar el tratamiento, la isotretinoína desaparece del suero y piel en 2 a 4 semanas.

### **Precauciones.**

Se deben tomar precauciones cuando la isotretinoína se administra a pacientes con hiperlipidemia o con condiciones que los predisponen a desarrollar elevados niveles de triglicéridos tales como obesidad, alcoholismo, diabetes mellitus o hipercolesterolemia. Antes de iniciar un tratamiento con isotretinoína, se deberán determinar los niveles de triglicéridos en todos los pacientes, y luego monitorización periódica hasta conocer la respuesta triglicéridica. Una vez estabilizados los lípidos, el perfil lipídico en plasma se recomienda determinarlos como control cada mes. Si los triglicéridos no pueden ser controlados o aparecen síntomas de pancreatitis, se debe discontinuar la isotretinoína.

Con el uso de la isotretinoína se ha detectado un aumento transitorio y reversible en los niveles de transaminasas séricas y en casos excepcionales hepatitis, así como hipertrigliceridemia y aumento del colesterol sérico, disminución de la HDL (en dosis elevadas y en pacientes de alto riesgo: antecedente familiar de hiperlipidemias, diabetes, obesidad o alcoholismo). Si los niveles de triglicéridos pudieran originar pancreatitis, el tratamiento debe interrumpirse.



Se han descrito casos excepcionales de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia o trombosis, aumento del nivel de velocidad de sedimentación globular, hiperuricemia.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO.**

Determinar si un esquema de control semanal, bisemanal o mensual es adecuado para monitorizar los niveles de triglicéridos, colesterol, aspartato aminotransferasa (AST o TGO), alanina aminotransferasa (ALT o TGP), conteo de células blancas y plaquetas.

## **HIPOTESIS**

La frecuencia semanal, bisemanal o mensual de los exámenes laboratoriales de control para triglicéridos, colesterol, AST, ALT, hemograma y conteo de plaquetas, no son necesarios de forma rutinaria

## **UTILIDAD DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.**

- Se beneficiará a pacientes, proveedores de salud y sistemas de salud.
- El costo total del tratamiento con isotretinoína para el acné se reducirá.
- Se evitará exponer a los pacientes a estudios reiterativos innecesarios.
- No se va a reducir la seguridad en la administración de la medicación

## **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.**

Estudio descriptivo, sincrónico, semiexperimental, cuantitativo, longitudinal, retrospectiva.

## **ÁMBITO DE ESTUDIO.**

Pacientes del servicio de dermatología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza sometidos a tratamiento con isotretinoína para acné.

## **RECURSOS.**

- Autorización por el comité de ética.
- Un Investigador
- Un Asistente.
- Historias clínicas de los pacientes seleccionados.
- Material de escritorio.
- Una computadora personal.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Alcalay J, Landau M, Zucker A. Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: is there really a need to perform routine laboratory tests? *J Dermatolog Treat.* 2001;12: 9-12.
2. Barth J, Macdonald-Hull S, Mark J, Jones R, Cunliffe W. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol.* 1993;129:704-707.
3. Bologna, Jean L. Jorizzo, Joseph L. Schaffer, Julie V. *Dermatology*, Third Edition, 2012. 2089-2102.
4. Commens C. Cyclical neutropenia and retinoid therapy with isotretinoin. *Med J Aust.* 1988;149:164-166.
5. Danby, F. William. *Acne: Causes and Practical Management.* Wiley. 2015.
6. Friedman S. Leukopenia and neutropenia associated with isotretinoin therapy. *Arch Dermatol.* 1987;123:293-295.
7. Hansen, Timothy. Lucking, SaraMarian. Miller, Jeffrey. Kirby, Joslyn. Thiboutot, Diane. Zaenglein, Andrea. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2016; Vol 75, Issue 2: 323-328.
8. Jamshidi M, Obermeyer R, Govindaraj S, Garcia A, Ghani A. Acute pancreatitis secondary to isotretinoin-induced hyperlipidemia. *J Okla State Med Assoc.* 2002;95:79-80.
9. Kaminsky, Ana. *Acné: Un enfoque Global.* G.L.E.A. CILAD 2007.

10. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(1):35-44.
11. Moeller K, Touma S. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1622-1624.
12. Walker B, MacKie R. Serum lipid elevation during isotretinoin therapy for acne in the west of Scotland. *Br J Dermatol.* 1990; 122:531-537.
13. Zane L, Leyden W, Marqueling A, Manos M. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 2006;142:1016-1022.
14. Zeichner, Joshua A. *Acneiform Eruptions in Dermatology: A differential Diagnosis.* Springer. 2014.