

Alerta Farmacovigilancia

Isotretinoína▼: Introducción de nuevas medidas de seguridad, incluida la supervisión adicional del inicio del tratamiento para pacientes menores de 18 años

Asist. Dr. Angel Leal, Asist. QF. Irene Wood

A raíz de las recomendaciones implementadas en el año 2023 por el Grupo de Trabajo de Expertos en Isotretinoína (de su sigla en inglés IEWG) en el Reino Unido, se han formulado nuevas recomendaciones para reforzar la seguridad del tratamiento en un grupo etario específico, que comprende pacientes pediátricos y adolescentes (1).

Isotretinoína, código ATC D10BA01, es un retinoide derivado de la vitamina A, estereoisómero del ácido holo-transretinoico (tretinoína) (2). Su efecto terapéutico se debe a que suprime la actividad y el tamaño de las glándulas sebáceas, disminuyendo así la cantidad de sebo y consecuentemente el crecimiento de *Propionibacterium acnes*, un microorganismo responsable de la descamación anormal de la piel y la producción de comedones. Posee efecto antiinflamatorio dérmico.

Su indicación aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) es para tratar formas graves de acné (nodular, conglobado o con riesgo de cicatrices permanentes) en casos resistentes a tratamientos estándar por vías tópica y sistémica (2).

En Uruguay se comercializa isotretinoína en cápsulas de 10 y 20 mg para administración por vía oral y sus indicaciones en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) son similares a las descritas por las agencias reguladoras europeas, su prescripción debe ser realizada por un médico especialista en asistencia ambulatoria y su venta requiere receta profesional (3,4).

En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, su absorción en el tracto gastrointestinal es variable y guarda una relación lineal con la dosis en todo el intervalo terapéutico. Su biodisponibilidad es dos veces mayor con alimentos. Muestra una extensa unión a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina (99,9%). Las concentraciones en la epidermis son solo la mitad de las séricas. Después de su administración aparecen en el plasma 3 metabolitos activos principales: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína y 4-oxo-tretinoína. La circulación enterohepática desempeña un papel importante y sus metabolitos no afectan de forma significativa a la actividad CYP. Se elimina en orina y heces en proporciones prácticamente iguales con una semivida de eliminación de 19 horas a 29 horas según el metabolito (5).

Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Debe ser prescrita únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de tratamientos retinoides para el acné grave, con una total comprensión de los riesgos y las necesidades de vigilancia terapéutica. Las reacciones adversas son dosis dependiente por lo que es necesario ajustar individualmente la dosis. Se debe empezar con una dosis de 0,5 mg/kg/día y para la mayoría de los pacientes, la dosis adecuada de mantenimiento se encuentra entre 0,5 y 1 mg/kg por día (2,5).

Entre las reacciones adversas de mayor frecuencia (>1/10) destacan anemia, trombocitopenia, queilitis, dermatitis, sequedad cutánea, exfoliación localizada, prurito, erupción eritematosa, fragilidad cutánea, artralgia, mialgia, dorsalgia, hipertrigliceridemia y disminución de HDL. Además, se han emitido advertencias en la esfera psiquiátrica (aparición de depresión, ansiedad, síntomas psicóticos y suicidio), por lo que puede ser necesaria una evaluación por salud mental antes de iniciar el tratamiento. Respecto a las reacciones adversas asociadas a la disfunción sexual, incluyen disfunción eréctil, disminución de la libido, sequedad vulvovaginal, dificultades en el orgasmo e hipoestesia genital (2,5).

No debe usarse para el tratamiento del acné prepuberal, no se recomienda en niños menores de 12 años y en pacientes con enfermedad renal, se recomienda tratamiento a dosis bajas. Está contraindicado en caso de hipersensibilidad documentada, insuficiencia hepática, dislipemia severa, hipervitaminosis A, coadministración de vitamina A y tetraciclinas. Posee potencial teratogénico y las pacientes de género femenino en deseo de embarazo, deben suspender el tratamiento al menos durante un mes antes de la concepción. No se recomienda en pacientes en periodo de lactancia (2,5).

Considerando lo anterior e incluyendo información de pacientes y familiares, el *IEWG* concluyó que, en Reino Unido, debe realizarse farmacovigilancia adicional haciendo hincapié en reacciones adversas psiquiátricas y sexuales a corto o largo plazo (1,6,7). Cabe mencionar que en nuestro país se realiza farmacovigilancia activa de este fármaco (Ordenanza N° 435/2015) y se debe solicitar consentimiento informado previo a su prescripción (8,9).

La seguridad asociada al uso de isotretinoína tiene una larga historia. Su comercialización se produce en 1982 y ya en 1984, la agencia reguladora estadounidense *Food and Drugs Administration* (FDA) estableció un programa de manejo de riesgos asociados para minimizar su riesgo teratogénico, previniendo la exposición fetal al fármaco e informando a prescriptores, farmacéuticos y pacientes sobre los riesgos y las condiciones seguras de uso (10). Entre los años 1982 y 2000 la FDA recibió 431 reportes de casos de depresión, suicidios e intentos de suicidios, en pacientes tratados con isotretinoína. Entre ellos, 37 pacientes cometieron suicidios mientras usaban isotretinoína o al cesar el tratamiento, la mediana de edad de estos pacientes fue 17 años (rango 13 - 32) (11). En 2005 la FDA emitió una alerta sobre pensamientos o acciones suicidas (12). A partir de allí, se realizó

Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

un estudio a partir de una base de datos de la FDA sobre los eventos adversos psiquiátricos en pacientes que toman isotretinoína entre 1997 y 2017 (13).

En la Unión Europea (UE) se recomendó modificar y armonizar los programas de uso de isotretinoína y actualizar la información de los trastornos neuropsiquiátricos en la ficha técnica y prospecto de los retinoides administrados por vía oral, además de alertar sobre el riesgo de malformaciones congénitas (coloboma, atresia de coanas, genitales anómalos, malformaciones auriculares y/o sordera) y los datos de sus programas de prevención en embarazos (14). Así mismo, en España, la AEMPS comunicó en 2021 sobre trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y uretritis asociados (15). En el Reino Unido cambiaron algunas pautas para su prescripción en la población pediátrica donde el inicio del tratamiento en pacientes menores de 18 años requerirá el consenso de dos prescriptores donde el prescriptor principal, quien toma la decisión de iniciar el tratamiento debe ser un médico dermatólogo o cualquier prescriptor previamente avalado y supervisado por el IEWG. Respecto al segundo prescriptor, tendrá las funciones de garante. Previo a la indicación del medicamento, se debe otorgar al paciente un consentimiento informado. En caso de presentar reacciones adversas, las mismas deben ser registradas en la “tarjeta amarilla” vía electrónica (1).

En Uruguay no hay alertas sobre el uso de isotretinoína. Sin embargo, en el año 2017 familiares de una paciente quien recibió el fármaco, demandaron al laboratorio Roche® por no informar la posible asociación de su uso con aplasia medular (16). En el año 2022, hubo falta de stock debido a que la materia prima estaba por debajo del estándar de calidad aceptado pudiéndose resolver las semanas siguientes (17).

En suma,

Las herramientas de farmacovigilancia activa y adicional son componentes cruciales en el monitoreo de la seguridad de los medicamentos. En el caso específico de isotretinoína, un fármaco utilizado en el tratamiento del acné severo, esta vigilancia es de particular importancia ya que permite hacer seguimiento de reacciones adversas, potencial teratogenicidad, monitoreo de efectividad e identificación de nuevas señales de seguridad. La farmacovigilancia asociada al uso de isotretinoína permitirá, a través de la información recopilada, tomar decisiones informadas sobre la continuidad, restricciones o modificaciones en el uso de isotretinoína para garantizar la seguridad de los pacientes.

*En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al
MSP a través del siguiente enlace:*

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Bibliografía

1. GOV.UK [Internet]. [citado 25 de enero de 2024]. Isotretinoin (Roaccutane ▼): introduction of new safety measures, including additional oversight of the initiation of treatment for patients under 18 years of age. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/isotretinoin-roaccutanev-introduction-of-new-safety-measures-including-additional-oversight-of-the-initiation-of-treatment-for-patients-under-18-years-of-age>
2. :: CIMA :: FICHA TECNICA ACNEMIN 20 mg CAPSULAS BLANDAS [Internet]. [citado 25 de enero de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65414/FT_65414.html
3. Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Formulario Terapéutico de Medicamentos - 2012. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012>
4. Farmanuario [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Portal de Salud y Medicamentos. Disponible en: <https://farmanuario.com/>
5. :: CIMA :: FICHA TECNICA ISOACNE 10 mg CAPSULAS BLANDAS [Internet]. [citado 25 de enero de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67570/FT_67570.html
6. Mei CS. Isotretinoin: Risk of Psychiatric Disorders and Sexual Dysfunction [Internet]. 2023 [citado 25 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.npra.gov.my/index.php/en/component/content/article/449-english/safety-alerts-main/safety-alerts-2023/1527528-isotretinoin-risk-of-psychiatric-disorders-and-sexual-dysfunction.html>
7. GOV.UK [Internet]. [citado 25 de enero de 2024]. Report of the Commission on Human Medicines Isotretinoin Expert Working Group. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/report-of-the-commission-on-human-medicines-isotretinoin-expert-working-group>
8. Formularios para implementación de farmacovigilancia activa | Trámites [Internet]. [citado 25 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.gub.uy/tramites/formularios-implementacion-farmacovigilancia-activa>
9. Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 25 de enero de 2024]. Ordenanza N° 435/015 Incorporación de principios activos al sistema de farmacovigilancia activa. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-435015-incorporacion-principios-activos-sistema>
10. Research C for DE and. iPLEDGE Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). FDA [Internet]. 12 de enero de 2023 [citado 25 de enero de 2024]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/iplodge-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems>
11. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. Depression and Suicide in Patients Treated with Isotretinoin. N Engl J Med [Internet]. 8 de febrero de 2001 [citado 25 de enero de 2024];344(6):460-460. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM200102083440616>
12. Research C for DE and. Isotretinoin Capsule Information. FDA [Internet]. 10 de julio de 2021 [citado 25 de enero de 2024]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/isotretinoin-capsule-information>
13. Psychiatric Adverse Events in Patients Taking Isotretinoin as Reported in a Food and Drug Administration Database From 1997 to 2017 | Acne | JAMA Dermatology | JAMA Network [Internet]. [citado 25 de enero de 2024]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2737332>
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2019 [citado 25 de enero de 2024]. Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas

Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_06-retinoides/

15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2022 [citado 25 de enero de 2024]. Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de diciembre de 2021. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-diciembre-de-2021/>
16. 180.com.uy :: La sentencia contra el laboratorio Roche que será de referencia [Internet]. [citado 25 de enero de 2024]. Disponible en:
https://www.180.com.uy/articulo/69652_la-sentencia-contra-el-laboratorio-roche-que-sera-de-referencia
17. Daniel Salinas explicó por qué falta medicamento para el acné que dermatólogos reclaman [Internet]. [citado 25 de enero de 2024]. Disponible en:
<https://www.subrayado.com.uy/daniel-salinas-explico-que-falta-medicamento-el-acneque-dermatologos-reclaman-n869696>