

# **más** dermatología®

a c t u a l i d a d y a v a n c e s

## EDITORIAL

---

**El valor de la investigación científica, de sus enfoques y diseños**

Raquel-Amaya Martínez González

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

---

**Carcinoma epidermoide cutáneo: ¿alto o bajo riesgo?**

Elena González-Guerra

## MI PACIENTE ES...

---

**Varón septuagenario con disuria monosintomática en el contexto de riesgo de infecciones venéreas**

Irene Paniagua-Ortiz, Francisco Javier Bru-Gorraiz y Alejandro Martín-Gorgojo

## LA ENTREVISTA AL EXPERTO

---

**Pablo Lázaro Ochaíta: el Museo Olavide**

## ORIGINAL

---

**Rinomodelación ecoasistida: eficacia y seguridad**

José Ferrandis-Luis

**Ensayo clínico prenatal para la displasia ectodérmica hipohidróica ligada al cromosoma X (DEHLX): proyecto EDELIFE**

M. Elena Pérez-Tomás y Encarna Guillén Navarro

## ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

---

Elena González-Guerra

## AVANCES Y NOVEDADES

---

**Acné**

Aurora Guerra-Tapia



## DIRECCIÓN

Aurora Guerra-Tapia  
*Profesora titular de Dermatología. Departamento de Medicina.  
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.*

## REDACTORA JEFE

Elena González-Guerra  
*Médico adjunto del Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.*

## COMITÉ DE EXPERTOS

Rosario Alarcón Cabrera. *Concepción, Chile*  
Fernando Alfageme. *Madrid*  
Roberto Arenas Guzmán. *México D. F., México*  
Diego de Argila Fernández-Durán. *Badajoz*  
Isabel Bielsa Marsol. *Badalona*  
Daniela de Boni Crotti. *Montevideo, Uruguay*  
Jesús Borbujo Martínez. *Fuenlabrada*  
Agustín Buendía Eisman. *Granada*  
Mariano Casado Jiménez. *Madrid*  
Santiago Córdova Égüez. *Quito, República del Ecuador*  
Vicente Crespo Erchiga. *Málaga*  
Rafael Enríquez de Salamanca. *Madrid*  
Joan Escalas Taberner. *Palma de Mallorca*  
Gabriella Fabbrocini. *Nápoles, Italia*  
Guadalupe Fernández. *Salamanca*  
Pablo Fernández Peñas. *Sidney, Australia*  
Marta García Bustínduy. *Santa Cruz de Tenerife*  
Yolanda Gilaberte Calzada. *Zaragoza*  
Minerva Gómez Flores. *Monterrey, México*  
Francisco González Otero. *Caracas, Venezuela*  
Elena de las Heras Alonso. *Madrid*  
Pedro Herranz Pinto. *Madrid*  
Juan Honeyman Mauro. *Santiago de Chile, Chile*  
Jesús Honorato Pérez. *Navarra*  
Mariel Isa Pimentel. *Santo Domingo, República Dominicana*  
Pedro Jaén Olasolo. *Madrid*  
Ángeles Jiménez González. *Málaga*  
Pablo Lázaro Ochaíta. *Madrid*  
Francisco Leyva Rodríguez. *Madrid*  
Victor López Barrantes. *Madrid*  
José Luis López Estebanz. *Madrid*

Ricardo de Lorenzo y Montero. *Madrid*  
Raúl de Lucas Laguna. *Madrid*  
Luis Manso Sánchez. *Madrid*  
Rocío Marecos. *Asunción, Paraguay*  
Ana Martín Santiago. *Palma de Mallorca*  
Covadonga Martínez González. *Oviedo*  
Alberto Miranda Romero. *Valladolid*  
Agustín Moreno Sánchez. *Madrid*  
Eduardo Nagore Enguñidos. *Valencia*  
Lourdes Navarro Campoamor. *Madrid*  
Rosa Ortega del Olmo. *Granada*  
Francisco Javier Ortiz de Frutos. *Madrid*  
Pablo Luis Ortiz Romero. *Madrid*  
Lorenzo Pérez García. *Albacete*  
Beatriz Pérez Suárez. *Murcia*  
Constantino Reinoso Montalvo. *Madrid*  
Rosa del Río Reyes. *Madrid*  
Raquel Rivera Díaz. *Madrid*  
Carmen Rodríguez Cerdeira. *Vigo*  
José Luis Rodríguez Peralto. *Madrid*  
Guillermo Romero Aguilera. *Ciudad Real*  
Gabriel Rubio Valladolid. *Madrid*  
Elfida Sánchez. *Santo Domingo, República Dominicana*  
José Sánchez del Río. *Oviedo*  
Miguel Sánchez Viera. *Madrid*  
Jorge Soto Delás. *San Sebastián*  
Emilio Suárez Martín. *Madrid*  
M.ª José Tribó Boixareu. *Barcelona*  
Ángel Vera Casaño. *Málaga*  
Juan José Vilata Corell. *Valencia*

### Editorial Glosa, SL

Avinguda de la Meridiana, 358, 10.ª planta  
08027 Barcelona  
Teléfono: 932 684 946  
e-mail: [informacion@editorialglosa.es](mailto:informacion@editorialglosa.es)



Periodicidad trimestral

Edición electrónica: ISSN 2013-7338

Soporte válido

© Editorial Glosa, SL

Reservados todos los derechos.



cantabria labs

# ENDOCARE

HYALUBOOST

Age Barrier Serum

## PIONEROS EN FUNCIÓN BARRERA ACTIVA ANTIEDAD

RESULTADOS VISIBLES EN  
**1 SEMANA\***

EDAFENCE®

NIACINAMIDA

ÁCIDO HIALURÓNICO

- ▶ **ACTIVA Y REFUERZA LA FUNCIÓN BARRERA**
- ▶ **HIDRATACIÓN ANTIEDAD**



EDAFENCE

\*Complife. Clinical and instrumental study for the evaluation of the efficacy of a cosmetic product. Data on file

# El valor de la investigación científica, de sus enfoques y diseños



**Raquel-Amaya Martínez González**

Catedrática de universidad.

Departamento de Ciencias de la Educación. Universidad de Oviedo (Principado de Asturias).

Con frecuencia las personas nos preguntamos cómo suceden las cosas, qué factores influyen en que se produzcan ciertos fenómenos y cómo son los procesos que los hacen posibles. En el ámbito de la salud nos cuestionamos, por ejemplo, por qué enfermamos, cómo se llega a debilitar nuestro cuerpo, qué podríamos hacer y cómo para prevenir la enfermedad, para tratarla y para mejorar. Nos planteamos también asiduamente qué factores están asociados a determinadas necesidades de las personas o de la población, para entenderlas mejor y tomar decisiones más acertadas sobre cómo actuar ante ellas; por ejemplo, en el campo profesional de la dermatología, podemos plantearnos qué condicionantes influyen en que algunas personas perciban que necesitan determinados tratamientos médicos y/o estéticos; su conocimiento podría facilitar una respuesta profesional adaptada a esta necesidad.

En otras ocasiones, las preguntas pueden ir dirigidas a conocer cuál es la tendencia de comportamiento de las personas o de los fenómenos que nos afectan para pronosticarlos, predecirlos, anticiparlos, adaptarnos y ajustar mejor nuestras expectativas y comportamientos ante ellos. Por ejemplo, si desde el entorno familiar pretendemos promover en los niños y niñas equilibrio emocional, conviene que las figuras parentales conozcan las características generales del comportamiento humano en cada etapa evolutiva para comprender mejor a sus hijos e hijas y sus necesidades, y orientar, así, de manera positiva sus estilos parentales. Esta información les facilitará tomar mejores decisiones sobre cómo actuar desde el buen trato, evitando interacciones con efectos negativos. En otras ocasiones, también nos preguntamos cómo controlar factores asociados a pronósticos negativos en un determinado ámbito; cómo eliminar esos factores o, al menos, cómo disminuir sus efectos; por ejemplo, en el plano del estrés emocional para reducir sus efectos negativos en nuestra vida personal.

La investigación científica y sus variados enfoques y diseños pueden ayudarnos a encontrar algunas respuestas a estos interrogantes. La investigación científica, como proceso de búsqueda rigurosa, objetiva y contrastada de información permite, entre otras cosas, ampliar conocimientos, explorar necesidades y sus condicionantes, detectar tendencias en los fenómenos, hechos y comportamientos, identificar posibles factores causales para formular diagnósticos, diseñar intervenciones y tratamientos, y evaluarlos para identificar evidencia de su eficacia y eficiencia. Los procesos de investigación se pueden llevar a cabo desde distintos enfoques científicos, tradicionalmente clasificados en *cuantitativo* y *cualitativo*. El primero, asentado en el paradigma positivista, se centra en la medición y cuantificación de los fenómenos buscando indicadores de expresión externa objetivable; emplea instrumentos y procedimientos rigurosos y validados

de recogida de información para ser aplicados, si es posible, en muestras representativas de la población; ello con el objeto de establecer sobre estas inferencias estadísticas, y generalización de resultados con un cierto margen de error, que lleven a ampliar el conocimiento científico disponible en un determinado ámbito. También puede aplicarse al análisis cuantitativo de casos, o de series de casos, para identificar en ellos tendencias de comportamiento y sus factores asociados. Por ello, la estadística es herramienta imprescindible en este enfoque de investigación; con ella, se pueden desarrollar una amplia variedad de diseños metodológicos; entre otros: 1) factoriales correlacionales para construir escalas rigurosas de medida, instrumentos y técnicas fiables y validadas de recogida de información; 2) descriptivos, exploratorios, transversales, de cohortes o longitudinales, o metanálisis, para analizar tendencias, explorar necesidades e identificar sus potenciales factores correlacionales asociados; 3) diferenciales entre grupos, para identificar factores que pueden operar diferencialmente en la población de acuerdo con características específicas de los grupos, ya sean sociodemográficas o de otro tipo (p. ej., diferencias por grupos de edad, de género, etc.); 4) preexperimentales, cuasiexperimentales y experimentales, para identificar potenciales factores causales, validar tratamientos y procedimientos de intervención, sus resultados y tamaño del efecto (p. ej., ensayos clínicos aleatorizados). Todos los diseños son interesantes para aportar conocimiento en las disciplinas científicas, tanto básicas como aplicadas, y para transferir conocimiento a la sociedad que facilite su aplicación práctica.

Los conocimientos basados en la medición, cuantificación y tratamiento estadístico pueden ser complementados con otros aportados por la investigación cualitativa<sup>1</sup>, con enfoque fenomenológico y etnográfico. Se centra, fundamentalmente, en el análisis de casos en profundidad, buscando conocer los significados, interpretaciones, argumentaciones y vivencias que les suscita la realidad y circunstancias que les rodean. La investigación cualitativa ayuda a contextualizar y a entender mejor cómo y por qué las personas piensan, sienten, hacen y se comportan de un modo determinado. Trabaja desde la empatía, la comunicación, la escucha y la comprensión de la subjetividad del individuo y de los fenómenos que le afectan, para poder entenderlos y explicarlos mejor; facilita, así, orientar medidas de acción adaptadas a necesidades particulares y específicas. Ambos enfoques de investigación, cuantitativo y cualitativo, suelen llevarse a cabo de modo independiente, en función de la perspectiva que adopte el investigador, y del objeto y objetivo del estudio en cuestión. Sin embargo, las aportaciones de ambos enfoques se enriquecen cuando se desarrollan diseños mixtos<sup>2</sup>, donde los resultados cuantitativos y cualitativos se complementan, ofreciendo una visión más amplia, realista y detallada del fenómeno analizado. Permitiendo, de este modo, identificar con más precisión posibles indicadores para el diagnóstico, la toma de decisiones y la intervención.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bazen A, Barg FK, Takeshita J. Research techniques made simple: an introduction to qualitative research. *J Investigat Dermatol.* 2021; 141(2):241-7.e1.
2. Curry LA, Nembhard IM, Bradley EH. Qualitative and mixed methods provide unique contributions to outcomes research. *Circulation.* 2009;119(10):1442-52.

# Carcinoma epidermoide cutáneo: ¿alto o bajo riesgo?



**Elena González-Guerra**

Médico adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.  
Profesora asociada de la Universidad Complutense de Madrid.

## RESUMEN

El carcinoma epidermoide cutáneo o carcinoma cutáneo de células escamosas es el segundo cáncer más común en el mundo, y la segunda causa de muerte por cáncer de piel después del melanoma. Para diagnosticar y manejar la evolución de los tumores localmente agresivos y metastásicos, es importante conocer los factores de riesgo y las características clínicas e histológicas que los definen. Su conocimiento, que avanzamos en las siguientes líneas, supone una oportunidad para optimizar las terapéuticas existentes y evitar la nefasta evolución natural de los casos de alto riesgo.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide cutáneo o carcinoma cutáneo de células escamosas (CSCC; del inglés, *cutaneous squamous-cell carcinoma*) es el segundo cáncer de piel más común en el mundo después del carcinoma de células basales. Durante los últimos 40 años, la incidencia ha aumentado constantemente en la mayoría de los países. En España, se calcula una prevalencia de 38,16 casos por 100 000 habitantes-año<sup>1</sup>.

Aunque suele presentar un comportamiento clínico benigno, también puede ser localmente invasivo

(fig. 1) y metastásico (fig. 2). La supervivencia a los 10 años de la cirugía supera el 90 %, pero cae drásticamente cuando se producen metástasis<sup>2</sup>. La frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos es de alrededor del 4 %, con una supervivencia a los dos años del 60 %. Teniendo en cuenta estos datos, el CSCC es la segunda causa de muerte por cáncer de piel después del melanoma y responsable de la mayoría de las muertes por cáncer de piel en personas mayores de 85 años. En algunas áreas de los



**FIGURA 1.** Carcinoma epidermoide cutáneo localmente avanzado.



**FIGURA 2.** Metástasis de carcinoma epidermoide cutáneo. Se observa también la cicatriz de la cirugía previa.

Estados Unidos, tiene una mortalidad comparable a la de los carcinomas renal, orofaríngeo y melanoma<sup>3</sup>. A la hora de mejorar estos datos de gravedad, es importante determinar o presuponer *a priori* el riesgo de un CSCC para actuar con una terapéutica determinada. Para ello, es interesante conocer tanto la fisiopatología, como los factores de riesgo comúnmente considerados.

## FISIOPATOLOGÍA DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO

Es el carcinoma que tiene la mayor carga mutacional de todos los tumores sólidos. Deriva de queratinocitos atípicos ubicados en el epitelio escamoso estratificado en las capas superiores de la piel. Se teoriza que la acumulación de aberraciones genéticas es un proceso de varios pasos que conduce al desarrollo de queratosis actínicas, que eventualmente progresan a CSCC. La presencia de múltiples queratosis actínicas y signos adicionales de daño crónico por radiación ultravioleta (UV) en la piel adyacente aumenta considerablemente el riesgo de progresión<sup>2</sup>.

La fisiopatología es un proceso secuencial, que podemos ver en la tabla 1 de forma esquemática. Su conocimiento, complejo, aporta oportunidades para optimizar el tratamiento<sup>4</sup>.

### TABLA 1. Fisiopatología del carcinoma epidermoide cutáneo (CSCC)

#### Mutaciones de P53 inducidas por radiación ultravioleta (el 54-95 % de los casos):

1. Transiciones de dipirimidina CT y CC-TT: previenen la apoptosis y promueven la expansión clonal de los queratinocitos mutantes p53

#### Genes supresores:

1. *CDKN2A* (ciclo celular desenfrenado)
2. *NOTCH1* (altera el equilibrio entre crecimiento y diferenciación)
3. Vía Wnt/ $\beta$ -catenina (desarrollo y promoción de tumores)
4. Oncogenes como *RAS*: mutaciones *HRAS* (más frecuente en los CSCC de pacientes con melanoma tratados con inhibidores de BRAF).

#### Vías de señalización:

1. Activación de las vías NF- $\kappa$ B, MAPK y PI3K/Akt/mTOR, que median la sobreexpresión del EGFR: desencadenan una mayor proliferación, migración, supervivencia, resistencia a la apoptosis y diferenciación alterada
2. La sobreexpresión del EGFR se asocia a un fenotipo más agresivo y mal pronóstico

#### Cambios epigenéticos:

1. Los micro-ARN actúan como oncogenes, y otros, como supresores de tumores

Akt: proteína-cinasa B; CC-TT: [genotipo] citosina/citosina-timina/timina; CSCC: carcinoma epidermoide cutáneo o carcinoma cutáneo de células escamosas (del inglés, *cutaneous squamous-cell carcinoma*); *CDKN2A*: [gen del] inhibidor 2A de las cinasas dependientes de la ciclina (del inglés, *cyclin dependent kinase inhibitor 2A [gene]*); CT: [genotipo] citosina/timina; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico (del inglés, *epidermal growth factor receptor*); MAPK: proteína-cinasa activada por mitógenos (del inglés, *mitogen-activated protein kinase*); mTOR: diana de la rapamicina en las células de mamífero (del inglés, *mammalian target of rapamycin*); NF- $\kappa$ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de los linfocitos B activados (del inglés, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*); *NOTCH1*: [gen de la] proteína homóloga del locus neurogénico de *notch 1* (del inglés, *neurogenic locus notch homolog protein 1 [gene]*); p53: proteína 53 (antígeno tumoral celular 53); PI3K: fosfatidilinositol-3-cinasa (del inglés, *phosphatidylinositol 3-kinase*).



## FACTORES DE RIESGO PARA EL CARCINOMA EPIDERMÓIDE CUTÁNEO

Los factores de riesgo para este tipo de cáncer tanto en su aparición como en su evolución pronóstica grave son de varios tipos, como se puede ver en la tabla 2.

Por ejemplo, los inhibidores de BRAF —específicamente, el vemurafenib y el dabrafenib— atenúan la vía de la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK; del inglés, *mitogen-activated protein kinase*), importante en la activación constitutiva de BRAF.

Por otra parte, son capaces, paradójicamente, de activar la vía en células que contienen *BRAF* no mutado, siendo esta vía esencial para el desarrollo de CSCC e inducir mutaciones de *RAS* que son esenciales para la activación de MAPK<sup>5</sup>. La firma mutacional en las lesiones proliferativas escamosas inducidas por los inhibidores de BRAF difiere del patrón de mutación observado en los CSCC espontáneos.

Además, los virus del papiloma humano (VPH) se detectan con mayor frecuencia en los CSCC inducidos por inhibidores de BRAF, lo que significa que el VPH podría acelerar la oncogénesis de los queratinocitos en este subgrupo de pacientes.

**TABLA 2.** Factores de riesgo para el carcinoma epidermoide cutáneo

### Del paciente:

- Edad avanzada
- Inmunosupresión y su duración
- Tener otro carcinoma cutáneo
- Lesión inflamatoria, dermatitis o herida/úlceras crónicas de largo tiempo de evolución
- Fototipo I-III
- Infección por el virus del papiloma humano
  - Subtipo  $\beta$  (5, 8, 92, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93 y 96)

### Luz solar:

- Radiación UV (PUVA, cabinas de bronceado)

### Fármacos:

- Inhibidor de SHH: el vismodegib activa la vía RAS/MAPK
- Inhibidores de BRAF: vemurafenib y dabrafenib
  - Paradójicamente, activan la vía MAPK en células que contienen *BRAF* no mutado
  - Virus del papiloma humano más frecuente
- Ingenol mebutato
- Ciclosporina y azatioprina (en trasplante)
- Voriconazol:
  - Produce fotosensibilidad y mutagénesis
- Hidroxiurea o hidroxycarbamida:
  - Carcinogénesis potenciada por la suma de radiación UV

### Sustancias ambientales:

- Arsénico
- Nitrosaminas
- Agentes alquilantes
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos

MAPK: proteína-cinasa activada por mitógenos (del inglés, *mitogen-activated protein kinase*); PUVA: [fotoquimioterapia con] psoralenos y rayos ultravioleta A (del inglés, *psoralens with ultraviolet A light*); SHH: Sonic Hedgehog; UV: ultravioleta.

En estudios recientes, se ha observado que los pacientes con queratosis actínicas tratados con ingenol mebutato desarrollaron más CSCC en comparación con otras opciones de tratamiento. En consecuencia, la Agencia Europea del Medicamento retiró la autorización de comercialización de esta sustancia<sup>6</sup>.

El voriconazol, que es un antifúngico que se usa para prevenir y tratar infecciones fúngicas invasivas después de un trasplante de pulmón, se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar CSCC. Provoca fotosensibilidad en función de la dosis, probablemente, por un metabolito primario, el N-óxido de voriconazol, que absorbe las longitudes de onda de los rayos UVA y UVB. Los cultivos *in vitro* de queratinocitos humanos expuestos a voriconazol muestran que inhibe las vías de diferenciación epitelial terminal, lo que da como resultado una formación deficiente de capas epiteliales, que son importantes para la fotoprotección. Los ensayos *in vitro* e *in vivo* demostraron que el voriconazol y su producto inhiben la catalasa, elevando los niveles intracelulares de estrés oxidativo asociado a los rayos UV y el daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) en los queratinocitos para promover la carcinogénesis de la piel. Si bien la fotoprotección es fundamental para prevenir el CSCC, esto es especialmente importante en pacientes bajo tratamiento con voriconazol<sup>2</sup>.

La hidroxiurea o hidroxycarbamida es un antimetabolito citotóxico usado en el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas con cromosoma Filadelfia negativo (Ph-MPN; del inglés, *Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms*) como la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria. Los pacientes con Ph-MPN tienen un mayor riesgo de cánceres de piel no melanoma, potenciado por la edad avanzada, la exposición excesiva a la luz solar, las dosis más altas y la duración prolongada de la terapia con hidroxiurea, aunque la verdadera incidencia y causalidad no se puede determinar, debido a la escasez de investigaciones sobre este tema<sup>7</sup>.

## CLASIFICACIÓN: ¿DE ALTO O BAJO RIESGO?

Se han desarrollado múltiples sistemas de clasificación de tumores en los que se determinan varios criterios que conllevan un mayor riesgo de metástasis locorregional o a distancia<sup>8</sup>. Los sistemas de clasificación comúnmente utilizados son el sistema de clasificación de tumores del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC; del inglés, American Joint Committee on Cancer), el sistema de clasificación de la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC; del inglés, Union for International Cancer Control) y el Sistema de Clasificación de Tumores del Brigham and Women's Hospital (BWH).

El 35 % de los pacientes desarrollan recurrencias de la enfermedad y metástasis en los dos o tres años posteriores al diagnóstico<sup>8</sup>.

Nosotros consideramos que el CSCC puede ser de alto o bajo riesgo en función de una serie de parámetros que pueden verse en la tabla 3.

## PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA COMO FACTOR PREDICTIVO DEL RIESGO DE CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO

Las características clínicas e histológicas ya comentadas requieren, además, una mejor comprensión de las alteraciones genómicas y los mecanismos de evasión inmunitaria que impulsan el CSCC localmente avanzado y metastásico. Por ahora, los sistemas de expresión génica son muy sensibles, pero poco específicos. Recientemente, se publicó un estudio en el que se desarrolló y validó un perfil de expresión génica para predecir el CSCC de alto riesgo, que muestra un valor predictivo positivo del 60 % en el grupo de mayor riesgo<sup>9</sup>.

**TABLA 3. Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo****Factores del paciente:**

- Inmunosupresión
- Sexo masculino:
  - Multiplica por 2 el riesgo de metástasis

**Características clínicas:**

- Tamaño tumoral de  $\geq 2$  cm (especialmente  $>4$  cm)
- Invasión clínica profunda
- Bordes mal definidos
- Asociado a síntomas neurológicos
- Recurrente
- Localizado en: oreja, labio inferior o sien
- Crecimiento rápido
- Metástasis en tránsito

**Características histológicas:**

- Invasión  $>6$  mm
- Invasión de la grasa
- Pobre diferenciación:
  - Multiplica por 3 el riesgo de recaída
  - Multiplica por 5 el riesgo de metástasis
- Afectación de nervios gruesos (0,1 mm) o profundos
- Subtipo histológico:
  - Desmoplásico: multiplica por 6 el riesgo de muerte
  - Adenoescamoso
- *Budding* (gemación tumoral): pequeños cúmulos de células tumorales en número  $<4$  o células aisladas dispersas en el estroma:
  - Multiplica por 6 el riesgo de metástasis ganglionares

**CONCLUSIONES**

El CSCC es un tumor que causa una morbilidad y mortalidad de origen cutáneo muy importante. Co-

nocer los factores y las características que pueden favorecer esta evolución nefasta es una oportunidad para mejorar las terapéuticas existentes.

No obstante, todavía queda mucho por conocer, lo que hace imprescindible que la investigación continúe avanzando.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: a systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(4):318-28.
2. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous squamous cell carcinoma: from biology to therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2956.
3. Wessely A, Steeb T, Leiter U, Garbe C, Berking C, Heppt MV. Immune checkpoint blockade in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: what do we currently know in 2020? *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9300.
4. Hedberg ML, Berry CT, Moshiri AS, Xiang Y, Yeh CJ, Attalisooy C, et al. Molecular mechanisms of cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3478.
5. Kang Y, Ji Z, Li H, Tsao H. Divergent BRAF inhibitor resistance mechanisms revealed through epigenetic mapping. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2023;143(5):842-853.e6.
6. Jedlowski PM. Ingenol mebutate is associated with increased reporting odds for squamous cell carcinoma in actinic keratosis patients, a pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Cutan Med Surg.* 2023;27(1):39-43.
7. Gavini DR, Salvi DJ, Shah PH, Uma D, Lee JH, Hamid P. Non-melanoma skin cancers in patients on hydroxyurea for Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: a systematic review. *Cureus.* 2021;13(8):e16978.
8. Burns C, Kubicki S, Nguyen QB, Aboul-Fettouh N, Wilmas KM, Chen OM, et al. Advances in cutaneous squamous cell carcinoma management. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3653.
9. Wysong A, Newman JG, Covington KR, Kurley SJ, Ibrahim SF, Farberg AS, et al. Validation of a 40-gene expression profile test to predict metastatic risk in localized high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):361-9.

Pilopeptan®

WOMAN

# LA REVOLUCIÓN ANTICAÍDA

PROTEOKEL

AMPOLLAS ANTICAÍDA  
REGENERADORAS

- Regenera la matriz de proteoglicanos del folículo piloso
- Estimula el crecimiento
- Aumenta la densidad
- Combate el envejecimiento capilar

TECNOLOGÍA  
PATENTADA



Genové  
DERMATOLOGICS

## Varón septuagenario con disuria monosintomática en el contexto de riesgo de infecciones venéreas



**Irene Paniagua-Ortiz**

Médica interna residente de medicina familiar y comunitaria.  
Centro de Salud Ángela Uriarte. Madrid.



**Francisco Javier Bru-Gorraiz**

Servicio de ITS/Dermatología. Sección de Especialidades Médicas.  
Centro de Diagnóstico Médico. Ayuntamiento de Madrid.



**Alejandro Martín-Gorgojo**

Servicio de ITS/Dermatología. Sección de Especialidades Médicas.  
Centro de Diagnóstico Médico. Ayuntamiento de Madrid.

**Mi paciente** es un varón español de 70 años, sin antecedentes de interés, que acudió a nuestro centro para la evaluación de un único síntoma, disuria, sin tenesmo, polaquiuria ni supuración uretral. Se trataba de un varón cisheterosexual, sexualmente activo, con contactos esporádicos con mujeres cisheterosexuales, con frecuencia, sin preservativo. Había sido examinado seis semanas atrás en urgencias hospitalarias por un cuadro similar, que se había achacado a una relación sexual semanas antes, por lo que había sido tratado empíricamente con ceftriaxona intramuscular y azitromicina oral, ambas en dosis únicas, con mejoría, pero con reaparición

posterior de la disuria. El paciente de nuestro caso se mostró especialmente preocupado por la posibilidad de una uretritis, motivo por el cual acudió directamente a nuestro centro monográfico de infecciones venéreas unas semanas después del tratamiento empírico y reaparición clínica. Dado el cuadro referido, la anamnesis y el hecho de encontrarnos en un centro monográfico, solicitamos el cribado, incluyendo serologías del virus de la inmunodeficiencia humana, sífilis, PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de gonococo y *Chlamydia trachomatis* sobre orina de primer vaso, así como sedimento y urocultivo sobre orina de micción media. Para orientar el

diagnóstico, solicitamos tira reactiva sobre orina de primer vaso, que únicamente mostró la presencia de hemáties, por lo que emplazamos al paciente a esperar a los resultados de las pruebas para dar un tratamiento dirigido. Una vez recibidos, destacaba urocultivo positivo para *Raoultella planticola*, con 25000 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL, sensible a ciprofloxacino, además de la presencia de 1 hemátie por campo en el sedimento. El resto de las pruebas fueron negativas.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) pueden deberse a bacterias frecuentes (tabla 1) como *Escherichia coli* (agente causal en hasta un 80 % de las ITU agudas), *Proteus* o *Klebsiella* (frecuentes en los pacientes con litiasis), pero también pueden ser causantes microorganismos menos comunes, como es el caso de *Raoultella planticola*. El género *Raoultella*, inicialmente, se incluía en el de *Klebsiella* spp. En 2001, se definió el género *Raoultella*, basándose en el gen *rpoB* y la secuencia 16S de su ARN ribosómico<sup>3,4</sup>, que incluye las especies *terrigena*, *planticola*, *ornithinolytica* y *electrica*. Como factores de riesgo para su patogenicidad, se incluyen la inmunodepresión, la hospitalización prolongada, los equipos contaminados, los tratamientos previos con antibióticos

de amplio espectro y las ITU recurrentes<sup>5</sup>. A pesar de su definición hace dos décadas y su relevante potencial patogénico, existe una infraestimación de su frecuencia, pues resulta difícil caracterizarlo con métodos fenotípicos convencionales. *R. planticola* es un bacilo gramnegativo aeróbico. El primer caso<sup>2</sup> descrito de cistitis por *R. planticola* fue publicado en 2013 en un varón de 89 años con múltiples enfermedades crónicas. En 2015, se describió el primer caso de ITU por esta bacteria en una paciente mujer<sup>6</sup>.

La definición de ITU se realiza a partir de la aparición de disuria, tenesmo vesical, polaquiuria, dolor suprapúbico y/o hematuria, acompañada, en ocasiones, de la identificación de una bacteria en un urocultivo con  $>10^3$  UFC/mL<sup>7</sup>. Por otro lado, las infecciones venéreas se adquieren a través de relaciones sexuales no protegidas (orales, anales o vaginales) con personas portadoras del microorganismo causal y pueden ser asintomáticas o presentar clínica variada, incluido el síndrome uretral (definido, en parte, por disuria). Resulta fundamental una buena anamnesis, centrada en la presencia de factores de riesgo o desencadenantes (diabetes, obesidad, inmunodepresión, historia de ITU de repetición, relaciones sexuales, cálculos renales, obs-

**TABLA 1. Principales microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario (ITU) no venéreas en varones de 15-65 años**

ITU	(%)	Uretritis infecciosas	(%)
<i>Escherichia coli</i>	59 %	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	20-25 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	14 %	<i>Chlamydia trachomatis</i>	11-50 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 %	<i>Mycoplasma genitalium</i>	6-50 %
<i>Proteus mirabilis</i>	3 %	<i>Ureaplasma</i> spp. (en gran proporción de casos, no reconocido como patógeno)	5-26 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 %	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1-20 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 %	Adenovirus	2-4 %
Otros microorganismos	15 %	Virus del herpes simple	2-3 %

Modificado de: Aguinaga *et al.*<sup>1</sup>, estudio realizado en Navarra, con una de las estadísticas más recientes, de 2014-2016, y de infecciones venéreas de la uretra masculina en Europa (adaptado de Horner *et al.*<sup>2</sup>, guías europeas de manejo de las uretritis de 2016).

trucciones en el tracto urinario, etc.), así como exploración física. En la tira de orina, la leucocituria<sup>7</sup> (>10 leucocitos/ $\mu$ L) es un hallazgo sensible, pero poco específico, mientras que los nitritos son muy específicos, pero poco sensibles. Es relevante la porción de la micción recogida en función de la sospecha diagnóstica. Permiten, por lo tanto, la identificación de piuria, pero hay que tener en cuenta la posibilidad de falsos negativos y falsos positivos. Respecto al urocultivo, tradicionalmente, se cataloga la presencia en orina de más de 100 000 UFC/mL como una bacteriuria significativa. Sin embargo, este dato no siempre se puede considerar un criterio absoluto: la presencia real de cualquier número de bacterias en orina puede representar una ITU en un contexto clínico oportuno<sup>7</sup>.

Se presenta este caso con el fin de destacar la importancia de una evaluación venereológica sistemática, que trate de evitar los sesgos de disponibilidad diagnóstica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aguinaga A, Gil-Setas A, Mazón-Ramos A, Álvaro A, García-Irure JJ, Navascués A, et al. Infecciones del tracto urinario. Estudio de sensibilidad antimicrobiana en Navarra. *An Sist Sanit Navarra*. 2018;41(1):17-26.
2. Horner PJ, Blee K, Falk L, Van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(11):928-37.
3. Castilla-Macias A, Flores-Aréchiga A, Llaca-Díaz J, Pérez-Chávez F, Casillas-Vega N. Microbiología del género *Raoultella*, características clínicas y dificultades para su diagnóstico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(5):486-90.
4. Olson DS Jr, Asare K, Lyons M, Hofinger DM. A novel case of *Raoultella planticola* urinary tract infection. *Infection*. 2013;41(1):259-61.
5. Cohen J, Altaf M, Mushtaq M, Stanley D. *Raoultella planticola* infection in urine. *Cureus*. 2021;13(9):e17985.
6. Gangcuango LMA, Saul ZK. A novel case of *Raoultella planticola* urinary tract infection in a female: comment on 'Nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant *Raoultella planticola*: a case report and literature review'. *Infection*. 2015;43(5):621-2.
7. Pedrosa-Fraga C, Gómez-Méndez R, Suárez Gil R, García Trincado B, Liroa Romero MF, Romay Lema E. Infección urinaria en el varón. *Guías Fisterra 2019*. Disponible en: <https://www.univadis.es/references/guideline/item/guias-fisterra-infeccion-urinaria-en-el-varon-629201>

BELLA AURORA

pharma

Expertos en pigmentación cutánea



HIPERPIGMENTACIÓN



HIPOPIGMENTACIÓN

**bio10 forte**

Despigmentante

**Manchas diferentes  
Tratamientos diferentes**

- ◊ L-tigo
- ◊ M-lasma
- ◊ Sensitive
- ◊ L-ocal



**REPIGMENT**

12 Plus  
PATENTED

**1er Tratamiento  
cosmético  
eficaz para el vitíligo**

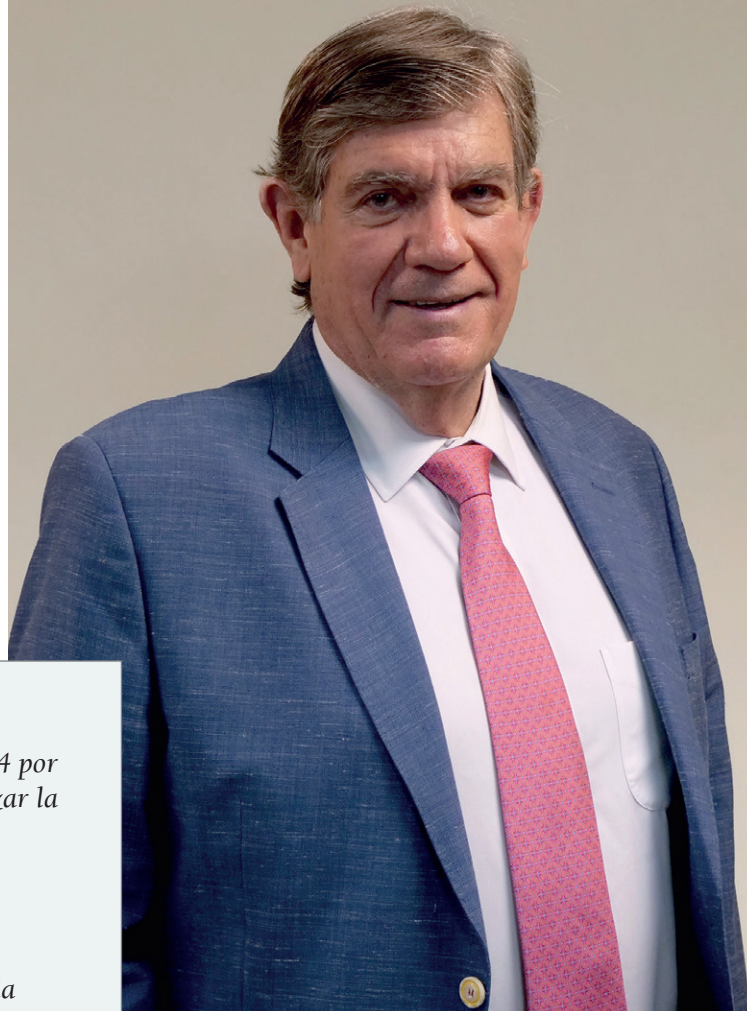
Fórmula mejorada  
resultados más rápidos





LA ENTREVISTA AL EXPERTO

## PABLO LÁZARO OCHAITA: el Museo Olavide



### *Pablo Lázaro Ochaíta*

*El Dr. Pablo Lázaro se licenció en Medicina en 1974 por la Universidad Complutense de Madrid. Tras realizar la residencia en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, obtuvo el título de especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología en 1979.*

*Es médico del Cuerpo de Médicos Asistenciales de la Sanidad Nacional, perteneciendo al Cuerpo de Médicos de la Lucha Antivenérea Nacional, Servicios Clínicos, por oposición realizada en 1979. En 1983 se doctoró con la calificación de sobresaliente cum laude, con el trabajo titulado El nacimiento de la dermatología. Las clasificaciones «more botanicum». En el mismo año, obtuvo por oposición una plaza de médico adjunto (titulado superior especialista) de la Sanidad Pública de la Comunidad de Madrid adscrito al Hospital General Universitario Gregorio Marañón. De 1993 a 1995 fue director médico y, desde 1995 hasta su jubilación, ha sido jefe del Servicio de Dermatología del mismo hospital.*

*Desde el punto de vista docente universitario, siempre ha estado vinculado al Departamento de Dermatología (Medicina II) de la Universidad Complutense de Madrid, con contrato de profesor asociado, y fue profesor encargado de la asignatura de Dermatología impartida en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid del año 1983 al año 2010.*

El Dr. Pablo Lázaro cuenta con una vida profesional rica, plena y diversa. No hay más que repasar los datos apenas esbozados en su *curriculum vitae*. Sin embargo, hoy y ahora, nos importa sobremanera un tema de interés universal, tanto científico como artístico, único y exclusivo: el Museo Olavide, del que es director. Y ese es el principal motivo de esta entrevista.

**¿Cuándo ha empezado esta nueva ocupación?**

Efectivamente, desde el mes de septiembre de 2022 soy director del Museo Olavide. La Dra. Yolanda Gilaberte Calzada, actual presidenta de la Academia Española de Dermatología y Venereología,

y el Dr. Agustín Buendía Eisman, director de la

Fundación Piel Sana de la Academia, de la que depende el Museo Olavide, tras ser elegida la nueva junta directiva en el Congreso de Málaga de 2022, contactaron conmigo para proponerme que fuera el nuevo director del Museo Olavide, con la intención principal de modernizar y digitalizar dicho museo.

La idea me pareció muy atractiva por varios motivos:

- En primer lugar, por mi interés histórico por el Museo Olavide: en el año 1987, se celebró en Madrid el XI Congreso Íbero-Latinoamericano de Dermatología, siendo presidente del comité organizador el Prof. Dr. Antonio García Pérez; expresamente me pidió que organizara una exposición de fotos y libros antiguos de dermatología y, sobre todo, de varios moldes del Museo Olavide. La elección no fue casual, ya que el Hospital Gregorio Marañón estaba ubicado en el solar donde estuvo el antiguo Hospital de San Juan de Dios, y la Diputación Provincial de Madrid de alguna manera consideraba que ese museo pertenecía al hospital. Yo en aquella época trabajaba en dicho hospital, y obtener los permisos para sacar los moldes fue más fácil. La localización de los moldes en el Colegio de la Paz fue gracias a la memoria histórica de mi maestro el Prof. Jaqueti. Esa fue la primera vez que los moldes se expusieron en un congreso español.
- El segundo motivo es la necesidad de tener todo el material del Museo embalado en las cajas adecuadas, por la situación tan precaria de su ubicación actual y la posibilidad real de que inclusive esa ubicación nos sea denegada y dejemos de tener la posibilidad de un museo físico estable y continuado.
- Finalmente, hay otro motivo de mi aceptación del cargo: siempre me ha preocupado y dolido que, teniendo uno de los mejores museos de ceroplastias dermatológicas del mundo, su visibilidad a nivel internacional haya sido casi nula, y la mejor manera de conseguirlo es mediante una página web abierta a todo el público, que pueda ser vista en cualquier lugar del mundo.

**Según la RAE, un museo es una «institución, sin fines de lucro, cuyo objetivo consiste en la**

**adquisición, conservación, estudio y exposición al público de objetos de interés cultural». ¿Qué contiene el Museo que puede tener un interés cultural y, a la vez, relacionado con la dermatología?**

Aparte del aspecto relacionado directamente con la dermatología, ya que los moldes en su momento se crearon para impartir docencia a los estudiantes de Medicina (al no existir en aquella época otras técnicas visuales que estuvieran avanzadas como la fotografía, las litografías, etc.), está el aspecto histórico de sus historias clínicas. Cada molde en el dorso tiene la historia clínica del paciente, donde se relatan detalladamente múltiples aspectos no solo médicos, que nos permiten conocer al detalle la realidad de la vida cotidiana del Madrid de finales del siglo XIX.

**¿Quién creó este museo? Cuéntenos su historia a grandes rasgos.**

El Museo fue creado por iniciativa del Dr. José Eugenio de Olavide y Landazábal, fundador de la dermatología como especialidad médica en España, y su principal colaborador, el Dr. Eusebio Castelo Sierra. Ambos eran médicos de la Beneficencia Provincial de Madrid y trabajaban en el Hospital de San Juan de Dios, ubicado entonces en la Plaza de Antón Martín. La fecha de la inauguración oficial fue el 26 de diciembre de 1882, aunque ya en ese momento el escultor Enrique Zofío Dávila había moldeado cerca de 140 figuras de cera. El nombre oficial fue Museo Anatomopatológico, Cromolitográfico y Microscópico del Hospital de San Juan de Dios. Este nombre tan amplio se debe a que, además de las figuras de cera, se exponían láminas del *Atlas de la clínica iconográfica* de Olavide, preparaciones histológicas, fotografías y fototipias. Tras el fallecimiento del Dr. José Eugenio de Olavide y Landazábal, en 1901, el Museo pasa a denominarse Museo Olavide, nombre que mantiene en la actualidad.

En el año 1897 fue trasladado, junto al resto del Hospital de San Juan de Dios, a la calle Doctor Esquerdo. En esa ubicación permaneció hasta el año 1966, fecha en la que, al cerrarse el Hospital de San

Juan de Dios para construir la Ciudad Sanitaria Provincial Francisco Franco (actual Hospital General Universitario Gregorio Marañón), el Museo también cierra sus puertas y todo el material es embalado en cajas que, tras múltiples vicisitudes, son recuperadas por la Academia Española de Dermatología y Venereología el año 2006.

### ¿Cuál es su función como director?

Las principales funciones que tengo como director son el mantenimiento, la gestión y el cuidado del Museo Olavide.

### Y como director, ¿es partidario del «orden y mando», o busca consenso?

Nunca en mi vida activa profesional he sido partidario del «orden y mando», y he tenido cargos de alta responsabilidad, incluyendo ser director médico del Hospital Gregorio Marañón, jefe del Servicio de Dermatología durante casi 20 años, etcétera. De hecho, mi primera decisión tras ser nombrado director del Museo Olavide ha sido crear un Comité de Creación del Museo Olavide Virtual, con 12 miembros, para que todos juntos podamos crear el futuro del Museo.

### Una pregunta indiscreta: ¿cuánto le pagan por su labor?

Respuesta corta y clara: nada.

### Desde su nombramiento, ¿qué objetivos ha tenido y cuáles ha cumplido?

En diciembre del año 2005 se encuentran, en los sótanos del Hospital Niño Jesús, las cajas de madera donde estaba embalado el Museo y, a partir de ese momento, la Academia Española de Dermatología y Venereología se encarga de la puesta en marcha del Proyecto de Rescate y Patrimonialización para dar de nuevo vida al Museo Olavide. Por tanto, mi primer objetivo ha sido conocer la situación en la que se encuentra este proyecto para valorar con exactitud lo que se ha hecho en 18 años y lo que queda por hacer. Lo que me he encontrado en gran medida ha sido decepcionante:

- En primer lugar, el Museo carece de una sede fija y estable de exposición. Está ubicado en el Centro de Investigación y Transferencia Complutense (en el Pabellón 8 de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, en la Calle del Dr. Severo Ochoa n.º 7 de Madrid), pero en unas condiciones que dejan mucho que desear y, además, con una situación de precariedad absoluta.
- En segundo lugar, la restauración de los moldes no llega ni al 50 % de los mismos, ya que, de un total de 670 moldes rescatados, hay 191 sin restaurar y, de los 479 teóricamente restaurados, hay 250 que se restauraron de forma inadecuada por el Dr. Reverte y hay que restaurar de nuevo; es decir, en total, hay 441 que requieren restauración.
- Y en tercer lugar, la falta de cajas de almacenamiento adecuado de los moldes: solo hay cajas para 240 moldes; el resto, 434 (243 restauradas y 191 sin restaurar), están sin cajas de almacenamiento adecuado.

Tras tener clara esta situación patrimonial, mis objetivos inmediatos han sido disponer de cajas de embalaje adecuadas para el almacenamiento y transporte en condiciones óptimas de todos los moldes, lo que está en fase muy avanzada, y restaurar en el menor tiempo posible todos los moldes que tenemos, lo que ya se ha iniciado.

El otro objetivo fundamental en esta fase inicial ha sido la creación del Museo Olavide virtual y ya se ha conseguido (se puede encontrar en [museoolavide.aedv.es](http://museoolavide.aedv.es)). Hay 300 moldes escaneados con fotogrametría con textura, técnica que permite ver las figuras desde todos los ángulos, siendo el primer museo de *moulages* virtual del mundo que tiene las figuras con este escaneado.

**Efectivamente, he tenido la oportunidad de ver estos avances, y son realmente espectaculares.**

### Y sus próximos proyectos son...

Mis tres principales proyectos a medio y largo plazo son estimular a los dermatólogos jóvenes para que se interesen por la historia de nuestra especialidad,

conseguir que el Museo Olavide con su vertiente virtual en la nueva página web sea visto y conocido en todo el mundo y conseguir una sede física estable en la que podamos ver y apreciar «en vivo y en directo» los moldes que tuviéramos expuestos en ella.

**Inevitablemente, una misión como la suya requiere de una comunicación eficiente. ¿Le gustan las redes sociales?**

No me vuelven loco ni vivo en ellas, pero de forma habitual las utilizo y veo y escribo en todas ellas. Lo que tengo claro es que son imprescindibles para conseguir hacer visible a nivel mundial el Museo Olavide y sus actividades y, en ese campo, ya hemos iniciado una actividad importante.

**No le haré más preguntas. En esta ocasión, me voy a erigir en representante de muchos dermatólogos, de muchos amantes del arte en cualquier versión, y de una gran parte del público que disfruta con este museo, y le voy a dar una gran enhorabuena por su trabajo. Y, cómo no, ¡muchas gracias!**

Entrevista realizada por: **Aurora Guerra-Tapia**

# Rinomodelación ecoasistida: eficacia y seguridad



**José Ferrandis-Luis**

Unidad de Ecografía Cutánea y Medicina Estética. Centro de Terapias Biológicas J. Nogales. Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas).

## INTRODUCCIÓN

La rinomodelación es un tratamiento infiltrativo en auge por su alto impacto estético y que, además, evita en muchos casos una cirugía. Está muy condicionada por la anatomía, que predispone a complicaciones estéticas graves, como oclusión vascular, necrosis cutánea o pérdida visual permanente, presentes hasta en 1 de cada 300 pacientes de rinomodelación<sup>1</sup>. La ecografía cutánea aporta información, sobre todo, de la profusa vascularización nasal, procedente de las carótidas interna y externa a través de las arterias nasales dorsales, nasales laterales y columelares, con frecuentes comunicaciones entre ellas, y con calibres, direcciones y sentidos de flujo anatómicamente muy variables<sup>2</sup>. A continuación, se proponen las líneas generales para basar la rinomodelación en ecografía cutánea, optimizar su aplicabilidad y reducir riesgos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para ecoasistir una rinomodelación, se precisa de un transductor ecográfico lineal de, al menos, 15 MHz y modos B y Doppler color<sup>3</sup>. Los objetivos del mapeo ecográfico son la distribución vascular,

rellenos previos y lesiones cutáneas o estructurales previas.

## Protocolo de rinomodelación ecoasistida (REA)

### Indicaciones clínicas

Corrección estética del perfil nasal. Es decir, mejora de los ángulos frontonasal y nasolabial, exceso de proyección del rinion, concavidades en el dorso, y punta nasal descendida o en rotación inferior (fig. 1).

Para la valoración clínica, se precisan fotografías de frente, perfil y 45°, y medir ángulos y distancias en la imagen lateral.

### Medios materiales

- Rellenos cutáneos: básicamente, ácido hialurónico (AH), por sus propiedades y su reversibilidad potencial. Debe tener G' (elasticidad) y G'' (viscosidad) elevadas<sup>4</sup>, para maximizar la precisión del tratamiento con la mínima cantidad.
- Aguja o cánula: *a priori* en infiltraciones estéticas, el uso de cánulas parece más seguro. Sin embargo, no impiden una posible inyección intravascular<sup>5</sup>, máxime en esta zona, con estructuras vasculares



**FIGURA 1.** Las indicaciones clínicas para rinomodelación incluyen, básicamente, alteraciones del perfil nasal, como el exceso de proyección del rinion, concavidades en el dorso nasal, y punta nasal descendida o en rotación inferior.

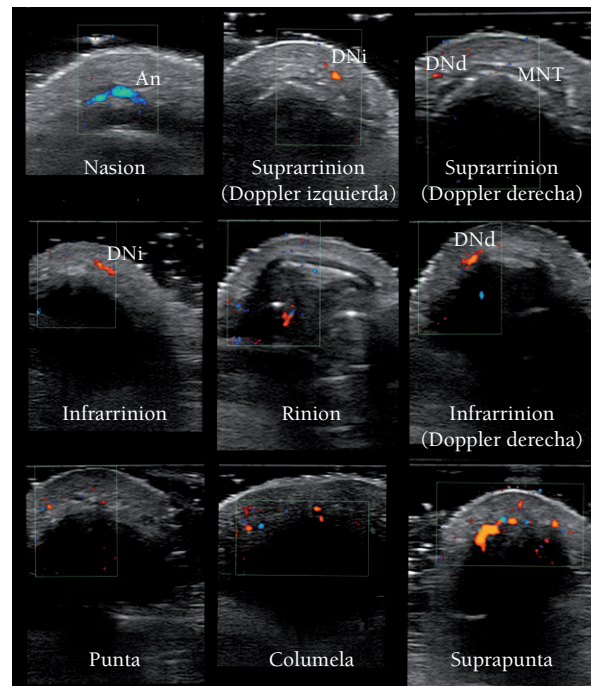
muy fijas al plano. Además, su uso puede reducir la precisión de este tratamiento. Dado que la información ecográfica permite individualizar la anatomía, en la REA es más preciso e igualmente seguro el empleo de agujas, alternando o no con cánula en determinados puntos.

### Planificación de la infiltración

En función del motivo de consulta, debemos:

- Elegir las áreas susceptibles de mejora por infiltración en la estética nasal.
- Cuantificar distancias y ángulos para objetivarlas, así como los resultados.
- Pactar expectativas realistas con el paciente, a partir de sus deseos, pero con objetivos alcanzables sin cirugía y en zonas ecográficamente seguras.
- Realizar marcado preecográfico: referencias anatómicas, áreas que se desea tratar y puntos de entrada estimados *a priori*.
- Efectuar **mapeo ecográfico nasal**: tomaremos hasta ocho imágenes transversales del eje longi-

tudinal nasal, más un barrido final: ángulo frontonasal (nasion), suprarrinion, rinion, infrarrinion, suprapunta (*supratip*), punta (*tip*), columela y ángulo nasolabial<sup>6</sup> (fig. 2).



**FIGURA 2.** Ejemplo de mapeo ecográfico.

An: anastomosis interlateral; DNd: vasos dorsales nasales derechos; DNi: vasos dorsales nasales izquierdos; MNT: músculo nasal transversero.

Con ello, reconstruimos la anatomía individual relevante, identificando zonas infiltrables y no aptas, con perspectivas estéticas y de seguridad.

### Infiltración nasal

- Marcado definitivo: a partir de la información ecográfica obtenida.
- Plano infiltrable: supraperiostio/suprapericondrio, sin salir de la línea media salvo excepciones, cuando esté indicado y el mapeo lo permita. Para elevar o rotar la punta, accederemos desde la suprapunta o desde el ángulo nasolabial al espacio preseptal, anterior al tabique y posteroinferior a los cartílagos alares.

- Puntos de entrada: libres de vasos principales y obstáculos anatómicos en la ecografía, y deben dar acceso al área que se precisa infiltrar.

## DISCUSIÓN

El rigor científico y la deontología se aplican también en dermatología estética. No son aceptables riesgos graves en busca de una mejoría estética y con un estado previo de salud. La ecografía cutánea nasal aporta información y es accesible con formación práctica tutorizada, según la experiencia docente del autor. La técnica ecográfica es de pequeñas estructuras, en una zona compleja, con planos estrechos y poco distensibles, por lo que es recomendable una vez más conjugar ecografía e información clínica (anamnesis y exploración física). La información del mapeo es más efectiva en cortes transversales, permitiendo estimar sin omisiones todo el recorrido vascular y alteraciones estructurales. El mapeo no sustituye a otras **precauciones usuales en rinomodelación**, al infiltrar volumen en unos planos poco distensibles. Entre otras recomendaciones que no hay que olvidar, se encuentran: **hacer aspiraciones** 5-10 segundos, antes de cada depósito; infiltrar en **microdepósitos**, un máximo de 0,05 mL por depósito en el dorso nasal, o de 0,1 mL en el espacio preseptal. **No infiltrar en el plano vascular** (subcutáneo). **Modelar** con los dedos cada depósito, valorando los cambios y continuando hasta lograr el objetivo. **Pausar** 15-20 segundos entre depósitos para permitir la adaptación tisular y minimizar el riesgo de hipoperfusión. **No «pellizcar»** la piel al infiltrar el dorso, porque facilita el acceso al plano, pero modifica la posición vascular cuyo mapa hemos obtenido, aumentando el riesgo. En cambio, es útil **elevar las estructuras de sostén** si las hemos de desplazar, como los cartílagos alares, ya que, con producto solo, se requiere infiltrar mayor cantidad, con mayor riesgo y con resultados menos armónicos. **Basar cada depósito** en el efecto del anterior evita infiltrar en exceso; por

ello, hay que **individualizar el orden** de inyección, actuando primero en estructuras con mayor impacto. **No exceder** los límites y relaciones anatómicos. Programar en **dos sesiones**: una primera de planificación, mapeo y primera infiltración, y una segunda de revisión/retoque en 2-3 semanas, para no sobretratar, optimizar la integración y minimizar los riesgos. **Minimizar anestésicos**: el dolor intenso alerta de posibles complicaciones en la inyección. Y mantener un **diálogo continuo** con el paciente, pidiéndole que avise de inmediato ante cualquier anomalía o dolor intenso.

## CONCLUSIONES

La rinomodelación es un tratamiento con demanda creciente, técnicas variadas y riesgo relativamente elevado. La ecografía cutánea añade una capa extra de información a la anamnesis, exploración, fotos clínicas y mediciones, redundando en seguridad y eficacia, al individualizar la vascularización y planos anatómicos, lo que en experiencia del autor, con un adecuado conocimiento de la técnica, ofrece una rinomodelación eficaz y segura.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DeVicor S, Ong AA, Sherris DA. Complications secondary to nonsurgical rhinoplasty: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;165(5):611-6.
2. Oneal RM, Beil RJ. Surgical anatomy of the nose. *Clin Plast Surg.* 2010;37(2):191-211.
3. Tansatit T, Apinuntrum P, Phetudom T. Facing the worst risk: confronting the dorsal nasal artery, implication for non-surgical procedures of nasal augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(1):191-8.
4. Alfageme F, Wortsman X, Catalano O, Roustan G, Crisan M, Crisan D, et al. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) position statement on dermatologic ultrasound. *Ultraschall Med.* 2021;42(1):39-47.
5. Fagien S, Bertucci V, Von Grote E, Mashburn JH. Rheologic and physicochemical properties used to differentiate injectable hyaluronic acid filler products. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(4):707e-720e.
6. Tansatit T, Apinuntrum P, Phetudom T. A dark side of the cannula injections: how arterial wall perforations and emboli occur. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(1):221-7.

En las lesiones de QA  
Hay lo que se puede ver y lo que no se puede ver...

TOLAK® 5-FU (Fluorouracilo) 40mg/g Crema, indicada en el tratamiento tópico de la queratosis actínica (QA) no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado I y II de Olsen) de la cara, las orejas y/o el cuero cabelludo en pacientes adultos.

TRATAR MÁS  
ALLÁ DE LAS  
LESIONES DESDE  
EL PRINCIPIO<sup>(1)</sup>

**TOLAK**®  
Fluorouracilo 40mg/g  
Crema



- Nueva fórmula 5-FU, una vez al día
- Tolerabilidad local optimizada
- Revelar y tratar las lesiones no visibles en el campo de cancerización<sup>(1)</sup>

(1) Jansen MHE et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. N Engl J Med. 2019;380(10):935-46.



# Ensayo clínico prenatal para la displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X (DEHLX): proyecto EDELIFE



**M. Elena Pérez-Tomás**

Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla (IMIB-Arrixaca).  
Universidad de Murcia.



**Encarna Guillén Navarro**

Sección de Genética Médica. Pediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca. El Palmar (Murcia).  
Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla, Universidad de Murcia y CIBERER.  
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

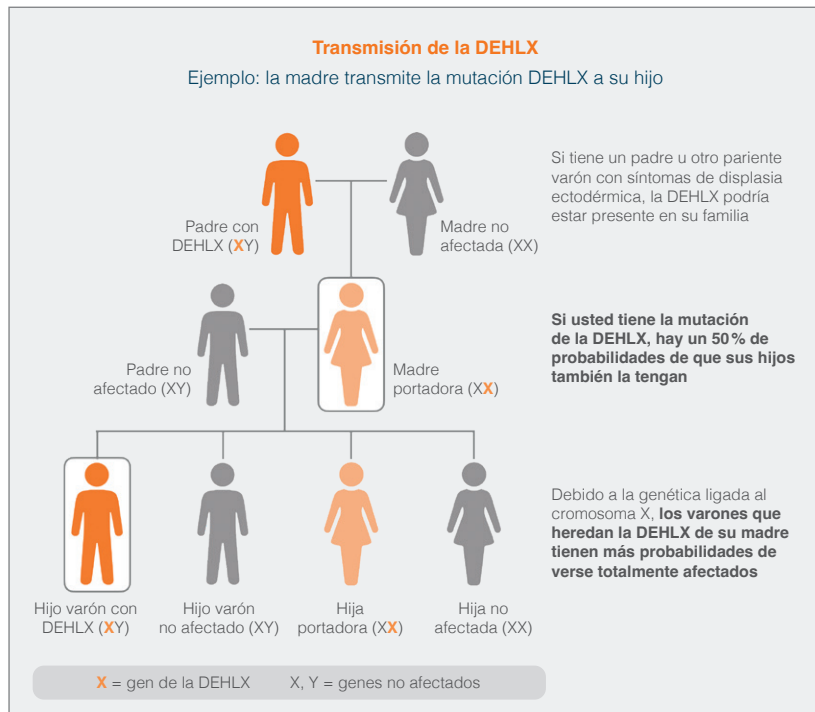
La displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X (DEHLX) es una enfermedad genética rara, poco frecuente. Se estima que entre cuatro y diez de cada 100 000 niños nacidos están afectados. La DEHLX altera el desarrollo de los tejidos ectodérmicos, dando lugar a anomalías del pelo (hipotricosis), los dientes (hipodoncia) y las glándulas sudoríparas (hipohidrosis), además de las glándulas mucosas de la vía aérea, provocando infecciones respiratorias recurrentes y potenciales episodios de hipertermia, amenazantes para la vida.

La DEHLX se origina por variantes patogénicas en el gen de la ectodisplasina A (*EDA*), localizado en el cromosoma X<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes con

DEHLX presentan variantes patogénicas nulas en *EDA* que dan lugar a la ausencia o completa inactividad de la proteína EDA1 y, por tanto, a un fenotipo grave sin capacidad de sudoración.

EDA1 es una proteína transmembrana de tipo II que pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF; del inglés, *tumor necrosis factor*). El procesamiento de EDA1 libera un ligando soluble que se une a su receptor EDAR, provocando una cascada de señalización intracelular que desemboca en el desarrollo de los derivados ectodérmicos durante la embriogénesis<sup>2</sup>.

Dado que la DEHLX es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, el cuadro clínico se expresa completamente en los hombres afectados, mientras que las mujeres afectadas presentan fenotipos más heterogéneos y habitualmente menos graves (fig. 1).



**FIGURA 1.** Tipo de herencia de la displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X (DEHLX).

Fuente: Pierre-Fabre.

## SINTOMATOLOGÍA DE LA DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA LIGADA AL CROMOSOMA X

Las personas afectadas por DEHLX suelen presentar escasez o ausencia de pelo, a veces, también de cejas y pestañas, así como anomalías en el desarrollo de los dientes, oligodoncia o anodoncia, muy características de la enfermedad, que causan problemas de masticación o deglución y requieren complicadas cirugías orales e implantes dentales. También pueden aparecer otros síntomas, como infecciones respiratorias frecuentes, asma alérgica y eccema<sup>3</sup>.

Otro rasgo distintivo de la DEHLX es la hipohidrosis o reducida capacidad de sudoración, debido a la falta de glándulas sudoríparas, lo cual se asocia a episodios de hiperpirexia que pueden provocar complicaciones muy graves, como convulsiones febriles, daño cerebral e, incluso, la muerte, especialmente, durante los dos primeros años de vida.

En la edad adulta, la hipohidrosis de la DEHLX puede ser muy incapacitante y requerir modificación del entorno laboral y del estilo de vida, incluyendo la limitación de actividades físicas que puedan causar mareos o desmayos, especialmente, durante períodos de calor o exposición al sol.

Hasta la fecha, no existe ningún tratamiento aprobado efectivo para la DEHLX. Su abordaje actual se centra en el manejo sintomático y la prevención de complicaciones. El tratamiento correctivo para la DEHLX sigue siendo una gran necesidad médica aún no cubierta.

## EL PROYECTO EDELIFE

El proyecto EDELIFE es un ensayo clínico internacional de fase 2, prospectivo, abierto, multicéntrico y controlado por genotipo para investigar la eficacia y seguridad de la administración intraamniótica de ER004 como tratamiento durante el desarrollo

embrionario prenatal para varones con DEHLX y sus posibles beneficios para la salud. En experiencias previas, en las que se trató a tres niños afectados antes del nacimiento de forma compasiva (con, al menos, dos dosis prenatales, en el segundo y el tercer trimestre), se ha evidenciado un potencial efecto significativo con el uso de ER004, consiguiendo restablecer la función de las glándulas sudoríparas y aumentar el número de piezas dentales<sup>4</sup>.

ER004 es una proteína de fusión recombinante totalmente humanizada que consiste en el dominio de unión al receptor de EDA1 y la región del fragmento cristalizante (Fc) de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Cuando se administra en el líquido amniótico de mujeres embarazadas, actúa como un portador eficaz, permitiendo su captación en la circulación fetal. A nivel farmacodinámico, ER004 se une con alta afinidad y especificidad al receptor humano EDAR, activando la cascada de desarrollo ectodérmico<sup>4</sup>. El ER004 ha recibido la designación de «terapia innovadora» y «medicamento huérfano» en Estados Unidos y se beneficia del programa PRIME (Medicamentos Prioritarios) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la designación de «medicamento huérfano» en Europa<sup>5</sup>.

Administrado en el momento adecuado del embarazo (segundo y tercer trimestre), ER004 actuaría como sustituto de la proteína ausente y, así, mejo-

raría potencialmente el desarrollo de las estructuras derivadas del ectodermo, como las glándulas sudoríparas, los dientes y la piel (fig. 2).

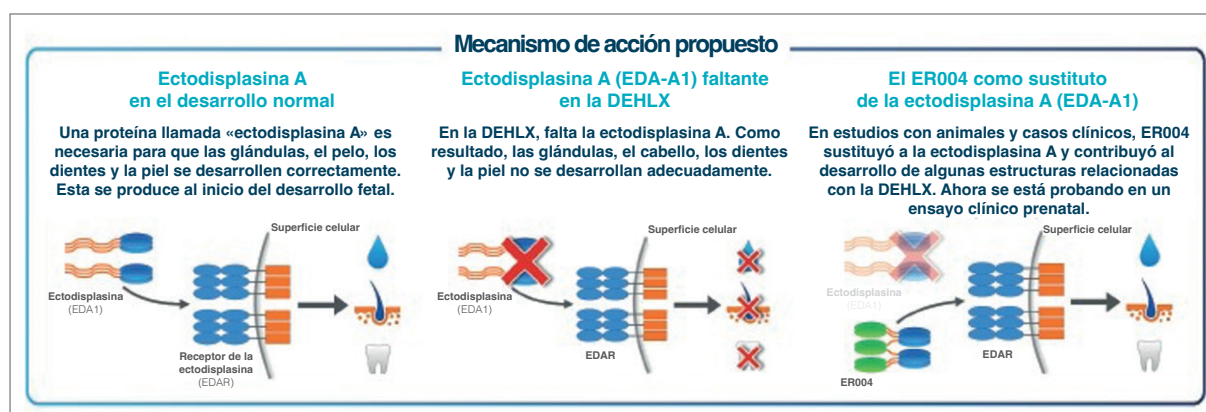
## Material y métodos

El presente ensayo internacional busca la participación de 20 mujeres, de entre 18 y 40 años, portadoras de DEHLX, con confirmación genética de una variante patogénica en *EDA*, embarazadas de varones afectados, antes de la 23.ª semana de gestación.

La población diana para el tratamiento serán 20 fetos varones con DEHLX, identificados mediante estudio genético directo y/o determinación del número de yemas dentales por ecografía prenatal. Como grupo de control comparativo, se identificará una cohorte de 20 varones afectados de DEHLX, con las mismas variantes patogénicas en *EDA*, no tratados.

El ER004 se administra en formato estéril, en dosis de 100 mg/kg de peso fetal estimado, por lo que la dosis y el volumen del fármaco del estudio variarán con cada sujeto y cada inyección. Esto requiere evaluación del peso fetal mediante ecografía.

Bajo control ecográfico, el ER004 se inyecta en el líquido amniótico que rodea al feto, en las semanas 25, 28 y 31 de embarazo. Durante esta etapa de la



**FIGURA 2.** Mecanismo de acción de la ectodisplasia y ER004.

DEHLX: displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X.

Fuente: Pierre-Fabre

gestación, los fetos tragan regularmente líquido amniótico y, por tanto, tragarán al mismo tiempo el ER004 añadido. Una vez ingerido, el bebé absorberá el ER004, activando potencialmente el desarrollo ectodérmico.

Tras el nacimiento, los bebés no reciben ninguna otra intervención terapéutica con ER004, realizando un seguimiento clínico durante los primeros cinco años de vida.

El ensayo clínico EDELIFE se desarrolla actualmente en seis países y ocho centros a nivel internacional, en España (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB, en Murcia), Francia, Alemania, Italia, Reino Unido y Estados Unidos, que están en fase de reclutamiento. Pueden contactar para participar mujeres de entre 18 y 40 años, portadoras conocidas o probables de DEHLX, que estén embarazadas o esperando quedarse embarazadas.

## Resultados: objetivos primarios y secundarios

El proyecto EDELIFE es un estudio en fase 2, que busca determinar la seguridad, eficacia y dosificación óptima de ER004 para el tratamiento prenatal de la DEHLX.

El objetivo principal es evaluar la eficacia del tratamiento intraamniótico prenatal con ER004 en pacientes masculinos con una variante patogénica nula de *EDA* para el rescate de su capacidad de sudar a los seis meses de edad (mediante la estimulación con pilocarpina en ambos antebrazos), en comparación con niños de control de genotipo similar no tratados.

El objetivo secundario es evaluar a los seis meses de edad sus efectos sobre la densidad de los poros del sudor (mediante microscopio confocal en la planta de los pies) y el número de yemas dentales y dientes erupcionados con examen bucal.

A largo plazo, también se irá monitorizando la seguridad y eficacia con el seguimiento clínico de los niños a lo largo de los cinco años primeros de vida.

Los datos y pruebas derivados de los ensayos clínicos son fundamentales para que las agencias reguladoras tomen decisiones sobre la autorización o no de nuevos tratamientos farmacológicos.

## DISCUSIÓN

Los pacientes con DEHLX solo cuentan con terapias paliativas hasta ahora, requiriendo un abordaje multidisciplinario crónico, cuyos resultados presentan limitaciones importantes para la vida diaria de los afectados, por lo que un tratamiento efectivo es una necesidad médica clara no cubierta en esta patología.

La comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes de la DEHLX ha sido fundamental para el desarrollo de enfoques terapéuticos dirigidos, como el proyecto EDELIFE, que se ha desarrollado en estrecha colaboración con la comunidad de pacientes. Los resultados previos en los tres casos de uso en niños afectados son muy esperanzadores, con minimización de riesgos de los participantes. Existe una página web específica de EDELIFE ([www.edelifeclinicaltrial.com](http://www.edelifeclinicaltrial.com)) para la comunidad de pacientes en siete idiomas, con posibilidad de resolver cualquier duda directa con los médicos implicados en el ensayo.

## CONCLUSIONES

El proyecto EDELIFE ha demostrado ser una iniciativa prometedora en la investigación terapéutica y el apoyo a personas y familias afectadas por DEHLX.

ER004 es el primer medicamento investigado en un estudio prenatal para corregir anomalías del desarrollo de una enfermedad genética, en este caso, la DEHLX.

La colaboración de sociedades científicas, asociaciones de pacientes y familiares es necesaria para su difusión y el reclutamiento de pacientes que permitan evaluar su eficacia y seguridad.

Es fundamental continuar promoviendo la investigación, la concienciación y el apoyo a través de proyectos como EDELIFE para seguir avanzando en la comprensión y el manejo de esta enfermedad rara.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Deshmukh S, Prashanth S. Ectodermal dysplasia: a genetic review. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2012;5(3):197-202.
2. Srivastava AK, Pispá J, Hartung AJ, Du Y, Ezer S, Jenks T, et al. The Tabby phenotype is caused by mutation in a mouse homologue of the EDA gene that reveals novel mouse and human exons and encodes a protein (ectodysplasin-A) with collagenous domains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(24):13069-74.
3. Schneider H, Schweikl C, Faschingbauer F, Hadj-Rabia S, Schneider P. A causal treatment for X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: long-term results of short-term perinatal ectodysplasin A1 replacement. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7155.
4. Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Körber I, Wohlfart S, Dick A, et al. Prenatal correction of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *N Engl J Med.* 2018;378(17):1604-10.
5. Schneider H, Hadj-Rabia S, Faschingbauer F, Bodemer C, Grange DK, Norton ME, et al. Protocol for the phase 2 EDELIFE trial investigating the efficacy and safety of intra-amniotic ER004 administration to male subjects with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Genes (Basel).* 2023;14(1):153.



## ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Mujer de 71 años de edad, sana, que acude a consulta por la aparición desde hace unos meses de una mancha oscura en el labio inferior. No le molesta, pero teme que sea un melanoma, ya que tiene un familiar con este cáncer.

En la exploración, se observa en la mitad de la semimucosa del labio inferior una mácula de color marrón oscuro uniforme, redondeada, de 0,2 cm de diámetro y bordes regulares. Al tacto, no se palpaba induración o infiltración. La dermatoscopia no mostró signos de malignidad.

Una **mácula hiperpigmentada, menor de 2 cm, de color uniforme, superficie lisa, sin otros signos o síntomas, localizada en la mitad del labio inferior** corresponde a una **mácula melanótica labial o lentigo labial**.

Se trata de una hipermelanosis epidérmica benigna debida a un aumento del número de melanocitos y de la producción de melanina. El diagnóstico se realiza por **la clínica**. La dermatoscopia, en la que se aprecia un fondo oscuro uniforme con una pigmentación reticulada sobre él, ayuda a descartar signos de malignidad.

Salvo crecimiento o evolución inesperada, no precisa pruebas especiales. Se puede hacer un tratamiento con finalidad estética, siempre con control del dermatólogo. La prevención para evitar su aparición o su aumento de tamaño es la protección solar.

Diagnóstico: **mácula melanótica labial o lentigo labial**.



### **Elena González-Guerra**

Médico adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.  
Profesora asociada de la Universidad Complutense de Madrid.  
Consulta Instituto Médico Dermatológico Estético (IMEDE, Dermatólogas Guerra).

# DOXICLAT<sup>®</sup> 100mg

Doxiciclina monohidrato

Tratamiento coadyuvante del  
**Acné vulgar grave** y de la **Rosácea**<sup>1</sup>

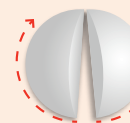
Doble acción

**Bacteriostática**    **Antiinflamatoria**

**Posología simple**  
al día x 3 meses<sup>1</sup>

**Forma de administración:**  
Con una comida y con un  
vaso de agua<sup>1</sup>

**Comprimido divisible**  
con cubierta pelicular<sup>1</sup>



1. Ficha técnica Doxicalat

Consulte la ficha técnica en la página 34

La única doxiciclina  
monohidrato  
reembolsable  
por el S.N.S.



## En el tratamiento del ACNÉ

# ISOACNÉ<sup>®</sup> 5, 10, 20, 40mg

Isotretinoína

Reembolsables por  
el Sistema Nacional de Salud

### FACILIDAD PARA EL PACIENTE

Cápsulas identificadas con concentración  
rotulada y diferenciadas<sup>2</sup>

### ADAPTABILIDAD

Mejor ajuste de dosis según peso<sup>2</sup>

### ACNÉ GRAVE

Formas graves de acné (por ejemplo, acné  
nodular o conglobata o acné con riesgo de  
cicatrización permanente) resistentes a los  
tratamientos convencionales con antibióticos  
por vía sistémica o a la terapia tópica<sup>2</sup>

### SEGURIDAD

Un único excipiente con efecto conocido  
(aceite de soja)<sup>2</sup>

2. Ficha técnica Isoacné

Código de material: ES-GRA-09-23-2300001. Fecha de elaboración: septiembre 2023.

Consulte la ficha técnica en la página 36



Pierre Fabre



# Acné



## Aurora Guerra-Tapia

Profesora titular de Dermatología. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.  
Exjefa de la Sección de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.  
Miembro de la Acne Global Alliance.

El acné es siempre un tema de actualidad por el gran número de pacientes que lo padecen y los efectos sobre el bienestar emocional que conlleva su presencia. Sin embargo, desde el punto de vista terapéutico, estamos en un momento dulce. Tenemos el mejor arsenal frente al acné de la historia, de forma que un tratamiento bien diseñado con los medios actuales y suficiente adherencia por parte del paciente es un éxito seguro.

Por ello, los avances se centran más en conceptos nuevos que modulan las prácticas actuales que en el desarrollo e implantación de nuevas moléculas. No obstante, analizaremos no solo los conceptos más interesantes, sino también las nuevas moléculas, algunas pendientes de comercialización y estudio.

## AVANCES EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL ACNÉ

En la actualidad, está creciendo el valor de elementos como el **exposoma**, del que forman parte todos los factores que rodean al paciente: la genética y los polimorfismos de la inmunidad innata, el microbioma cutáneo e intestinal, y la inflamación subclínica, entre otros. Por ejemplo, en un reciente estudio sobre gemelos<sup>1</sup>, un 14% de los factores para tener acné estaba en variables externas (epigené-

tica, que puede modificar la genética a través del exposoma). Por lo tanto, **el estilo de vida saludable** debe ser recomendado al paciente con acné como importante coadyuvante.

## TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

La **isotretinoína oral** sigue siendo el puntal donde se apoyan la mayoría de los tratamientos. En su aplicación, han ido cambiando los conceptos y, en la actualidad, se recomienda un **uso temprano**, independientemente de la gravedad del acné, ya que se controlará mejor y aportará menos sufrimiento al paciente, pero con **dosis mucho más bajas** que las recomendadas anteriormente<sup>2</sup>.

Los **antibióticos orales**, en la actualidad, suponen una ayuda en la modificación de la inmunidad y la inflamación, más que una acción antibacteriana. Los **cursos han de ser cortos**, en total contraposición a lo usado hasta ahora, con **dosis subantimicrobianas**. Por otra parte, **no solo se consideran útiles las tetraciclinas**, sino otros como los **macrólidos (azitromicina, por ejemplo)**.

Recientemente ha sido aprobado un **nuevo antibiótico** por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos para las formas moderadas y graves del acné en dosis de 1,5 mg/kg de peso. Es

la **sareciclina**, un derivado de las tetraciclinas con un espectro reducido y menor probabilidad de provocar resistencias antibióticas<sup>3</sup>.

En cuanto a la **espironolactona oral**, sabemos que produce un **bloqueo de la síntesis androgénica** en la piel, y que resulta de acción **lenta** y solo aplicable a las **mujeres con control anticonceptivo**.

## TRATAMIENTOS TÓPICOS

En el campo de los antibióticos tópicos, hay estudios sobre la **minociclina al 4 %** tópica en espuma, con buena actividad bactericida contra *Cutibacterium acnes* y una absorción sistémica prácticamente nula<sup>4</sup>.

Otra de las opciones que se está manejando es la **espironolactona tópica**, aunque todavía no está disponible en el mercado. Hay trabajos que aseguran una **mayor eficacia** que los tópicos en combinación usados hasta ahora, aunque se necesitan más estudios<sup>5</sup>.

La **clascoterona** es un antagonista competitivo de los receptores de andrógenos, que tópicamente, en **crema al 1 % dos veces al día**, es útil y no produce repercusión hormonal sistémica, pudiendo ser utilizado también en los hombres<sup>6</sup>.

Además, se está valorando el papel del sistema endocannabinoide y múltiples mediadores proinflamatorios como la histamina y los leucotrienos

en la inflamación y la sebogénesis, constituyéndose nuevas vías de investigación aún en sus primeras fases<sup>7</sup>.

Quedan moléculas en desarrollo (el olumacostat glasaretilo, de acción antiandrogénica, o la catequina epigalocatequina-3-galato), que requieren todavía numerosos estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol.* 2002;119(6):1317-22.
2. Bettoli V, Guerra-Tapia A, Herane MI, Piquero-Martín J. Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: reflections on 35 years of experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:943-51.
3. Moore A, Green LJ, Bruce S, Sadick N, Tschene E, Werschler P, et al. Once-daily oral sarecycline 1.5 mg/kg/day is effective for moderate to severe acne vulgaris: results from two identically designed, phase 3, randomized, double-blind clinical trials. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(9):987-96.
4. Raouf TJ, Hooper D, Moore A, Zaiac M, Sullivan T, Kircik L, et al. Efficacy and safety of a novel topical minocycline foam for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):832-7.
5. Rehan ST, Khan Z, Abbas S, Imran L, Munir S, Tahir MJ, et al. Role of topical spironolactone in the treatment of acne: a systematic review of clinical trials-does this therapy open a path towards favorable outcomes? *J Dermatol.* 2023;50(2):166-74.
6. Mazzetti A, Moro L, Gerloni M, Cartwright M. Pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of clascoterone (cortexolone 17-alpha propionate, CB-03-01) topical cream, 1% in subjects with acne vulgaris: an open-label phase 2a study. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(6):563.
7. Sivesind TE, Maghfour J, Rietcheck H, Kamel K, Malik AS, Dellavalle RP. Cannabinoids for the treatment of dermatologic conditions. *JID Innov.* 2022;2(2):100095.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Tolak 40 mg/g crema. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS, Y LA COMPOSICIÓN CUALITATIVA DE LOS EXCIPIENTES DE OBLIGADA DECLARACIÓN:** Cada gramo de crema contiene 40,0 mg de fluorouracilo (5-FU). **Excipientes con efecto conocido:** Butilhidroxitolueno (E 321) (2,0 mg/g), alcohol cetílico (20,0 mg/g), parahidroxibenzoato de metilo (E 218) (1,8 mg/g), parahidroxibenzoato de propilo (0,2 mg/g), aceite de arachis refinado (aceite de cacahuate) (100,0 mg/g), alcohol estearílico (20,0 mg/g). **4. DATOS CLÍNICOS. 3.1 Indicaciones terapéuticas:** Tolak está indicado en el tratamiento tópico de la queratosis actínica (QA) no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado I y II de Olsen) de la cara, las orejas y/o el cuero cabelludo en pacientes adultos. **3.2 Posología y forma de administración.** Posología: Tolak deberá aplicarse una vez al día en cantidad suficiente para cubrir por completo con una fina capa la superficie de piel actínica afectada de la cara y/o las orejas y/o el cuero cabelludo en la que se hayan identificado lesiones de QA, realizando un suave masaje con las puntas de los dedos para distribuir uniformemente el medicamento sobre la piel. Al valorar las opciones para tratar las lesiones recurrentes, el médico debe tener en cuenta que no se ha evaluado formalmente el tratamiento repetido con Tolak en caso de recurrencia. En los estudios clínicos, el tiempo transcurrido entre el tratamiento inicial y el retratamiento con Tolak osciló entre 7 y 13 meses (media: 9,4 meses). El número de retratamientos con Tolak será decisión del médico. **Duración del tratamiento:** Aplicar Tolak durante un período de 4 semanas, si se tolera. La aparición de una respuesta inflamatoria se asocia a la acción farmacológica del 5-FU sobre las células displásicas de la QA. La manifestación clínica de la respuesta se caracteriza por reacciones cutáneas locales que incluyen eritema, descamación, formación de costras, prurito, quemazón, edema y erosiones (ver sección 3.8). Estas reacciones locales son fundamentalmente de carácter leve a moderado y alcanzan su punto máximo a las 4 semanas de tratamiento. Son de naturaleza transitoria y se resuelven en un plazo de 2 a 4 semanas tras finalizar el tratamiento (ver también el patrón normal de respuesta en la sección 3.4). En caso de molestias intensas durante el tratamiento o si las reacciones cutáneas duran más de 4 semanas, deberá ofrecerse al paciente un tratamiento sintomático (como emolientes o corticoides tópicos). Los efectos terapéuticos deberán evaluarse aproximadamente 4 semanas después de finalizar el tratamiento. **Forma de administración:** Antes de aplicar Tolak, lavar, aclarar y secar las zonas de tratamiento. Lavarse bien las manos tras la aplicación de la crema Tolak (ver sección 3.4). **Poblaciones especiales: Población pediátrica:** No hay un uso específico de Tolak en la población pediátrica. No se dispone de datos en la población pediátrica puesto que los niños no sufren queratosis actínica. **Población de edad avanzada:** No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. Conforme a los resultados de los estudios clínicos, no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes a partir de 65 años. **Insuficiencia renal y hepática:** No es necesario un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal o hepática. **3.3 Contraindicaciones:** Tolak está contraindicado: •En pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. •En pacientes alérgicos a los cacahuetes o la soja. •Durante el embarazo (ver sección 3.6). •Durante la lactancia (ver sección 3.6). •En combinación con brivudina, sorivudina y sustancias análogas, ya que pueden aumentar sustancialmente los niveles plasmáticos de 5-FU y la toxicidad asociada. Los fármacos nucleosídicos antivirales brivudina y sorivudina son inhibidores potentes de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) que metaboliza el 5-FU (ver secciones 3.4 y 3.5). **3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** No aplicar Tolak directamente en los ojos, la nariz, la boca u otras mucosas, ya que puede provocar irritación, inflamación local y ulceración. Tolak no debe aplicarse en heridas abiertas o sobre piel dañada en la cual esté alterada la barrera cutánea. El patrón de respuesta normal incluye: una fase temprana inflamatoria (caracterizada normalmente por eritema que puede llegar a ser intenso y con manchas), una fase apoptótica (caracterizada por erosión cutánea) y, por último, la cicatrización (con la correspondiente epitelización). La manifestación clínica de la respuesta se produce por lo general en la segunda semana de tratamiento. Sin embargo, estos efectos del tratamiento pueden ser, en ocasiones, más intensos (ver sección 3.8). En caso de molestias intensas durante el tratamiento o si las reacciones duran más de 4 semanas, deberá ofrecerse al paciente un tratamiento sintomático (como emolientes o corticoides tópicos) (ver sección 3.2). El vendaje oclusivo puede aumentar las reacciones inflamatorias cutáneas. **Reacciones adversas oftálmicas:** Se han notificado trastornos corneales y conjuntivales con el 5-FU tópico. Evitar su aplicación en la zona periocular. Para evitar la transferencia del fármaco a los ojos o las lentes de contacto y a la zona periocular durante y después de la aplicación, el paciente debe lavarse bien las manos tras aplicar Tolak. Si se produjera una exposición accidental, el paciente deberá lavarse los ojos con abundante agua. **Reacciones de hipersensibilidad:** Se ha observado dermatitis alérgica de contacto (reacción de hipersensibilidad de tipo retardado) con medicamentos tópicos que contienen 5-FU. Debe sospecharse una hipersensibilidad de tipo retardado si aparece prurito intenso o eczema en el lugar de aplicación o en una zona alejada. Aunque el riesgo de una reacción de hipersensibilidad retardada al 5-FU existe, las pruebas epicutáneas para confirmar la hipersensibilidad pueden ser no concluyentes. **Fotosensibilidad:** El 5-FU tópico se asocia a reacciones de fotosensibilidad. Debe evitarse la exposición a la radiación ultravioleta, como la luz del sol, lámparas solares y cabinas de bronceado durante el tratamiento con Tolak. **Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD):** Se han notificado casos raros de toxicidades potencialmente mortales, como estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad, con la administración intravenosa de 5-FU a pacientes con deficiencia de DPD. Se desconoce el riesgo de toxicidades sistémicas potencialmente mortales por 5-FU en pacientes con QA y deficiencia de DPD, debido a la baja absorción de DPD, pero se ha publicado el caso de un paciente con deficiencia profunda de DPD tras el tratamiento con 5-FU tópico en el cuero cabelludo para el tratamiento de un carcinoma basocelular. Los pacientes con deficiencia conocida de DPD deben someterse a un estricto control para detectar signos y síntomas de toxicidad sistémica durante el tratamiento con 5-FU tópico. Se debe interrumpir el tratamiento con Tolak si el paciente muestra síntomas de toxicidad sistémica por 5-FU (ver sección 3.9). El tratamiento con los análogos nucleosídicos antivirales brivudina o sorivudina y la aplicación tópica de Tolak deben estar separados por un intervalo de al menos 4 semanas. Tolak contiene: •Butilhidroxitolueno (E 321) que puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas. •Alcohol cetílico y alcohol estearílico que pueden producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto). •Parahidroxibenzoato de metilo (E 218) y parahidroxibenzoato de propilo que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Los análogos nucleosídicos antivirales brivudina y sorivudina son inhibidores potentes de la enzima DPD que metaboliza el 5-FU (ver sección 3.3). El uso concomitante de estos fármacos con Tolak está contraindicado (ver sección 3.3). **3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** No hay datos relativos al uso de 5-FU en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado que el 5-FU es teratogénico. Se desconoce el riesgo para los seres humanos, por lo que Tolak no debe utilizarse durante el embarazo (ver sección 3.3). Las mujeres en edad fértil no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con 5-FU tópico y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el mismo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se debe informar a la paciente del riesgo de efectos adversos relacionados con el tratamiento para el niño y se recomienda asesoramiento genético. **Lactancia:** No se dispone de información relativa a la excreción del 5-FU en la leche materna. Los estudios realizados en animales han mostrado que el 5-FU es teratogénico. No puede excluirse un riesgo para el niño lactante, por lo que Tolak no debe utilizarse en madres lactantes (ver sección 3.3). Si es absolutamente necesario su uso durante este período, la lactancia materna debe interrumpirse. **Fertilidad:** No se dispone de datos clínicos en seres humanos relativos a los efectos del 5-FU tópico sobre la fertilidad. Los experimentos realizados con varias especies animales han puesto de manifiesto que el 5-FU afecta a la fertilidad y al rendimiento reproductivo. El uso de 5-FU tópico podría afectar a la fertilidad masculina y femenina. No se recomienda el uso de 5-FU tópico en hombres y mujeres que estén intentando tener descendencia. **3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es improbable que el tratamiento tenga efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas cuando se utiliza conforme a las instrucciones posológicas. **3.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad:** Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Tolak en los estudios clínicos pivotaes fueron reacciones en la zona de aplicación. En los estudios clínicos pivotaes se realizó una evaluación de la tolerabilidad en la zona de aplicación. Las reacciones locales relacionadas con la tolerabilidad, asociadas a la acción farmacológica del 5-FU fueron eritema, descamación/sequedad, edema, formación de costras, erosiones, punzadas/ardor y prurito, con una incidencia del 62 % al 99 % según el síntoma. Estas reacciones locales fueron de carácter leve, con una incidencia del 17 % al 37 % según el síntoma; moderado, con una incidencia del 22 % al 44 % según el síntoma, y grave, con una incidencia del 6 % al 38 % según el síntoma. Fueron de naturaleza transitoria, alcanzaron su punto máximo a las 4 semanas de tratamiento y se resolvieron en un plazo de 2 a 4 semanas tras finalizar el tratamiento (ver también el patrón normal de respuesta en la sección 3.4). Además de las reacciones en la zona de aplicación, se notificó también insomnio, molestia nasal, faringitis, náuseas, edema periorbitario, impétigo, erupción y ampolla labial con una frecuencia inferior al 1 %. **Tabla de reacciones adversas:** En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas notificadas espontáneamente por los pacientes con QA tratados con Tolak una vez al día durante 4 semanas en los estudios clínicos pivotaes. Su frecuencia se define utilizando las siguientes convenciones: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Impétigo Faringitis	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción de hipersensibilidad
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio	
<b>Trastornos oculares</b>	Irritación ocular	Hinchazón ocular Lagrimo aumentado	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Molestia nasal	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Ampolla labial Náuseas	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Edema periorbitario Erupción	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*</b>	Trastornos en el lugar de aplicación: - irritación - dolor - reacción - eritema - prurito - inflamación - edema	Trastornos en el lugar de aplicación: - sangrado - erosión - dermatitis - molestia - sequedad - parestesia - reacción de fotosensibilidad	

**Descripción de determinadas reacciones adversas: Reacción de hipersensibilidad:** Aunque no se tiene constancia de ningún caso en los ensayos clínicos pivotaes con Tolak, se ha notificado dermatitis alérgica de contacto (reacción de hipersensibilidad de tipo retardado) con medicamentos tópicos que contienen 5-FU y con Tolak desde la primera autorización de comercialización. **Fotosensibilidad:** El 5-FU tópico se asocia a reacciones de fotosensibilidad que incluyen quemaduras solares graves. En los estudios clínicos pivotaes con Tolak se notificó una reacción de fotosensibilidad en un paciente (0,3 %). Debe aclararse, sin embargo, que también un paciente del grupo del vehículo comunicó una reacción de fotosensibilidad. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **3.9 Sobre dosis:** Cuando se aplica sobre la piel siguiendo las recomendaciones, es improbable una intoxicación sistémica con 5-FU. La aplicación de dosis considerablemente mayores que las recomendadas puede causar un aumento de la frecuencia de reacciones en el lugar de aplicación, así como de su gravedad. No se conocen casos clínicos de ingestión accidental de Tolak; sin embargo, en caso de ocurrir, los signos de sobredosis de 5-FU serían náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis. En casos graves pueden producirse discrasias sanguíneas. Se debe realizar un recuento diario de leucocitos y tomar las medidas adecuadas para prevenir una infección sistémica. **4. INCOMPATIBILIDADES:** No procede. **5. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES:** Ninguna especial. **6. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN:** PIERRE FABRE IBÉRICA, S.A. C/ Ramón Trias Fargas, 7-11. 08005 Barcelona – España. **7. PRESENTACIÓN Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO:** 1 tubo de 20g; PVP: 38,53€, PVP IVA: 40,07€, "Comprobar PVP" **8. RÉGIMEN Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta ordinaria. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida.

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:** DOXICLAT 100 mg comprimidos recubiertos con película **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y LA COMPOSICIÓN CUALITATIVA DE LOS EXCIPIENTES DE OBLIGADA DECLARACIÓN:** Cada comprimido contiene 100 mg de doxiciclina (en forma de monohidrato). Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 60,2 mg de lactosa monohidrato. **3. DATOS CLÍNICOS. 3.1 Indicaciones terapéuticas:** Doxíclat está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y adolescentes (ver secciones 3.2, 3.4): -Neumonía atípica causada por *Mycoplasma pneumoniae* y por *Chlamydia pneumoniae*.; - Psitacosis.; - Enfermedades de transmisión sexual: •Uretritis, cervicitis y proctitis no gonocócicas no complicadas; •Linfogranuloma venéreo; •Granuloma inguinal (donovanosis); •Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP); •Estadios primario y secundario de la sífilis, así como sífilis tardía y latente, en pacientes alérgicos a la penicilina; •Orquepididimitis aguda. En el caso de las infecciones no gonocócicas y dada la elevada frecuencia con la que *C. trachomatis* se asocia a *N. gonorrhoeae* se debe administrar un antimicrobiano de espectro adecuado frente a esta última, preferiblemente en un régimen de dosis única (por ejemplo, dosis única de ceftriaxona para el tratamiento de la uretritis del varón o de la cervicitis o del síndrome uretral de la mujer). En el caso de la EIP, se administrará además de doxiciclina una cefalosporina de tercera generación: -Infecciones causadas por *Rickettsias* tales como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la fiebre mediterránea, el tífus endémico, tífus de la maleza y fiebre Q. -Brucelosis, junto con estreptomycin. -Cólera. -Estadíos iniciales (estadíos 1 y 2) de la enfermedad de Lyme. -Fiebres recurrentes transmitidas por piojos y por garrapatas. -Malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina. -Tratamiento coadyuvante del acné vulgar grave y de la rosácea, fundamentalmente en su estadio 3 o rosácea pápulo pustulosa. Además doxiciclina podría considerarse como tratamiento alternativo en las siguientes infecciones: carbunco (cutáneo, intestinal o pulmonar), tularemia, listeriosis, bartonelosis y actinomycosis. Así mismo, Doxíclat está indicado en la: -profilaxis de la malaria causada por *Plasmodium falciparum* en áreas con resistencia a mefloquina o cuando no se pueden utilizar otros antipalúdicos en áreas con resistencia a cloroquina; -profilaxis post-exposición a *Bacillus anthracis*, como tratamiento alternativo a quinolonas. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. **3.2 Posología y forma de administración:** Posología. Adultos y adolescentes de 12 años a menores de 18 años de edad: La dosis habitual de doxiciclina para el tratamiento de infecciones agudas, en adultos y adolescentes de 12 años a menores de 18 años de edad, es de 200 mg el primer día de tratamiento (administrados en dosis única o bien un comprimido de 100 mg cada 12 horas) seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg al día. Para el tratamiento de infecciones más graves, deben administrarse 200 mg al día durante todo el período de tratamiento. En general, el tratamiento debe continuarse hasta al menos 24 a 48 horas tras la desaparición de los síntomas y de la fiebre. -Neumonía atípica causada por *Mycoplasma pneumoniae* y por *Chlamydia pneumoniae*: 200 mg cada 24 horas (administrados en dosis única diaria o 100 mg cada 12 horas). -Psitacosis: 200 mg cada 24 horas (administrados en dosis única diaria o 100 mg cada 12 horas) y el tratamiento debe continuarse durante un período de 10 a 14 días después de la desaparición de la fiebre. -Infecciones causadas por *rickettsias*: una dosis única de 100 ó 200 mg puede bastar en el caso del tífus epidémico. En las restantes infecciones y dependiendo de la gravedad se recomienda doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 5-15 días. -Fiebre recurrente transmitida por piojos: se administrará una dosis única de 100 mg. En la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, para reducir el riesgo de persistencia o de recaída se recomienda doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante siete días. -Cólera: doxiciclina 300 mg en dosis única. -Estadíos iniciales de la enfermedad de Lyme (estadíos 1 y 2): 100 mg cada 12 horas durante 10-60 días, dependiendo de los signos y síntomas clínicos y de la respuesta. -Tratamiento de la malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina: 200 mg al día durante al menos 7 días. Junto con la doxiciclina se debe administrar siempre un antipalúdico de acción rápida como la quinina. Las recomendaciones de dosis para la quinina varían en las diferentes áreas. -Enfermedades de transmisión sexual: •Uretritis, cervicitis y proctitis no gonocócicas no complicadas: 100 mg cada 12 horas durante un mínimo de 7 días. •Linfogranuloma venéreo: 100 mg cada 12 horas durante un mínimo de 21 días. •Granuloma inguinal (donovanosis): 100 mg cada 12 horas durante un mínimo de 21 días. •Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP): 100 mg cada 12 horas durante al menos 14 días junto con una cefalosporina apropiada por vía intravenosa. •Sífilis inicial (primaria, secundaria o sífilis latente precoz) en pacientes alérgicos a la penicilina: 100 mg de doxiciclina cada 12 horas durante 14 días. En el caso de sífilis latente tardía (sífilis de duración desconocida, sífilis terciaria) en pacientes alérgicos a la penicilina, la dosis es de 100 mg cada 24 horas durante 14 días si se sabe que la duración de la infección ha sido inferior a un año. En caso contrario, doxiciclina debe administrarse durante cuatro semanas. •Orquepididimitis aguda: 100 mg cada 24 horas durante 10 días junto con una cefalosporina de espectro adecuado en dosis única. -Brucelosis: 100 mg cada 12 horas durante 6 semanas junto con estreptomycin por vía intramuscular durante 2-3 semanas. -Tratamiento del carbunco cutáneo, intestinal o pulmonar: 100 mg cada 12 horas inicialmente por vía intravenosa y proseguir con la misma dosis por vía oral. La duración del tratamiento debe ser de 60 días, excepto en el caso del carbunco cutáneo sin compromiso sistémico en cuyo caso se puede considerar reducir la duración del tratamiento a 7-10 días. En el caso de carbunco pulmonar se debe considerar el uso de dos antibióticos en asociación. -Profilaxis post-exposición a *Bacillus anthracis*: la pauta posológica es idéntica a la recomendada en el caso anterior, incluida la duración de la misma. -Profilaxis de malaria: 100 mg cada 24 horas. La profilaxis debe comenzar 1-2 días antes del inicio del viaje a las zonas endémicas, continuar diariamente durante el viaje por la zona endémica y mantenerse durante 4 semanas después de abandonar la zona endémica. -Acné vulgar grave: 100 mg cada 24 horas durante 12 semanas. -Rosácea: 100 mg cada 24 horas durante 12 semanas. Pacientes con alteración de la función hepática: Doxiciclina debe ser administrada con precaución en pacientes con la función hepática alterada (ver sección 3.4). Pacientes con insuficiencia renal: A diferencia de lo que ocurre con otras tetraciclinas, doxiciclina no necesita de ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal (ver sección 3.4). Pacientes de edad avanzada: No es necesario el ajuste de dosis. Población pediátrica: Niños de 8 años a menores de 12 años de edad (ver sección 3.4). El uso de doxiciclina para el tratamiento de infecciones agudas en niños de 8 años a menores de 12 años de edad, debe estar cuidadosamente justificado en situaciones donde otros medicamentos no están disponibles, o bien es probable que no sean efectivos o están contraindicados. En tales circunstancias, las dosis para el tratamiento de infecciones agudas son: -Para niños con un peso de más de 45 kg: se utilizará la dosis habitual del adulto. -Para niños con un peso de 45 kg o menos: dosis inicial: 4,4 mg/kg al día (en dosis única o divididos en dos dosis) con una dosis de mantenimiento de 2,2 mg/kg de peso corporal al día (en dosis única o divididos en dos dosis). En el tratamiento de infecciones más graves, se debe administrar hasta 4,4 mg/kg de peso corporal durante todo el tratamiento. •Tratamiento del carbunco (cutáneo, intestinal o pulmonar) y profilaxis post-exposición a *Bacillus anthracis*: -Para niños con un peso de más de 45 kg: se utilizará la dosis del adulto. -Para niños con un peso de 45 kg o menos: dosis de 2,2 mg/kg cada 12 horas vía intravenosa inicialmente, seguida de la misma dosis cada 12 horas por vía oral, en cuanto se considere apropiado, durante 60 días. La duración del tratamiento debe ser de 60 días, excepto en el caso de carbunco cutáneo sin compromiso sistémico, en cuyo caso se puede considerar reducir la duración del tratamiento a 7-10 días. En el caso de carbunco pulmonar se debe considerar el uso de dos antibióticos en asociación. -Profilaxis de malaria: -2,2 mg/kg administrados en una dosis única diaria sin exceder la dosis del adulto. La profilaxis debe comenzar 1-2 días antes del inicio del viaje a las zonas endémicas, continuar diariamente durante el viaje por la zona endémica y mantenerse durante 4 semanas después de abandonar la zona endémica. Recién nacidos, lactantes y niños menores de 8 años de edad: La doxiciclina no debe usarse en recién nacidos, lactantes y niños menores de 8 años de edad, debido al riesgo de decoloración de los dientes (ver secciones 3.4 y 3.8). Forma de administración: Vía oral. El paciente tomará siempre el medicamento en el transcurso de una comida, acompañado de un vaso grande de agua (200 ml) y dejando transcurrir al menos una hora antes de tumbarse o acostarse. Con Doxíclat 100 mg comprimidos recubiertos con película no se puede conseguir una dosis adecuada para niños con un peso inferior a 45 kg. **3.3 Contraindicaciones:** - Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de las tetraciclinas o a alguno de los excipientes.; - En combinación con retinoides orales (ver sección 3.5); - Embarazo: La doxiciclina está contraindicada durante el embarazo. Parece que los riesgos asociados con el uso de tetraciclinas durante el embarazo se deben principalmente a los efectos sobre los dientes y el desarrollo esquelético. (ver sección 3.4 sobre el uso durante el desarrollo de los dientes); - Lactancia: Las tetraciclinas se excretan en la leche y, por tanto, están contraindicadas en madres lactantes (ver sección 3.4 sobre el uso durante el desarrollo de los dientes). **3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Advertencias especiales: Población pediátrica:** El uso de tetraciclinas durante el desarrollo dental (segunda mitad del embarazo, lactancia y niños menores de 8 años), puede causar decoloración permanente de los dientes (de gris parduzco a amarillento). Aunque esta reacción adversa es más frecuente con el uso durante períodos prolongados, también se ha observado tras la administración de tratamientos cortos repetidos. Se ha descrito, asimismo, hipoplasia del esmalte. Sólo se debe administrar doxiciclina en pacientes pediátricos menores de 8 años cuando se espera que los beneficios potenciales superen los riesgos, en situaciones graves o que amenazan la vida (por ejemplo, fiebre manchada de las Montañas Rocosas), sólo cuando no existen terapias alternativas adecuadas. Aunque el riesgo de coloración en los dientes definitivos es raro en niños de 8 años a menores de 12 años, el uso de doxiciclina debe estar cuidadosamente justificado en situaciones donde otros medicamentos no estén disponibles, es probable que no sean efectivos o estén contraindicados. Uso en pacientes con alteración de la función hepática: de forma infrecuente se ha comunicado alteración de la función hepática tanto por la administración oral como parenteral de tetraciclinas, incluyendo doxiciclina. Por tanto, deben realizarse controles periódicos de la función hepática (ver sección 3.8). Uso en pacientes con alteración de la función renal: a diferencia de lo que ocurre con otras tetraciclinas, doxiciclina no precisa de ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal debido a que se elimina principalmente por vía biliar. Sin embargo, la acción antianabólica de las tetraciclinas puede provocar un aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) especialmente en pacientes con insuficiencia renal previa. Por lo tanto, deben realizarse controles periódicos de la función renal. **Reacciones cutáneas graves:** se han notificado reacciones cutáneas graves como, por ejemplo, dermatitis exfoliativa, erupción fija por medicamentos, síndrome de Stevens-Johnson y erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en pacientes que recibieron doxiciclina (ver sección 3.8). Si se producen reacciones cutáneas graves, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con doxiciclina e instaurar la terapia adecuada. **Fotosensibilidad:** debido al riesgo de la fotosensibilización, se recomienda evitar cualquier exposición directa a la luz solar o a las radiaciones UV durante el tratamiento, que debería interrumpirse si aparece algún síntoma en la piel tal como eritema (ver sección 3.8). **Hipertensión intracraneal benigna:** las manifestaciones clínicas de la hipertensión intracraneal (HI) incluyen cefalea, visión borrosa, diplopía y pérdida de visión; durante un examen del fondo de ojo puede encontrarse un papiledema. Aunque, la hipertensión remite tras la interrupción del tratamiento, existe la posibilidad de pérdida de visión permanente. Si durante el tratamiento aparecen alteraciones visuales, debe realizarse una evaluación oftalmológica. Debido a que la presión intracraneal puede permanecer elevada durante algunas semanas tras la suspensión del tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados hasta que se establece (ver sección 3.8). **Sobrecrecimiento microbiológico:** Como para la mayoría de los antibacterianos, el tratamiento con tetraciclinas, incluida la doxiciclina, puede causar colitis pseudomembranosa. Es importante considerar ese diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante el tratamiento con antimicrobianos o una vez finalizada su administración. Los casos leves responden normalmente a la suspensión del tratamiento. Los casos moderados o graves pueden precisarse además de un tratamiento de reposición hidroelectrolítica y un antibiótico efectivo frente a *Clostridium difficile*. Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente. **Esofagitis:** debido al riesgo de daño esofágico, es importante respetar las recomendaciones sobre la forma de administrar el medicamento (ver secciones 3.2 y 3.8). **Miastenia gravis:** Se recomienda precaución en pacientes con miastenia gravis. **Lupus eritematoso sistémico:** las tetraciclinas, incluido doxiciclina, deben evitarse en pacientes con lupus eritematoso sistémico (ver sección 3.8). **Reacción de Jarisch-Herxheimer:** Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden experimentar una reacción de Jarisch-Herxheimer poco después de empezar el tratamiento con doxiciclina. Se debe tranquilizar a los pacientes explicándoles que se trata normalmente de una consecuencia del tratamiento antibiótico de las infecciones por espiroquetas y que remite espontáneamente. **General:** En individuos tratados con regímenes terapéuticos completos, se ha comunicado abombamiento de las fontanelas en niños e hipertensión intracraneal benigna tanto en niños como en adultos. Estos trastornos desaparecieron rápidamente tras la interrupción del tratamiento. El uso de tetraciclinas puede dar lugar al sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Es esencial mantener una observación permanente del paciente. En caso de que aparezca un microorganismo resistente, se suspenderá el antibiótico y se administrará el tratamiento adecuado. Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactosa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio". **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Asociaciones contraindicadas: Retinoides (vía sistémica):** Riesgo de hipertensión intracraneal. **Asociaciones que requieren especial precaución: Efectos renales:** -Los efectos nefrotóxicos de las tetraciclinas pueden ser exacerbados por diuréticos, metoxifurano y otros medicamentos nefrotóxicos. Se ha comunicado que el uso concomitante de tetraciclinas y metoxifurano puede producir toxicidad renal que puede tener un desenlace mortal (insuficiencia renal y formación de cristales de oxalato en el tejido renal). Por lo tanto, no es recomendable la utilización de tetraciclinas en tratamientos preoperatorios. -Las tetraciclinas pueden reducir la excreción renal de litio. **Inductores enzimáticos:** -Las tetraciclinas pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales. -Anticonvulsivos. Reducen los niveles plasmáticos de doxiciclina a través de un aumento de su metabolismo hepático. Si es necesario se deben monitorizar las funciones clínicas y ajustar la dosis de doxiciclina. -**Digoxina y teofilina:** Las tetraciclinas pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de digoxina y teofilina. -**Rifampicina:** Como inductor enzimático conocido, la rifampicina puede aumentar el metabolismo de la doxiciclina, reduciendo así sus niveles. Pueden producirse concentraciones intraterapéuticas de doxiciclina. Se recomienda monitorizar el uso concomitante y puede ser necesario un aumento de la dosis de doxiciclina. -**Hierro (sales):** Vía oral: reducción en la absorción digestiva de ciclinas (formación de complejos). Debe dejarse un intervalo entre la ingesta de las sales de hierro y las ciclinas (si es posible, más de 2 horas). -**Gastrointestinales vía tópica:** (sales, óxidos e hidróxido de magnesio, aluminio, calcio y bismuto): Reducción de la absorción digestiva de ciclinas. Debe dejarse un intervalo entre los medicamentos gastrointestinales administrados vía tópica y las ciclinas (si es posible, más de 2 horas). -**Anticoagulantes orales:** Aumento del efecto anticoagulante oral y riesgo de hemorragia. Controlar estrechamente los niveles de protrombina y monitorización INR. Si es necesario, se debe ajustar la dosis oral del anticoagulante durante el tratamiento con ciclinas y realizar el seguimiento hasta la suspensión del tratamiento. -**Estroncio:** Reducción de la absorción gastrointestinal de estroncio. Debe dejarse un intervalo entre la ingesta de estroncio y las ciclinas (si es posible, más de 2 horas). -**Penicilina:** Dado que los fármacos bacteriostáticos pueden interferir con la actividad bactericida de la penicilina, es aconsejable evitar la administración de doxiciclina junto con penicilina. -**Alcaloides ergotámicos y metotrexato:** Ha habido referencias ocasionales de incremento, por las tetraciclinas, de los efectos tóxicos de alcaloides ergotámicos y metotrexato. **Asociaciones a tener en cuenta Sales de zinc:** Reducción de la absorción gastrointestinal de ciclinas. Debe dejarse un intervalo (si es posible, más de 2 horas) entre la toma de sales de zinc y las ciclinas. **Interacciones con pruebas de laboratorio:** La administración de doxiciclina puede interferir con algunas pruebas de diagnóstico como la determinación urinaria de catecolaminas o glucosa, pudiéndose producir resultados falsos positivos. **Problemas específicos de desequilibrio INR:** Se han notificado numerosos casos de aumento de la actividad anticoagulante vía oral en pacientes que son tratados con antibióticos. El contexto inflamatorio o la infección desarrollada, junto con la edad del paciente y las condiciones generales parecen ser factores de riesgo. En estas circunstancias, en los desequilibrios INR parece difícil distinguir entre la enfermedad infecciosa y el tratamiento. Sin embargo, ciertas clases de antibióticos pueden estar implicados en mayor medida, en particular fluorquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y ciertas cefalosporinas. **3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de doxiciclina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. La

doxiciclina está contraindicada durante el embarazo. Parece que los riesgos asociados con el uso de tetraciclinas durante el embarazo se deben principalmente a los efectos sobre los dientes y el desarrollo esquelético. (Ver secciones 3.3 y 3.4 sobre el uso durante el desarrollo del diente). **Lactancia:** Doxiciclina se excreta en la leche materna y por lo tanto está contraindicado durante la lactancia (ver secciones 3.3 y 3.4 sobre el uso durante el desarrollo del diente). **Fertilidad:** Estudios realizados en animales indican que doxiciclina puede tener efectos sobre la fertilidad cuando se administra durante la pubertad. Se desconoce el efecto de la doxiciclina sobre la fertilidad humana. **3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de doxiciclina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **3.8 Reacciones adversas:** **Tabla resumen de reacciones adversas:** Las reacciones adversas notificadas para Doxycilat se definen a continuación según la categoría de frecuencias como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Todos los datos son de la experiencia post-marketing.

Clasificación de órganos del sistema	MedDRA
	Frecuencia
	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Candidiasis anal o genital.
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Se han comunicado casos de anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacciones de hipersensibilidad (tales como urticaria, prurito, angioedema, reacciones anafilácticas, púrpura reumática, pericarditis, enfermedad del suero, exacerbación del lupus eritematoso existente). Erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Reacción de Jarisch-Herxheimer (ver sección 3.4)
<b>Trastornos endocrinos</b>	Tras la administración de tetraciclinas durante períodos prolongados, se ha comunicado la aparición de coloraciones microscópicas marrón-negro de las glándulas tiroideas que no parecen asociarse a alteraciones de las pruebas de función tiroidea.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Hipertensión intracraneal benigna tanto en niños como en adultos. Este síndrome se caracteriza por dolor de cabeza, náuseas y vómitos, mareos, tinnitus y alteraciones visuales (tales como visión borrosa, diplopía y pérdida de visión)*.
<b>Trastornos cardíacos</b>	Pericarditis e hipotensión arterial.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Obstrucción bronquial.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Pancreatitis. Decoloración de los dientes ** o hipoplasia del esmalte dental. Trastornos digestivos: náuseas, epigastralgia, diarrea, anorexia, glositis, enterocolitis. Se ha descrito la aparición de disfgaia, esofagitis y úlceras esofágicas, siendo el riesgo mayor si el medicamento se ingiere cuando el paciente está tumbado o sin acompañarse de una suficiente cantidad de agua (ver sección 3.2).
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Tras la administración de tetraciclinas incluyendo la doxiciclina puede aparecer alteración de la función hepática y hepatitis.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Reacciones de fotosensibilidad. Fotooncolisis. Erupciones. Dermatitis exfoliativa. Erupción fija por medicamentos (EFM). Síndrome de Stevens-Johnson. Hiperpigmentación.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia, mialgia, debilidad muscular incrementada en pacientes con miastenia gravis, así como alteración en el crecimiento de los niños que cesa al interrumpir el tratamiento (ver sección 3.4).
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de la urea en sangre (ver sección 3.4).

\*El tratamiento debe interrumpirse si se sospecha o se observa un aumento de la presión intracraneal durante el tratamiento con Doxycilat (ver sección 3.4). \*\*Se ha descrito decoloración reversible y superficial de los dientes definitivos con el uso de doxiciclina, pero la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **3.9 Sobredosis:** En caso de sobredosis, deberá interrumpirse su administración e instaurar el tratamiento sintomático apropiado. La diálisis peritoneal no altera la semivida de eliminación plasmática de la doxiciclina y por consiguiente no es de utilidad en el tratamiento de la sobredosis. **4. INCOMPATIBILIDADES:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5. INSTRUCCIONES DE USO / MANIPULACIÓN:** Ninguna especial. **6. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN:** PIERRE FABRE IBÉRICA, S.A. C/ Ramón Trias Fargas, 7-11, 08005 BARCELONA (España) **7. PRESENTACIÓN Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO:** Caja de 14 comprimidos: P.V.P: 2,40€ y P.V.P. IVA: 2,50€. Caja de 42 comprimidos: P.V.P: 6,93€ y P.V.P. IVA: 7,21€, "Comprobar PVP". **8. RÉGIMEN Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta ordinaria. Financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 3.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** ISOACNÉ 5 mg cápsulas blandas, ISOACNÉ 10 mg cápsulas blandas, ISOACNÉ 20 mg cápsulas blandas, ISOACNÉ 40 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS, Y LA COMPOSICIÓN CUALITATIVA DE LOS EXCIPIENTES DE OBLIGADA DECLARACIÓN:** Cada cápsula blanda contiene 5 mg de isotretinoína. Excipiente con efecto conocido: 52,1 mg de aceite de soja refinado por cápsula blanda. Cada cápsula blanda contiene 10 mg de isotretinoína. Excipiente con efecto conocido: 104,2 mg de aceite de soja refinado por cápsula blanda. Cada cápsula blanda contiene 20 mg de isotretinoína. Excipiente con efecto conocido: 208,4 mg de aceite de soja refinado por cápsula blanda. Cada cápsula blanda contiene 40 mg de isotretinoína. Excipiente con efecto conocido: 191,50 mg de aceite de soja refinado por cápsula blanda. **3. DATOS CLÍNICOS: 3.1 Indicaciones terapéuticas:** Formas graves de acné (como acné nodular, conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos de tratamiento convencionales con preparados antibacterianos administrados por vía sistémica o terapia tópica. **3.2 Posología y forma de administración:** La isotretinoína debe ser prescrita únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de tratamientos retinoides para el acné grave y una total comprensión de los riesgos que conlleva el tratamiento con isotretinoína y de las necesidades de vigilancia terapéutica. **Posología:** *Adultos, incluidos adolescentes y personas de edad avanzada:* El tratamiento con isotretinoína debe empezar con una dosis de 0,5 mg/kg por día. Tanto la respuesta terapéutica a la isotretinoína como ciertos efectos adversos dependen de la dosis y varían según los pacientes. Esto hace necesario ajustar individualmente la dosis. Para la mayoría de los pacientes, la dosis adecuada se encuentra entre 0,5 y 1 mg/kg por día. La remisión a largo plazo y las tasas de recaída están más estrechamente relacionadas con la dosis total administrada que con la duración del tratamiento o la dosis diaria. Se ha demostrado que no es probable ningún beneficio sustancial adicional con dosis acumulativas mayores de 120-150 mg/kg. La duración del tratamiento depende de la dosis diaria individual. En general, es suficiente un ciclo de tratamiento de 16-24 semanas para lograr la remisión. En la mayor parte de los pacientes, el acné desaparece por completo con un único ciclo de tratamiento. En caso de recaída confirmada, se puede considerar la posibilidad de administrar un ciclo adicional de tratamiento con isotretinoína, con la misma dosis diaria y la misma dosis acumulativa. Dado que es posible observar una evaluación favorable del acné hasta 8 semanas después de suspender el tratamiento, no se debe iniciar otro ciclo de tratamiento hasta que haya transcurrido este plazo. Pacientes con insuficiencia renal grave: En pacientes con insuficiencia renal grave, el tratamiento debe empezar con una dosis baja (por ejemplo, 10 mg/día). Posteriormente, se deberá incrementar la dosis hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada (ver sección 3.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Pacientes con intolerancia: En pacientes que muestran intolerancia grave a la dosis recomendada, se puede continuar el tratamiento con dosis más bajas, lo que aumentaría tanto la duración del tratamiento como el riesgo de recaída. Para que estos pacientes obtengan la máxima eficacia posible del tratamiento, la dosis debe ser la máxima tolerada. *Población pediátrica:* La isotretinoína no está indicada para el tratamiento del acné prepuberal y no se recomienda su administración a pacientes menores de 12 años de edad. **Forma de administración:** Vía oral. Las cápsulas se deben tomar con las comidas, una o dos veces al día. **3.3 Contraindicaciones:** La isotretinoína está contraindicada en mujeres embarazadas o en período de lactancia (ver sección 3.6). La isotretinoína está contraindicada en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo (ver sección 3.4). La isotretinoína también está contraindicada en pacientes con: •Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. •Insuficiencia hepática. •Niveles excesivamente altos de lipídemia. •Hipervitaminosis A. •Alergia a los cacahuetes o al aceite de soja, ya que Isoacné contiene aceite de soja. •Tratamiento concomitante con tetraciclinas (ver sección 3.5). •Que están tomando vitamina A. •Que están tomando otros retinoides (acitretina, alitretinoína). **3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

#### Efectos teratogénicos

Isoacné es un potente inductor teratogénico humano que induce con alta frecuencia defectos de nacimiento graves y amenazantes para la vida.

#### Isoacné está estrictamente contraindicado en:

- Mujeres embarazadas
- Mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos.

**Plan de Prevención de Embarazos:** Este medicamento es TERATOGÉNICO. La isotretinoína está contraindicada en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones siguientes del Plan de Prevención de Embarazos: •Formas graves de acné (como acné nodular, conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos de tratamiento convencionales con preparados antibacterianos administrados por vía sistémica o terapia tópica (ver sección 3.1 "Indicaciones terapéuticas"). •El potencial de embarazo debe evaluarse para todas las mujeres. •Entiende el riesgo teratogénico. •Entiende la necesidad de seguimiento mensual riguroso. •Entiende y acepta la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción, desde 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y hasta 1 mes después de finalizar el mismo. Se debe usar al menos un método anticonceptivo altamente efectivo (es decir, un método independiente del usuario) o dos métodos complementarios dependientes del usuario. •Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas. •Incluso si tiene amenorrea debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz. •Está informada y entiende las posibles consecuencias de un embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe riesgo de embarazo o si puede estar embarazada. •Entiende la necesidad y acepta someterse a pruebas de embarazo regulares antes, durante el tratamiento, idealmente cada mes, y hasta 1 mes después de interrumpir el mismo. •Ha reconocido que ha entendido los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de isotretinoína. Estas condiciones también afectan a las mujeres que en el momento del tratamiento no son sexualmente activas, a menos que el médico prescriptor considere que existen razones convincentes para indicar que no hay riesgo de embarazo. El médico prescriptor debe asegurar que: •La paciente cumple las condiciones para la prevención del embarazo que se detallan arriba, incluida la confirmación de que tiene un nivel adecuado de comprensión. •La paciente ha reconocido las condiciones antes mencionadas. •La paciente entiende que debe utilizar de manera sistemática y correcta un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario) o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario, durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento y que continúa usando anticonceptivos efectivos durante todo el período de tratamiento y durante al menos 1 mes después de finalizar el mismo. •Se obtuvieron resultados negativos de la prueba de embarazo antes, durante y 1 mes después de finalizado el tratamiento. Las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo deben documentarse. Si un embarazo ocurre en una mujer tratada con isotretinoína, se debe interrumpir el tratamiento y la paciente debe ser remitida a un médico especializado o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento. Si el embarazo ocurre después de interrumpir el tratamiento, existe un riesgo de malformación seria y grave del feto. Este riesgo persiste hasta que el producto ha sido completamente eliminado, que es dentro de un mes después del final del tratamiento. **Anticoncepción:** Las pacientes deben recibir información exhaustiva sobre la prevención del embarazo y se deben remitir para recibir asesoramiento sobre el uso de anticonceptivos si no están usando un método anticonceptivo eficaz. Si el médico prescriptor no está en condiciones de proporcionar dicha información, la paciente debe ser referida al profesional de la salud pertinente. Como requisito mínimo, las mujeres en edad fértil deben usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario), o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario. Los métodos anticonceptivos se deben usar durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y continuar durante al menos 1 mes después de finalizar el mismo con isotretinoína, incluso en pacientes con amenorrea. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando a paciente en la discusión para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas. **Prueba de embarazo:** De acuerdo con la práctica local, se recomienda realizar pruebas de embarazo supervisadas por un médico con una sensibilidad mínima de 25 mIU/ml, de la siguiente manera: *Antes de empezar el tratamiento:* Al menos un mes después de que la paciente haya comenzado a usar métodos anticonceptivos, y en un breve período (preferiblemente unos pocos días) antes de la primera prescripción, la paciente debe someterse a una prueba de embarazo supervisada por un médico. Esta prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando comience el tratamiento con isotretinoína. *Visitas de seguimiento:* Las visitas de seguimiento deben organizarse en intervalos regulares, idealmente cada mes. La necesidad de pruebas de embarazo repetidas, supervisadas médicamente cada mes debe determinarse de acuerdo con la práctica local, que incluya la consideración de la actividad sexual de la paciente, los antecedentes menstruales recientes (menstruación anormal, falta de períodos o amenorrea) y el método anticonceptivo. Cuando proceda, las pruebas de embarazo de seguimiento deben realizarse el día de la visita de prescripción o en los 3 días previos. *Final del tratamiento:* 1 mes después de suspender el tratamiento, las pacientes deben someterse a una prueba de embarazo final. **Restricciones de prescripción y dispensación:** Para las mujeres en edad fértil, la duración de la prescripción de Isoacné idealmente debe limitarse a 30 días para favorecer el seguimiento regular, incluidas las pruebas y el control del embarazo. Lo ideal, es que las pruebas de embarazo, la prescripción de la receta y la dispensación de Isoacné se realicen el mismo día. Este seguimiento mensual permitirá asegurar que se realicen pruebas y controles regulares de embarazo y que la paciente no esté embarazada antes de recibir el siguiente ciclo de tratamiento. **Pacientes varones:** Los datos disponibles sugieren que el nivel de exposición materna al semen de los pacientes que reciben Isoacné, no es de una magnitud suficiente como para asociarse con los efectos teratogénicos de Isoacné. A los pacientes varones se les debe recordar que no deben compartir sus medicamentos con nadie, especialmente con mujeres. **Precauciones adicionales:** Los pacientes deben recibir instrucciones de no administrar este medicamento a otra persona y devolver las cápsulas sin usar a su farmacéutico al final del tratamiento. Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento, ni durante 1 mes tras la interrupción de isotretinoína debido al posible riesgo para el feto de una receptora de la transfusión embarazada. **Material Informativo de Seguridad:** Para ayudar a los prescriptores, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a isotretinoína, el Titular de la Autorización de Comercialización facilitará Material Informativo de Seguridad para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad de isotretinoína, proporcionar asesoramiento sobre la anticoncepción antes de iniciar la terapia y facilitar orientación sobre la necesidad de pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar información completa para todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, sobre el riesgo teratogénico y las estrictas medidas de prevención del embarazo que se especifican en el Plan de Prevención de Embarazos. **Trastornos psiquiátricos:** En pacientes tratados con isotretinoína, se ha notificado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad, tendencias agresivas, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos, y muy raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio (ver sección 3.8). Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se debe monitorizar a todos los pacientes en busca de signos de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento apropiado si es necesario. Sin embargo, la interrupción de isotretinoína puede ser insuficiente para aliviar los síntomas y, por tanto, puede ser necesaria una evaluación psiquiátrica o psicológica adicional. Las percepciones de los familiares o amigos puede ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental. **Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo:** Ocasionalmente, se observa un empeoramiento agudo del acné durante el período inicial, que por lo general remite con la progresión del tratamiento, normalmente al cabo de entre 7 - 10 días, sin que sea habitual la necesidad de ajustar la dosis. Se debe evitar la exposición a la luz solar intensa o a los rayos UV. Si fuera necesario, se utilizará un producto de protección solar de factor SPF 15 como mínimo. Se debe prescindir de procesos de dermoabrasión química agresiva y de los tratamientos cutáneos con láser en pacientes que tomen isotretinoína incluso durante un período de 5-6 meses después de concluido el tratamiento, dado el riesgo de cicatrización hipertrófica en zonas atípicas o, en casos menos frecuentes, de hiperpigmentación o hipopigmentación en las zonas tratadas. Es preciso evitar la depilación con cera en pacientes que toman isotretinoína, al menos durante los 6 meses posteriores al tratamiento, dado el riesgo de abrasión epidérmica. Se debe rechazar la administración simultánea de isotretinoína y agentes antiacné de tipo queratolítico o exfoliativo, ya que puede aumentar la irritación local. Es conveniente recomendar a los pacientes que utilicen una pomada o crema hidratante y un bálsamo labial durante los primeros días de tratamiento, ya que la isotretinoína puede causar sequedad cutánea y labial. Existen informes postcomercialización de reacciones cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) asociados al uso de isotretinoína. Ya que estos acontecimientos pueden ser difíciles de distinguir de otras reacciones cutáneas que pueden producirse (ver sección 3.8), los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas, y estrechamente monitorizados de las reacciones cutáneas graves. Si se sospecha de una reacción cutánea grave, el tratamiento con isotretinoína debe interrumpirse. **Trastornos oculares:** La sequedad ocular, las opacidades en la córnea, las alteraciones de la

visión nocturna y la queratitis suelen remitir después de cesar el tratamiento. Se han notificado casos de ojos secos que no se resuelven tras la interrupción del tratamiento. Se puede aliviar la sequedad ocular aplicando pomadas hidratantes para los ojos o con la aplicación de lágrimas artificiales. Es posible que se produzca intolerancia a las lentes de contacto, lo que haría necesario que el paciente usase gafas durante el tratamiento. También se ha comunicado la existencia de casos de disminución de la visión nocturna, cuya aparición fue repentina en algunos pacientes (ver sección 3.7). Los pacientes que sufran dificultades visuales deben ser derivados a un oftalmólogo. Cabe la posibilidad de que sea conveniente interrumpir el tratamiento con isotretinoína. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Se ha notificado la existencia de casos de mialgia, artralgia y de aumento de los niveles de creatininfosfoquinasa en pacientes que tomaban isotretinoína, particularmente en aquellos que practicaron actividad física intensa (ver sección 3.8). Tras varios años de administración de dosis muy altas para tratar trastornos de queratinización, pueden suceder alteraciones de tetraciclinas (ver secciones 3.3 y 3.5). Los signos y los síntomas de la hipertensión intracraneal son cefaleas, náuseas y vómitos, alteraciones de la vista y edema de papila. Los pacientes que desarrollan hipertensión intracraneal benigna deberán suspender el tratamiento de inmediato. **Trastornos hepato biliares:** Antes del comienzo del tratamiento, se debe comprobar los niveles de enzimas hepáticas, concretamente 1 mes antes y, posteriormente, a intervalos de 3 meses salvo que el médico indique un seguimiento más frecuente. Se tiene noticia de casos transitorios y reversibles de aumento de los niveles de transaminasas hepáticas. En muchos casos, estos cambios están dentro de los límites normales y los valores vuelven a su punto inicial en el transcurso del tratamiento. Sin embargo, si se mantiene una elevación clínicamente relevante de los valores de transaminasas, se debe considerar una disminución de las dosis o la interrupción del tratamiento. **Insuficiencia renal:** La insuficiencia renal y los fallos renales no afectan a la farmacocinética de la isotretinoína. Así pues, sí es factible la administración de isotretinoína en pacientes con insuficiencia renal. De todos modos, se recomienda ajustar las dosis al máximo tolerado para los pacientes que han comenzado el tratamiento con dosis bajas (ver sección 3.2). **Metabolismo lipídico:** Antes del comienzo del tratamiento, se debe comprobar los niveles de lípidos en el suero (en ayunas), concretamente 1 mes antes y, posteriormente, a intervalos de 3 meses salvo que el médico indique un seguimiento más frecuente. Los valores elevados de lípidos séricos suelen volver a su magnitud habitual reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento y también pueden responder a medidas dietéticas. Se ha vinculado a la isotretinoína con un aumento de la presencia de triglicéridos en el plasma. Es obligado interrumpir el tratamiento con isotretinoína si no se logra mantener la hipertrigliceridemia dentro de unos límites aceptables y se producen síntomas de pancreatitis (ver sección 3.8). En ocasiones, los niveles que superan los 800 mg/dL o los 9 mmol/L están asociados a una pancreatitis aguda, que puede resultar mortal. **Trastornos gastrointestinales:** La isotretinoína se ha asociado con enfermedad inflamatoria intestinal (como la ileitis regional) en pacientes con antecedentes de trastornos intestinales. Los pacientes que padecen diarrea grave (hemorrágica) deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con isotretinoína. **Reacciones alérgicas:** En raras ocasiones, se ha notificado la aparición de casos de reacciones anafilácticas, alguno de ellos tras exposición previa a retinoides de aplicación tópica. Con poca frecuencia, se producen reacciones alérgicas cutáneas. También se han dado casos de vasculitis alérgica, a menudo asociada a púrpura (hematomas y manchas rojas) en las extremidades, a veces con afectación extracutánea. Las reacciones alérgicas graves hacen necesaria la interrupción del tratamiento y una monitorización exhaustiva. **Pacientes de alto riesgo:** En pacientes con diabetes, obesidad, alcoholismo o trastornos del metabolismo lipídico y que estén recibiendo tratamiento con isotretinoína, es conveniente realizar análisis más frecuentes de los valores séricos de lípidos y/o glucemia. Se tiene noticia de casos de elevados valores de glucemia en ayunas y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes durante el tratamiento con isotretinoína. **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Asociaciones contraindicadas: •La vitamina A debido al riesgo de desarrollar hipervitaminosis A. •Otros retinoides (acitretina, altretretinoína) debido al riesgo de desarrollar hipervitaminosis A. •Ciclinas. Se han descrito casos de hipertensión intracraneal con el uso simultáneo de isotretinoína y tetraciclinas. Por tanto, se debe evitar el tratamiento concomitante con tetraciclinas (ver sección 3.3 y sección 3.4). La administración concomitante de la isotretinoína con queratolíticos tópicos o agentes exfoliantes antiacné debe evitarse ya que puede aumentar la irritación local. **3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** [Embarazo](#)

**El embarazo está absolutamente contraindicado para el tratamiento con isotretinoína (ver sección 3.3). Si a pesar de las precauciones la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con isotretinoína o durante el mes siguiente, existe un gran riesgo de malformaciones fetales muy graves.**

Entre las malformaciones fetales asociadas a la exposición a la isotretinoína, se encuentran las anomalías del sistema nervioso central (hidrocefalia, malformaciones/anomalías cerebelares, microcefalia), dismorfia facial, fisura palatina, anomalías externas del oído externo (ausencia de oído externo, ausencia o pequeño tamaño de los canales auditivos externos), anomalías oculares (microftalmia), anomalías cardiovasculares (malformaciones conotruncales como la tetralogía de Fallot, transposición de los vasos sanguíneos mayores, alteraciones interventriculares), anomalías del timo y anomalías glandulares paratiroideas. También se produce un aumento en la incidencia del aborto espontáneo. Si ocurre el embarazo en una mujer tratada con isotretinoína, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y consejo. **Mujeres en edad fértil/anticoncepción:** Como requisito mínimo, las mujeres en edad fértil deben usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario), o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario. Los métodos anticonceptivos se deben usar durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y continuar durante al menos 1 mes después de finalizar el mismo con isotretinoína, incluso en pacientes con amenorrea (ver sección 3.4). **Lactancia:** La isotretinoína es altamente lipófila; por tanto, el paso de isotretinoína a la leche materna es muy probable. Debido a los posibles efectos adversos en la madre y en el lactante, el uso de isotretinoína está contraindicado en madres lactantes. **Fertilidad:** La isotretinoína, en dosis terapéuticas, no afecta el número, la motilidad y la morfología de los espermatozoides y la toma de isotretinoína por parte del varón no pone en peligro la formación y el desarrollo del embrión. **3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se han producido numerosos casos de disminución de la visión nocturna durante el tratamiento con isotretinoína, que raramente han persistido con posterioridad al tratamiento (ver la sección 3.4 y la sección 3.8). Dado que, en algunos pacientes, la aparición de estas alteraciones ha sido repentina, resulta conveniente advertir a los pacientes del posible problema y de que sean precavidos a la hora de conducir o manejar maquinaria. Muy raramente se ha notificado somnolencia, vértigo y alteraciones visuales. Hay que advertir a los pacientes que si experimentan estos efectos, no deben conducir, manejar maquinaria o participar en cualquier otra actividad en que los síntomas puedan provocar riesgos tanto a ellos como a otras personas. **3.8 Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad:** Los siguientes síntomas son las reacciones adversas más comunes de la isotretinoína: sequedad de las mucosas, de los labios, por ejemplo, queratitis, de la mucosa nasal, epistaxis y de los ojos, conjuntivitis y sequedad cutánea. Algunos de los efectos secundarios asociados al uso de isotretinoína están relacionados con las dosis. Los efectos secundarios son generalmente reversibles después de modificar la dosis o interrumpir el tratamiento, aunque alguno de ellos persiste una vez finalizado el tratamiento. **Tabla de reacciones adversas:** Las reacciones adversas se incluyen a continuación según MedDRA, Clasificación por órganos y sistemas y frecuencia. La frecuencia se define usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Infecciones:</b> Muy raras	Infección bacteriana por microorganismos Gram-positivos (mucocutánea)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</b> Muy frecuentes Frecuentes Muy raras	Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos, trombocitopenia, trombocitosis Neutrocitopenia Linfadenopatía
<b>Trastornos del sistema inmunológico:</b> Raras	Reacciones cutáneas alérgicas, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</b> Muy Raras	Diabetes mellitus, hiperuricemia
<b>Trastornos psiquiátricos:</b> Raras Muy raras	Depresión, empeoramiento de la depresión, tendencias agresivas ansiedad, alteraciones del estado de ánimo Suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal.
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b> Frecuentes Muy raras	Cefaleas, Hipertensión intracraneal, convulsiones, somnolencia Vértigo
<b>Trastornos oculares:</b> Muy frecuentes Muy raras	Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular Alteraciones visuales, visión borrosa, cataratas, incapacidad para distinguir los colores, intolerancia a las lentes de contacto, opacidad de la córnea, disminución de la visión nocturna, queratitis, papiloedema (como signo de hipertensión craneal benigna), fotofobia
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b> Muy raras	Disfunción auditiva
<b>Trastornos vasculares:</b> Muy raras	Vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b> Frecuentes Muy raras	Epistaxis, sequedad nasal, nasofaringitis Broncoespasmos (particularmente en pacientes con asma), ronquera
<b>Trastornos gastrointestinales:</b> Muy raras	Colitis, ileitis, sequedad de garganta, hemorragias gastrointestinales, diarrea hemorrágica y enfermedad inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis (ver sección 3.4).
<b>Trastornos hepato biliares:</b> Muy frecuentes Muy raras	Aumento de los valores de las transaminasas (ver sección 3.4) Hepatitis

<i>Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:</i> Muy frecuentes Raras Muy raras No conocida	Queilitis, dermatitis, sequedad cutánea, exfoliación localizada, prurito, erupción eritematosa, fragilidad cutánea (riesgo de traumatismo por fricción). Alopecia Acné fulminante, agravamiento (recrudescimiento) del acné, eritema (facial), exantema, alteraciones capilares, hirsutismo, distrofia ungueal Panadizos, reacciones de fotosensibilidad, granuloma piogénico, hiperpigmentación, aumento de la sudoración Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i> Muy frecuentes Muy raras No conocida	Artralgia, mialgia, dolor de espalda (sobre todo en adolescentes) Artritis, calcinosis (calcificación de ligamentos y tendones), fusión epifisaria prematura, exostosis (hiperostosis), densidad ósea reducida, tendinitis, rabdomiolisis Sacroileitis
<i>Trastornos renales y urinarios:</i> Muy raras No conocida	Glomerulonefritis Uretritis
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> No conocida	Disfunción sexual incluyendo disfunción eréctil y disminución de la libido. Ginecomastia Sequedad vulvovaginal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> Muy raras	Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar general
<i>Exploraciones complementarias:</i> Muy frecuentes Frecuentes Muy raras	Aumento de los valores de triglicéridos, disminución de las HDL, Aumento de los niveles de colesterol, de la glucemia, hematuria, proteinuria Aumento de los valores séricos de creatininfosfoquinasa

Se ha calculado la incidencia de las reacciones adversas a partir de varios estudios clínicos combinados, en los que intervinieron 824 pacientes, junto con datos posteriores a la comercialización.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **3.9**

**Sobredosis:** La isotretinoína es un derivado de la vitamina A. Aunque la toxicidad aguda de la isotretinoína es baja, pueden aparecer signos de hipervitaminosis A en caso de sobredosis accidental. Manifestaciones de la toxicidad aguda de la vitamina A son las cefaleas fuertes, náuseas o vómitos, mareos, irritabilidad y prurito. Los signos y los síntomas de una sobredosis intencionada con isotretinoína probablemente sean similares. Lo más probable es que estos síntomas sean reversibles y remitan sin necesidad de tratamiento. **INCOMPATIBILIDADES:** No procede. **5. INSTRUCCIONES DE USO / MANIPULACIÓN:** Al final del tratamiento, tanto hombres como mujeres deberán devolver a su farmacéutico todas las cápsulas no utilizadas. **6. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN:** PIERRE FABRE IBÉRICA, S.A. C/ Ramón Trias Fargas, 7-11, 08005 Barcelona. **7. PRESENTACIÓN Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO:** Isoacné 5 mg cápsulas blandas: Caja con 50 cápsulas: PVP: 9,14€ y PVP IVA: 9,51€; Isoacné 10 mg cápsulas blandas: Caja con 50 cápsulas: PVP: 16,44€ y PVP IVA: 17,09€; Isoacné 20 mg cápsulas blandas: Caja con 50 cápsulas: PVP: 32,87€ y PVP IVA: 34,19€; Isoacné 40 mg cápsulas blandas: Caja con 30 cápsulas: PVP: 43,85€ y PVP IVA: 45,60€. "Comprobar PVP" **8. RÉGIMEN Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud.





editorialglosa