



Alerta Farmacovigilancia

Advertencia sobre posibles riesgos de cambios de humor y trastornos sexuales con isotretinoína

Ayud. Br. Martín Arrieche, Asist. Dra. Maite Inthamoussu

En abril de 2025, la Therapeutic Goods Administration (TGA) del Gobierno de Australia publicó una alerta sobre el riesgo de **trastornos de salud mental y sexuales** con el uso de isotretinoína dentro de los que se incluyen:

- Depresión
- Comportamiento psicótico
- Pensamientos y acciones suicidas (raro)
- Anhedonia
- Disfunción sexual, incluye disfunción eréctil
- Disminución de la libido
- Sequedad vulvovaginal
- Ginecomastia

Isotretinoína (código ATC D10BA01) es un retinoide de primera generación derivado de la vitamina A, cuyo mecanismo de acción no se conoce pero su efecto terapéutico se relaciona con la supresión de la actividad y tamaño de las glándulas sebáceas. Esto disminuye la colonización bacteriana por *Propionibacterium acnes*, además se ha descrito un efecto antiinflamatorio dérmico ⁽¹⁻⁴⁾.

Su indicación aprobada por la TGA así como por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Food and Drug Administration (FDA) es el tratamiento del **acné quístico grave** en pacientes que no responden a la terapia convencional, incluyendo antibióticos sistémicos ⁽²⁻⁴⁾.

Isotretinoína presenta absorción oral variable, que aumenta al doble con alimentos. Se une ampliamente a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina (99,9%) y alcanza concentraciones epidérmicas menores que las séricas. Su biotransformación en estudios *in vitro* es a través de la familia de las citocromos P450 sin identificarse ninguna isoforma predominante. Se generan tres metabolitos, de los cuales 4-oxo-isotretinoína (el metabolito principal) contribuye a la

actividad terapéutica. Su eliminación es en proporciones similares entre orina y heces, con una semivida de 19 horas, siendo para su principal metabolito de 29 horas ⁽³⁾.

Isotretinoína está **contraindicada** en mujeres **embarazadas, lactancia y en mujeres en edad fértil** (a menos que se utilice un método anticonceptivo eficaz, se informe y entienda los riesgos) por su riesgo teratogénico ⁽¹⁻⁴⁾. Las tres agencias mencionadas (TGA, FDA y AEMPS) poseen en la ficha técnica una “box warning” por la toxicidad embriofetal ⁽²⁻⁴⁾ y la FDA permite su comercialización bajo una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) denominada iPLEDGE REMS ^(4,13).

Dentro de los **efectos adversos** se encuentran como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) anemia, trombocitopenia, trombocitosis, blefaritis, conjuntivitis, irritación ocular, aumento de transaminasas hepáticas, dermatitis, sequedad de piel, descamación localizada, prurito, artralgias, mialgias, lumbalgia, aumento de triglicéridos en sangre, disminución de HDL, cefalea, epistaxis, aumento del colesterol en sangre, hematuria, proteinuria. Es de destacar, debido a la alerta actual que los **efectos adversos psiquiátricos se encuentran como raros**: depresión, empeoramiento de la depresión, tendencias agresivas, ansiedad, alteraciones del estado de ánimo; **y muy raros**: suicidio, intento de autoeliminación, ideas de muerte y trastorno psicótico ⁽³⁾.

Al consultar la base de datos del Centro Monitorización de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala (VigiAccess) ⁽⁷⁾, se informa al 14 de junio del 2025, 90.034 reportes de eventos adversos con isotretinoína, de los cuales 18.680 (12%) corresponden a “desórdenes psiquiátricos”, dentro de los cuales **9.085 corresponden a depresión (48,6%)**, seguido por ideación suicida 2.084 (22,9%), ansiedad 2.606 (13,9%), alteraciones del humor 1.605 (8,59%), cambios de humor 1.027 (5,59%), entre otros. Respecto a los **trastornos sexuales** se reportaron dentro de desórdenes psiquiátricos: disminución de la libido 215 (1,15%) y pérdida de la libido 162 (0,89%). Se reportaron además 3.020 (2%) eventos adversos dentro de la categoría “desórdenes correspondientes con el sistema reproductivo y mamas”, de los cuales 484 (16%) pertenecen a disfunción eréctil, 132 (4,3%) a sequedad vulvovaginal, 86 (2,8%) a disfunción sexual y 23 (0,8%) a dispareunia, entre otros.*

**La información en esta base de datos describe posibles eventos adversos que se han observado con el uso de un medicamento, mediante notificaciones espontáneas. No confirma ni establece causalidad entre el evento adverso observado y el uso del medicamento, así como tampoco determina su frecuencia*

Alerta actual

En Australia, la TGA publicó una advertencia de seguridad en abril de 2025 en relación al uso de isotretinoína a raíz de una investigación sobre las alertas recibidas de trastornos sexuales y psiquiátricos ⁽⁵⁾. La advertencia **exige incluir en las fichas técnicas información más clara sobre los riesgos de salud mental y trastornos sexuales**, incluyendo **depresión, ansiedad, ideación suicida y disfunción sexual persistente**.

A la fecha no se ha identificado un mecanismo fisiopatológico que sustente la plausibilidad biológica de esta asociación.

A su vez, **recomienda a los profesionales de la salud:**

- **Evaluar la salud mental** de los pacientes así como sus antecedentes familiares **antes de iniciar el tratamiento con isotretinoína**
- **Monitorizar durante el tratamiento** alteraciones en la esfera de la salud mental y sexual
- Si se presentan estos síntomas, **suspender** el tratamiento inmediatamente.

Además destaca que es posible que la interrupción del tratamiento no mejore los síntomas y sea necesaria una evaluación adicional por parte de un especialista ⁽⁵⁾.

Antecedentes de alertas previas

La seguridad de este fármaco tiene reconocida trayectoria. En su ficha técnica se detalla que sólo puede prescribirse por o bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de los retinoides, conocimiento íntegro de los riesgos y de la necesidad de vigilancia terapéutica⁽³⁾. La AEMPS coloca en su ficha técnica un triángulo negro (▼) indicando que este medicamento está sujeto a seguimiento adicional.

En el año 2005 la FDA emitió una alerta de acciones o pensamientos suicidas con el uso de isotretinoína⁽⁹⁾. En septiembre de 2019, la Comisión de Medicamentos Humanos (CHM) formó el Grupo de Trabajo de Expertos sobre Isotretinoína (IEWG) para revisar la seguridad, en particular las preocupaciones sobre los presuntos efectos secundarios psiquiátricos y sexuales. En 2023 el IEWG publicó un reporte sobre riesgos de trastornos psiquiátricos y sexuales donde no se pudo descartar una relación causal⁽¹⁶⁾, y se realizaron recomendaciones para reforzar la seguridad del tratamiento con isotretinoína⁽¹⁰⁾. En el mismo año la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) de Reino Unido al igual que la Health Sciences Authority (HSA) de Singapur publicaron alertas sobre el riesgo de desórdenes psiquiátricos y sexuales con el uso de dicho fármaco^(8,11).

En 2024 Health Canada, publicó un resumen de la revisión de seguridad de Isotretinoína como evaluación del riesgo potencial de disfunción sexual, incluida la disfunción sexual persistente después de la interrupción del medicamento donde no se podía descartar el vínculo.⁽¹³⁾

En Latinoamérica el Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH) publicó una actualización sobre el perfil de seguridad y recomendaciones donde se realizan recomendaciones a los profesionales de la salud, pacientes y cuidadores sobre reacciones adversas como disfunción sexual, sequedad vulvovaginal y trastornos psiquiátricos⁽¹²⁾.

En nuestro país en marzo de 2024 se realizó una alerta por parte de la Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica por la introducción de nuevas medidas de seguridad, incluida la supervisión adicional del inicio del tratamiento para pacientes menores de 18 años ⁽⁶⁾.

Situación del medicamento en Uruguay

En nuestro país, isotretinoína se encuentra en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM)⁽¹⁷⁾. Se comercializa únicamente en cápsulas de 20 mg, bajo condición de venta con receta profesional. A su vez, está sujeto a farmacovigilancia **activa**⁽¹⁴⁾ (Ordenanza N° 435/2015), se debe completar una declaración jurada y solicitar consentimiento informado previo a su prescripción, se debe también completar un formulario de seguimiento de los pacientes⁽¹⁸⁾, y solicitar perfil lipídico y funcional hepático previo al inicio del tratamiento, a los tres meses y al final del tratamiento.

Conclusiones

Isotretinoína es un retinoide indicado para el tratamiento del acné quístico grave, restringido para aquellos casos que no responden a otros tratamientos. Está asociado a múltiples efectos adversos, dentro de los que se incluyen trastornos psiquiátricos y sexuales. Si bien la relación causal no ha sido completamente establecida, la advertencia de seguridad realizada por la TGA, impulsada por la acumulación de reportes de estos eventos adversos en sitios de farmacovigilancia, refuerza la necesidad de comunicación de riesgos al paciente por parte de los profesionales de la salud y monitorización clínica de efectos adversos.

¿Qué hacer con esta información?

Se alienta a los y las médicos/as prescriptores/as a conocer el riesgo potencial de isotretinoína, seguir las recomendaciones de esta alerta e informar a los pacientes sobre los posibles efectos adversos con este medicamento.

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

<https://primaryreporting.who-umc.org/UY>

Cómo citar este artículo

Arrieche M. Inthamoussu M. Advertencia sobre posibles riesgos de cambios de humor y trastornos sexuales con isotretinoína. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2025. [Citado: año, mes] Año; 17 (3). 6 p.

Bibliografía

1. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
2. Therapeutic Goods Administration (TGA). Isotretinoin Product Information (Roaccutane) [Internet]. Australia: TGA; [actualizado 2024 mar; citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent=&id=CP-2010-PI-01746-3&d=20250319172310101&d=20250614172310101>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Isdiben 20 mg cápsulas blandas [Internet]. Madrid: AEMPS; [actualizado 2023 ago 10; citado 2025 jun 14]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65334/FT_65334.html#10
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Absorica® and Absorica LD® (isotretinoin) capsules, for oral use. Prescribing Information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [actualizado 2023 may; citado 2025 jun 14]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021951s024.211913s011lbl.pdf
5. Therapeutic Goods Administration (TGA). New safety warnings for isotretinoin (Roaccutane) [Internet]. Australia: TGA; 2024 jun 13 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/new-safety-warnings-isotretinoin-roaccutane>
6. Leal A, Wood I. Alerta Farmacovigilancia: Isotretinoína▼: Introducción de nuevas medidas de seguridad, incluida la supervisión adicional del inicio del tratamiento para pacientes menores de 18 años. Boletín Farmacológico. [Internet]. [citado: 2025, Junio] 2024;15 (1).5p: https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/2024/2024-1/6_boletin_Isotretinona_1.pdf
7. World Health Organization. VigiAccess [Internet]. Uppsala Monitoring Centre; [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
8. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Isotretinoin (Roaccutane▼): introduction of new safety measures, including additional oversight of the initiation of treatment for patients under 18 years of age [Internet]. GOV.UK; 2024 mar 14 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/isotretinoin-roaccutanev-introduction-of-new-safety-measures-including-additional-oversight-of-the-initiation-of-treatment-for-patients-under-18-years-of-age>
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Isotretinoin capsule information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [actualizado 2023 sep 1; citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/isotretinoin-capsule-information>
10. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Isotretinoin (Roaccutane▼): new safety measures to be introduced in the coming months, including additional oversight on initiation of treatment for patients under 18 years – warnings for psychiatric disorders [Internet]. GOV.UK; 2023 nov 16 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/isotretinoin-roaccutanev-new-safety-measures-to-be-introduced-in-the-coming-months-including-additional-oversight-on-initiation-of-treatment-for-patients-under-18-years#warnings-for-psychiatric-disorders>
11. Health Sciences Authority (HSA). Isotretinoin and risk of psychiatric disorders and sexual dysfunction [Internet]. Singapore: HSA; 2023 nov 9 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/isotretinoin-and-risk-of-psychiatric-disorders-and-sexual-dysfunction>
12. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Informe de actualización de perfil de seguridad: Isotretinoína [Internet]. Santiago: ISPCH; 2023 jul [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2023/07/Scan07-24-2023-141828.pdf>
13. Health Canada. Summary Safety Review – Isotretinoin: Assessing the potential risk of sexual dysfunction, including persistent sexual dysfunction after drug discontinuation [Internet]. Ottawa: Health Canada; 2024 jul 30 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://dhpp.hpfb-dgpa.ca/review-documents/resource/SSR1717527382406>
14. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos [Internet]. Consultado en Mayo de 2025. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/>

15. U.S. Food and Drug Administration (FDA). iPLEDGE Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [actualizado 2023 nov 30; citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://iPLEDGEprogram.com/#Main>
16. Commission on Human Medicines (CHM), Isotretinoin Expert Working Group. *Isotretinoin: Final report of the CHM Isotretinoin Expert Working Group* [Internet]. London: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 2023 abr 26 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6448cd0a529eda00123b047d/Isotretinoin-final-CHM-report-26-April2023.pdf>
17. Ministerio de Salud Pública (MSP), Uruguay. *Formulario Terapéutico de Medicamentos 2012* [Internet]. Montevideo: MSP; 1 nov 2012 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012>
18. Ministerio de Salud Pública del Uruguay. Declaración jurada del médico tratante para uso de isotretinoína [Internet]. Montevideo: MSP; 2021 [consultado 23 jul 2025]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/2021-12/FO-13221-015%20-%20V2%20Declaraci%C3%B3n%20Jurada%20M%C3%A9dico%20Tratante%20para%20uso%20Isotretinoína%20%28sin%20pie%29.docx>