

**ASPECTOS ÉTICOS DEL TRATAMIENTO DEL ACNÉ CON ISOTRETINOINA ORAL
EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL**

Monografía

Álvaro José Tovar Cock

Estudiante de Especialización en Bioética

Universidad de La Sabana

Facultad de Medicina

Programa de Especialización en Bioética

Chía

Febrero de 2018

ASPECTOS ÉTICOS DEL TRATAMIENTO DEL ACNÉ CON ISOTRETINOINA ORAL EN
MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Álvaro José Tovar Cock

Estudiante de Especialización en Bioética

Asesor:

Dr. Pablo Arango, MD, PhD

Universidad de La Sabana

Facultad de Medicina

Programa de Especialización en Bioética

Chía

Febrero de 2018

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	4
Metodología	7
Objetivos	7
Objetivo general	7
Objetivos específicos	8
Contextualización y Justificación	8
I. Principio generales del tratamiento del acné	10
II. Isotretinoína (Ácido 13 Cis Retinoico)	10
A) Farmacocinética	12
B) Indicaciones	13
C) Dosis y tiempo de tratamiento	14
D) Efectos colaterales	14
III. Teratogenicidad.....	18
IV. Isotretinoína y bioética	19
V. Conclusiones	26
VI. Recomendaciones	28
Referencias.....	29
Anexo.....	33

Introducción

Desde la época de Sócrates, Aristóteles y Platón se habló de Ética, sin embargo el concepto de Bioética nace alrededor del año 1970 ante los abusos de la ciencia en la investigación con seres humanos y en otros seres vivos. Ésta no es más que la aplicación de la Ética en las ciencias de la vida, planteada por Van Rensselaer Potter, razón por la que en Medicina existe un compromiso a tener en cuenta dichos planteamientos, debido a que se trabaja con seres humanos.

Este pensamiento bioético surge de la interacción de factores de carácter político, económico, social y científico-tecnológico. Su autor concibió la Bioética como la ciencia de la supervivencia, con el fin de enfrentar la solución de los problemas ecológicos del mundo actual. Dentro de los principios bioéticos fundamentales para respetar la dignidad de la persona están: la beneficencia, autonomía, justicia y solidaridad.

La beneficencia hace referencia a obrar siempre buscando el bien, siendo éste siempre el objetivo del médico. La autonomía está relacionada con el derecho que tiene toda persona para tomar decisiones sobre su estado de salud y los tratamientos que requiera; asimismo este principio tiene como núcleo esencial del respeto concreto a la autonomía del paciente, el consentimiento informado, que lo lleva a tomar una decisión libre y voluntaria. La justicia corresponde a que todo paciente espera que siempre se le brinde una atención consciente, diligente y conforme al estado de los conocimientos médicos. Esta concepción de la justicia en materia de salud parte de reconocerla como un derecho humano, institucionalizado por la sociedad, reconocido en un marco político y jurídico, y organizado de forma en que su práctica y sus servicios permitan el acceso a la población. Y el principio de solidaridad es considerado como la contribución a la construcción de un humanismo que considere a todos los seres humanos en una perspectiva de justicia equitativa.

En el área de la Dermatología la Bioética ha cobrado tal importancia, que en el momento actual, se cuenta con un Código de Ética Médica planteado por la Academia Americana de Dermatología. Éste presenta ideales, en algunos casos, más altos que los requeridos por la Ley. La preocupación por el bienestar del paciente y el apropiado comportamiento del médico son parte del patrimonio de la medicina que se originaron con el código de Hammurabi (2000 AC). Las guías para un comportamiento ético deben atender los requerimientos de la práctica dermatológica contemporánea. La Academia Americana de Dermatología desarrolló el código de Ética Médica para Dermatólogos fundamentalmente para el beneficio de los pacientes (American Academy of Dermatology, 2014).

El código recuerda a los miembros sus obligaciones éticas, provee estándares y guías para su adherencia, y demuestra a la comunidad en general el compromiso de la academia y sus miembros con los estándares éticos. Este documento es, en parte derivado de los principios de la ética médica y de las opiniones corrientes del consejo de ética y asuntos judiciales de la AMA (American Medical Association).

En Colombia a pesar de que no se cuenta dentro de la formación académica de los dermatólogos, con una asignatura que les brinde herramientas para manejar situaciones de dilemas éticos, este especialista debe enfrentar y manejar de la mejor manera posible, casos complejos de personas que consultan por presentar alteraciones en de la piel. Tal es el caso del Acné, partiendo de que es ésta una patología que tiene una alta prevalencia dentro de la población en general, especialmente entre los jóvenes. Esta revisión se centra específicamente en la población de mujeres en edad fértil, que presentan acné severo y que requieren eventualmente de tratamiento con medicamentos muy potentes, que han sido catalogados como teratógenos, tal es el caso de la Isotretinoína.

El acné es una alteración de la piel que se presenta con mucha frecuencia en los adolescentes; su tratamiento se lleva a cabo de manera ordinaria por el dermatólogo. En muchos casos evoluciona de manera positiva a medida que se avanza en la edad, razón por la que los medicamentos requeridos son suspendidos de manera rápida. Sin embargo, en otros casos es de tal magnitud su desarrollo, que llega a producir cambios en la imagen corporal de quien lo padece; asimismo en estos casos, el tratamiento requerido es prolongado y exige que sea potente, conduciendo a la aparición de efectos secundarios que llegan a comprometer las esferas de la persona: biológica, psico-social y espiritual.

La apariencia física es un factor importante en el trato social. La sociedad moderna, refuerza la idea de que una apariencia cosmética aceptable esta inherentemente ligada al éxito social (Cox & Coulson, 2010). El acné, como ya ha sido mencionado, compromete dicha apariencia física; además se constituye como la primera causa de consulta en dermatología, sobre todo por el grupo poblacional constituido por mujeres en edad fértil, a pesar de que es un problema de la piel que comúnmente se presenta más en los hombres (Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, ESE, 2016).

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de las unidades pilosebáceas; se caracteriza por la formación de comedones abiertos y cerrados (espinillas), pápulas y pústulas; en los casos severos nódulos y quistes profundos que producen cicatrices. Esta alteración de la piel usualmente comienza en la adolescencia y se resuelve antes de los 25 años; sin embargo, un 7 a un 17% de las personas que la presentan, persisten con acné después de los 25 años.

Existen factores genéticos que condicionan la aparición del acné. La mayoría de las personas que la presenten, tienen familiares quienes también han presentado la enfermedad.

Según la severidad del acné, existen diferentes opciones terapéuticas que incluyen el uso de antibióticos y retinoides tópicos o antibióticos orales. Cuando los pacientes no responden a estas terapias o son afectados con formas graves de acné, se considera indicado el inicio de isotretinoína oral. (Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, ESE, 2016) (Zeichner, 2013) (Prevost, 2013).

Éste es un medicamento que, de acuerdo a la experiencia profesional del investigador y la literatura consultada, presenta un efecto muy positivo en la solución del acné. Sin embargo, es importante comentar que también tiene efectos secundarios, dentro de los cuales el más devastador es la teratogenicidad. Ésta corresponde a las malformaciones que sufre el feto, cuando una mujer que la está recibiendo, queda embarazada, constituyendo esta situación uno de los mayores dilemas éticos que debe enfrentar el dermatólogo.

La gravedad del problema, la falta de formación de los médicos dermatólogos en el área de la Bioética y la alta prevalencia de la presencia de acné en mujeres en edad fértil, constituyeron las razones que llevaron a la realización del presente estudio.

Metodología

Para desarrollar el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica en la que se contemplaron los temas relevantes como son el acné, los tratamientos existentes para el mismo, el caso específico del uso de la Isotretinoína y los dilemas éticos a los que se ve enfrentado el médico dermatólogo encargado de atender a las mujeres en edad fértil, que presentan este problema de la piel.

Objetivos

Objetivo general

Proponer pautas de tratamiento del acné severo en mujeres en edad fértil, que minimicen el riesgo de teratogenicidad.

Objetivos específicos

- Revisar la literatura mundial relacionada con el tratamiento del acné severo en mujeres en edad fértil con Isotretinoína oral.
- Revisar las pautas de manejo establecidas a nivel nacional y local con relación al tratamiento del acné severo en mujeres en edad fértil con Isotretinoína oral.
- Diseñar pautas de manejo que eviten la presencia de malformaciones congénitas en mujeres en edad fértil que presenten acné severo que requieran el uso de Isotretinoína oral.

Contextualización y Justificación

El acné es una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente las áreas del cuerpo donde las glándulas que producen la grasa de la piel (glándulas sebáceas) son más grandes y se encuentran en mayor número: cara, cuello, tórax, espalda y hombros (Wolff, Goldsmith, & Katz, 2009). Es una afección muy compleja en la que están involucrados diversos factores, como alteraciones en la queratinización epidérmica así como en la secreción, excreción y composición del sebo, la colonización de la luz folicular por la microflora y el desarrollo de fenómenos inflamatorios. Todos ellos son subclínicos, hasta la instalación clínica del cuadro.

Así mismo el acné vulgar es considerado como una afección crónica que se presenta en la gran mayoría de los adolescentes y jóvenes adultos en el mundo; probablemente sea la mayor causa de consulta médica, ya que genera un gran impacto social y en la calidad de vida. Además, suele involucrar al grupo familiar tanto en su esfera afectiva como en la económica. El pico de prevalencia se registra entre los 12 y los 24 años de edad (White, 1998). La incidencia es igual en pacientes de todas las etnias; en blancos se observó que el acné noduloquístico del dorso es más

severo que en los negros (Pochi, 1990). La edad de comienzo varía de 12 a 13 años en las niñas a 13 a 14 años en los varones, lo que es probable que se deba a que el inicio de la pubertad es más precoz en las primeras. El pico de severidad se registra a los 17 a 18 años en mujeres y a los 19 a 21 años en varones (Cunliffe & Gollnick, 2001). A veces en algunos niños se observan lesiones tempranas, del tipo de los comedones cerrados o abiertos, entre los 8 a 9 años. En la mayoría de los afectados el proceso se resuelve durante la adolescencia; sin embargo, en el 12% de las mujeres y en el 3% de los hombres puede persistir hasta después de los 44 años de edad (Goulden, Stables, & Cunliffe, 1999).

El 75- 95% de la población presenta acné en alguna etapa de su vida, sobre todo entre los 15 y 18 años de edad; afortunadamente solo un pequeño porcentaje presenta acné severo y desfigurante (Zeichner J. , 2013). Esta enfermedad impacta de manera significativa la calidad de vida de quienes la padecen; se ha demostrado que el tratamiento mejora la autoestima. El paciente se siente avergonzado y evita el contacto social; asimismo puede presentar depresión, ansiedad e ira. Los sujetos jóvenes con acné pueden ser sometidos a matoneo y estigmatización por parte de sus compañeros. Comparado con otras enfermedades crónicas, los pacientes con acné tienen dificultades para sus relaciones sociales y presentan alteraciones en su esfera psico-social, similares a las reportadas en pacientes con “enfermedades más graves” como asma, epilepsia, diabetes, artritis, entre otras (Layton, Seukeran, & Cunliffe, 1997).

La literatura reporta estudios que han indagado los efectos psico-sociales específicos producidos por el acné, los cuales comentan que muchos pacientes experimentan vergüenza, ansiedad, baja autoestima y desconfianza en sí mismo. Esto afecta, de manera importante, el establecimiento de relaciones interpersonales efectivas, consecución de empleo, desarrollo personal y profesional, y contribuye a la presencia de depresión y hasta ideación suicida.

I. Principio generales del tratamiento del acné

El manejo del acné se enfoca a aliviar los síntomas desvanecer las lesiones existentes y limitar la actividad de la enfermedad para prevenir que se desarrollen nuevas lesiones y cicatrices y para evitar un impacto negativo en la calidad de vida. La mayoría de los casos de acné mejoran espontáneamente cuando el paciente llega a la edad adulta, sin embargo los casos leves pueden durar de 4 a 6 años y los casos severos pueden exceder los 12 años.

El acné es tratado con frecuencia con antibióticos, tanto tópicos como orales, y por lo general éstos constituyen el eje de la terapia. Los antibióticos orales están indicados para las formas moderadas y severas del acné, así como en las situaciones que aunque no son severas provocan intranquilidad emocional en el paciente y disminuyen su autoestima. Los antibióticos que se emplean en esta enfermedad no son muchos; sin embargo, y a pesar de que ya hace bastante tiempo que se usan, todavía son efectivos en el control del acné. Lamentablemente, *P. acnes* aprendió a defenderse, surgieron cepas bacterianas resistentes que causaron fracasos terapéuticos y con ello la búsqueda de nuevos esquemas de tratamiento. Asimismo la terapia oral se utiliza para acné moderado y severo con el empleo de antibióticos principalmente las tetraciclinas, hormonas e Isotretinoína orales. Este estudio tiene como objetivo profundizar en el empleo de la Isotretinoína oral en mujeres en edad fértil que presentan acné, partiendo de que es éste uno de los más importantes dilemas éticos que el médico dermatólogo debe enfrentar.

II. Isotretinoína (Ácido 13 Cis Retinoico)

La isotretinoína es un medicamento usado ampliamente en los casos severos de acné, es el primer medicamento modificador de la enfermedad al actuar sobre los principales procesos que llevan a la aparición del acné.

La isotretinoína oral es un derivado sintético de la vitamina A; se sintetizó en 1955, pero sólo en 1973 se iniciaron los estudios sobre su uso clínico en psoriasis y otras alteraciones. En forma paralela, alrededor de 1976, comenzó a probarse en Europa para el tratamiento del acné, hasta que en el primer estudio, publicado en 1978, se demostraron resultados excelentes en el tratamiento del acné nódulo-quístico, con remisión completa (Peck, Yoder, & Olsen, 1978). En el año siguiente, en otra publicación se informaron resultados positivos en 14 pacientes tratados para acné con una dosis de 2 mg/kg/día, durante 4 meses. En 1980 se obtuvieron resultados similares en un estudio en el que la isotretinoína se utilizó con una dosis diaria de 0,1 a 1 mg/kg, también por cuatro meses. No obstante, sólo en 1982 se publicó el primer estudio doble ciego, de selección al azar, en el que efectivamente se demostró la eficacia de la isotretinoína oral con una dosis diaria máxima de 1,2 mg/kg, durante 4 meses, en 33 pacientes con formas severas de acné (Peck, Olsen, & Butkus, 1982). Es muy efectiva para el acné nódulo-quístico severo; un ciclo de 3 a 4 meses de isotretinoína en dosis de 1-2 mg por kg día puede mejorar entre un 60-95%, las lesiones inflamatorias características de este tipo de acné.

Así mismo la isotretinoína es el único tratamiento que produce a la vez disminución de la producción de grasa y modifica la enfermedad al actuar sobre los principales procesos fisiopatológicos del acné. La isotretinoína oral es el agente sebopresor más eficaz que revolucionó el tratamiento del acné severo. Es el único fármaco disponible que interactúa con todos los factores etiopatogénicos involucrados en esta afección (Hassun, 2000). Disminuye la comedogénesis; reduce el tamaño de la glándula sebácea en más del 90%; al disminuir la

proliferación de sebocitos basales, suprime la producción de sebo e inhibe la diferenciación del sebocito terminal. Aunque no afecte en forma directa a *Propionibacterium acnes*, el efecto inhibitorio sobre la secreción sebácea lleva a alteraciones en el microambiente folicular, lo que disminuye de manera indirecta la cantidad de bacterias, y reduce su capacidad de causar inflamación. Además de estos efectos, ya se demostró que la isotretinoína oral reduce significativamente la población de *P. acnes* resistentes a 3 antibióticos: eritromicina, clindamicina y tetraciclina (Sardana & Sehgal, 2003).

A) Farmacocinética

La isotretinoína alcanza su pico plasmático en 2 a 4 horas, después de la administración por vía oral, la que debe hacerse preferiblemente con las comidas. Se absorbe por la mucosa intestinal a través del sistema venoso-porta y en el plasma se liga a la albúmina. El metabolismo del 75% del fármaco ingerido se produce en el hígado, por medio de oxidación a 4-oxo-isotretinoína y glucoronidación, dependientes del sistema P-450. Se han identificado cinco metabolitos: Ácido todo trans retinoico (tretinoína), Ácido todo trans-4-oxo retinoico, Ácido 13-cis-4-oxo retinoico, Ácido 9-cis-retinoico, Ácido 9-cis-4-oxo retinoico (Vélez, Rojas, Borrero, & Restrepo, 2006).

También han sido descritas las principales propiedades farmacocinéticas de la isotretinoína y sus metabolitos, dentro de ellas están: La isotretinoína y sus metabolitos son compuestos endógenos; siempre se detectan concentraciones basales, incluso en pacientes no tratados y durante el embarazo; por su lipofilidad, su absorción es muy variable; es muy sensible a la luz y el oxígeno, característica que dificulta el desarrollo de formulaciones estables.

Luego se produce la recirculación enterohepática y la excreción de la tretinoína y sus metabolitos principales tanto por las heces como por la orina. Su vida media plasmática es de 10 a 20 horas y no haber residuos en el hígado, lo que hace que el riesgo de hepatotoxicidad es

pequeño. Puede producirse elevación de las enzimas hepáticas y aunque su mecanismo no está claro, debe ser semejante a los efectos observados en otros tejidos en los que los retinoides libres alteran la síntesis de glucoproteínas o la expresión del genoma y provocan daños inespecíficos en las membranas celulares.

La biodisponibilidad de la isotretinoína después de su administración oral es del 25%, puede aumentarse hasta dos veces mediante la alimentación. Debido a su propiedad lipófila, su absorción mejora si se administra con alimentos grasos. Después de 30 minutos el fármaco es detectable en sangre y las concentraciones máximas se consiguen luego de 2 a 4 horas (Shalita, et al., 2003).

Por lo anterior, el mecanismo de acción de este medicamento, se considera una prodroga con efectos dependientes de sus metabolitos, sobre todo la 4-oxo-isotretinoína y el ácido retinoico todo trans. Este mecanismo se resume en: reducción del tamaño de la glándula sebácea, supresión de la secreción sebácea a alrededor del 10% del nivel basal, que persiste después de la suspensión del fármaco, hasta por 80 semanas; interacción con el metabolismo de los retinoides endógenos en la epidermis y las glándulas sebáceas, que normaliza una supuesta deficiencia local del retinol; interacción con el metabolismo de los andrógenos en las glándulas sebáceas; acción sobre los macrófagos y los linfocitos T.

Las reacciones descritas explican la acción de la isotretinoína en los cuatro factores involucrados en la patogenia del acné: sobre todo en la regulación de la queratinización y la hiperproliferación celular en el infundíbulo folicular, así como en la reducción de la secreción sebácea. Por otro lado, altera el ambiente folicular, lo que disminuye la colonización bacteriana y la inflamación.

B) Indicaciones

La isotretinoína se indica en casos de acné: Nódulo-quistico (en estas condiciones puede ser necesario más de un ciclo de tratamiento; Pápulo-pustuloso que no mejora con tratamientos convencionales o que respondió bien en dos o tres ocasiones, pero que recidiva con rapidez al suspender la terapéutica; Pápulo-pustuloso severo en preadolescentes y adolescentes muy jóvenes; en mujeres con hiperandrogenismo; presencia de cicatrices o que pueden llegar a aparecer; Infantil: pápulo-pustuloso leve, moderado o severo que aparece entre los 6 y los 16 meses de vida; predomina en el sexo masculino.

La isotretinoína oral puede utilizarse con buena tolerancia clínica y sin retardo en el crecimiento, debido al período limitado de administración, el que generalmente es de 4 meses. Está asociado con la enfermedad de los trayectos sinuosos (personal o familiar), con lesiones costrosas o hemorrágicas, o similares al granuloma piógeno y fulminante o inflamatorio muy severo (Zhanel, et al., 2004).

C) Dosis y tiempo de tratamiento

En estudios clínicos realizados antes y después del inicio de la comercialización de la isotretinoína oral para el tratamiento del acné nódulo-quistico severo, con cicatrices. Para evitar esto, en los casos más graves se pueden asociar antibióticos, excepto tetraciclina por la interacción medicamentosa, y corticoides por vía oral, hasta que se inicie la mejoría de las lesiones. En los casos de acné severo, con antecedentes de acné de larga data y compromiso extrafacial (en particular en dorso y tórax anterior) pueden ser necesarios tratamientos más prolongados o dosis más elevadas (Zouboulis & Piquero-Martin, 2003).

D) Efectos colaterales

Existen numerosos estudios que presentan información acerca de los efectos colaterales de los retinoides, en especial acerca de la isotretinoína. Las reacciones adversas a la isotretinoína no son semejantes a las de la hipervitaminosis A. Por el contrario, algunas se asemejan a las de la hipovitaminosis y pueden dividirse en dos tipos: a) efectos tóxicos, que comprometen órganos y sistemas donde no se espera efecto terapéutico, y b) efectos farmacológicos indeseables. Los efectos tóxicos comunes a los retinoides orales son imprevisibles y se producen en las primeras semanas o el primer mes. Estos efectos pueden revertirse con lentitud al discontinuar el tratamiento, dependen de la susceptibilidad individual y los factores predisponentes, y su intensidad parece deberse a la dosis acumulada.

Los efectos farmacológicos indeseables más comunes son los mucocutaneos. Son previsibles, se observan con rapidez y se revierten tan pronto se discontinúa el tratamiento. No dejan secuelas y su intensidad es proporcional a la dosis diaria, o sea que son dependientes de la dosis. La queilitis es la manifestación más común. Es importante orientar al paciente sobre estos efectos, prevenirlos y tratarlos en etapa temprana, con el uso de un lubricante labial e hidratación de la piel y las mucosas nasal y conjuntival, así como con la implementación de protección solar diaria para evitar que esos efectos adversos se tornen causa de abandono innecesario del tratamiento. En la actualidad los dos efectos colaterales más discutidos son la teratogenia y la depresión (Sánchez, 2003; Saurat, 1992).

Según Sulzberger y Zaidems (1948) “No hay otra enfermedad que en forma aislada provoque mayor trauma psíquico, mayor inseguridad, sentimientos de inferioridad y mayor suma de sufrimiento psíquico que el acné vulgar” (p. 670). Varios autores estudiaron la interacción entre acné y psiquismo, y concluyeron que pueden presentarse: Frustración, agresividad y niveles significativos de ansiedad y depresión; empeoramiento de factores emocionales habituales de la

vida de las personas afectadas; deterioro de las funciones psicológicas y de la calidad de vida. El acné es una enfermedad que puede causar gran daño, tal vez hasta prolongado o persistente, en las funciones emocionales, por eso debe tratarse de manera eficaz y en etapa temprana. La isotretinoína oral se asoció, en general en relatos de casos, con el desencadenamiento de depresión, ideas suicidas o tentativas de suicidio. La incidencia de depresión es rara, todos los casos relatados correspondieron a una incidencia menor que el 1%. Sin embargo, en la mayoría de los estudios se reportó que la asociación entre depresión e isotretinoína, no se pudo comprobar. Por el contrario, muchos demostraron una reducción de los síntomas depresivos en pacientes tratados con isotretinoína oral. En un estudio en Canadá, con una muestra de 7.195 sujetos tratados con isotretinoína oral, y en el Reino Unido, con una muestra de 340 pacientes que utilizaron el medicamento, comparados con los que recibieron antibióticos orales, se concluyó que no hay evidencias de que su empleo se relacione con riesgo aumentado de depresión, suicidio u otros trastornos psiquiátricos (Yazici, Baz, & Yazici, 2004).

Se sabe que entre 1982, cuando se introdujo la isotretinoína oral en el tratamiento del acné en los Estados Unidos, y 2000 la FDA recibió 431 informes de depresión, ideas suicidas, tentativas de suicidio y suicidios (37 casos), entre más de dos millones de usuarios del fármaco. La isotretinoína está ubicada entre los 10 fármacos relacionados con el mayor número de casos de depresión y tentativas de suicidio en los bancos de datos de la FDA. Por eso, desde 1998, su prescripción comenzó a incluir advertencias sobre estos riesgos. Sin embargo, en estudios prospectivos epidemiológicos aún no se ha demostrado alguna relación directa entre depresión e isotretinoína, a no ser como un efecto colateral raro, imprevisible e idiosincrásico. Hasta la actualidad, tampoco hay una explicación farmacológica para esta asociación.

En un estudio retrospectivo durante el período comprendido entre los años 1999 y 2000 en los Estados Unidos, en el que se utilizó el método de la simetría secuencial, se analizó la prescripción de isotretinoína en 2.821 pacientes, con edades entre 12 y 49 años, y la asociación con la indicación posterior de antidepresivos, en comparación con usuarios de minociclina (3.609 pacientes). Los resultados no mostraron evidencias de una posible asociación entre el uso de isotretinoína o minociclina y el desencadenamiento de depresión (Kaminsky, Ferahbas, Turan, & Esel, 2004).

Luego de analizar los 431 informes recibidos por la FDA durante el período comprendido entre 1982 y mayo de 2000 de depresión y/o ideas suicidas y/o tentativas de suicidio (394 casos) y suicidio (37 casos) relacionados con la isotretinoína oral, los autores concluyeron que se requieren más estudios para determinar si el fármaco causa depresión e identificar a los individuos susceptibles antes de iniciar el tratamiento. Otros autores estuvieron de acuerdo con esta conclusión (Kaminsky, Ferahbas, Turan, & Esel, 2004).

En un estudio piloto prospectivo realizado por selección al azar, que involucró a 215 individuos, se evaluaron la aparición de síntomas depresivos y la calidad de vida en pacientes con acné en tratamiento con isotretinoína oral o con antibióticos orales asociados con antibióticos tópicos, y las observaciones encontradas no apoyaron la relación directa entre depresión e isotretinoína, incluso también sugirieron que puede ser un efecto colateral raro, imprevisible e idiosincrásico.

Del mismo modo, en otro ensayo piloto prospectivo con 45 pacientes, no se detectó asociación entre el uso de isotretinoína oral y riesgo aumentado de ansiedad, depresión o pensamientos suicidas. Kaminsky informó que durante los 22 años de experiencia con el fármaco

no observó paciente alguno con síntomas psíquicos atribuibles a la isotretinoína (Kaminsky, Ferahbas, Turan, & Esel, 2004).

Sin embargo, aunque esta controversia no está clara, los médicos deben informar a sus pacientes y sus familiares sobre el riesgo de depresión, y orientarlos para que comuniquen cambios en el estado de ánimo y síntomas sugerentes, como tristeza, llanto excesivo, falta de apetito, fatiga y dificultad en la concentración. En esas situaciones se debe evaluar al paciente de inmediato, considerar la posibilidad de suspensión temporal o definitiva del tratamiento, y derivar al individuo a un psiquiatra. El tratamiento antidepresivo puede y debe asociarse con la isotretinoína.

III. Teratogenicidad

La isotretinoína fue introducida en el año 1982, en Estados Unidos se han registrado más de 2000 embarazos cuyos fetos fueron expuestos a isotretinoína, cuyo desenlace fue un aborto espontáneo o inducido (Sladden & Harman, 2007). La Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU., afirma que la isotretinoína pertenece a la categoría X, esto es, está incluida entre los fármacos que tienen alto riesgo de causar daño permanente en el feto y no debe emplearse en mujeres gestantes o que estén planeando quedar embarazadas. La teratogenia es el efecto adverso más serio, irreversible e incuestionable, ya que se demostró desde los estudios en animales en la época en que el fármaco tuvo uso clínico libre. Se cree que los retinoides interfieren con la actividad y la migración de las células de las crestas neurales craneanas durante el desarrollo, lo que causa diversas malformaciones. Cualquier exposición fetal a la isotretinoína, por vía transplacentaria, independiente de la dosis, en cualquier época de la gestación, pero sobre todo en el primer trimestre, puede ser teratogénica (Seek, Koren, & Nulman, 2013).

La eliminación del fármaco se produce en 20 horas y el metabolito de eliminación más lenta (4-oxo-isotretinoína) desaparece en 2 semanas; por lo tanto, el período de contracepción

recomendado después de la suspensión del tratamiento es de un mes. El riesgo estimado para el primer trimestre de gestación es del 28% y para la gestación que se produce en el primer mes después de finalizado el tratamiento, es del 4% (Seek, Koren, & Nulman, 2013).

IV. Isotretinoína y bioética

La revisión bibliográfica presentada acerca del acné, sus tipos de tratamiento, la isotretinoína como tratamiento más efectivo para el acné severo, así como los aspectos éticos a tener en cuenta con el uso de este medicamento en mujeres en edad fértil, implica ser complementada con la aplicación de la bioética en el campo de la dermatología, específicamente en el empleo de la isotretinoína.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento hay un alto riesgo de aborto espontáneo; en caso de que éste no ocurra, el feto podrá presentar malformaciones graves, tales como alteraciones craneofaciales (defectos auriculares, dismorfismos, paladar hendido, depresión del puente nasal, hipertelorismo), del timo (ectopia, hipoplasia, aplasia), cardiovasculares (transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot, defectos septales como comunicación interventricular, hipoplasia del arco aórtico), del sistema nervioso central (hidrocefalia, microcefalia, trastornos cerebelares y corticales, parálisis del nervio facial), entre otras como espina bífida y acortamiento de extremidades. (Dai, Labraico, & Stern, 1992)

El servicio de información nacional de teratología del Reino Unido (Sladden & Harman, 2007), estima que de los fetos expuestos a isotretinoína, el 30% de los infantes sin malformaciones aparentes, presentan retardo mental, y hasta el 60% tienen función neuropsicológica deteriorada.

La teratogenicidad es bien conocida y se ve como uno de los más serios eventos adversos potenciales del medicamento del que se viene hablando; el 50% de los embarazos presentan abortos espontáneos, y de la mitad restante 50% de los niños nacen con trastornos cardiovasculares y deformidades esqueléticas.

Dai, et al (1992) analizaron los efectos fetales de la exposición fetal a isotretinoína de 151 embarazos de los cuales, 48% fueron normales, 47% presentaron malformaciones congénitas y 5% presentaron anormalidades diferentes a malformaciones. (IC 95%). En otro estudio (Lammer, y otros, 1985) de 36 embarazos con exposición fetal a isotretinoína se encontró que 8 de ellos finalizaron en abortos espontáneos, 23 fueron nacimientos sin complicaciones y 5 presentaron malformaciones congénitas.

La isotretinoína no altera la espermatogénesis, por lo tanto, no hay riesgo de uso en pacientes del sexo masculino. Al prescribir isotretinoína a mujeres en edad fértil es de vital importancia explicar con cuidado el riesgo de teratogenia. En la historia clínica se debe obtener la firma de la paciente del consentimiento informado y del instructivo que indique que entendió bien todos los riesgos; si se trata de una menor de edad, la firma debe ser de la persona responsable. Antes de iniciar el tratamiento se debe solicitar una prueba de embarazo y para comenzarlo, es preciso esperar la menstruación.

Debido al grave problema de la teratogenia, se han desarrollado programas aprobados por la FDA: Pregnancy Prevention Program (P.P.P. 1998-2001) y System to manage Accutane Related Teratogenicity Program 2001-2005 (S.M.A.R.T) que establecen normas para la prescripción de este fármaco. En agosto de 2005 la FDA aprobó un nuevo programa de “manejo reforzado del riesgo” (Strengthened Risk Management Program) llamado “iPLEDGE”, que entró en vigencia a partir del 31 de diciembre de 2005. Se trata de un sistema electrónico que vincula, a través de un sitio web, a todos los involucrados en el proceso de la utilización de la isotretinoína. A su vez la European Directive (Directiva Europea) busca asegurar que la prescripción de la isotretinoína sistémica sea “armonizada”, esto es, igual para los genéricos en todos los países de la Unión Europea (EU harmonization). Desde el momento en que este medicamento salió al mercado, el

inserto de la caja contiene advertencias de posibles malformaciones congénitas producidas por la exposición in-útero de la isotretinoína (“embriopatía por isotretinoína”) (Maloney & Stone, 2011; US Food and Drug Administration, 2015; Huber, 2004).

Para entender el potencial daño que un medicamento puede producir en una persona que es fruto de una concepción, es importante conocer la clasificación que la FDA realizó por primera vez en 1979, y que en la actualidad es continúa siendo utilizada con algunas modificaciones en todo el mundo, para conocer los potenciales efectos teratogénicos de los medicamentos:

Tabla 1

Clasificación del riesgo de los fármacos en el embarazo.

A: Estudios controlados realizados con el medicamento no han demostrado riesgos para el feto.
B: Estudios en animales no han demostrado riesgo teratogénico aunque no se disponen de estudios controlados en embarazadas.
C: Medicamentos que deben administrarse solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto
D: El medicamento tiene una clara evidencia de riesgo teratogénico aunque los beneficios pueden hacerlo aceptable a pesar del riesgo que comporta su uso en el embarazo.
X: El riesgo que comporta el uso de estos medicamentos en embarazadas supera claramente el beneficio que puedan producir a la mujer que los ingiere.

Nota: Adaptado de FDA.

La FDA anunció que las mujeres que iniciaran isotretinoína oral, fueran matriculadas en el registro nacional iPLEDGE: I pledge significa “yo prometo”; si el paciente no cumple con los requisitos planteados no podrá volver a recibir el medicamento. Las mujeres en edad fértil deben tener dos pruebas de embarazo negativas antes de recibir la prescripción inicial. Debe realizar mensualmente una prueba de embarazo durante el tratamiento y debe utilizar, según este documento, dos métodos anticonceptivos simultáneamente durante toda la terapia y hasta 30 días

después de finalizada. Todas las pacientes firman un documento en el cual están advertidos de los efectos adversos que pueda tener el tratamiento, las recomendaciones sugieren que la isotretinoína no debe volver a ser utilizada como una terapia de primera línea para el acné, y no debe ser utilizada en menores de 12 años (US Food and Drug Administration, 2015).

Una consecuencia que los dermatólogos consideran desafortunada es la de que este régimen estricto puede llevar a la reducción del uso de la isotretinoína, lo cual perjudicaría a muchos pacientes que requirieran este tratamiento tan efectivo y que podrían, a pesar de ser mujeres en edad fértil, tener acceso a tan eficaz medicina (Stern, 1989; Bloom & Bercovitch, 2012)

El año anterior al inicio de SMART se notificaron 127 embarazos expuestos a isotretinoína en comparación con 120 el año después de su lanzamiento, vemos con este ejemplo que no hubo un gran impacto de este programa (Huber, 2004).

Aunque cada uno de estos tres programas de manejo del riesgo tenía establecida la meta de eliminar la exposición in-útero a Isotretinoína (Accutane), está claro que aunque deseable esta meta, es probablemente inalcanzable. A pesar de las regulaciones estrictas, hay reportes continuos de exposición a isotretinoína en embriones en los Estados Unidos. El primer estudio reportó 900 embarazos en un periodo de 10 años, de los cuales aproximadamente 38 al 40% de las mujeres en edad reproductiva, habían elegido matricularse en el Boston University Accutane Survey (Centers for Disease Control and Prevention, 2000).

Tabla 2

Componentes esenciales del programa iPLEDGE

Las pacientes que reciben isotretinoína oral deben estar registrados en el sistema iPLEDGE con un número único de identificación.

El médico tratante y el dispensador de la farmacia deben registrar en el sistema iPLEDGE, cuando se prescribe o se dispensa la isotretinoína

Cada paciente debe tener un consentimiento informado para recibir isotretinoína

Las pacientes deben ser formulados mensualmente en la cita control, no pueden donar sangre, no deben compartir su medicación con otras personas.

Las mujeres en edad fértil deben completar una cita mensual vía online o telefónica donde aseguran el entendimiento de los riesgos del embarazo y confirmar al proveedor el uso adecuado de doble método de anticoncepción aceptado por iPLEDGE.

Las mujeres en edad fértil tienen un periodo de 30 días después del registro en el cual deben usar doble método de anticoncepción, incluso antes de empezar la isotretinoína. Deben tener dos pruebas de embarazo negativas previas al inicio de isotretinoína

La anticoncepción debe continuarse por 1 mes después de la última dosis y se debe reportar al sistema iPLEDGE una prueba de embarazo de seguimiento.

Nota: Adaptado de Bloom & Bercovitch (2012).

A pesar de la deseada meta de reducir la exposición del embrión a la isotretinoína, los métodos adoptados han levantado algunas preocupaciones éticas mayores y han sido criticados. La restricción de la autonomía del paciente, las regulaciones aplicadas en forma desigual, problemas de confidencialidad y la objeción de conciencia del médico, son cuatro de los puntos que se han planteado a los programas de manejo de riesgo de isotretinoína.

iPLEDGE restringe la autonomía reproductiva del paciente, las mujeres que potencialmente pueden quedar en embarazo deben estar de acuerdo en practicar la abstinencia o

por lo menos dos formas de anticoncepción si son sexualmente activas. Adicionalmente, los pacientes deben tener dos pruebas de embarazo negativas previas al inicio de isotretinoina y realizar una prueba de embarazo mensual mientras reciben el medicamento (Bloom & Bercovitch, 2012).

Imponer estas restricciones en las decisiones reproductivas de un paciente puede ser visto como una interferencia inapropiada en la autonomía del paciente. Doshi comentaba que los laboratorios que fabrican isotretinoina y la FDA, están obligadas a asegurar que las mujeres reciban suficiente información para que puedan tomar decisiones reproductivas, pero el mandar cierto comportamiento reproductivo puede ser difícil de justificar (Doshi, 2007).

Asimismo las agencias reguladoras tienen un interés legítimo en prevenir malformaciones congénitas severas. Restringir la autonomía para prevenir daño a un tercero, en este caso, el embrión en desarrollo, es un argumento para algunos inquebrantable. Solo algunos estados ordenan que los motociclistas usen cascos y que los niños tengan asientos especiales en los carros, iPLEDGE podría estar justificado para reducir cargas sociales de los defectos de nacimiento (Bloom & Bercovitch, 2012).

Mientras que la decisión de usar el medicamento se debe dar entre el médico y el paciente un programa de prevención del embarazo como iPLEDGE permite ser usado bajo condiciones que minimicen el riesgo de exposición embrionaria al medicamento. Imponer tal programa con una carga desproporcionada en mujeres en edad fértil, permite que el medicamento permanezca a disposición de todos los que lo necesiten. Aunque no es una solución perfecta y equitativa provee un gran beneficio social, aseguran los defensores de iPLEDGE (US Food and Drug Administration, 2015).

Una segunda preocupación ética de sus defensores, es que el programa iPLEDGE limita el acceso a la isotretinoína en varias maneras. Estas regulaciones son injustas porque imponen significativamente más restricciones en mujeres en edad reproductiva que en otros pacientes. Adicionalmente los requerimientos de alfabetismo de iPLEDGE (para entender y seguir el programa) practicando dos formas de anticoncepción y del acceso a un médico registrado en iPLEDGE, pueden injustamente bloquear a los individuos de bajos recursos, a quienes se encuentran en lugares remotos y a los que tienen bajo nivel de educación, del beneficio de la isotretinoína (US Food and Drug Administration, 2015; Bloom & Bercovitch, 2012).

Es razonable regular la isotretinoína debido a que la exposición in-útero del medicamento, representa un problema significativo. El uso de Talidomida, un medicamento utilizado en el tratamiento de la reacción tipo II de lepra (eritema nodoso leproso, mieloma múltiple y algunas enfermedades del tejido conectivo), ha sido regulado en mujeres en edad fértil por un programa, en el que iPLEDGE se ha modelado; semejante es la situación del Acitretin, otra droga categoría X durante el embarazo, aunque su complicación es baja, debido a que el número de expuestos es menor, ya que se formula menos que Isotretinoína.

Un tercer grupo de preocupaciones éticas con respecto a iPLEDGE, compromete la confidencialidad. El acné nódulo-quístico recalcitrante puede afectar a menores de edad; el uso de isotretinoína por parte de un menor, requiere consentimiento informado de los padres y asentimiento informado del menor (Bloom & Bercovitch, 2012).

Una conversación abierta sobre actividad sexual puede ser difícil de lograr cuando un padre está presente con un menor. Determinar el balance correcto entre la participación de los padres y la confidencialidad de la relación médico paciente, puede ser éticamente desafiante; el interrogatorio completo para pacientes menores sobre isotretinoína es complejo.

Otra preocupación importante es la objeción de conciencia del médico. Este derecho consagrado en la ley permite al médico rechazar el cuidado de una paciente basado en sus creencias personales; en el caso de isotretinoína algunos médicos pueden escoger no prescribir Isotretinoína debido a sus creencias acerca de la contracepción o del aborto y no lo harían en mujeres que tengan una pareja estable y que vayan a planificar con métodos artificiales. Este derecho es bien reconocido, pero a veces el médico no puede convencer a un paciente de que no debe utilizar dicho medicamento. A pesar de que estas situaciones han sido analizadas, la obligación del médico a referir al paciente a otro dermatólogo para que prescriba el medicamento, no está definida claramente.

En este trabajo se revisaron las conductas para prevenir el embarazo en dos países europeos (Holanda y España) y se encontró que no son diferentes al programa SMART de los Estados Unidos, pero que aún no han llegado a la complejidad del iPLEDGE (Teichert, y otros, 2010; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2015).

V. Conclusiones

Luego de revisar la literatura relacionada con el empleo de la isotretinoína como tratamiento de primera línea en el acné severo, en mujeres en edad fértil, se pudieron identificar aspectos éticos que deben ser conocidos y tenidos en cuenta por los médicos dermatólogos encargados de atender estas situaciones. Sin embargo, es bien conocido que en muchos casos se carece de la formación suficiente para enfrentarlas, razón que motivó a la realización de este estudio, con el que se llega a las siguientes conclusiones.

Las acciones eficaces para que se reduzcan al máximo los efectos teratogénicos de la Isotretinoína no están cifradas en la aplicación rigurosa de protocolos como iPledge que recomienda el uso de doble método de planificación a todas las pacientes en edad fértil, entre otras medidas coercitivas que atentan contra el principio de autonomía de las pacientes, sino que estriba en que la Isotretinoína no se utilice en mujeres que potencialmente pudieran quedar embarazadas, y que tengan un acné de leve a moderado. Una enfermedad como la rosácea, que, en muchos casos, es susceptible de recibir otros tratamientos razón por la que no debe administrársele isotretinoína como primera opción. Se deben seleccionar muy bien casos de acné severo y recalcitrante en mujeres que no han respondido a otros tratamientos asociándose, si se quiere, a un doble método de planificación natural como lo es el sintotérmico y la medición de progesterona para no ir en contra de los fines del acto sexual humano, los cuales son el unitivo y procreativo.

Es importante también saber que existe un grupo de mujeres que realmente “planifican” con la abstinencia y que no se debe pensar que son personas que engañan sistemáticamente al médico y que por tanto quedarían embarazadas, en cualquier momento, dándole al médico, el derecho de imponerles un método anticonceptivo artificial para formularles isotretinoína en casos de acné severo.

Ante la pregunta que surge cuando se recomienda que se recurra a la anticoncepción, para evitar el tener que realizar un aborto si la mujer queda embarazada tomando Isotretinoína, es importante anotar lo que dice Sgreccia: Ante el daño temido de un aborto se sabe que una costumbre negativa (anticoncepción), nunca es el remedio para prevenir una situación peor sino, más bien, que el hábito mental de considerar el embarazo como algo negativo, es el mejor camino para fomentar el aborto (Sgreccia, 2014, Cap. IX, p. 502), lo que dice Juan Pablo II en la Encíclica *Evangelium vitae* con otras palabras:

En efecto, puede ser que se recurra a los anticonceptivos incluso para evitar después la tentación del aborto. Pero los contravalores inherentes a la *mentalidad anticonceptiva*, son tales que hacen precisamente más fuerte esa tentación, ante la eventual concepción de una vida no deseada. A pesar de la diversa naturaleza y peso moral, la anticoncepción y el aborto muy a menudo están íntimamente relacionados, como frutos de una misma planta (Juan Pablo II, 1995, párr. 13).

En Colombia se procede al aborto con autorización legal para impedir el nacimiento de un sujeto malformado a fin de impedir, según se dice, que este sujeto inicie una vida no humana. Se conoce a esa forma de aborto, un aborto eugenésico en el cual se considera lícito aniquilar en el seno de la madre, la vida de una criatura que va a venir al mundo con una carga hereditaria de taras o enfermedades.

VI. Recomendaciones

- Evitar sistemáticamente la formulación de Isotretinoína a mujeres en edad fértil, con acné leve a moderado.
- Evitar sistemáticamente la formulación de Isotretinoína a mujeres en edad fértil, con enfermedades de la piel, en las que este medicamento tenga una indicación *off label*: rosácea, liquen plano, psoriasis, foto envejecimiento, etc.
- Establecer dentro de la formación de los médicos dermatólogos, una asignatura transversal, en la que se desarrollen contenidos relacionados con la Ética y Bioética, en la que se reciban herramientas que contribuyan a que en su ejercicio profesional, tengan presente el trato de la persona que es el paciente que consulta, respetando los principios de la bioética como son la beneficencia, autonomía, justicia y no maleficencia.

- En el caso de una mujer en edad fértil con acné severo, refractario a tratamiento convencional, con gran compromiso de la paciente se formulará Isotretinoína con dos métodos de planificación natural; ejemplo: temperatura y moco cervical más mediciones de progesterona, para determinar de una manera más exacta la ovulación.

Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (junio de 2015). *Guía del farmacéutico para la dispensación de Isotretinoína*. Obtenido de Programa de prevención de embrazos de Isotretinoína:
<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDoliId=289>
- American Academy of Dermatology. (1 de may de 2014). *Code of medical ethics for dermatologists*. Obtenido de Administrative regulations:
<https://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/AR/AR%20CODE%20OF%20MEDICAL%20ETHICS%20FOR%20DERMATOLOGISTS.pdf>
- Bloom, K., & Bercovitch, L. (2012). Autonomy, Isotretinoin and iPLEDGE: The ethics of burdensome regulation and use of teratogenic medication. En L. Bercovitch, & C. Perlis, *Dermatoethics: Contemporary Ethics and professionalism in Dermatology* (págs. 19-24). Philadelphia: Springer.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2000). Accutane-exposed pregnancies-California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 49(2), 28-31. Obtenido de
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680601>
- Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, ESE. (2016). *Perfil Epidemiológico*. Bogotá, D. C.: Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta.
- Cox, N., & Coulson, I. (2010). *Diagnosis of skin disease, in rook's textbook of dermatology* (8th ed.). Oxford, UK.: Burns, T.; Breathnach, S.; Cox, N.; Griffiths, C.; Wiley-Blackwell.
- Cunliffe, W. J., & Gollnick, H. P. (2001). Acne. En W. J. Cunliffe, & H. P. Gollnick, *Diagnosis and Management* (págs. 49-67). London, UK: Martin Dunitz Ltd.
- Dai, W., Labraico, J., & Stern, R. (1992). Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 24(4), 599-606.
- Doshi, A. (2007). The cost of clear skin: balancing the social and safety cost of IPLEDGE with the efficacy of Accutane (Isotretinoin). *Seton Hall Law Rev*, 1(37), 625-660.

- Goulden, V., Stables, G., & Cunliffe, W. (1999). Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*, 41(4), 577-580.
- Hassun, K. (2000). Etiopatogenia da acne. *An Bras Dermatol*, 1(75), 7-15.
- Huber, M. (February de 2004). *Review of data from SMART program*. Obtenido de FDA Joint Dermatologic and Ophthalmic Drugs & Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/4017s1.htm>
- Juan Pablo II. (25 de marzo de 1995). *Carta encíclica Evangelium vitae*. Obtenido de Vaticano - Documentos: http://w2.vatican.va/content/john-paul-ii/es/encyclicals/documents/hf_jp-ii_enc_25031995_evangelium-vitae.html
- Kaminsky, A., Ferahbas, A., Turan, M., & Esel, E. (2004). A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat*, 1(15), 153-157.
- Lammer, E., Chen, D., Hoar, R., Agnish, N., Benke, P., Braun, J., & Sun, S. (1985). Retinoic Acid Embryopathy. *The New England Journal of Medicine*, 313(14), 837-841. doi:10.1056/NEJM198510033131401
- Layton, A., Seukeran, D., & Cunliffe, W. (1997). Scarred for life? *Dermatology*, 195(Suppl 1), 38-40.
- Maloney, M., & Stone, S. (2011). Isotretinoin and IPLEDGE: a view and results. *J Am Acad Dermatol*, 65(2), 418-421. doi:10.1016/j.jaad.2011.04.006
- Peck, G., Olsen, T., & Butkus, D. (1982). Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol*, 1(6), 735-745.
- Peck, G., Yoder, F., & Olsen, T. (1978). Treatment of Darier's disease, lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris, cystic acne and basal cell carcinoma with oral 13-cis-retinoic acid. *Dermatological*, 137(suppl 1), 11-12.
- Pochi, P. (1990). The pathogenesis and treatment of acne. *Annu Rev Med*, 1(41), 187-98.
- Prevost, N. (2013). Isotretinoin: Update on Controversial Issues. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 26:290-3.
- Rook, A. (2010). *Text Book of Dermatology*. Londres: Lippincot.
- Sánchez, Q. (2003). Metabolitos de la isotretinoína principales responsables de sus efectos terapéuticos y adversos. *Rev Chil Dermatol*, 1(19), 14-23.
- Sardana, K., & Sehgal, V. (2003). Retinoids: fascinating up-andcoming scenario. *J Dermatol*, 1(30), 355-380.

- Saurat, J. (1992). Side effects of systemic retinoids and their clinical management. *J Am Acad Dermatol*, 1(27), 523-528.
- Seek, J., Koren, G., & Nulman, I. (2013). Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ - JAMC*, 185(5), 411-413. doi:10.1503/cmaj.120729
- Sgreccia, E. (2014). *Manual de Bioética*. Madrid, España: BAC.
- Shalita, et al. (2003). Current concepts in the treatment of acne: Report from a clinical roundtable. *Cutis*, 72(Suppl 1), 1-13.
- Sladden, M., & Harman, E. (2007). What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin? *Archives Dermatology*, 143(9), 1187-1188. Obtenido de <https://pdfs.semanticscholar.org/b924/247a0a306a2f979308d43535e5c9def17409.pdf>
- Stern, R. (1989). When a Uniquely Effective Drug is Teratogenic. The case of isotretinoin. *N Engl J Med*, 320(15), 1007-1009. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2522591>
- Sulzberger, M., & Zaidems, S. (1948). Psychogenic factors in dermatological disorders. *Med Clin North Am*, 1(32), 669-673.
- Teichert, M., Visser, L., Dufour, M., Rondenburg, E., Straus, S., Smet., D., & Stricker, B. (2010). Isotretinoin use and compliance with the dutch pregnancy prevention programme. A retrospective cohort study in females of reproductive age using pharmacy dispensing data. *Drug Safety*, 33(4), 315-326.
- US Food and Drug Administration. (2015). *IPLEDGE* . Obtenido de Committed by pregnancy prevention: <https://www.ipledgeprogram.com/default.aspx>
- Vélez, H., Rojas, W., Borrero, J., & Restrepo, J. (2006). *Terapia Dermatológica. Fundamentos de Medicina*. Medellín, Colombia: Corporación para investigaciones biológicas.
- White, G. M. (1998). Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 39(2), S34-47.
- Wolff, K., Goldsmith, L., & Katz, S. (2009). *Dermatología en medicina general* (7ª ed.). Bogotá, D. C.: Editorial Panamericana.
- Yazici, K., Baz, K., & Yazici, A. (2004). Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *Eur Acad Dermatol Venereol*(18), 435-439.
- Zeichner, J. (2013). Isotretinoin updates. *Dermatol Ther*, 1(26), 377-389.

Zhanel, et al. (2004). The glycylicyclines: a comparative review with the tetracyclines.
Drugs(64), 63-88.

Zouboulis, C., & Piquero-Martin, J. (2003). Update and future of systemic acne treatment.
Dermatologica(206), 37-53.

Anexo**LISTA DE CHEQUEO ISOTRETINOINA EN MUJERES DE UNA IPS DE BOGOTÁ***

1. Prueba de embarazo negativa registrada en la H.C
2. Método de Planificación ya iniciado, usar doble método
3. Consentimiento informado diligenciado firmado y entregado, dejar en el Sistema.
4. FUR actualizada
5. Exámenes generales revisados registrados
6. Asesoría farmacológica
7. Antecedentes Psiquiátricos
8. Sea pertinente el tratamiento con Isotretinoína
9. Conciliación medicamentosa

* Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E

