

3.MATERIALES Y MÉTODOS

Los resultados que son descritos en el siguiente apartado han sido obtenidos a partir de una revisión de artículos, estudios y guías publicadas relacionados con las isotretinoínas y el acné.

3.1. Búsqueda bibliográfica

Fuente de obtención de los datos y tratamiento de la información

Las referencias se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud:

MEDLINE (via PubMed), *Scopus* y *ResearchGate*. Se completó la obtención de datos con la búsqueda en páginas webs oficiales de la AEMPS, el BOE y la OMS a las isotretinoínas.

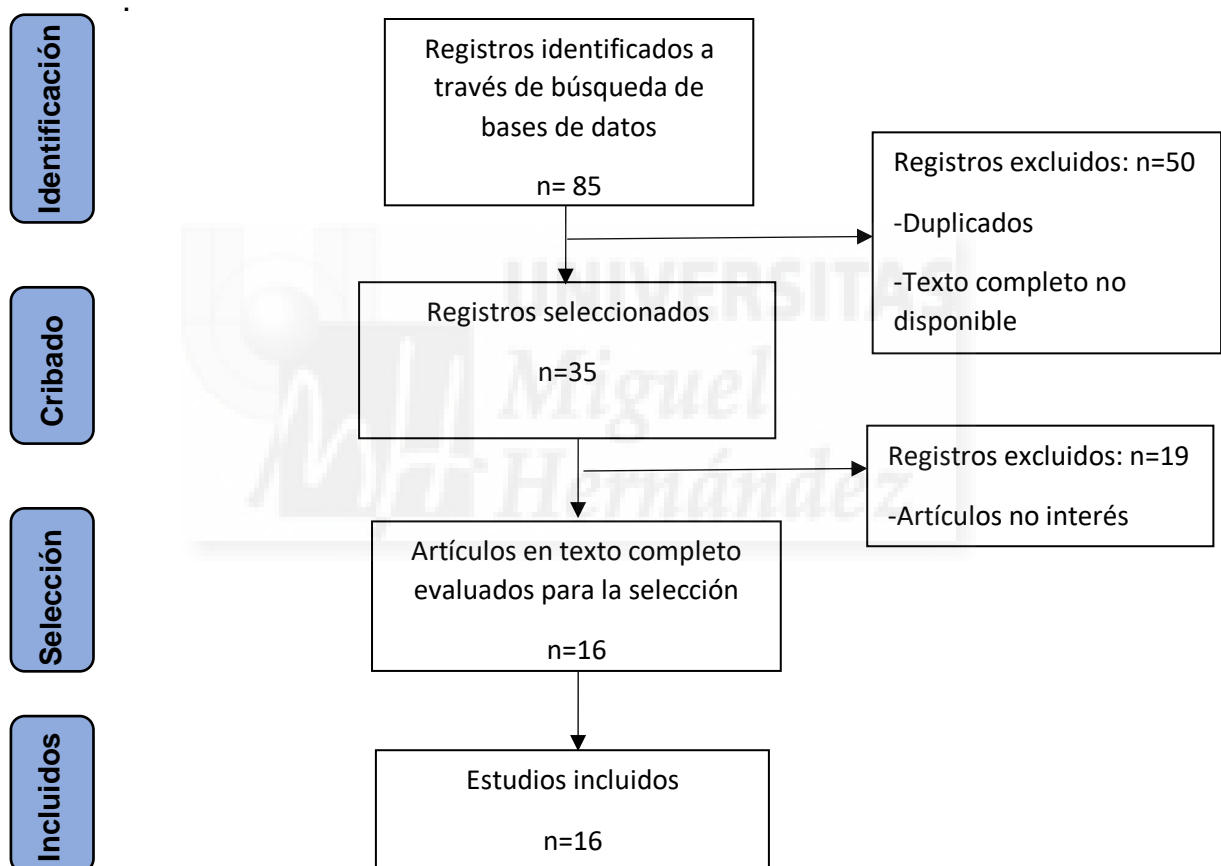
Una vez definidos los componentes de la investigación, se utilizó mediante los DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) los términos de los componentes de la investigación con el objetivo de obtener el MeSH (Medical Subject Headings) referidos en la Tabla 4

Tabla 4: Descriptores en ciencias de la salud y medical subject headings empleados en la estrategia de búsqueda.

DeCS	MeSH
Isotretinoína	Isotretinoin
/efectos adversos	/adverse effects
Acné Vulgar	Acne Vulgaris
Depresión	Depression
Embarazo	Pregnancy
Enfermedades Inflamatorias del Intestino	Inflammatory Bowel Diseases

Se consideraron el uso de los Descriptores anteriores. Para la ecuación de búsqueda principal se utilizaron los descriptores: “Isotretinoin” y “/adverse effects”; además se aplicó el filtro “Humans”. A partir de esta ecuación se incluyeron nuevos descriptores con la intención de obtener resultados más precisos ya que en las bases de datos hay una gran cantidad de artículos referidos a este tema.

Esta estrategia se adaptó a cada una del resto de bases de datos consultadas. La búsqueda se realizó entre los meses de febrero y abril de 2020.



4.RESULTADOS

4.1. Clasificación de los efectos adversos y estrategias contra estos efectos adversos

A excepción de los efectos teratogénicos relacionados con tratamientos orales de isotretinoínas durante el periodo de gestación y lactancia, los efectos adversos de estos medicamentos son generalmente mucocutáneos, dependientes de la dosis y reversibles si se suspende el tratamiento.

En cuanto a las estrategias que se deben tomar para disminuir la prevalencia e incidencia de los efectos adversos se basan en la utilización de productos farmacéuticos y parafarmacéuticos.

4.1.1 Efectos adversos mucocutáneos y estrategias de actuación contra estos

Los efectos adversos más comunes de este grupo tienen una sintomatología similar a la hipervitaminosis A (trastorno por el cual hay un aumento excesivo de vitamina A en el cuerpo). Dentro de estos adversos se incluye: sequedad de labios, nariz, piel y ojos⁵.

La sequedad de labios aparece en prácticamente todos los pacientes que comienzan el tratamiento con isotretinoínas. La sequedad de labios puede ir acompañada de inflamación de estos denominada Queilitis. Dentro de los tipos de Queilitis que se han descrito, la más común durante el tratamiento con isotretinoínas es la Queilitis Angular que aparece habitualmente en las esquinas de la boca y los labios⁶.

La aplicación de vaselina o un emoliente similar puede ayudar a minimizar la sequedad de labios y boca. Si aumenta la gravedad de los efectos adversos se recomienda la utilización de bálsamo de hidrocortisona al 1% que además es de venta libre lo que permitiría un abordaje desde la propia farmacia y por parte de los farmacéuticos.

En cuanto a la sequedad de la mucosa nasal y oral aparece en el 30-50% de los pacientes⁵. Una correcta hidratación de las fosas nasales utilizando vaselina o productos salinos son efectivos generalmente

Por último, la sequedad de ojos y blefaritis (patología que afecta a los párpados y causa inflamación en el borde de estos pudiendo producir irritación ocular y enrojecimiento) aparece en el 14% de los pacientes aproximadamente y pueden ser controlados mediante la utilización de lubricantes oculares y/o antibióticos oftálmicos en aquellos casos que lo necesitan. En un estudio retrospectivo⁷ realizado sobre 14.682 adolescentes y adultos jóvenes en Israel que comenzaban con el tratamiento de Isotretinoínas contra el acné se obtuvieron datos sobre los problemas oculares asociados al uso de estos medicamentos comparándolos con pacientes que no utilizaban isotretinoínas y con pacientes sin acné (Tabla 5)

Tabla 5: Incidencia efectos adversos oculares según la medicación y el estado del paciente⁷

Table 2. Ocular Disease Incidences Within 1 Year After the Index Date^a

Type of Adverse Effect	Group, %		
	Isotretinoin	Isotretinoin Naive	Acne Free
Male Patients			
Inflammatory	5.6	2.5	2.0
Structural	0.8	0.5	0.3
Other	8.1	6.8	5.1
Any	12.6	8.9	6.4
Female Patients			
Inflammatory	8.1	3.7	2.9
Structural	1.2	0.5	0.4
Other	8.8	7.7	5.6
Any	15.2	10.5	7.9
Total			
Inflammatory	6.7	3.0	2.4
Structural	1.0	0.5	0.4
Other	8.4	7.2	5.3
Any	13.8	9.6	7.1

^a $P < .001$ for all comparisons. A patient can be counted in more than 1 group (eg, experience an inflammatory adverse effect and a structural adverse effect). "Other" adverse effects include nonspecific diagnoses, such as tear disorder, and less likely adverse effects, such as glaucoma.

Como se puede observar en la Tabla 5 se agruparon a los pacientes según si se están tratando con isotretinoínas o no y según la presencia o no de acné.

El resultado que se obtiene de este estudio es el aumento de incidencia de los efectos adversos oculares debido al tratamiento con isotretinoínas; siendo también considerable el aumento de la aparición de estos efectos adversos en las mujeres sobre los hombres.

Los efectos adversos mencionados en este apartado son muy comunes, pero dependen de la dosis, son manejables y transitorios. Para abordar estos efectos adversos se suelen utilizar lubricantes oculares siendo de fácil adquisición en farmacias ayudando a los pacientes a reducir las molestias ocasionadas. Si estos problemas oculares no disminuyen con la aplicación de los lubricantes e incluso aumentan su severidad, el problema se resuelve mediante el cese de la terapia.

4.1.2 Efectos adversos sistémicos y estrategias de actuación contra estos

Las cefaleas son los efectos adversos sistémicos más comunes que aparecen en pacientes tratados con isotretinoínas, aunque la incidencia es similar a la del resto de población y por tanto no hay una diferencia significativa. Además, estas cefaleas no condicionan la continuidad del tratamiento ya que no tienen una duración o intensidad extrema en la mayoría de los casos. Para el tratamiento de estos síntomas sería recomendable la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), siendo el ibuprofeno el más utilizado, o paracetamol como fármacos más comúnmente utilizados. Algunos fármacos como tetraciclinas, incluyendo doxiciclinas y minociclinas no se deben prescribir junto con isotretinoínas ya que ambas sustancias pueden producir hipertensión intracraneal por lo que podrían agravar los efectos adversos sistémicos.

Aproximadamente el 15% de los pacientes⁵ informan de la aparición de dolores en las articulaciones y en los músculos siendo fácilmente de tratar mediante la toma de fármacos AINES y/o analgésicos si es necesario.

4.1.3 Depresión y estrategias de acción

La aparición de trastornos psicológicos como es la depresión o el suicidio es un tema controvertido a la hora de relacionarlos con el tratamiento con isotretinoínas.

En primer lugar, es importante tener en cuenta que la simple aparición de acné en una persona puede provocar cambios y/o alteraciones psicológicas como ansiedad o depresión¹⁹ siendo su gravedad el factor a considerar en pacientes tratados con isotretinoínas para que no condicione la adherencia y por ende el resultado final. Además, la aparición del acné suele coincidir con una época en la que se producen una gran cantidad de cambios tanto físicos como hormonales en los pacientes por lo que estos síntomas se pueden agravar incentivados por la edad y la presión social que también pueden influir en la incidencia de estos efectos adversos.

Se han realizado una gran cantidad de estudios orientados a encontrar una relación causa-efecto entre la toma de isotretinoínas y el aumento de la depresión y ansiedad en pacientes bajo tratamiento antiacné.

Los resultados de estos estudios indican que no han encontrado una evidencia relevante que relacione la toma de isotretinoínas con un aumento en conductas depresivas o ansiosas por parte de los pacientes. Según un estudio⁹ realizado por Jick SS et al. con la intención de obtener resultados esclarecedores sobre este asunto se analizaron datos de pacientes con acné tratados con isotretinoínas, con antibióticos orales y pacientes que no habían sido expuestos.

(Tabla 6)

Tabla 6: Comparativa incidencia según exposición

Table 2. Independent Relative Risk Estimates for Newly Diagnosed Depression or Psychosis by Exposure Status, Age, and Sex (Saskatchewan Health Data)*

Variable	No. of Cases/ Person-years	Adjusted Relative Risk Estimate	95% Confidence Interval
Isotretinoin and Antibiotic Users With Acne			
Exposure status			
Nonexposed†	225/11 655	1.0	...
Current isotretinoin use	61/3469	1.0	0.7-1.3
Current acne with antibiotic use	214/9324	1.3	1.0-1.5
Recent isotretinoin use	25/1455	0.9	0.6-1.4
Recent acne with antibiotic use	70/4303	0.9	0.7-1.1
Age, y			
<20†	180/14 172	1.0	...
20-29	199/9491	1.7	1.4-2.0
30-39	140/4122	2.5	2.0-3.2
≥40	76/2421	2.4	1.8-3.1
Sex			
Male†	223/1438	1.0	...
Female	372/15 468	1.4	1.2-1.7
Isotretinoin Users Only: Before and After Isotretinoin Use			
Exposure status			
Nonexposed (before isotretinoin use)†	65/3160	1.0	...
Current isotretinoin use	93/3516	1.2	0.9-1.7
Recent isotretinoin use	34/1588	1.0	0.6-1.5
Age, y			
<20†	54/3977	1.0	...
20-29	66/2743	1.7	1.2-2.5
30-39	58/1141	3.4	2.3-5.0
≥40	14/402	2.4	1.3-4.2
Sex			
Male†	84/4673	1.0	...
Female	108/3591	1.3	0.7-1.8

* Data were obtained using the Canadian Saskatchewan Health Database. Ellipses indicate data not applicable.
† Reference group.

Los resultados que se obtuvieron apoyan la idea de que no hay evidencias relevantes que relacionen el aumento de aparición de cuadros de ansiedad o depresión en pacientes tratados con isotretinoínas.

Como se observa en la Tabla 6, el RR (riesgo relativo) en los diversos casos es cercano a 1.0 y todos se encuentran dentro del intervalo de confianza del 95%. Esto indicaría que es una relación de casualidad y no de causalidad.

Incluso hay algunos estudios en los que detectan una mejora en trastornos de ansiedad y depresión en pacientes tras el comienzo del tratamiento con isotretinoínas.¹⁰

Es importante también mencionar los estudios realizados sobre la relación que puede haber entre el tratamiento con isotretinoínas y el aumento de casos de suicidio. Este aspecto fue abordado en un estudio retrospectivo de cohorte realizado en Suecia¹¹ entre 1980 y 2001 con una muestra de 5756 pacientes entre 15 y 49 años con tratamiento de isotretinoínas para el acné severo. A pesar de que le muestra de pacientes es amplia y se observa un aumento en los intentos de suicidio hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento no se puede considerar que haya un riesgo adicional provocado por la presencia de isotretinoínas debido a que ya se estaba observando con anterioridad un aumento en los intentos de suicidio (Figura 3).

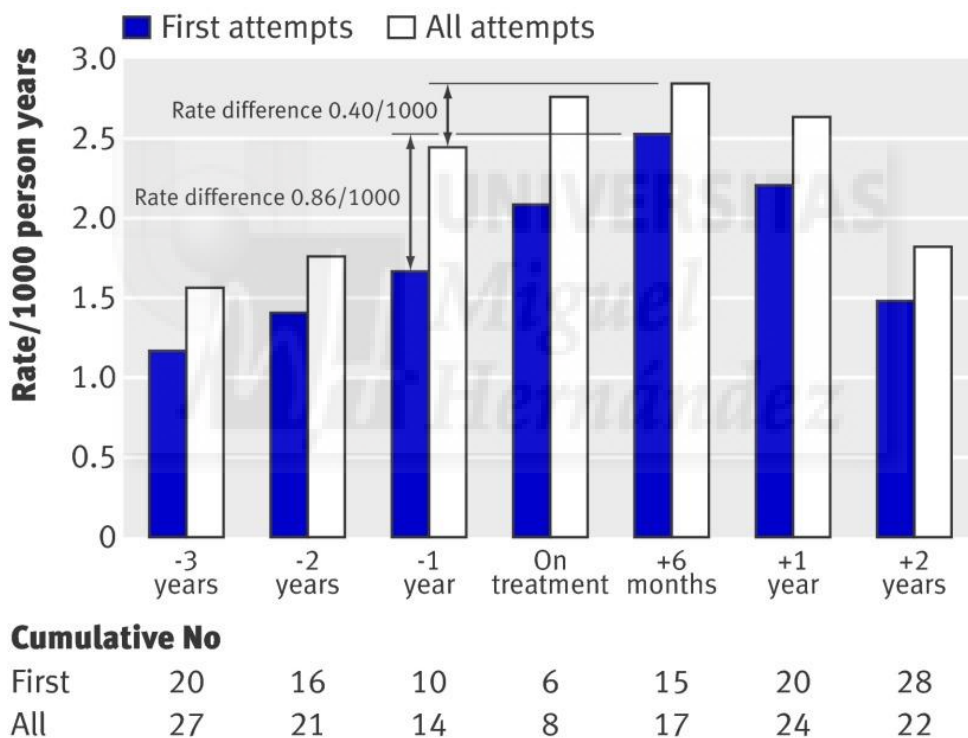


Figura 3: Ratio por 1000 años-paciente comparando los primeros intentos de suicidio con el total de los suicidios entre 3 años antes de comenzar el tratamiento y 2 años después

Por último, es importante tener en cuenta que, en casos relacionados con trastornos psicológicos (depresión, ansiedad, intentos de suicidio), lo óptimo sería realizar un seguimiento individualizado de cada paciente haciendo hincapié en los pacientes que presenten un historial depresivo o de ansiedad. Además,

como indican algunos estudios, sería importante continuar el seguimiento tras la finalización del tratamiento ya que pueden aparecer conductas peligrosas hasta más de 6 meses después de finalizar el tratamiento. Ante la aparición de trastornos psicológicos mientras se sigue el tratamiento con isotretinoínas dada la falta de evidencias sobre la relación de estos efectos con el tratamiento, lo esencial sería una comunicación abierta entre el paciente, la familia del paciente y un especialista de salud mental para intentar de este modo tener controlados todos los aspectos⁵.

4.1.4 Efectos adversos en el embarazo y estrategias de acción

Las isotretinoínas son teratógenos que fueron clasificados como tales desde su comienzo de uso en 1982, a partir de informes sobre malformaciones congénitas. Aproximadamente 120.000 mujeres en edad fértil utilizaron isotretinoínas en los primeros 16 meses tras el lanzamiento de estas como tratamiento para el acné quístico¹². En septiembre de 1983 la Academia Americana de Dermatología pidió los resultados de los embarazos de estas mujeres. De cuarenta y cuatro embarazos, treinta y seis acabaron en abortos espontáneos o defectos de nacimiento en los bebés. Los defectos de nacimiento más comunes involucraban defectos en el sistema nervioso central (microcefalia o hidrocefalia) y en el sistema cardiovascular (anomalías en los grandes vasos sanguíneos). Estos resultados muestran la importancia de realizar un informe sobre los efectos adversos de los nuevos medicamentos centrándose en los posibles riesgos teratogénicos.

Se han implementado diferentes programas de gestión del riesgo relacionado con la toma de isotretinoínas y la aparición de enfermedades congénitas en el feto. Cada uno de los nuevos programas ha sido más restrictivo que el anterior pero no está probado que haya sido más efectivo ya que siguen ocurriendo una media de 150 casos de exposiciones durante el embarazo. Lo que significa que a pesar de las contraindicaciones en relación con el tratamiento con isotretinoínas durante el embarazo, aproximadamente 150 mujeres se quedan embarazadas mientras siguen tomando el tratamiento antiacné en Estados Unidos. Actualmente en Estados Unidos se utiliza el programa iPledge¹³. Este

programa se estableció en 2006 y requiere que las mujeres en edad fértil se abstengan de tener relaciones sexuales o utilicen anticonceptivos durante el tiempo que dura el tratamiento con isotretinoínas y por lo menos 30 días después de finalizar el tratamiento. Además, las pacientes deben certificar el negativo de 2 test de embarazo durante el mes previo del comienzo con el tratamiento antiacné.

Estudios relacionados¹⁴ con la efectividad de este tipo de programas y en concreto del iPledge muestran como la idea de que las isotretinoínas tenían un riesgo teratogénico muy importante queda bastante claro entre las pacientes, pero tienen más problemas a la hora de entender la necesidad de uso de métodos anticonceptivos. Estos problemas derivan de la inexperiencia por parte de las pacientes ya que la mayoría son jóvenes que en ocasiones es la primera vez tienen que seguir un tratamiento durante un amplio periodo de tiempo como es el de las isotretinoínas, al que se le añade el uso de anticonceptivos, sobre los cuales no han recibido información necesaria. Esta falta de información hace que sean fácilmente influenciados por amigas, familiares, internet y otros medios de comunicación. Todo esto provoca un aumento de ansiedad en las pacientes que junto con los efectos adversos de las isotretinoínas ya conocidos puede ser perjudicial y agravar más la condición física y mental de las pacientes durante el tratamiento.

Las medidas para solucionar estos problemas se tienen que basar en un aumento de información aportada por parte de médicos y autoridades ya que se observa que la información sobre los anticonceptivos y la relación de estos con las isotretinoínas es incompleta.

4.1.5 Enfermedad inflamatoria intestinal y estrategias de acción

La enfermedad inflamatoria intestinal se divide en Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa siendo ambas condiciones que debilitan al paciente provocando recaídas en episodios de inflamación gastrointestinal¹⁵.

La asociación entre la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal y el tratamiento con isotretinoínas sigue siendo un tema que causa controversia debido a que apenas hay evidencias que apoyen esta teoría. A pesar de que algunos estudios muestran una posible relación¹⁶, otros estudios más grandes y recientes muestran que no hay asociación entre el uso de isotretinoínas y la aparición de estas enfermedades¹⁷.

4.2. Resumen efectos adversos

A continuación, se muestran los efectos adversos más comunes (Tabla 7) y otros efectos adversos también representativos (Tabla 8)

Tabla 7: Efectos adversos más comunes¹⁸

TABLE 2 Prevalence of the more commonly reported adverse effects (n = 3,525)

Adverse effect	No. of patients (%)
Dry lip	3,525 (100)
Xerosis	3,248 (94.97)
Facial erythema	2,334 (66.21)
Nose bleeds (epistaxis)	1,666 (47.26)
Cheilitis	1,473 (41.78)
Muscle aches (myalgias)	1,367 (38.78)
Itching of the skin	1,344 (38.12)
Exfoliation of the skin	1,092 (30.97)
Tiredness	631 (17.90)
Headaches	595 (16.87)
Joint aches (arthralgias)	433 (12.28)
Retinoid dermatitis	412 (11.68)
Trychonychia	368 (10.43)

Tabla 8: Otros efectos adversos¹⁸

TABLE 3 Other adverse effects (n = 3,525)

Adverse effect	No. of patients (%)
Mood change	235 (6.66)
Dry eyes	201 (5.70)
Hair loss	153 (4.34)
Abdominal pain	131 (3.71)
Vision changes	99 (2.80)
Sun sensitivity	92 (2.60)
Dry dandruff	59 (1.67)
Dryness of mucous membranes of the mouth	51 (1.44)
Skin fragility	45 (1.27)
Polydipsia	34 (0.96)
Heavy menstrual periods	32 (0.90)
Insomnia	19 (0.53)
Herpes simplex	14 (0.39)
Paronychia	14 (0.39)
Staphylococcus skin infections	7 (0.19)
Impetigo	7 (0.19)
Gastrointestinal upset	7 (0.19)
Chalazion	5 (0.14)
Hyperhidrosis	4 (0.11)
Exacerbation - cysts	2 (0.05)
Dry eye syndrome	2 (0.05)
Suicidal ideation	1 (0.02)
Intensification of fears	1 (0.02)
Blurred vision at night	1 (0.02)
Bleeding gums	1 (0.02)
Flare of psoriasis	1 (0.02)
Alopecia	1 (0.02)
Herpes zoster	1 (0.02)

5.DISCUSIÓN

Las isotretinoínas están consideradas como el tratamiento más efectivo contra el acné disponibles actualmente en el mercado. Para obtener un resultado positivo y satisfactorio para el paciente es importante que el personal sanitario involucrado en la terapia del paciente cuente con conocimientos básicos sobre el tema y para seguir una serie de criterios que le ayudarán a mejorar la atención al paciente, la adherencia al tratamiento y por tanto los resultados.

En el caso del médico prescriptor del tratamiento es conveniente que realice un análisis previo al paciente e informe de los efectos adversos que puedan aparecer durante el tratamiento y/o una vez finalizado el mismo. Además, en pacientes mujeres que estén en edad fértil, es de suma importancia ofrecer una correcta explicación y advertencia sobre el tratamiento. Como ya se ha comentado previamente en el apartado de los efectos adversos durante el embarazo; lo ideal es, un programa educativo en el que se muestren los peligros potenciales a los que se exponen al quedarse embarazada durante el tratamiento con isotretinoínas. Este proyecto se podría llevar a cabo tanto en la consulta del médico como en la oficina de farmacia con la debida formación sobre técnicas anticonceptivas y tratamientos con isotretinoína.

En cuanto a los farmacéuticos, cumplen un papel muy importante en la mejora del resultado del tratamiento. Esto es debido a que los efectos adversos relacionados con las isotretinoínas más comunes (efectos adversos muconasales) necesitan de una estrategia de actuación basada en medidas de recomendación de productos de venta libre orientados a paliar dichos efectos adversos. Es posible que el aumento de prescripción del tratamiento de isotretinoínas en los últimos años provoque un aumento proporcional en la visita de los pacientes a la farmacia por lo que sería importante que los trabajadores de las oficinas de farmacia estuvieran debidamente instruidos en el tema para poder aconsejar debidamente al paciente e incluso detectar áreas de mejora o problemas en el tratamiento y poder derivar al médico para evitar agravar la situación en caso de no poder atender la situación desde la farmacia.

Por esto se ha elaborado como conclusión del presente trabajo un diagrama de tomas de decisiones (figura 4) en el que se muestran una serie de acciones a tomar según la situación y necesidades de cada paciente y que sería recomendable que los profesionales de la salud utilizarasen.

Como se observa en el diagrama de toma de decisiones es muy importante el seguimiento del paciente durante el tratamiento. Por un lado, debido a que la mayoría de los efectos adversos son de categoría leve (color verde) los profesionales de la farmacia comunitaria toman un papel muy importante en la estrategia de actuación sobre estos adversos, ya que se basan en la utilización de tratamiento sin necesidad de prescripción como vaselinas o lubricantes. Sería importante que el profesional sanitario tuviera la formación adecuada en cuanto a la forma de utilización de estos productos ya que sería una consulta habitual en pacientes que siguen un tratamiento con isotretinoínas. Y, por otro lado, si se observa un aumento de la gravedad en estos efectos adversos leves; sería aconsejable que mediante una entrevista rápida con el paciente se le derivase al médico para decidir si seguir con el tratamiento establecido o realizar un cese inmediato.

En cuanto a los efectos moderados y severos; aunque como se puede observar en la tabla 7 y 8 no son tan habituales, son un tipo de efectos que se tienen que tratar con delicadeza y conocimiento por parte del profesional farmacéutico. En estos casos lo habitual es que los medicamentos que traten estos efectos adversos están prescritos por un médico que previamente ha analizado el caso del paciente; pero sería conveniente que, a la hora de dispensar el medicamento, el farmacéutico tuviera el suficiente conocimiento sobre el tema para poder ofrecer consejo al paciente ya que se tratan de efectos adversos delicados como son la depresión o la teratogenicidad. Además, con un aumento de la educación por parte de los trabajadores de farmacia mejoraría la identificación prematura de casos que pueden derivar a efectos adversos graves mediante el seguimiento del tratamiento.

Dicho esto, los efectos adversos leves, como sequedad de labios, sequedad ocular o cefaleas pueden ser abordados desde la oficina de farmacia con productos como, vaselina, lubricantes oculares o analgésicos. Esto, sumado a la capacidad de detección temprana de los efectos adversos propuesta en el programa de decisiones, hace de la oficina de farmacia un eslabón importante en mejorar no solo la calidad de vida del paciente, si no mejorando la adherencia al tratamiento y por tanto el resultado final de este.

En cuanto a las reacciones adversas más moderadas o severas, como depresión, teratogenicidad o enfermedad inflamatoria intestinal, además de la detección temprana, requieren un seguimiento desde el médico prescriptor con estrategias más controladas, como la prescripción de antidepresivos, para buscar un equilibrio entre el resultado final del tratamiento y el estado de salud general del tratamiento.

6.CONCLUSIÓN

En conclusión, a pesar de los efectos adversos asociados a las isotretinoínas, tanto leves como moderados y graves, con el correcto seguimiento, detección temprana y pauta de estrategias de abordaje por el profesional sanitario se consiguen paliar y mejorar el estado del paciente durante el tratamiento. El médico responsable debe informar, aconsejar y dar seguimiento al paciente con el fin de abordar sobre todo efectos adversos como, depresión, efectos adversos teratogénicos y mucocutáneos. Además, desde la oficina de farmacia con un claro protocolo de actuación como el que se presenta en el diagrama de decisión podemos aportar valor en la vida del paciente atajando los efectos adversos leves con la recomendación adecuada de productos disponibles de venta libre como, vaselina o emolientes, lubricantes oculares y fármacos antiinflamatorios.

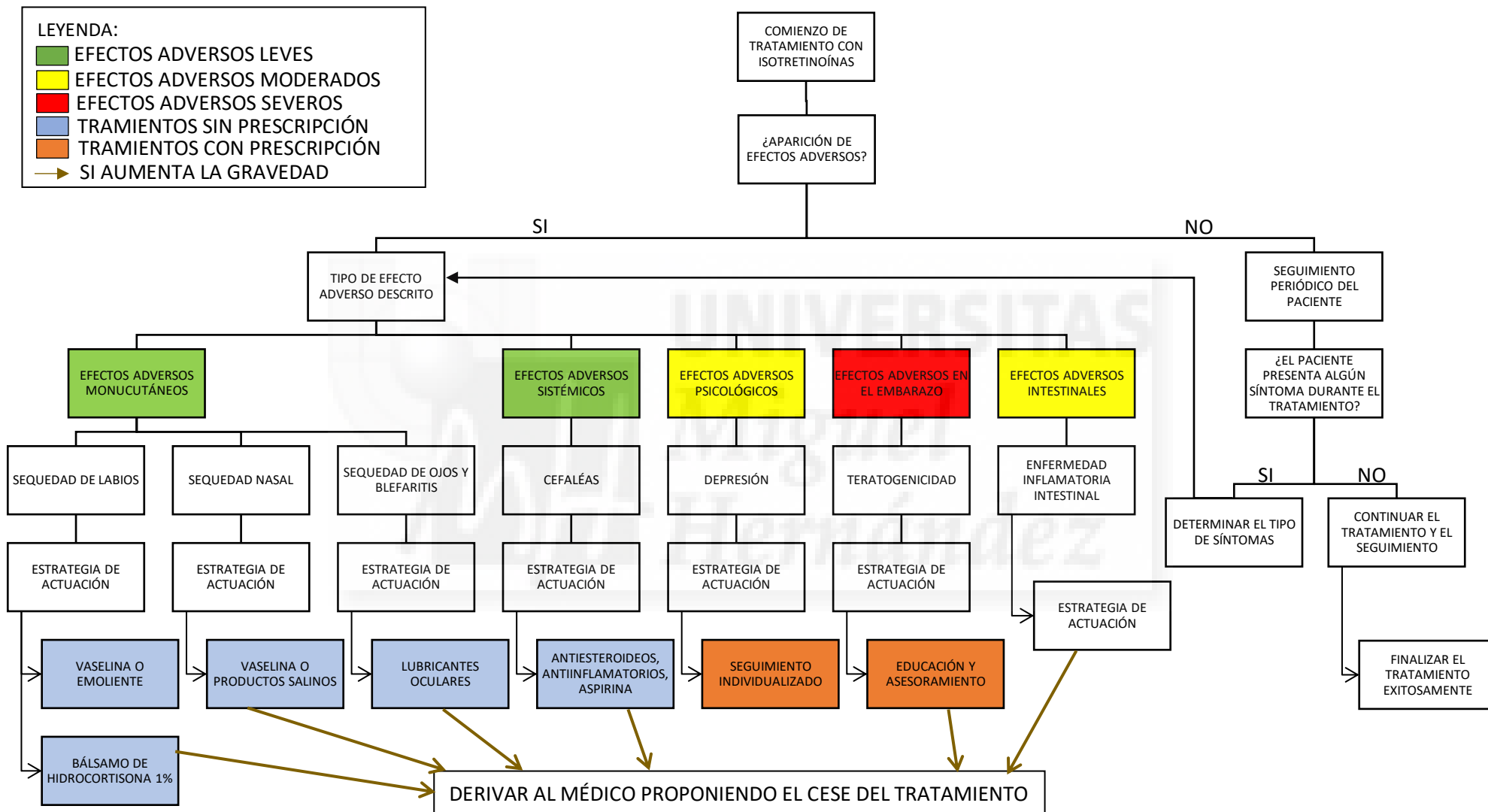


Figura 4: Árbol de decisión sobre la utilización de los medicamentos o productos farmacéuticos según los efectos adversos registrados.

BIBLIOGRAFIA

- 1 WHO. Acne vulgaris. En: Drugs used in Skin Diseases. Pp 59-62. Geneva, Switzerland: WHO; 1997
- 2 National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Isotretinoin, CID=5282379,
- 3 Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol*. 2010 Nov;51(4):248-53. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2010.00657.x
- 4 AEMPS. Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos. *MUH (FV)*, 6/2018
- 5 Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol* 2020 Feb. DOI: 10.1007/s40257-020-00508-0
- 6 Lugović-Mihić L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential Diagnosis of Cheilitis-How to Classify Cheilitis?. *Acta Clin Croat*. 2018;57(2):342-351. DOI: 10.20471/acc.2018.57.02.16
- 7 Neudorfer M, Goldshtein I, Shamai-Lubovitz O, Chodick G, Dadon Y, Shalev V. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch Dermatol*. 2012 Jul;148(7):803-8. DOI: 10.1001/archdermatol.2012.352
- 8 Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009 May;1(3):162-9. DOI: 10.4161/derm.1.3.9364
- 9 Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 2000;136(10):1231-6. DOI: 10.1001/archderm.136.10.1231
- 10 Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral

- isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(1):25–32. DOI: 10.1080/09546630903164909
- 11 Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ.* 2010;341:c5812. DOI: 10.1136/bmj.c5812
- 12 Baum C. Isotretinoin and pregnancy. *J Am Acad Dermatol.*1984;10(5 Pt 1):851–4. DOI: 10.1016/s0190-9622(84)80142-5
- 13 Shin J, Cheetham TC, Wong L, Niu F, Kass E, Yoshinaga MA, et al. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(6):1117–25. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.09.017
- 14 Werner CA, Papic MJ, Ferris LK, Lee JK, Borrero S, Prevost N, et al. Women’s experiences with isotretinoin risk reduction counseling. *JAMA Dermatology.* 2014;150(4):366–71. DOI: 10.1001/jadermatol.2013.6862
- 15 Shapiro JM, Subedi S, LeLeiko NS. Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Rev.* 2016 Aug;37(8):337-47. DOI: 10.1542/pir.2015-0110
- 16 Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):1986–93. DOI: 10.1038/ajg.2010.124
- 17 Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, Blanchard JF. Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(11):2774–8. DOI: 10.1038/ajg.2009.417
- 18 Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther.* 2017 Jul;30(4). DOI: 10.1111/dth.12483
- 19 Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J Cosmet Dermatol.* 2010 Mar;9(1):59-63. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2010.00478.x