



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

# PROTOCOLO DE USO PARA ISOTRETINOÍNA

## PRESENTACIÓN

Isotretinoína 20 mg comp.

## CATEGORÍA

Retinoides para el tratamiento del acné.

Código ATC: D10BA01.

## MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA

Disposición ANMAT 6083/2009

“Inclusión de isotretinoína en programa de farmacovigilancia intensiva de prevención de embarazo en mujeres en edad fértil a las que se les prescriba isotretinoína por vía sistémica” Con consentimiento informado para la paciente mujer.

## INDICACIONES

### Adultos

Tratamiento del acné nodular (o noduloquístico) recalcitrante severo y en el acné nodular severo que no ha tenido respuesta a los tratamientos convencionales, incluidos los antibióticos.

### Niños

No se ha estudiado el empleo de isotretinoína en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

## MECANISMO DE ACCIÓN

La isotretinoína es un estereoisómero sintético del ácido todo-transretinóico (tretinoína). Es muy eficaz en la terapéutica del acné porque actúa sobre todos los factores etiológicos de la enfermedad, producción de sebo, comedogénesis, colonización del conducto con *P. acnes*.

El mecanismo exacto de acción de isotretinoína no ha sido aún esclarecido en detalle, pero se ha establecido que la mejoría clínica del acné severo está asociada con la supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y la reducción histológicamente demostrada en su tamaño. Por otra parte, se ha establecido el efecto antiinflamatorio dérmico de la isotretinoína.

La hipercornificación del revestimiento epitelial de la unidad pilosebácea conduce al desprendimiento de los corneocitos en el interior del conducto y al bloqueo por queratina y exceso de sebo. Esto es seguido por la formación de un comedón y eventualmente, lesiones inflamatorias. Isotretinoína inhibe la proliferación de los sebocitos y parece actuar en el acné mediante el restablecimiento de un ordenado programa de diferenciación. El sebo constituye el principal sustrato para el crecimiento de *Propionibacterium acnes*, de modo que al reducirse la producción del mismo se inhibe la colonización bacteriana del conducto.

## FARMACOCINÉTICA

Dado que la farmacocinética de la isotretinoína y sus metabolitos son lineales, sus concentraciones plasmáticas durante la terapia pueden ser pronosticadas a partir de los datos de una dosis única. Esta propiedad también proporciona alguna evidencia de que la actividad de las enzimas que metabolizan drogas hepáticas no es inducida por la isotretinoína.

### Absorción



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

La absorción de la isotretinoína del tracto gastrointestinal es variable. En los pacientes con acné estable el pico de concentración sanguínea ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de 310 ng/ml (intervalo 188–473 ng/ml) se observó 2-4 horas después de la dosis de 80 mg/día de isotretinoína tomada en ayunas. Las concentraciones plasmáticas de isotretinoína son de alrededor 1,7 mayores que las sanguíneas debido a la débil penetración de isotretinoína en los eritrocitos. Cuando la isotretinoína se administra con alimentos, la biodisponibilidad se duplica en relación con las condiciones de ayuno.

### Distribución

La isotretinoína se liga extensamente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina ( $\geq 99,9\%$ ); por lo tanto, la fracción libre de principio activo (farmacológicamente activa) de la isotretinoína es inferior al 0,1% por encima del amplio espectro de las concentraciones terapéuticas.

### Biotransformación

Dado que la isotretinoína y la tretinoína (ácido todo-transretinóico) son interconvertidas in vivo, el metabolismo de la isotretinoína está interrelacionado con el del ácido retinoico. Se considera que 20-30% de la dosis de isotretinoína se metaboliza por esta vía. El principal metabolito de la isotretinoína es el 4-oxoisotretinoína que se forma rápidamente después de la administración oral del fármaco.

La circulación enterohepática puede tener una función significativa en la farmacocinética de la isotretinoína en los seres humanos.

### Vida media

La vida media de eliminación final de la 4-oxoisotretinoína es más prolongada, con un valor promedio de 25 horas (17-50 horas).

Dado que la isotretinoína es un retinoide fisiológico, las concentraciones de retinoides endógenos se alcanzan en el lapso aproximado de dos semanas después de finalizar la terapia con isotretinoína.

### Eliminación

Después de la administración oral de isotretinoína radiomarcada, fracciones aproximadamente iguales de la dosis se recuperaron en la orina y en las heces.

### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal severa y la insuficiencia renal no afectan la farmacocinética de isotretinoína. Por lo tanto, isotretinoína puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con una dosis baja y titulada hasta la máxima dosis tolerada.

### Insuficiencia hepática

Puesto que la isotretinoína está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática.

## **EMBARAZO**

El embarazo es una contraindicación absoluta para el tratamiento con isotretinoína. Si a pesar de estas precauciones se presentara un embarazo durante el tratamiento con isotretinoína o en el mes siguiente, existe un grave riesgo de malformaciones muy severas y serias en el feto.

Las malformaciones fetales asociadas con la exposición a isotretinoína incluyen anormalidades en el sistema nervioso central (hidrocefalia, malformaciones cerebelosas/anormalidades, microcefalia, rasgos dismórficos faciales, hendidura palatina, alteraciones del oído externo (ausencia de oído externo, pequeños o ausentes canales auditivos externos, alteraciones oculares (microftalmía), anormalidades cardiovasculares (malformaciones conotruncuales, tales como tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos, defectos septales), anormalidades en el timo y en las glándulas paratiroides. También existe el riesgo incrementado de aborto espontáneo.



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

Si el embarazo sobreviene en una mujer tratada con isotretinoína, el tratamiento debe ser suspendido y la paciente debe ser derivada a un ginecólogo-obstetra para su evaluación.

- Categoría FDA: X (todos los trimestres). **CONTRAINDICADO**

### LACTANCIA

El uso de isotretinoína está contraindicado en las madres que amamantan.

### CONTRAINDICACIONES

- Mujeres en edad fértil, salvo que la paciente cumpla todas las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes que reciben tratamiento simultáneo con tetraciclinas.
- Insuficiencia hepática.
- Pacientes con hipervitaminosis A preexistente.
- Pacientes con valores excesivamente elevados de lípidos en sangre.
- Pacientes hipersensibles a la isotretinoína o a cualquiera de sus excipientes.

### PRECAUCIONES

Isotretinoína es **TERATOGENICO**. Isotretinoína está contraindicado en toda mujer susceptible de quedar embarazada, salvo que la paciente cumpla todas las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo. En forma oral y escrita debe informarse a la paciente sobre el Programa de Prevención del Embarazo.

### Programa de Prevención del Embarazo

#### Anticoncepción

Como mínimo requerimiento, las pacientes femeninas con riesgo potencial de embarazo deben utilizar por lo menos un método anticonceptivo efectivo. Con preferencia la paciente debe usar dos formas complementarias de contracepción, incluyendo un método de barrera (como el uso de preservativo). La contracepción debe continuar por lo menos durante un mes después de finalizar el tratamiento con isotretinoína, incluso en pacientes con amenorrea.

#### Test de embarazo

Según la práctica local, se recomienda que los tests de embarazo supervisados médicamente con una sensibilidad mínima de 2 IU/ml se realicen en los primeros 3 días del ciclo menstrual, de la siguiente manera: antes de comenzar la terapia, en visitas posteriores (con intervalos de 30 días) y un mes después de la finalización del tratamiento.

#### Precauciones adicionales

Los pacientes deben evitar donar sangre durante y dentro del lapso de un mes después de la finalización del tratamiento con isotretinoína para prevenir una exposición accidental y el riesgo potencial para el feto de un recipiente de transfusión de una embarazada.

### EFFECTOS ADVERSOS

Algunos de los efectos colaterales asociados con el empleo de isotretinoína **son dosis-dependientes**. Con las dosis recomendadas, la relación riesgo/beneficio es generalmente aceptable, teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad.

#### Infecciones:

Muy raras: Infección bacteriana por Gram positivas (mucocutáneas).



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

### Alteraciones hematolinfáticas:

Muy frecuentes: Anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, trombocitosis.

Frecuentes: Neutropenia.

Muy raras: Linfadenopatía.

### Alteraciones del sistema inmunitario:

Raras: Reacción alérgica de la piel, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.

### Trastornos metabólicos y nutricionales:

Muy raros: Diabetes mellitus, hiperuricemia.

### Trastornos psiquiátricos:

Raros: Depresión, exacerbación de la depresión, tendencias agresivas, timidez, fluctuaciones mentales.

Muy raros: Alteraciones de conducta, trastorno psicótico, tentativa de suicidio, suicidio.

### Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefalea.

Muy raros: Hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, somnolencia.

Desconocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles): Síndrome de Guillain Barré.

### Trastornos oculares:

Muy frecuentes: Blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular.

Muy raros: Visión borrosa, cataratas, ceguera para los colores (defectos de la visión cromática), intolerancia de las lentes de contacto, opacidad corneal, disminución de la visión nocturna, queratitis, edema de papila (como síntoma de hipertensión intracraneal benigna), fotofobia.

### Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: Alteraciones auditivas.

### Trastornos vasculares:

Muy raros: Vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, vasculitis alérgica).

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Epistaxis, sequedad nasal, Nasofaringitis.

Muy raros: Broncospasmo (sobre todo, de pacientes asmáticos), ronquera.

### Trastornos cardíacos

Desconocidos (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles): Taquicardia.

### Trastornos digestivos:

Muy raros: Colitis, ileitis, sequedad faríngea, hemorragia digestiva, diarrea hemorrágica y enfermedad inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis.

### Trastornos hepato biliares:

Muy frecuentes: Aumento de las transaminasas.

Muy raros: Hepatitis.

### Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo:



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

Muy frecuentes: Queilitis, dermatitis, sequedad de piel, descamación localizada, prurito, erupción eritematosa, fragilidad de la piel (riesgo de lesión por fricción).

Raras: Alopecia.

Muy raras: Acné fulminante, empeoramiento del acné, eritema (facial), exantema, alteraciones capilares, hirsutismo, distrofia ungueal, panadizos, reacción de fotosensibilidad, granuloma piogénico, hiperpigmentación cutánea, aumento de la sudoración.

Desconocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles): Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

### Trastornos músculo-esquelético y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: Artralgias, mialgias, dolor de espalda (sobre todo, entre los adolescentes).

Muy raros: Artritis, calcinosis (calcificación de los ligamentos y tendones), fusión prematura de la epífisis, exostosis (hiperostosis), disminución de la densidad ósea, tendinitis.

### Trastornos renales y urinarios:

Muy raros: Glomerulonefritis.

### Trastornos de carácter general y del lugar de administración:

Muy raros: Tejido de granulación (aumento de su formación), malestar.

### Alteraciones analíticas:

Muy frecuentes: Aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de lipoproteínas de alta densidad.

Frecuentes: Aumento del colesterol en sangre, aumento de la glucemia, hematuria, proteinuria.

Muy raras: Aumento de la creatinfosfokinasa en sangre.

## DOSIS

### Adultos

La dosis inicial es 0.5 mg/kg/día. Para la mayoría de los pacientes las dosis oscilan entre 0.5-1 mg/kg/día. En los pacientes con enfermedad muy severa o cuando las lesiones afectan al tronco se requieren dosis diarias más elevadas de hasta 2 mg/kg.

Una dosis acumulativa de 120-150 mg/kg por tratamiento ha sido documentada para incrementar los porcentajes de remisión y prevenir las recidivas. Por consiguiente, la duración de la terapia en cada paciente varía en función de la dosis diaria administrada. La remisión completa del acné a menudo se logra con un tratamiento de 16 a 24 semanas. En la mayoría de los pacientes (> 60%) la remisión completa se obtiene con un solo tratamiento. No hay evidencias de mayores beneficios con dosis acumulativas mayores de 120-150 mg/kg.

Ante una indudable recaída, debe restablecerse un nuevo ciclo de tratamiento con isotretinoína con la misma dosis diaria y la dosis acumulativa que tenía anteriormente. En estos casos, no obstante, deberá indicarse un intervalo de por lo menos 8 semanas antes de reiniciar el tratamiento.

**Tabla. Dosificación de acuerdo con el peso corporal. Dosis total (mg/día)**

| Peso (kg) | 0.5 mg/kg | 1 mg/kg | 2 mg/kg |
|-----------|-----------|---------|---------|
| 40        | 20        | 40      | 80      |
| 50        | 25        | 50      | 100     |
| 60        | 30        | 60      | 120     |
| 70        | 35        | 70      | 140     |
| 80        | 40        | 80      | 160     |



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

### Comisión Provincial de Medicamentos

|     |    |     |     |
|-----|----|-----|-----|
| 90  | 45 | 90  | 180 |
| 100 | 50 | 100 | 200 |

Las cápsulas se ingerirán con las comidas en una sola toma o en dos tomas por día.

Dosis máxima: 200 mg/día (2 mg /kg/día)

#### Adolescentes (mayores de 12 años)

Comenzar con 0,5 mg a 1 mg/kg/día dividido en dos dosis con las comidas, durante 15 a 20 semanas. Si los quistes se han reducido en más del 70% antes de las 15 a 20 semanas de tratamiento, el tratamiento debería suspenderse. Un segundo ciclo de tratamiento puede ser comenzado luego de 2 meses de haber suspendido el primero, si la patología persiste o recidiva, con la misma dosis diaria y acumulativa. Si el paciente no ha completado su desarrollo esquelético el intervalo óptimo antes de comenzar el segundo ciclo no ha sido establecido, debe tenerse especial precaución ya que puede producir disminución la densidad ósea, hiperostosis y cierre epifisario prematuro.

#### Niños

No se ha estudiado el empleo de isotretinoína en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

#### INTERACCIONES

La terapia simultánea con isotretinoína y vitamina A debe ser evitada, ya que los síntomas de hipervitaminosis A pueden intensificarse.

Casos aislados de hipertensión intracraneal benigna ("pseudotumor cerebral") han sido comunicados, algunos de los cuales involucraban el empleo concomitante de tetraciclinas. Por lo tanto, la terapia simultánea con tetraciclinas debe evitarse.

#### SEGURIDAD

En casos de sobredosis podrían aparecer signos de hipervitaminosis A. La evacuación gástrica puede ser indicada en las primeras horas de la ingestión de la sobredosis.

#### CONSIDERACIONES

Puede contener como excipiente aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuate o a la soja.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Vademécum Nacional de Medicamentos. Consulta: 09/12/2015.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. *Disposición 6083/2009*. Apruébase el "Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Prevención de Embarazo en Mujeres en Edad Fértil a las que se les prescriba isotretinoína por vía sistémica. [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion\\_ANMAT\\_6083-2009-FARMACOVIGILANCIA-ISOTRETINOINA.PDF](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_6083-2009-FARMACOVIGILANCIA-ISOTRETINOINA.PDF)



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

### **ISOTRETINOÍNA - CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PACIENTE MUJER**

(Para ser completado y firmado por la paciente. En caso de que la paciente tenga menos de 21 años, deberá ser firmado por su padre/madre/tutor).

Mediante la firma de este consentimiento usted declara que ha leído y entendido cada uno de los ítems listados abajo y que acepta los riesgos y medidas de precaución necesarias asociadas al tratamiento con isotretinoína. Por favor lea cuidadosamente cada ítem a continuación, y firme el consentimiento informado sólo si comprende totalmente cada uno de los ítems y está de acuerdo en seguir las instrucciones de su médico.

Mi tratamiento con isotretinoína me ha sido explicado por mi médico en forma personal. Se me ha explicado y he comprendido, entre otros, los siguientes temas de información:

1. Comprendo que existe un riesgo importante de incidencia de malformaciones graves que pueden afectar a mi futuro bebé si estoy embarazada o si quedara embarazada durante el tratamiento con isotretinoína. Esta es la razón por la cual no debo quedar embarazada mientras estoy tomando isotretinoína.
2. Comprendo que no debo tomar isotretinoína si estoy embarazada.
3. Comprendo que no debo quedar embarazada durante todo el tratamiento con isotretinoína, y hasta un mes después de finalizado el tratamiento.
4. Comprendo que debo utilizar por lo menos un método anticonceptivo eficaz (preferentemente dos), un mes antes de iniciar el tratamiento con isotretinoína, durante el tratamiento y hasta un mes después de finalizado el mismo.
5. Comprendo que cualquier método anticonceptivo puede fallar por lo que utilizando 2 métodos anticonceptivos juntos minimizaré los riesgos de embarazo. Uno de los cuales debería ser de "barrera", como el uso de preservativos.
6. Comprendo que debo realizar un test de embarazo (el segundo o tercer día del ciclo menstrual) antes de comenzar el tratamiento con isotretinoína. Mi doctor/a decidirá con qué frecuencia deberé realizar otros tests de embarazo durante mi tratamiento (de ser posible cada vez que recibo la receta para la compra). También me comprometo a realizarme un test de embarazo a las 5 semanas de finalizar el tratamiento con isotretinoína.
7. Comprendo que no debo comenzar a tomar isotretinoína hasta que esté segura que no estoy embarazada y tenga un test de embarazo en sangre con resultado negativo.
8. He leído y comprendido los materiales que el médico me ha entregado referente al tratamiento con isotretinoína. Discutiré con mi médico cualquier duda que tenga ya que tengo el derecho de preguntar y mi médico el deber de informarme.
9. Comprendo que debo dejar de tomar isotretinoína inmediatamente e informar a mi doctor/a si quedo embarazada, se retrasa mi período o si suspendo el método anticonceptivo.
10. Determinados medicamentos o productos a base de hierbas pueden disminuir el efecto de los métodos anticonceptivos hormonales (por ejemplo, la píldora). Por ello informaré a mi dermatólogo sobre cualquier medicamento o producto a base de hierbas que esté tomando o pretenda tomar durante el tratamiento con isotretinoína.
11. Comprendo que se trata de un medicamento de venta bajo receta archivada, dado el riesgo que implica su uso, por lo que una receta debe quedar archivada en la farmacia.

Mi médico/a ha contestado todas mis inquietudes, he comprendido y acepto los riesgos y medidas de precaución necesarios durante mi tratamiento con isotretinoína.

Fecha: ..... / ..... / .....

Dejo constancia que estoy utilizando los siguientes métodos anticonceptivos:

.....

.....  
Firma de la Paciente

.....  
Firma del Padre/Madre o Tutor  
(si corresponde)

.....  
Firma y sello del Médico/a Prescriptor/a