

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i5.9134>

## Isotretinoína: actualidades

### *Isotretinoin: Up to date.*

Rubén F Casados Vergara,<sup>1</sup> Abraham B Alfaro Sánchez,<sup>2</sup> Rebeca del C Rodríguez Cabral,<sup>3</sup> Marco A Serna Calderón<sup>4</sup>

#### Resumen

La isotretinoína actualmente es el único fármaco para tratar el acné con potencial modificador de la enfermedad a largo plazo. Su efectividad es superior a la de otros tratamientos contra el acné, ya que promueve la curación o la remisión prolongada y mejora la calidad de vida. Mucho se ha descrito sobre la farmacocinética y farmacodinamia; sin embargo, actualmente existen controversias y nivel de evidencia bajo sobre las dudas más inminentes que el dermatólogo actual tiene que resolver. En esta revisión se abordarán aspectos desde la fisiopatología hasta los temas más controvertidos. Bien sabemos que la isotretinoína es un derivado de la vitamina A (ácido 13 cis retinoico); sin embargo, no es tan popular la biología molecular, a pesar de ser un tratamiento diariamente prescrito, además de estar entre los fármacos más recetados por los dermatólogos, y otro tema a resaltar es el incremento de la resistencia a los antibióticos en todo el mundo, por lo que es necesario cuestionarnos el manejo actual del acné con este tipo de terapias sistémicas. Es necesario conocer estos aspectos para poder establecer conclusiones y realizar estudios futuros que nos hagan responder las dudas que ya existen y que se irán generando sobre el tratamiento con esta molécula.

**PALABRAS CLAVE:** Isotretinoína; acné vulgar; vitamina A; ácido retinoico.

#### Abstract

*Isotretinoin is currently the only acne drug with long-term disease-modifying potential. Its effectiveness is superior to other acne treatments, promoting healing or prolonged remission, and improving quality of life. Much has been described about pharmacokinetics and pharmacodynamics; however, there are currently controversies and a low level of evidence about the most imminent doubts that the current dermatologist has to resolve. In this review, aspects from pathophysiology to the most controversial topics will be addressed. We know that isotretinoin is a derivative of vitamin A (13 cis retinoic acid); however, molecular biology is not so popular, despite being a treatment used daily, in addition to being one of the drugs most prescribed by dermatologists, and another issue to highlight is the increase in resistance to antibiotics worldwide, so it is necessary to question the current management of acne with this type of systemic therapy. It is necessary to know these aspects in order to be able to draw conclusions and carry out future studies that answer the doubts that already exist and that will be generated about treatment with this molecule.*

**KEYWORDS:** Isotretinoin; Acne vulgaris; Vitamin A; Retinoic acid.

<sup>1</sup> Endocrinólogo, Residente de primer año de Dermatología.

<sup>2</sup> Jefe del servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Profesor titular de Dermatología Clínica.

Hospital ISSSTE Constitución, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>4</sup> Residente de segundo año de medicina interna, HG 5 de Diciembre, ISSSTE, Mexicali, Baja California, México.

**Recibido:** mayo 2022

**Aceptado:** octubre 2022

#### Correspondencia

Rubén F Casados Vergara  
fernando.vergara@gmail.com

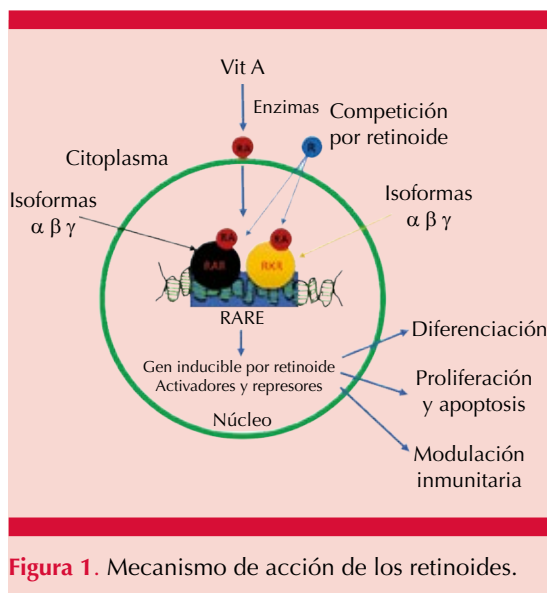
#### Este artículo debe citarse como:

Casados-Vergara RF, Alfaro-Sánchez AB, Rodríguez-Cabral RC, Serna-Calderón MA. Isotretinoína: actualidades. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (5): 669-681.

## ANTECEDENTES

En 1925 Wolbach y Howe fueron de los primeros en informar que la deficiencia de vitamina A induce queratinización en ratas. Posteriormente, en 1933, la deficiencia nutricional de vitamina A en humanos se relacionó con queratosis folicular, hiperpigmentación y xerosis. Estas observaciones impulsaron el interés en la vitamina A como potencial tratamiento farmacológico de las enfermedades de la piel por trastornos de la queratinización.<sup>1</sup>

Las primeras formulaciones vía oral que se lograron no tuvieron éxito, esto debido a la toxicidad que producían las moléculas fabricadas. Posteriormente en 1955 nació la síntesis de 13-cis-ácido retinoico (isotretinoína) y 10 años más tarde surgieron los primeros estudios de retinoides tópicos. Pasaron casi 30 años hasta que la FDA aprobó la isotretinoína para el tratamiento de acné nodular-quístico y un año más tarde en la Unión Europea con la misma indicación.<sup>2</sup> **Figura 1**



**Figura 1.** Mecanismo de acción de los retinoides.

## MECANISMO DE ACCIÓN, FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO

La principal acción farmacológica de la isotretinoína en el tratamiento del acné es la supresión del sebo.<sup>3</sup> Esta actividad supresora se basa principalmente en la apoptosis de los sebocitos y la detención del ciclo celular de sebocitos SEB-1.<sup>4</sup>

Esta función está determinada por un ligando de proteína apoptótica inductor de apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral (TRAIL) y la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en las glándulas sebáceas humanas.<sup>5</sup> Se ha descubierto que existe aumento de la expresión de TRAIL y NGAL en la piel de pacientes con acné durante el tratamiento con isotretinoína. TRAIL se expresa de manera constitutiva en muchos tejidos humanos.<sup>6</sup> En términos moleculares, la expresión de TRAIL es inducida por factores de transcripción de FoxO. En pacientes con acné, la actividad de FoxO se suprime debido al aumento de la señalización del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). El IGF-1 y la insulina, que aumentan durante la pubertad y bajo la influencia de la alimentación alta en carbohidratos estimulan la cinasa Akt, dando como resultado fosforilación de FoxO que conduce a la inactivación nuclear de FoxO.<sup>7</sup>

En los sebocitos, el profármaco isotretinoína (ácido 13-cis retinoico) se isomeriza a ácido trans retinoico que regula al alza la expresión de FoxO3a y TRAIL.<sup>7</sup>

Este último se regula al alza en las células de las glándulas sebáceas humanas durante el tratamiento con isotretinoína.<sup>6</sup>

La señalización de FoxO puede promover la apoptosis, no sólo en células de glándulas sebáceas y glándulas de Meibomio humanas, sino también en células de la cresta neural, células

de neuroblastoma, neuronas del hipocampo, células de linfoma, células de melanoma, células de leucemia promielocítica y otras.<sup>7</sup>

La isotretinoína alivia el acné con la disminución de IGF-1 que ello promueve a menor conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT), que es más potente en cuanto a efectos biológicos.<sup>8</sup>

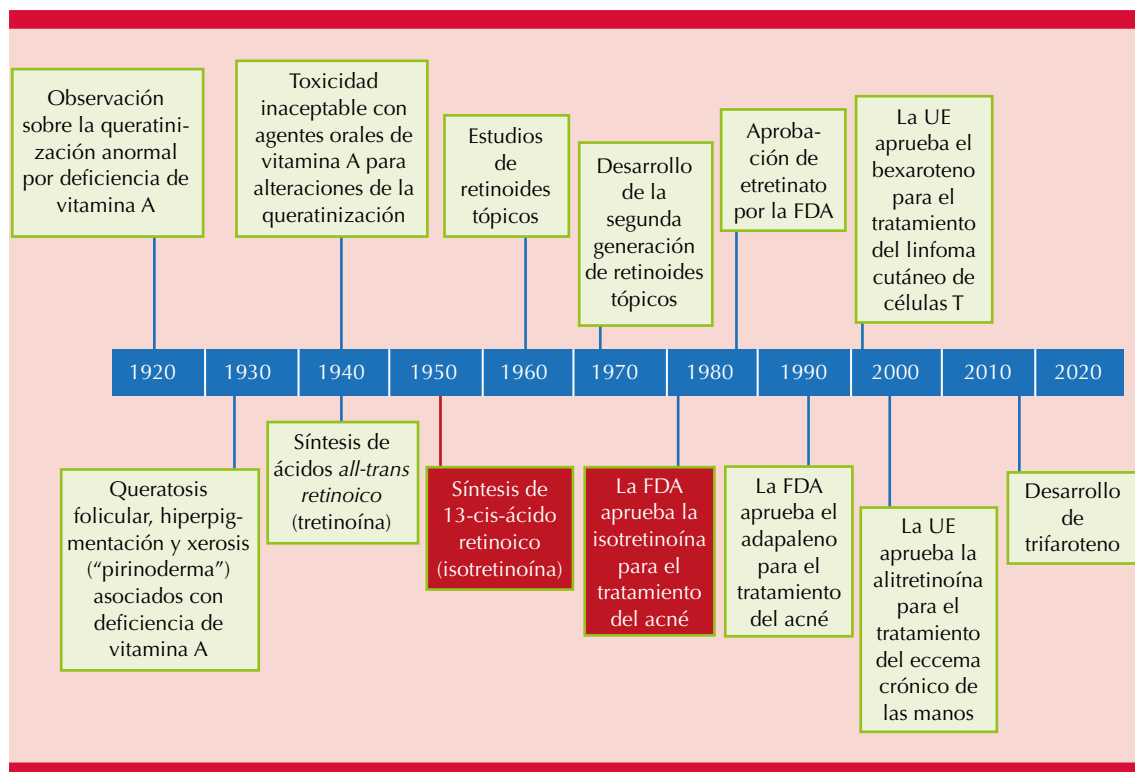
### Figura 2

La isotretinoína, al igual que otros medicamentos de la clase de retinoides, se une a RAR y RXR, los cuales tienen tres subtipos,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . La isotretinoína se une a los seis subtipos y no tiene ninguna afinidad conocida por un tipo o subtipo de receptor. Y existen dos efectos principales: un efecto directo en la transcripción de genes que da como resultado la diferenciación celular y un

efecto indirecto en la transcripción de genes que resulta en reducción de la proliferación celular y la inflamación.<sup>9</sup>

Así, desde la disminución del tamaño de la glándula sebácea en un 90%, la disminución en la producción de sebo, de la proliferación y diferenciación del sebocito por apoptosis, de *C. acnes* y de la inflamación<sup>6,7,8,10</sup> es que la isotretinoína es el medicamento oral más eficaz en el tratamiento del acné.

La isotretinoína es un retinoide de primera generación, derivado de la manipulación del grupo terminal polar y del grupo lateral polieno de la vitamina A. En el plasma está unido a la albúmina (99% unido a proteínas) y tiene una vida media de 10 a 20 horas.<sup>11</sup> Se metaboliza en el hígado



**Figura 2.** Progresión de descubrimiento y función en dermatología de los derivados de vitamina A. Modificada de la referencia 1.

por la isoforma 3A4 del citocromo P-450 en su metabolito principal la 4-oxo-isotretinoína, que luego se excreta en la bilis (principalmente) y la orina. Se almacena en el hígado y es indetectable en el suero un mes después de interrumpir el tratamiento.<sup>12</sup>

### DOSIS ACUMULATIVA Y REGÍMENES REPORTADOS

En 1989 Harms y colaboradores reconocieron la importancia de la dosis acumulativa en el tratamiento del acné con isotretinoína; estos datos indicaron que las recidivas posteriores al tratamiento con dosis acumulada se minimizan con un ciclo de tratamiento que alcance un total de al menos 120 mg/kg y sin beneficio adicional más allá de 150 mg/kg;<sup>13</sup> sin embargo, se sabe que al menos un tercio de los pacientes requerirán un segundo ciclo de tratamiento, debido a enfermedad persistente o por recidiva.<sup>14</sup>

Si bien esta dosis acumulada es la que ha perdurado en la bibliografía como ideal, es cierto que los pacientes con persistencia o recidiva pueden verse beneficiados por dosis mayores. En un estudio publicado en 2013 se analizaron 116 pacientes con dosis acumulada menores y mayores a 220 mg/kg. Al año de seguimiento la tasa de recaída en el grupo de dosis más baja fue del 43.8% en comparación con el 26.6% en el grupo de dosis mayor a 220 mg/kg;<sup>15</sup> sin embargo con mayores efectos adversos.

En años recientes este fármaco se ha prescrito ampliamente en casos leves de acné que no responden al tratamiento convencional. La dosis baja del fármaco puede prescribirse en varios regímenes. Un régimen intermitente de dosis incluye 0.5 mg/kg al día durante una semana cada cuatro semanas durante seis meses. De acuerdo con los resultados de un estudio reciente, en comparación con la dosis estándar, se recomiendan dosis de 0.1-1 mg/kg de isotretinoína, especialmente dosis más bajas (0.1-0.3 mg/kg)

para el tratamiento del acné vulgar debido a sus menores efectos secundarios y rentabilidad, que puede combinarse con otros medicamentos tópicos como tretinoína, azitromicina, clindamicina, adapaleno, betametasona y prednisolona de forma diaria o intermitente para mayor eficacia.<sup>16</sup>

La dosis apropiada de isotretinoína es de 0.5 a 1 mg/kg al día durante 16 a 20 semanas para alcanzar una dosis acumulada de 120 a 140 mg/kg; sin embargo, con la dosis de 1 mg/kg al día, el 98% de los pacientes experimentan efectos secundarios, mientras que a dosis inferiores a 0.25 mg/kg al día, la mitad de los pacientes no experimentan ningún efecto secundario.<sup>17</sup> Sin embargo, a esa dosis la tasa de recidiva es mayor que a dosis mayor de 0.5 mg.

Los factores sugeridos asociados con mayor riesgo de recurrencia del acné y la necesidad de retratamiento incluyen una edad más joven cuando se administró por primera vez, sexo masculino, afectación troncal marcada, macrocomedones y exceso de andrógenos.<sup>18-21</sup>

La duración de la remisión se correlaciona directamente con la dosis diaria y la magnitud de la exposición total acumulada durante el curso inicial de la terapia. Con una dosis de 0.1, 0.5 y 1.0 mg/kg al día los resultados son positivos a las 20 semanas para los tres grupos; sin embargo, a los 18 meses de la dosis inicial, la recurrencia es del 42, 20 y 10%, respectivamente. Y el número de pacientes que requirieron más de 2 cursos de isotretinoína fue similar en un 88% con dosis baja e intermedia y sólo del 9.5% con la dosis alta.<sup>20</sup> La administración intermitente es menos efectiva y no se recomienda.<sup>3</sup>

### OTRAS INDICACIONES DE ISOTRETINOÍNA

#### Rosácea

En 1981 en un estudio realizado en Alemania se demostró la eficacia y la remisión de la rosá-

cea comparado con tratamientos habituales, a dosis diarias que iban desde 0.05, 0.5 o 1 mg/kg durante 12 a 28 semanas, con regresión de ésta en el 95% desde las 8 semanas.<sup>22</sup> La Asociación Británica de Dermatólogos en su guía más reciente (2021) considera administrar ciclos intermitentes de isotretinoína en dosis de 0.25 mg/kg en pacientes con rosácea grave persistente y que además no respondieron a terapia sistémica con antibióticos o, bien, para evitar la terapia con antibióticos a largo plazo.<sup>23</sup> También así lo recomienda la Sociedad Nacional de Rosácea en su comité de expertos.<sup>24</sup>

### Hidradenitis supurativa

En las guías de manejo clínico norteamericanas de la hidradenitis supurativa (2019), la isotretinoína se considera un tratamiento de segunda o tercera línea debido a la respuesta inconsistente reportada.<sup>25</sup>

En un estudio de 209 pacientes, el 18.7% reportó tratamiento previo con isotretinoína y de estos 39 pacientes, el 35.9% informó una respuesta benéfica, mientras que el 64.1% de los pacientes no mostraron respuesta. Sin embargo, los que no respondieron tenían más probabilidades de tener antecedentes de quiste pilonidal y de acné quístico.<sup>26</sup> La dosis administrada variaba de 0.5 a 1.2 mg/día durante 12 meses.

Otras indicaciones se muestran en el **Cuadro 1**. Entre las indicaciones enumeradas se encuentran reportes de casos de la bibliografía y algunas series de casos.<sup>2</sup>

### Dermoabrasión e isotretinoína

La recomendación vigente es realizar cualquier procedimiento con dermoabrasión después de 6 a 12 meses de haber discontinuado el tratamiento con isotretinoína oral.<sup>3</sup> Esta noción se enseña y practica ampliamente; sin embargo, se basa en 3 series de casos pequeños de mediados

**Cuadro 1.** Otras indicaciones de isotretinoína

#### Tratamiento de primera línea

- Acné
- Enfermedad de Darier
- Ictiosis
- Pitiriasis rubra pilaris

#### Trastornos pilosebáceos

- Dermatitis periorificial
- Foliculitis de la nuca
- Foliculitis pustular eosinofílica
- Foliculitis decalvante
- Hidradenitis supurativa

#### Alteraciones de la queratinización

- Enfermedad de Darier
- Ictiosis
- Pitiriasis rubra pilaris
- Queratoderma
- Síndrome de Papillon-Lefèvre

#### Fotodaño

- Campo de cancerización
- Fotoenvejecimiento

#### Procesos neoplásicos

- Cáncer de piel no melanoma
- Cáncer de piel asociado con trasplante de órgano sólido
- Enfermedad de Bowen
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Leucoplaquia
- Linfoma cutáneo de células T
- Queratosis actínica
- Sarcoma de Kaposi
- Síndrome de Muir-Torre
- Síndrome de nevo basocelular
- Xeroderma pigmentoso

#### Otras indicaciones

- Celulitis disecante
- Condiloma acuminado
- Dermatitis cenicienta
- Dermatitis seborreica
- Granuloma anular generalizado
- Hiperplasia sebácea
- Liquen plano pilar
- Liquen plano
- Lupus eritematoso sistémico
- Mucinosis folicular
- Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot-Carteaud
- Pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey-Hailey)
- Psoriasis pustular

Obtenido de las referencias 2, 27 y 28.

de la década de 1980. Cuando se administra isotretinoína oral para el tratamiento del acné, la contracción de la unidad pilosebácea teóricamente podría impedir la regeneración y la cicatrización después de una exfoliación química. Una revisión sistémica con 1485 procedimientos y una recomendación de consenso concluyó que no había pruebas suficientes para respaldar el retraso de muchos procedimientos durante la recomendación de abstinencia de 6 a 12 meses. Con base en la bibliografía disponible, sólo se recomendó precaución contra la dermoabrasión mecánica y el uso de láser ablativo.<sup>29,30</sup>

En un análisis retrospectivo comparativo de 60 pacientes de un centro, que incluyó pacientes entre 15 y 45 años de edad, se crearon dos grupos: el grupo A incluyó a 47 pacientes que recibieron 0.5 mg/kg al día de isotretinoína oral combinada con tratamiento tópico. El grupo B incluyó a 13 pacientes que sólo recibían tratamiento tópico. El tratamiento tópico incluyó antibióticos, peróxido de benzoilo y retinoides. Se realizaron 3 a 4 sesiones de cada dermoabrasión.

En el grupo A en 22 pacientes se realizó dermoabrasión con ácido salicílico (20%)-ácido mandélico (20%), dermoabrasión con ácido glicólico (20%, 35%) en 18 pacientes y la dermoabrasión de Jessner modificada (tres capas) se realizó en 7 pacientes.

En el grupo B se realizó dermoabrasión con ácido salicílico (20%)-ácido mandélico (20%) en 8 pacientes, exfoliación con ácido glicólico (20%, 35%) en 4 y exfoliación de Jessner modificada (tres capas) en uno. Sólo 2 pacientes experimentaron hiperpigmentación después de dos semanas del tratamiento (uno del grupo A y otro del grupo B).<sup>31</sup>

Otros dos estudios de cohorte pequeños que realizaron exfoliaciones químicas con ácido tricloroacético al 35% (10 pacientes) y exfo-

liaciones secuenciales con ácido salicílico al 20% (30 pacientes), realizadas cada dos semanas durante 16 semanas, dieron los resultados estéticos deseados en combinación con isotretinoína, sin efectos adversos en la cicatrización de heridas.<sup>32,33</sup>

En ese sentido el punto más importante a considerar para el clínico es individualizar a quien se le realizará el tratamiento.

### ISOTRETINOÍNA EN PEDIATRÍA

En menores de 12 años la EMEA (Europa, Medio Oriente y África) y la FDA desaconseja su administración por sus posibles efectos secundarios en el hueso.

Las alteraciones óseas que más frecuentemente se han asociado con la administración de retinoides orales (esto se ha descrito en el contexto de pautas largas de tratamiento, dosis altas o ambas) son la hiperostosis y las calcificaciones de los tendones y ligamentos. También se ha descrito cierre temprano de la epífisis y adelgazamiento de huesos largos. En la mayoría de estos casos, se trataba de enfermedades diferentes al acné y las dosis de tratamiento eran altas (4.5 mg/kg al día) o el tratamiento era de larga duración (4 años o 40 meses).<sup>34</sup>

Hobbie y su grupo, tras describir una serie de 32 pacientes pediátricos tratados con isotretinoína por una enfermedad diferente al acné, no pudieron demostrar una asociación estadísticamente significativa con el cierre temprano de la epífisis.<sup>35</sup>

### MODIFICACIÓN DE LAS PRUEBAS DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON ISOTRETINOÍNA

Las preocupaciones sobre el control frecuente de laboratorio pueden disuadir a los pacientes de recibir isotretinoína, lo que podría resultar en



la infrautilización de este tratamiento; además, el costo aunado de los exámenes de laboratorio podría dar lugar a que los pacientes opten por tratamientos diferentes a la isotretinoína.

En un estudio realizado con 1863 pacientes tratados con isotretinoína, se observaron anomalías en las pruebas de función hepática y triglicéridos en menos del 1 y el 0.5% de los pacientes examinados, respectivamente. No se observaron anomalías en el hemograma completo ni en el colesterol.<sup>36</sup>

Debido a que los pacientes que reciben isotretinoína pueden ser tratados con ciclos prolongados de antibióticos orales, la administración insuficiente de isotretinoína podría resultar en mayor administración de antibióticos orales, aumentando el riesgo de complicaciones asociadas con los antibióticos.<sup>37,38</sup>

El Grupo de Coordinación de las Naciones Unidas sobre Resistencia a los Antimicrobianos informó que para 2050 las enfermedades resistentes a los medicamentos podrían causar hasta 10 millones de muertes cada año.<sup>39</sup>

Los resultados de un estudio de 407 pacientes naive a isotretinoína respaldan que debe realizarse un control de exámenes de laboratorio menos frecuente en los pacientes sanos con análisis de referencia normales. Los pacientes a los que se les encontró leve elevación de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) tenían relación con un índice de masa corporal más elevado. En este estudio también se encontraron concentraciones de lípidos clínicamente insignificantes.<sup>40</sup>

Otro metanálisis publicado por Lee y su grupo que incluyó 1574 pacientes de 26 estudios mostró que la isotretinoína se asocia con un cambio estadísticamente significativo en el valor medio

de recuento de glóbulos blancos y paneles hepáticos y de lípidos; sin embargo, la proporción de pacientes con anomalías de laboratorio fue baja. Este estudio no respalda las pruebas de laboratorio mensuales para la administración de dosis estándar de isotretinoína oral en el paciente estándar con acné.<sup>41</sup>

En estos pacientes, especialmente si no se aumenta la dosis, la vigilancia frecuente (mes con mes) de laboratorio conlleva implicaciones financieras y emocionales y carece de pruebas sólidas que apoyen esta práctica. Si bien la vigilancia de laboratorio debe individualizarse según las necesidades del paciente, incluida la consideración de los factores de riesgo iniciales, la adopción de recomendaciones de guías más específicas podría alentar a los médicos a sentirse cómodos reduciendo la frecuencia de la vigilancia para el paciente.

Una serie ha ayudado a estandarizar el seguimiento en pacientes sanos. Se recomienda realizar pruebas de función hepática; ALT y AST y perfil lipídico al inicio y al segundo mes (o cuando se alcanza la dosis máxima).<sup>42</sup>

Para elevaciones de triglicéridos de 300 a 500 mg/dL, las recomendaciones incluyen reducción de peso, aumento de la actividad física y una dieta baja en grasas, en carbohidratos y en alcohol y consumir omega 3 como complemento.<sup>43</sup> En caso de que las cifras sean mayores de 500 mg/dL debe disminuirse la dosis de isotretinoína e iniciar fibratos/omega 3. Posteriormente repetir la determinación de concentración de lípidos en 6 a 8 semanas, en caso de que los triglicéridos sean mayores de 500 mg/dL, combinar terapia con fibratos y omega 3, considerar niacina, reevaluar la alimentación del paciente y valorar causas secundarias, como hipotiroidismo, consumo de alcohol e ingesta de anticonceptivos, y otras causas secundarias menos frecuentes.<sup>44,45</sup>

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS (CUADRO 2)

### Efectos adversos

Algunos de los efectos adversos asociados a la isotretinoína pueden prevenirse o controlarse con una selección adecuada y ajustes a la dosis, inclusive interrupciones del tratamiento según cada caso en particular.

En un estudio de 3525 pacientes procedentes de tres regiones de Europa, a los que se les administró isotretinoína indicado por acné inflamatorio moderado-grave y noduloquístico, los efectos secundarios más frecuentes fueron: sequedad de labios afectando al 100% de los usuarios, seguida de xerosis (94.9%), eritema facial (66.2%), epistaxis (47.2%), queilitis (41.7%) y mialgias

(38.7%). Se observó picor de piel (38.1%), cansancio (20.7%), cefalea (16.8%), artralgias (12.2%) y dermatitis retinoide (11.6%).<sup>54</sup>

Los efectos secundarios son por mucho los más frecuentes y ocurren con menos frecuencia los eventos adversos.<sup>54,55</sup>

### Oculares

La isotretinoína también se asocia con el riesgo de anomalías oculares (por ejemplo, sequedad, irritación, conjuntivitis) relacionadas con la disfunción de las glándulas de Meibomio dentro de la conjuntiva.<sup>55</sup> La pérdida de la capa lipídica superficial da como resultado mayor evaporación de las lágrimas. Éste es un problema particular en los usuarios de lentes de contacto que pueden beneficiarse de lubricantes oculares

**Cuadro 2.** Interacciones de medicamentos y algunos hábitos con isotretinoína

Medicamentos	Comentarios
Tetraciclinas (tetraciclinas, doxiciclina, minociclina)	Pseudotumor cerebro (hipertensión intracraneal idiopática); la mayor parte de los reportes se realizaron en 1980. Se hace una recomendación de suspensión de lavado de tetraciclinas de 7 vidas medias para eliminar el fármaco en un 99%. <sup>39,46,47</sup>
Metotrexato	Cuando se administra junto con acitretina a largo plazo, tiene potencial moderado de toxicidad hepática. <sup>46,48</sup>
Alcohol	Se ha observado eficacia reducida cuando la isotretinoína se toma con gran ingesta de alcohol. <sup>46,49</sup>
Vitamina A	Los complementos de vitaminas que contienen vitamina A deben evitarse junto con la isotretinoína ya que actuaría como tóxico aditivo. <sup>50</sup>
Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina)	Las concentraciones del fármaco retinoide y el riesgo de toxicidad pueden aumentar con los inhibidores de CYP3A4, en este caso los macrólidos. <sup>46,51</sup>
Rifampicina	Vía CYP3A4, los retinoides disminuyen las concentraciones séricas y llegan a perder eficacia. <sup>46,51</sup>
Anticonvulsivos (fenitoína, carbamazepina, oxcarbamazepina, fenobarbital)	Inducción de CYP3A4 con la consecuencia de concentraciones de retinoide disminuidas y pérdida de eficacia. <sup>46,51,52</sup>
Ciclosporina	Los retinoides pueden aumentar las concentraciones de ciclosporina y causar toxicidad. <sup>46,51</sup>
Anticonceptivos orales	Reducción de las concentraciones de etinilestradiol y noretindrona, incluso se recomienda utilizar dos métodos anticonceptivos durante la administración de isotretinoína. <sup>53</sup>
Griseofulvina	Inducción de CYP3A4 con la consecuencia de concentraciones de retinoide disminuidas y pérdida de eficacia. <sup>46,53</sup>



preventivos complementarios debido a que las ulceraciones de la córnea son una complicación (poco común).<sup>54</sup>

### Depresión

Se ha encontrado que el acné por sí solo causa depresión 2 a 3 veces más que en la población general, e ideación suicida 2 a 3 veces más en pacientes con acné severo comparado con el leve.<sup>56</sup> Desde 1983 se describió la nueva aparición de depresión con la ingesta de isotretinoína; tomando en cuenta este informe, 5 años más tarde la FDA emitió una alerta sobre su posible asociación.<sup>57,58</sup> Los eventos adversos psiquiátricos potencialmente asociados con la isotretinoína que informó la FDA incluyeron depresión (42.5%), labilidad emocional (16.6%) y trastornos de ansiedad (13.5%).<sup>59</sup> Sin embargo, dos metanálisis recientes concluyeron que la administración de isotretinoína y la reducción en la gravedad del acné se asocian con una disminución significativa de los síntomas depresivos y que el riesgo de depresión y suicidio está más relacionado con la carga de la enfermedad.<sup>60,61</sup>

### Enfermedad inflamatoria intestinal

En cuanto a síntomas gastrointestinales, éstos no son infrecuentes. Puede ocurrir náusea, vómito, estreñimiento, calambres y dolor abdominal.<sup>62</sup>

Aunque algunos informes iniciales sugirieron una asociación potencial entre la exposición a isotretinoína y la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal, estudios posteriores, incluido un metanálisis de 2016, no han confirmado esta asociación.<sup>63</sup> Debido a las frecuentes visitas asociadas con iPLEDGE, los pacientes tratados con isotretinoína pueden tener interacciones más frecuentes con el cuidado de la salud, lo que podría conducir a una detección más temprana de los síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal y, por tanto, a su diagnóstico.<sup>64</sup>

### Hueso

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo permanecen sin cambios excepto el calcio sérico en pacientes que reciben una dosis alta de isotretinoína.<sup>65</sup> Sin embargo, existe un pequeño número de informes que asocian la administración de isotretinoína con el cierre prematuro de las placas epifisarias, sólo que esto se ha informado casi exclusivamente en pacientes jóvenes tratados con dosis de más de 3 mg/kg al día durante más de 2 años por trastornos de queratinización.<sup>66,67</sup>

### Mialgias y rabdomiólisis

Las mialgias (que pueden ser con o sin elevación de la creatinina cinasa) pueden ser un signo de rabdomiólisis y pueden requerir la interrupción temporal de la isotretinoína.<sup>68</sup> Sin embargo, los estudios muestran que aproximadamente el 16-51% de los pacientes que toman isotretinoína desarrollan hipercalemia durante el tratamiento y del 15 al 25% sufren mialgias.<sup>68,69</sup>

Al ser el objetivo de vigilancia el embarazo, citometría hemática, pruebas de función hepática y dislipidemia por hipertrigliceridemia, llama la atención que de manera rutinaria las concentraciones séricas de creatinina cinasa (CK) no se miden, a menos que los síntomas lo justifiquen; sin embargo, los datos están bien respaldados para ser parte de la evaluación en el seguimiento. Se han reportado casos de rabdomiólisis con dosis de isotretinoína menores a 0.5 mg/kg,<sup>70</sup> y se cree que la isotretinoína y el ejercicio físico pueden tener un efecto sinérgico en la producción de daño muscular.<sup>71</sup>

Debe evaluarse a los pacientes en busca de factores de riesgo de rabdomiólisis, que incluyen abuso de alcohol, consumo de drogas como cocaína, ejercicio intenso, traumatismos/lesiones por aplastamiento y medicamentos como estatinas y corticosteroides.<sup>72,73</sup>

Aproximadamente el 50% de los casos de rabdomiólisis son asintomáticos y la tríada de rabdomiólisis de CK elevada, mialgias y fatiga sólo ocurre en menos del 10% de los pacientes.<sup>73</sup>

Las prácticas actuales no indican hiperCKemia como una contraindicación para la isotretinoína. Deben realizarse más estudios para dilucidar mejor esta relación e identificar si existen posibles consecuencias a largo plazo de concentraciones de CK crónicamente elevadas.

#### Teratogenicidad y embriopatía retinoide

Éste es el riesgo más grave de la administración de isotretinoína. En Estados Unidos la isotretinoína es un fármaco supervisado por el programa de estrategia de mitigación y evaluación de riesgos, iPLEDGE. Los pacientes, farmacéuticos, prescriptores y fabricantes deben registrarse en el programa. Deben tenerse dos pruebas de embarazo negativas antes de comenzar con isotretinoína y posteriormente mensuales durante todo el curso y dos formas de control de la natalidad utilizadas antes, durante y un mes después de su administración.<sup>74,75</sup>

Existe mayor riesgo de aborto espontáneo y un patrón característico de malformaciones entre los niños cuyas madres fueron tratadas con isotretinoína al principio del embarazo. Este patrón consiste en malformaciones del sistema nervioso, microtia o anotia, micrognatia, paladar hendido, defectos cardíacos y de los vasos grandes, anomalías del timo, malformaciones oculares y discapacidad intelectual.<sup>76,77</sup> Se estima que los riesgos son hasta del 22% de aborto espontáneo, del 28% de defectos estructurales y del 47% de discapacidad intelectual leve a moderada en niños cuyas madres fueron tratadas con dosis terapéuticas de isotretinoína tan solo una semana durante el primer trimestre del embarazo.<sup>76,78</sup>

#### Lavado de isotretinoína y embarazo

Al tener en cuenta la variabilidad de la farmacocinética de la isotretinoína y tomando un tiempo de vida media máximo de aproximadamente una semana, el periodo de eliminación máximo (cinco veces el tiempo de vida media) sería de 35 días. Esto significa que el tiempo para permitir que las concentraciones vuelvan a la línea de base sería un periodo de 35 días antes de la concepción segura.<sup>79,80,81</sup> Dai y su grupo, en su análisis de 88 casos de pacientes embarazadas en las que se produjo la concepción después de suspender el tratamiento con isotretinoína, señalaron que el 90% de los embarazos ocurrieron dentro de los 2 meses posteriores a la interrupción de la isotretinoína y el 64% ocurrieron dentro del mes. Además, tres mujeres obtuvieron su última dosis de isotretinoína dentro de los 2 días anteriores a la fecha estimada de concepción y, finalmente, dieron a luz niños sin alteraciones a término.<sup>82</sup>

#### CONCLUSIONES

La isotretinoína continúa siendo el tratamiento más eficaz del acné y puede administrarse en distintos padecimientos dermatológicos inclusive de primera línea. Es un fármaco que ha demostrado contundentemente ser seguro; sin embargo, la desinformación entre pacientes puede crear ciertas barreras en el tratamiento no sólo de inicio, sino a largo plazo. Es de esperarse los efectos secundarios en todos los pacientes, sin embargo, los eventos adversos son pocos y el dermatólogo debe estar capacitado tanto como para continuar, disminuir dosis o abandonar el tratamiento. Dar un seguimiento adecuado con base en la información hasta ahora disponible es la piedra angular para su prescripción, sin dejarse llevar por inercia terapéutica.

Se requieren más estudios para valorar la seguridad en pacientes menores de 12 años. Es probable que en el futuro el tratamiento del acné

que hoy conocemos con antibióticos sistémicos cambie por la resistencia a los antibióticos que ya muchos países están sufriendo actualmente.

## REFERENCIAS

- Balak DMW. Topical trifarotene: a new retinoid. *Br J Dermatol* 2018; 179: 231-2. <https://doi.org/10.1111/bjd.16733>.
- Bagatin E, Costa CS, Rocha MAD da, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 2020; 95 Suppl 1: 19-38. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.09.001>.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 945-73.e33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.
- Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1979; 300: 329-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM197902153000701>.
- Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1468-78. <https://doi.org/10.1172/JCI33869>.
- Kelhälä H-L, Fyhrquist N, Palatsi R, Lehtimäki S, Väyrynen JP, Kubin ME, et al. Isotretinoin treatment reduces acne lesions but not directly lesional acne inflammation. *Exp Dermatol* 2016; 25: 477-8. <https://doi.org/10.1111/exd.12971>.
- Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 173-81. <https://doi.org/10.2340/00015555-2535>.
- Hembree JR, Harmon CS, Nevins TD, Eckert RL. Regulation of human dermal papilla cell production of insulin-like growth factor binding protein-3 by retinoic acid, glucocorticoids, and insulin-like growth factor-1. *J Cell Physiol* 1996; 167: 556-61. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199606\)167:3<556::AID-JCP19>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199606)167:3<556::AID-JCP19>3.0.CO;2-1).
- Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* 1995; 83: 841-50. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90200-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90200-7).
- Landthaler M, Kummermehr J, Wagner A, Plewig G. Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid on human sebaceous glands. *Arch Dermatol Res* 1980; 269: 297-309. <https://doi.org/10.1007/BF00406424>.
- Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: S8-12. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70438-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70438-4).
- Wakelin SH (Sarah H), Maibach HI, Archer CB. *Handbook of systemic drug treatment in dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. 2015.
- Harms M, Duvanel T, Williamson C, Masouyé I, Saurat JH. Isotretinoin for acne: should we consider the total cumulative dose. *Acne and Related Disorders*. London: Martin Dunitz, 1989: 203-6.
- Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1392-8. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6746>.
- Lehucher-Ceyrac D, de La Salmonière P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology* 1999; 198: 278-83. <https://doi.org/10.1159/000018130>.
- Sadeghzadeh-Bazargan A, Ghassemi M, Goodarzi A, Roohanasab M, Najar Nobari N, Behrang E. Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: Focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies. *Dermatol Ther* 2021; 34: e14438. <https://doi.org/10.1111/dth.14438>.
- Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2013; 54: 157-62. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x>.
- Del Rosso JQ. Face to face with oral isotretinoin: a closer look at the spectrum of therapeutic outcomes and why some patients need repeated courses. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 17-24.
- Harms M, Masouyé I, Radeff B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study. *Dermatologica* 1986; 172: 148-53. <https://doi.org/10.1159/000249320>.
- Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7: S3-21.
- Leyden JJ. Oral isotretinoin. How can we treat difficult acne patients? *Dermatology* 1997; 195 Suppl: 29-40. <https://doi.org/10.1159/000246017>.
- Nikolowski J, Plewig G. [Oral treatment of rosacea with 13-cis-retinoic acid]. *Hautarzt* 1981; 32: 575-84.
- Hampton PJ, Berth-Jones J, Duarte Williamson CE, Hay R, Leslie TA, Porter I, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with rosacea 2021. *Br J Dermatol* 2021; 185: 725-35. <https://doi.org/10.1111/bjd.20485>.
- Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 1501-10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.077>.
- Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations:

- Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 76-90. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.067>.
26. Patel N, McKenzie SA, Harview CL, Truong AK, Shi VY, Chen L, et al. Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Dermatolog Treat* 2021; 32: 473-5. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1670779>.
  27. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris—10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129: 292-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb11849.x>.
  28. Chu S, Michelle L, Ekelem C, Sung CT, Rojek N, Mesinkovska NA. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Arch Dermatol Res* 2021; 313: 391-430. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02152-4>.
  29. Obagi S. *Procedures in Cosmetic Dermatology Series: Chemical Peels*. 3<sup>rd</sup> ed. 2020.
  30. Spring LK, Krakowski AC, Alam M, Bhatia A, Brauer J, Cohen J, et al. Isotretinoin and timing of procedural interventions: A systematic review with consensus recommendations. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 802-9. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2077>.
  31. Bs C, Vadlamudi SL, Shenoy C. Safety of performing superficial chemical peels in patients on oral isotretinoin for acne and acne-induced pigmentation. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021; 14: 41-3.
  32. Kar BR, Tripathy S, Panda M. Comparative study of oral isotretinoin versus oral isotretinoin + 20% salicylic Acid peel in the treatment of active acne. *J Cutan Aesthet Surg* 2013; 6: 204-8. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.123403>.
  33. Picosse FR, Yarak S, Cabral NC, Bagatin E. Early chemabrasion for acne scars after treatment with oral isotretinoin. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1521-6. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02460.x>.
  34. Echeverría García B, Hernández Martínez Á, Aranegui B, Torrelo Fernández A. Acné infantil: caracterización y tratamiento con isotretinoína. *Piel: Formación Continua en Dermatología* 2012; 27: 462-7.
  35. Hobbie WL, Mostoufi SM, Carlson CA, Gruccio D, Ginsberg JP. Prevalence of advanced bone age in a cohort of patients who received cis-retinoic acid for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 474-6. <https://doi.org/10.1002/pcb.22839>.
  36. Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 72-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.025>.
  37. Nagler AR, Milam EC, Orlow SJ. The use of oral antibiotics before isotretinoin therapy in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 273-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.046>.
  38. Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, James WD. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 538-49. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.055>.
  39. Graber E. Treating acne with the tetracycline class of antibiotics: A review. *Dermatol Rev* 2021. <https://doi.org/10.1002/der2.49>.
  40. Alajaji A, Alrawaf FA, Alosayli SI, Alqifari HN, Alhabdan BM, Alnasser MA. Laboratory abnormalities in acne patients treated with oral isotretinoin: A retrospective epidemiological study. *Cureus* 2021; 13: e19031. <https://doi.org/10.7759/cureus.19031>.
  41. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 35-44. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.3091>.
  42. Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 323-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.019>.
  43. Krishna S, Okhovat J-P, Kim J, Kim CN. Influence of  $\omega$ -3 fatty acids on triglyceride levels in patients using isotretinoin. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 101-2. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.2402>.
  44. 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; 21: 411-9. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00508-0>.
  45. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ* 2020; 371: m3109. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3109>.
  46. Hansten PD, Horn JR. *The top 100 drug interactions: a guide to patient management*. 2019.
  47. Tan MG, Worley B, Kim WB, ten Hove M, Beecker J. Drug-induced intracranial hypertension: A systematic review and critical assessment of drug-induced causes. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 163-72. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00485-z>.
  48. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018; 178: 76-85. <https://doi.org/10.1111/bjd.15668>.
  49. Pietrzak A, Chodorowska G, Jazienicka I, Osemłak P, Wawrzycki B, Terlecki P, et al. Psoriatic erythroderma coexisting with erythema multiforme-like lesions induced by retinoids or retinoids combined with an antibiotic: case report. *Dermatol Ther* 2011; 24: 587-90. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01410.x>.
  50. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatol Ther* 2009; 1: 162-9. <https://doi.org/10.4161/derm.1.3.9364>.
  51. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: S25-33. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70441-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70441-4).

52. Marsden JR. Effect of isotretinoin on carbamazepine pharmacokinetics. *Br J Dermatol* 1988; 119: 403-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1988.tb03236.x>.
53. Desai C. Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. *Indian J Pharmacol* 2016; 48: 224.
54. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther* 2017; 30. <https://doi.org/10.1111/dth.12483>.
55. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018; 178: 76-85. <https://doi.org/10.1111/bjd.15668>.
56. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 363-70. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.264>.
57. Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression—a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 278-9. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(83\)80154-6](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)80154-6).
58. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 515-9. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117730>.
59. Singer S, Tkachenko E, Sharma P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Psychiatric adverse events in patients taking isotretinoin as reported in a Food and Drug Administration Database from 1997 to 2017. *JAMA Dermatol* 2019; 155: 1162-6. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.1416>.
60. Huang Y-C, Cheng Y-C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 1068-1076.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.028>.
61. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9: e021549. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021549>.
62. Brelford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 197-206. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.07.002>.
63. Barbieri JS. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: More data to support lack of meaningful risk. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 228-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.041>.
64. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, Dormuth CR. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 907-12. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.387>.
65. Miziołek B, Bergler-Czop B, Stańkowska A, Brzezińska-Wcisło L. The safety of isotretinoin treatment in patients with bone fractures. *Postepy Dermatol Alergol* 2019; 36: 18-24. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.82822>.
66. Milstone LM, McGuire J, Ablow RC. Premature epiphyseal closure in a child receiving oral 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 663-6. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(82\)70148-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(82)70148-3).
67. Ling TC, Parkin G, Islam J, Seukeran DC, Cunliffe WJ. What is the cumulative effect of long-term, low-dose isotretinoin on the development of DISH? *Br J Dermatol* 2001; 144: 630-2. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04103.x>.
68. Fayiga FF, Reyes-Hadsall SC, Sebastiany LC, Arutyunyan S, Wong A, Duarte AM. Isotretinoin associated rhabdomyolysis: Monitoring creatine kinase and educating patients. *Skin Appendage Disord* 2021; 7: 493-8. <https://doi.org/10.1159/000517831>.
69. Park H, Skopit S. Safety considerations and monitoring in patients treated with systemic medications for acne. *Dermatol Clin* 2016; 34: 185-93. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.11.004>.
70. Gómez-Bernal S, Rodríguez-Pazos L, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. [Rhabdomyolysis during isotretinoin therapy]. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 390-1. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2010.07.010>.
71. Kaymak Y. Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int J Dermatol* 2008; 47: 398-401. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03491.x>.
72. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65: 907-12.
73. Dasgupta K, Lim P, Reedstorm H. A common drug with a dangerous side effect: acute rhabdomyolysis caused by the synergistic effect of isotretinoin and exercise in an adolescent. *Cureus* 2020; 12: e10929. <https://doi.org/10.7759/cureus.10929>.
74. Pile HD, Sadiq NM. Isotretinoin., Treasure Island (FL): 2022.
75. Eichenfield LF, Krakowski AC. A novel patient support program to address isotretinoin adherence: proof-of-concept analysis. *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 375-9.
76. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837-41. <https://doi.org/10.1056/NEJM198510033131401>.
77. Adams J. The neurobehavioral teratology of retinoids: a 50-year history. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 895-905. <https://doi.org/10.1002/bdra.20721>.
78. Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 599-606. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70088-w](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70088-w).
79. Jajoria H, Mysore V. Washout period for pregnancy post isotretinoin therapy. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11: 239-42. [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_101\\_19](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_101_19).
80. Lee SM, Kim HM, Lee JS, Yoon CS, Park MS, Park KI, et al. A case of suspected isotretinoin-induced malformation in a baby of a mother who became pregnant one month after discontinuation of the drug. *Yonsei Med J* 2009; 50: 445-7. <https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.3.445>.
81. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Retinoids containing medicinal products. London: 2018.
82. Dai WS, Hsu MA, Itri LM. Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1989; 125: 362-5.