



Isotretinoína para el tratamiento del acné

Revisión farmacoterapéutica

O.A. Solsona Mateos, M. Suñé Pou, A. Nardi Ricart, J. Tejero Martínez y J.M. Suñé Negre

Unidad de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona

Se efectúa una revisión de las características fisicoquímicas, farmacológicas, toxicológicas y farmacocinéticas de la isotretinoína, retinoide utilizado en el tratamiento de algunos tipos de acné. También se abordan las ventajas e inconvenientes de su uso en terapéutica, además de posibles precauciones, controversias y contraindicaciones de la misma.

PALABRAS CLAVE: Isotretinoína, Retinoide, Acné

Isotretinoin is a retinoid used for the treatment of some types of acnes. In this paper, we will extensively review its physicochemical structure and its pharmacology, toxicology and pharmacokinetics. Furthermore, advantages and disadvantages of its use in therapy are exposed, as well as contraindications, precautions and controversies of this drug.

KEYWORDS: Isotretinoin, Retinoid, Acne

INTRODUCCIÓN

La isotretinoína es un derivado sintético de la vitamina A utilizado en la terapéutica de algunos tipos de acné [1]. Actualmente está comercializada en forma de cápsulas blandas de gelatina pensadas para ser administradas por vía oral, y también en preparación tópica. Inicialmente fue desarrollada como medicamento para quimioterapia, dada su capacidad de eliminar células de división rápida, pero se encontró eficacia en el tratamiento del acné.

La isotretinoína actúa a nivel de las glándulas sebáceas, inhibiendo la proliferación de los sebócitos y, por tanto, disminuyendo la cantidad de sebo disponible, uno de los sustratos fundamentales del microorganismo *Propionibacterium acnes*. Esta bacteria es el principal causante del acné, y, por tanto, su eliminación provoca una desaparición de las características pústulas [2].

Este fármaco actúa a nivel sistémico y no es específico. Su capacidad de atacar células de rápido crecimiento provoca también unos importantes efectos adversos incluyendo la teratogenia. Por este motivo, las mujeres que inician tratamiento con isotretinoí-

La isotretinoína es un medicamento de especial control médico por sus contraindicaciones, graves efectos adversos y necesidad de estrecha monitorización de dosis

na deben firmar unos documentos en los cuales declaran que conocen los efectos del fármaco y que no se pueden quedar embarazadas mientras dure el tratamiento [3].

Actualmente existen en el mercado formulaciones sólidas en forma de cápsulas blandas y también preparaciones tópicas. En general, las cápsulas blandas son más utilizadas, pero el gel también es eficaz y tiene menos efectos sistémicos. No obstante, las cápsulas blandas de gelatina tienen un inconveniente: dado que la dosis de isotretinoína va en función del peso, la formulación en cápsulas blandas frecuentemente implica tener que comprar envases de diferentes dosis y administrarlas gradualmente de manera correcta para llegar a la dosis exacta. Estas situaciones pueden ser confusas e incómodas para el paciente, y pueden aumentar el riesgo de incumplimiento terapéutico, con la consiguiente ineficacia del tratamiento [4].

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

La isotretinoína es un polvo cristalino de color amarillo claro prácticamente insoluble en agua (Figura 1 [6]), parcialmente soluble en alcohol, isopropil alcohol y macrogol 400, insoluble en diclorometano y soluble en cloroformo. Es sensible al aire, al calor y a la luz, especialmente en solución, por lo que se recomienda almacenarla en contenedores herméticos saturados de un gas inerte y proteger de la luz.

Se recomienda que, una vez el contenedor esté abierto, se utilice la isotretinoína que contiene lo más rápido

posible, y que las partes no utilizadas se protejan de nuevo con una atmósfera de gas inerte [7]. Además, según pruebas de estabilidad, la isotretinoína no se debe conservar a temperaturas superiores a 25 °C. [5]

La isotretinoína es un retinoide de fórmula química $C_{20}H_{28}O_2$, correspondiente a la configuración cis del ácido holo-transretinoico o tretinoína, que es la forma ácida de la vitamina A (Figura 2 [9] y [10]). Esta molécula fue denominada 13 cis-ácido retinoico. Al ser un retinoide, la isotretinoína es lipófila, y por tanto prácticamente insoluble en agua [8].

Su punto de fusión es de 172-175 °C y se recomienda almacenarla a -20 °C. Su longitud de onda de máxima absorción es de 354 nm en etanol. Es incompatible con agentes oxidantes fuertes [11].

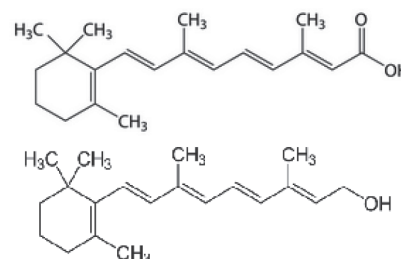
APLICACIÓN TERAPÉUTICA

La isotretinoína se utiliza por vía oral para tratar formas graves de acné, como por ejemplo el acné nodular o nodulocístico, conglobado o con riesgo de cicatrización permanente; todos ellos resistentes a los ciclos de tratamiento convencionales con preparados antibacterianos administrados por vía sistémica o tópica. También se utiliza en casos de acné más suave que llega a provocar estrés psicológico severo, y se puede aplicar de manera tópica en otros tipos de acné más suaves y para eliminar cicatrices. Solo puede ser prescrito bajo supervisión de un dermatólogo con experiencia en la administración de tratamientos con retinoides para el acné y con total comprensión de los riesgos que comporta el trata-

FIGURA 1. Isotretinoína polvo [6]



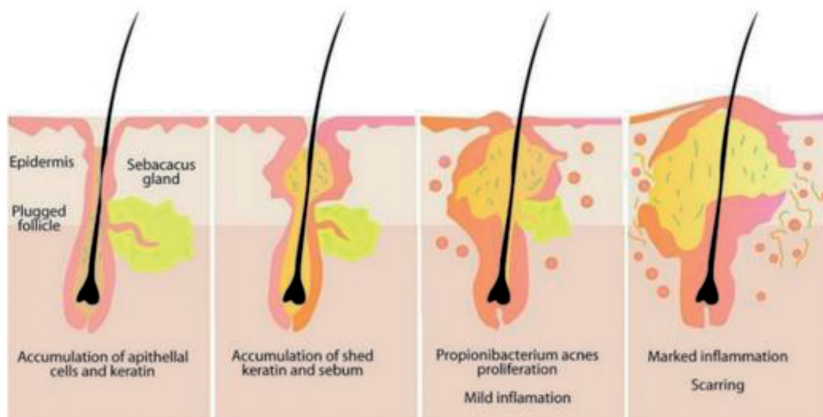
FIGURA 2. Estructura química de la isotretinoína y de la vitamina A [9] y [10]



miento. Se debe precisar que la isotretinoína no está indicada para el acné prepuberal y no se recomienda la administración a menores de doce años, dado que hay riesgo de cierre prematuro de las epífisis en niños y adolescentes que reciben dosis recomendadas de isotretinoína [3]. Debido a los graves efectos adversos hay necesidad de vigilancia terapéutica y también debe tenerse en cuenta la dosis según la tolerancia del paciente al tratamiento [9]. Además, se precisa una vigilancia especial en el caso de mujeres fértiles.

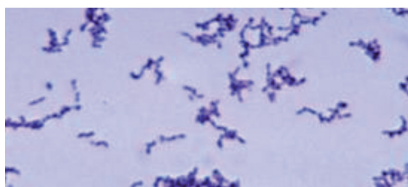
A pesar de que su mecanismo de acción exacto es desconocido, se conoce que la mejoría del acné está ligada a una supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y a una disminución del tamaño de estas [12].

FIGURA 3 Proceso de formación del acné [13]



Se ha especulado que actúa amplificando la producción de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en la piel (Figura 3 [13]). Esta NGAL induce la apoptosis de sebócitos, inhibiendo la proliferación de sebócitos y reduciendo la producción de sebo, eliminando un sustrato fundamental de la bacteria *Propionibacterium acnes* (Figura 4 [14]). Como consecuencia, al reducir esta grasa se inhibe la colonización bacteriana del conducto. También normaliza la diferenciación de queratinocitos, que tiene un efecto comedolítico y que parece que tiene un efecto antiinflamatorio dérmico directo, posiblemente mediado por la inhibición de la migración de leucocitos polimorfonucleares inducida por leucotrieno B4 [9]. Se puede concluir que el efecto combinado sobre los diversos factores contribuyentes al acné hace que se considere la isotretinoína como fármaco de elección en casos graves, en comparación a otros tratamientos como los antibióticos.

FIGURA 4. *Propionibacterium acnes* [14]



Inicialmente se utilizaron altas dosis de vitamina A (500.000 UI/día) para tratar casos de acné. La vitamina A está involucrada en los procesos de crecimiento y diferenciación epitelial. A dosis tan elevadas, la producción de sebo disminuye notablemente, pero hay efectos secundarios graves como la excesiva sequedad de pelo o hipervitaminosis A, es decir, intoxicación por vitamina A [15]. Buscando una alternativa para evitar utilizar la vitamina A a niveles tóxicos se descubrió la isotretinoína, desarrollada en el año 1982 por Hoffmann-La Roche.

El efecto de la isotretinoína es dosis-dependiente, es decir, a mayor dosis, mayores son los efectos que produce. De la misma manera que los efectos positivos son dosis-dependiente, la toxicidad inherente también lo es: a mayor dosis, mayores son los efectos adversos. Los efectos de la isotretinoína son sistémicos y no selectivos. Esto implica que no solo actúa a nivel de sebócitos, sino que también ataca a otras células de crecimiento rápido, provocando muchos efectos adversos [16].

EFFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso más importante de la isotretinoína es la teratogenia severa, es decir, la capacidad de provocar defectos congénitos en el feto. Su acción teratogénica proviene de su similitud al ácido retinoico, un derivado natural de la vitamina A que está

implicado en el desarrollo embrionario. Por este motivo, la isotretinoína está clasificada en la categoría X en la guía farmacológica en el embarazo de la FDA y está contraindicada en embarazadas. Además, las mujeres en edad fértil deben firmar un documento conforme con que entienden los efectos adversos del medicamento y conforme con que no se quedarán embarazadas antes de empezar un tratamiento con isotretinoína. También deben iniciar medidas anticonceptivas al menos dos semanas antes del tratamiento, si es que no las usaban anteriormente, y continuar utilizándolas hasta un mes después de finalizar el tratamiento [17].

Los defectos de nacimiento más comunes son deficiencia auditiva y visual, malformaciones en los lóbulos de las orejas, dismorfia facial y retraso mental [18].

Hay algunos efectos adversos que persisten en el tiempo, incluso después de suspender el tratamiento con isotretinoína. Son similares a los efectos adversos de una intoxicación por vitamina A. Generalmente son reversibles y dosis-dependientes [18].

Algunos ejemplos son sequedad de mucosas y piel, que puede derivar en queratitis; epistaxis, sequedad ocular, conjuntivitis, exfoliación palmo-plantar, prurito, rash eritematoso, fragilidad dérmica, sequedad ocular, alopecia, hiperlipidemia, artralgia, disfunción eréctil, osteopenia y diversos trastornos psiquiátricos.

Efectos más raros son debilidad capilar, hirsutismo, fotosensibilidad, cambios en la pigmentación de la piel, paroniquia, distrofia de las uñas, granuloma piogénico y un aumento de la sudoración. Hay casos muy raros de acné fulminans. En los ojos se puede hallar opacidad corneal, problemas de visión como por ejemplo visión borrosa o alteraciones del color, disminución de la visión nocturna, fotofobia y queratitis [19].

En cuanto a trastornos psiquiátricos concretamente, se ha especulado sobre la relación entre la administra-

ción de isotretinoína y la aparición de depresión y tendencias suicidas. De todas maneras, estos estudios no han sido concluyentes.

Se cree que la isotretinoína provoca alteraciones en la regulación génica neuronal y una función disminuida en el córtex orbitofrontal, presuntamente una parte del cerebro responsable de la toma de decisiones. Según los diversos estudios, varios suicidios sucedieron de manera espontánea o sin que la víctima sufriera ningún signo de depresión clínica [20].

FARMACOCINÉTICA, DOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

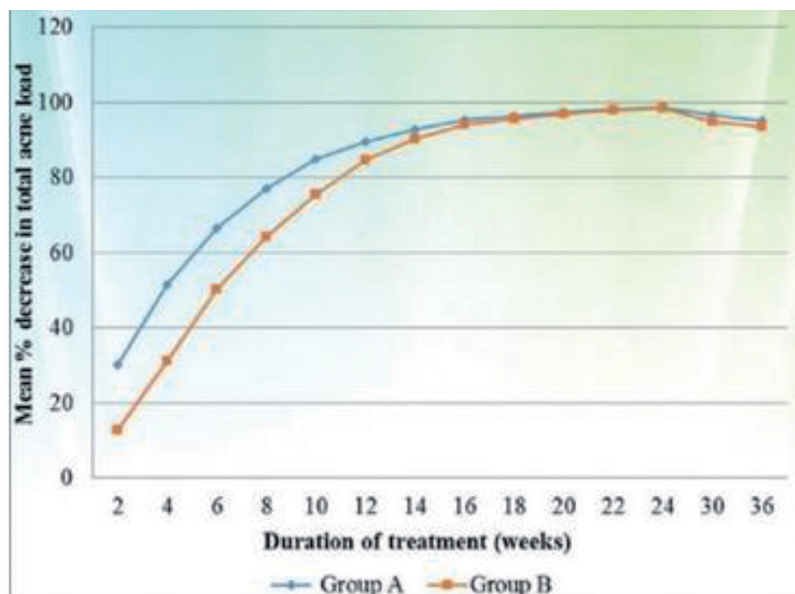
Es un fármaco con nivel plasmático mínimo de eficacia, lo cual implica que, si el paciente no llega a la dosis mínima plasmática eficaz, el tratamiento no será efectivo.

Ocasionalmente se puede observar una exacerbación aguda del acné en el periodo inicial del tratamiento, pero normalmente desaparece entre siete y diez días una vez iniciado el tratamiento, que debería continuar entre quince y veinticuatro semanas o hasta que la carga acnéica haya disminuido más de un 70 %. La remisión a largo plazo y el porcentaje de recidiva no está relacionado con la dosis total administrada [21].

Normalmente no se recomienda repetir ciclos, pero ocasionalmente pueden ser necesarios. Aún así, como el acné puede seguir mejorando después de la finalización del tratamiento con isotretinoína, se debe esperar un mínimo de dos meses desde la finalización del tratamiento antes de empezar un nuevo ciclo [9].

Dado que los efectos adversos de la isotretinoína son muy graves y que hace falta llegar a una dosis concreta para que el tratamiento sea eficaz, la velocidad de administración de la dosis acumulada debe equilibrarse: es necesario administrar una dosis suficientemente elevada con el objetivo de acabar el tratamiento rápidamente, pero lo suficientemente baja como para evitar unos efectos adversos

FIGURA 5. Duración del tratamiento versus carga acnéica. Ambos grupos recibieron una dosis de 20 mg de isotretinoína durante 24 semanas y recibieron seguimiento durante 12 semanas más. El grupo A recibió la dosis de manera diaria, el grupo B solo en días alternos [22]



insoportables para la paciente (Figura 5 [22]). De esta manera se llega a un balance en el cual se encuentra la máxima dosis tolerada, que es la dosis que la paciente puede recibir pudiendo soportar los efectos adversos [23].

Un tratamiento habitual con isotretinoína dura entre cuatro y seis meses, suficientes para llegar a la dosis acumulada necesaria para cada paciente en particular [9].

La isotretinoína está contraindicada en los siguientes casos [24]:

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Mujeres en edad fértil, a menos que cumplan las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo [3].
- Pacientes que cursan con:
 - Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes de la fórmula.
 - Insuficiencia hepática.
 - Hiperlipemia grave.
 - Hipervitaminosis A.
- Pacientes que:
 - Tienen un tratamiento concomi-

tante con tetraciclinas, ya que hay riesgo de hipertensión intracraneal benigna [9].

- Están tomando vitamina A o algún otro retinoide.
- Están utilizando queratolíticos tópicos o agentes exfoliantes antiacné.

Otros ejemplos de retinoides que podrían afectar al tratamiento aparte de la vitamina A serían la acitretina o la alitretinoína, ya que tienen efectos tóxicos aditivos. Los queratolíticos o agentes exfoliantes antiacné están contraindicados porque hay riesgo de aumento de la irritación dérmica local [3].

En cuanto a la farmacocinética, la absorción de la isotretinoína sucede en el tracto gastrointestinal, concretamente en el yeyuno e íleon. Esta absorción es variable, mejora con las comidas y guarda relación lineal con la dosis en todo el intervalo terapéutico. Una comida rica en grasas incrementa la absorción del fármaco por la naturaleza lipófila de la isotretinoína. El pico de concentración plasmática aparece entre la primera y la cuarta hora desde la toma de la dosis [25].

No se conoce la biodisponibilidad

Es imperativo que las pacientes en edad fértil se adhieran al Programa de Prevención al Embarazo y es función del dermatólogo individualizar la dosis

absoluta de la isotretinoína, ya que el fármaco no está disponible en preparación endovenosa para uso humano. Aun así, la extrapolación en perros indica que la biodisponibilidad sistémica es variable y baja, posiblemente debido al metabolismo en la pared intestinal y al efecto de primer paso en el hígado. La biodisponibilidad oral de la isotretinoína se dobla si se toma con comidas en vez de en ayunas [25].

En cuanto a la distribución, la isotretinoína tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas, con un 99,9 % de unión a albúmina. Aún no se ha determinado el volumen de distribución de la isotretinoína en humanos por el mismo motivo que la biodisponibilidad, pero las concentraciones de isotretinoína en epidermis son la mitad que las séricas y las concentraciones plasmáticas son 1,7 veces mayores que en sangre, ya que tiene poca capacidad de penetración en eritrocitos. La isotretinoína padece recirculación enterohepática y atraviesa la placenta [9].

Respecto a la biotransformación, hay tres metabolitos principales de la isotretinoína: la 4-oxo-isotretinoína, la tretinoína y la 4-oxo-tretinoína. Se ha demostrado la actividad biológica de los tres en pruebas *in vitro*, especialmente la de la 4-oxo-isotretinoína ya que reduce la tasa de excreción sebácea de la isotretinoína y sus concentraciones son 2,5 veces mayores que las del fármaco original. La tretinoína y la isotretinoína se metabolizan de manera reversible [26].

La circulación enterohepática puede ser importante ya que hay diversas enzimas CYP involucradas en

el metabolismo de la isotretinoína. Los citocromos más importantes son CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2B6. Sin embargo, el fármaco y sus metabolitos no afectan a la actividad CYP [9].

La isotretinoína se elimina metabolizada en un 50 % por orina y en un 50 % sin metabolizar por heces. La semivida de eliminación terminal es de entre aproximadamente diez y veinte horas, mientras que la de la 4-oxo-isotretinoína es de aproximadamente veintinueve horas. Se necesitan unas dos semanas después de finalizar el tratamiento para recuperar niveles fisiológicos de isotretinoína [9].

La dosis eficaz acumulativa es la mínima dosis administrada a lo largo de toda la duración del tratamiento que permite la eliminación total del acné, y se encuentra de manera individualizada para cada paciente con una gráfica del tipo dosis/tiempo. Así, se evalúa cuál es la posología adecuada para cada paciente, ya que el objetivo es acelerar el tratamiento tanto como sea posible [27].

El tratamiento comienza con una dosis de 0,5 mg/kg por día, aunque en los EEUU la dosis inicial puede llegar a ser de 1 mg/kg por día. La dosis adecuada para la mayoría de los pacientes se encuentra entre 0,5 y 1 mg/kg por día.

Sin embargo, en los EEUU se permiten dosis de hasta 2 mg/kg por día si la enfermedad es muy severa o si se presenta principalmente situada en el cuerpo en lugar de en la cara [28].

La remisión a largo plazo y las tasas de recaída están más relacionadas con

la dosis eficaz acumulada que con la duración del tratamiento o la dosis diaria. Además, está demostrado que no es probable un beneficio sustancial adicional a dosis totales superiores a 120-150 mg/kg, por lo que no deberían superarse, ya que solamente aumentarían los efectos adversos.

En la mayoría de pacientes solo es necesario un ciclo de tratamiento para eliminar todo el acné, pero en caso de recidiva se puede considerar la posibilidad de administrar un ciclo adicional con la misma dosis diaria y dosis acumulativa.

Generalmente, después de un ciclo de isotretinoína, los pacientes normalmente no recaen en el acné o este responde a otros medicamentos a los cuales era resistente anteriormente. Los pacientes con más posibilidad de recaída son los menores de dieciséis años, los que tienen acné severo en el tronco y las mujeres adultas. Algunos especialistas sugieren que el tratamiento se continúe durante dos meses más después de la eliminación completa del acné para evitar recaídas, y que las dosis acumuladas de hasta 200 mg/kg pueden ser necesarias en algunos casos; como, por ejemplo, pacientes que todavía están progresando cuando se llega a la dosis de 150 mg/kg [29].

En pacientes que tienen acné recurrente después de la terapia habitual con isotretinoína se ha visto que es beneficioso un tratamiento continuo de dosis muy bajas como 250-500 µg/kg por día cada cuatro semanas durante seis meses, 100 µg/kg por día o bien 20 mg una o dos veces por semana [30].

Aunque el daño renal no modifica la farmacocinética de la isotretinoína, hay que tener especial atención con los pacientes con insuficiencia renal grave. Se recomienda una dosis inicial más baja, como 10 mg/día y aumentar la dosis hasta 1 mg/kg por día o hasta que el paciente llegue a la máxima dosis tolerada diaria [9].

Los pacientes con intolerancia a la dosis inicial recomendada podrían

recibir una dosis inferior a esta. Desafortunadamente, una dosis inferior a la recomendada implica un tratamiento más largo y aumenta la posibilidad de recaída.

Por este motivo la dosis administrada debe ser la máxima tolerada para que el tratamiento produzca la máxima eficacia. Las cápsulas se deben tomar con las comidas, una vez al día o en dosis divididas [3].

CONCLUSIONES

La isotretinoína solo puede ser prescrita por dermatólogos experimentados y bajo ningún caso en mujeres embarazadas o menores de doce años, por alto riesgo de teratogenia y de cierre prematuro de las hipófisis respectivamente. Es crucial para el éxito del tratamiento la correcta selección de dosis y el seguimiento del paciente, puesto que hay que encontrar el equilibrio entre la velocidad del tratamiento y la tolerancia a los efectos adversos. Por este mismo motivo, habitualmente se inicia el tratamiento con una dosis de 0,5 mg/kg por día, mientras que la dosis estándar es de 1 mg/kg por día. Destacar también que el mecanismo de acción no está establecido, pero ha habido hipótesis de que la isotretinoína actúa inhibiendo la proliferación de sebócitos y proporcionando un efecto antiinflamatorio local. Sus efectos son sistémicos y no selectivos.

Bibliografía

[1] Isotretinoína tópica, Isotrex - Dermas, Skin, Piel Información [Internet]. [consultado 20 abril 2018]. Disponible en: <http://dermas.info/?farma=isotretinoina-topica>

[2] ISOTREX 0.05% Gel [Internet]. [consultado 20 abril 2018]. Disponible en: <http://www.farmaciasahumada.cl/fasa/MFT/PRODUCTO/P1798.HTM>

[3] FICHA TECNICA ISOACNE 40 mg CAPSULAS BLANDAS [Internet]. 2017 [consultado 15 febrero 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/69927/FT_69927.html

[4] Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Importancia del Cumplimiento Terapéutico en Pacientes con Acné [Internet]. 2002 [consultado 24 enero 2018]. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/dermaweb152.htm>

[5] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia Online 9.5 [Internet]. European Pharmacopoeia 9th edition. 2018 [consultado 5 marzo 2018].

Disponible en: <http://online6.edqm.eu.sire.ub.edu/ep905/>

[6] Hongkong Shijingu Technology Co. L. China Anti Acne Powerful Isotretinoin Powder Isotretinoin Pharmaceutical Raw Materials Photos & Pictures - Made-in-china.com [Internet]. [consultado 18 mayo 2018]. Disponible en: <https://hkshijingu.en.made-in-china.com/product-image/AvMnQfjGqbct-2f1j00dmrtBRgKLQoj/China-Anti-Acne-Powerful-Isotretinoin-Powder-Isotretinoin-Pharmaceutical-Raw-Materials.html>

[7] United States Pharmacopeia and National Formulary [Internet]. 40 Revision, 2018 [consultado marzo 5 2018]. 351–421. Disponible en: http://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/isotretinoinCapsulesMonograph.pdf

[8] Acofarma. Ácido retinoico 13-cis [Internet]. [consultado 5 marzo 2018]. Disponible en: www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4443-8d0eac8210ff6f158bef55115231a4534b8d0/main/files/cido_retinoico_13_cis.pdf

[9] Isotretinoin: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. 2017 [consultado 10 febrero 2018]. Disponible en: <https://www-medicinescomplete-com.sire.ub.edu/mc/martindale/current/1616-p.htm>

[10] Vitamin A: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. 2017 [consultado 10 febrero 2018]. Disponible en: <https://www-medicinescomplete-com.sire.ub.edu/mc/martindale/current/7823-k.htm>

[11] ChemicalBook. 4759-48-2 CAS MSDS (Isotretinoin) Melting Point Boiling Point Density CAS Chemical Properties [Internet]. 2017 [consultado 15 febrero 2018]. Disponible en: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_US_CB6222631.aspx

[12] Gil DPS, Universidad Clínica de Navarra. Isotretinoína, vía tópica. Nombre comercial: Isotrex [Internet]. [consultado 2 marzo 2018]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/isotretinoina-via-topica>

[13] Macías A. Tratamiento del acné ¿Qué es sebo? [Internet]. 2016 [consultado 18 abril 2018]. Disponible en: <http://www.cuidatupiel.info/2016/06/tratamiento-del-acne-que-es-sebo.html>

[14] Louanna. Blue Light Kills *Propionibacterium Acnes* (p. acnes) - LTO [Internet]. 2014 [consultado 18 abril 2018]. Disponible en: <https://lighttherapyoptions.com/blue-light-kills-propionibacterium-acnes-p-acnes>

[15] DiGiovanna JJ. Systemic retinoid therapy. *Dermatol Clin* 2001; 19: 161–7. [consultado 2 febrero 2018] Disponible en: PubMed

[16] Lucek RW, Colburn WA. Clinical pharmacokinetics of the retinoids. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 38–62. [consultado 15 marzo 2018]. Disponible en: PubMed

[17] Nulman I, Berkovitch M, Klein J, Pastuszak A, Lester RS, Shear N, Koren G. Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: implications for fetal safety. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 926–30. [consultado 15 marzo 2018]. Disponible en: PubMed

[18] Mills CM, Marks R. Adverse reactions to oral retinoids: an update. *Drug Safety* 1993; 9: 280–90 [consultado 15 marzo 2018]. Disponible en: PubMed

[19] McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:

S188–S194. [consultado 15 marzo 2018]. Disponible en: PubMed

[20] Wysowski DK., Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 45 (4): 515-9. [consultado 15 marzo 2018]. Disponible en: PMID 11568740. doi:10.1067/mjd.2001.117730

[21] Cooper AJ. The Australian Roaccutane Advisory Board. Treatment of acne with isotretinoin: recommendations based on Australian experience. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 97–105. [consultado 18 marzo 2018]. Disponible en: PubMed

[22] Dhaked DR, Meena RS, Maheshwari A, Agarwal US, Purohit S. A randomized comparative trial of two low-dose oral isotretinoin regimens in moderate to severe acne vulgaris. *Indian Dermatol Online J*, 2016; 7 (5): 378-385. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd. [consultado 27 marzo 2018] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27730033>

[23] Larsen FG, Nielsen-Kudsk F, Jakobsen P, Weismann K, Kragballe K. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of retinoids in skindiseases. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 42–61. [consultado 18 febrero 2018]. Disponible en: PubMed

[24] Isotretinoína: MedlinePlus medicinas [Internet]. [consultado 3 abril 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a681043-es.html>

[25] Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol* 1983; 23: 534–9. [consultado 5 abril 2018]. Disponible en: PubMed

[26] Njar VC, Gediya L, Purushottamachar P, Chopra P, Belosay A, Patel JB. Retinoids in clinical use. *Med Chem* 2006; 2: 431–8. [consultado 18 febrero 2018]. Disponible en: PubMed

[27] Hermes B, Praetel C, Henz BM. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 11, 1998; (2): 117. [consultado 24 febrero 2018]. Disponible en: PMID 9784036. doi:10.1111/j.1468-3083.1998.tb00763.x

[28] Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, Lucky AW, Reed BR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Wheeland RG. American Academy of Dermatology consensus conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 900–906. [consultado 1 marzo 2018]. Disponible en: PubMed Correction. *ibid.*; 51: 348. [Dose]

[29] Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1980; 3 (6): 602-11. [consultado 6 marzo 2018]. Disponible en: PMID 6451637. doi:10.1016/S0190-9622(80)80074-0

[30] Zouboulis CC. The truth behind this undeniable efficacy—recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology (Basel)* 2006; 212 (2): 99-100. [consultado 6 marzo 2018]. Disponible en: PMID 16484812. doi:10.1159/000090646