

Isotretinoína: mitos y realidades

Isotretinoin: Myths and realities.

Eduardo David Poletti

Resumen

La isotretinoína es un retinoide sistémico del que se informaron mundialmente sus logros en acné vulgar desde 1979 y se encuentra a disposición en el comercio desde 1982. Las controversias que destacaron respecto al papel putativo de la isotretinoína fueron depresión y suicidio, enfermedad inflamatoria intestinal y programas de prevención informales del embarazo, que han influido desde entonces para mitificar este útil fármaco hasta la actualidad. Múltiples estudios controlados en realidad sugieren un efecto muy favorable de la isotretinoína en la depresión y la ansiedad, tan comunes en la vasta población que la requiere. Su dosificación se ha modificado a través del tiempo y ha ponderado, ante todo, la disminución de los efectos secundarios esperables y reversibles. La incidencia real de asociación con efectos secundarios graves es sorprendentemente baja. Queda como reto futuro y principal, la construcción socio-médica del mejor programa de prevención del embarazo y el de un adecuado control médico-legal de la expedición de las recetas.

PALABRAS CLAVE: Acné vulgar; isotretinoína; retinoides.

Abstract

Isotretinoin is a systemic retinoid whose achievements in acne vulgaris have been reported worldwide since 1979 and has been available on the commerce since 1982. Controversies that highlighted the putative role of isotretinoin were depression and suicide, inflammatory bowel disease and prevention of pregnancy, which has influenced since then to mythify this useful drug to this day. Multiple controlled studies suggest a very favorable effect of isotretinoin on depression and anxiety; so common in the vast population that requires it. Its dosage has been modified over time and has, above all, weighted the decrease in expected and reversible side effects. The actual incidence of association with serious side effects is surprisingly low. The future and main challenge is the socio-medical construction, the best pregnancy prevention program and the proper medical-legal control to issue the prescriptions.

KEYWORDS: Acne vulgaris; Isotretinoin; Retinoid.

Medicina Interna, Dermatología y Dermatología pediátrica. Aguascalientes, Ags. México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Eduardo David Poletti
drpoletti@dermanorte.com.mx

Este artículo debe citarse como

Poletti ED. Isotretinoína: mitos y realidades. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S61-S74.

“La ciencia es un mito, y cuando pretende decir que está más allá del mito, está mintiendo”.

ANTONIO ESCOHOTADO

ANTECEDENTES

Es evidente que en el mundo médico contemporáneo, la crisis del paradigma clásico de la ética de la profesión médica fundamentado en el paternalismo ha comenzado a redibujarse con uno nuevo que se apoya en el respeto a la libertad para elegir qué quiere uno hacer con su cuerpo y su salud. La toma de decisiones pasó a un plano “de horizontalidad”, es decir, de decisiones compartidas, ya caducó la idea paternalista de aceptar como “dogma de fe” lo que indicaba un médico (verticalidad). Surge un mundo informativo que se plagaba de “mitos”, que a su vez origina un conflicto entre lo establecido y la aparición de nuevas circunstancias y posibilidades que ponen en cuestión la operatividad de lo que se venía haciendo, planteando su modificación en algunos casos o su desaparición en otro. Esto solamente se logra por el camino de la experiencia que se respalda bajo rigor científico (realidad). Se redimensionan los postulados éticos que “alivian” de peso el sentido médico-vocacional y dota, cada vez más, de una justa reglamentación conductual. Se crea a su vez, una ética médica prescriptiva desde criterios civiles (y no religiosos), que se muestra más pluralista, participativa, deliberativa, basada en la responsabilidad, autónoma, racional y universal.

En los últimos años, se ha profundizado en la estadificación y la clasificación del acné, con vistas a actualizar su tratamiento. Estas iniciativas son necesarias, porque se considera que desde la introducción de la isotretinoína, hace más de 30 años, no se han desarrollado nuevos tratamientos sistémicos. En la actualidad se utilizan distintas clasificaciones y algoritmos de tratamiento, sin

que ninguno de ellos sea válido de forma global en la práctica habitual. Todo ello dificulta la elección del tratamiento y la comparación de los resultados de los distintos estudios de la terapéutica del acné. Asimismo, la comunicación es crítica para la atención médica adecuada. Con frecuencia los pacientes salen de consulta con instrucciones inadecuadas o expectativas inapropiadas. Pueden tener problemas para tolerar el tratamiento o alarmarse sobradamente por los efectos secundarios esperables. La pertinente aclaración de su plan de manejo es imposterizable. Después de una visita al consultorio, los pacientes nos buscan por todos los medios y redes sociales para obtener información adicional o confrontar nueva información extraoficial que han recibido. Tales “lagunas” en la atención del paciente son perjudiciales para el flujo de la práctica clínica y también contribuyen a que el paciente esté cada vez menos satisfecho.

El objetivo central de este artículo es actualizar las principales controversias a través de desglosar y debatir los mitos y las realidades isotretinoínicas más comunes. Hasta la recepcionista que colabora en el registro de pacientes recibe casi a diario las siguientes preguntas (aunque fueron abordadas durante la consulta o se adjuntaron en un escrito a la receta): xerodermia, prurito (pacientes con diátesis atópica) o exacerbación de eccema previo (dermatitis retinoídica), queilitis o herpes simple labial más frecuente, sequedad o prurito oculares, ingesta concomitante de alcohol, coito exclusivo con preservativo, fatiga, síntomas parecidos a los de la gripe, palpitaciones, hemorragia nasal, estreñimiento, hemorragia gastrointestinal, adelgazamiento del cabello, cambios de humor, dolor de cabeza, muscular y lumbar. Es prudente aclarar y educar con mucha empatía a las asistentes, enfermeras y colegas no dermatólogos de que la mayor parte de los efectos secundarios indeseables (mucocutáneos y tóxico-sistémicos) son predecibles, dosis-dependientes y resolubles.¹⁻¹⁶

Mito

Es necesaria la dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis total de 120-150 mg/kg. ¿Qué es más importante la dosis diaria o la acumulativa?

Realidad

Como isómero que es la isotretinoína del ácido retinoico (13-cis-retinoico), disminuye la actividad, diferenciación y proliferación de los sebocitos basales y estimula la apoptosis, lo que lleva a la normalización de la queratinización y la inhibición de la generación de comedones por disminución de la producción de sebo. Es un fármaco, prodroga, sumamente efectivo en pacientes con acné nódulo-quístico y acné moderado a severo resistente al tratamiento convencional. En la práctica habitual actual se prescriben con frecuencia dosis más bajas en casos menos graves porque la eficacia de diferentes dosis diarias para alcanzar la remisión completa es similar, siempre y cuando el fármaco se mantenga durante un periodo suficiente para controlar a largo plazo la inflamación cutánea (reducción/abolición de células madre para el sebocito). Ya pasaron 40 años desde aquel informe inicial de Gary Peck y colaboradores (N Engl J Med, 1979) en el que mostraron al mundo sus informes en los primeros 14 pacientes, administrando dosis variables hasta de 3 mg/kg/día. Ahora, un estudio sugiere significativamente que las dosis más altas y acumulativas de isotretinoína (a razón de 220 mg/kg/dosis) son efectivas para el tratamiento del acné y el aumento de la reducción de la frecuencia sin aumentar los efectos adversos, argumentando incluso reducción del costo operativo. A 12 meses de seguimiento de esos pacientes, 97% de ellos no mostraban recaída (aunque no se detallan los efectos secundarios). Sin embargo, en oposición a esto, la eficacia y perfil favorable de efectos secundarios apoya fuertemente

el tratamiento con dosis bajas de isotretinoína, 10-20 mg/día, incluso como tratamiento de primera línea contra el acné conglobata o el acné fulminante y en combinación con un curso a corto plazo de corticoesteroides orales. Otro esquema efectivo propone isotretinoína a dosis fija de 20 mg en días alternos (aproximadamente entre 0.15 y 0.28 mg/kg/día) para seis meses con clindamicina tópica en gel, en las primeras ocho semanas, con buena remisión. La recaída del padecimiento sigue siendo un problema, pero se reconoce que se relaciona más con el tamaño de la glándula sebácea que con la dosis acumulativa. Otros factores importantes a considerar y que influyen de manera importante son: patrón macrocomedónico predominante, tabaquismo y edades extremas o muy jóvenes (menores de 14 años) o mayores (más de 25 años). La remisión a largo plazo se puede lograr en 70 a 80% de los pacientes con un solo curso. Ahora es importante considerar la administración de una dosis diaria más baja durante un periodo más prolongado (antes cuatro a seis meses, ahora es de 8 a 12 meses).

Aun así, las definiciones de curación, remisión y recurrencia en el acné son vagas e inconsistentes, por lo que la dosis acumulativa varía siempre en relación con la severidad de cada caso. Las variantes genéticas de los componentes de la cascada de señalización apoptótica, como los polimorfismos RARs- α/γ podrían explicar las variaciones de la magnitud de respuesta interindividual inducida por isotretinoína y aparentemente esto permitirá identificar subgrupos de pacientes que experimenten efectos adversos más fuertes o muestren resistencia al tratamiento.¹⁷⁻²⁸

Mito

El tratamiento con isotretinoína origina “piel sensible” y modifica el microbioma cutáneo de por vida.

Realidad

Los trabajos bacteriológicos han demostrado que la isotretinoína reduce *P. acnes* a pesar de que no es un antibiótico. El tratamiento cambia la comunidad de organismos prevalentes en piel acneica (microbioma del acné) para asemejarla a la comunidad de organismos en la piel sana (microbioma normal), que representan cambios en vías bioquímicas microbianas con los consecuentes en el entorno del huésped. Esa acción quizá sea en cepas específicas de *P. acnes*. Algunas investigaciones demuestran que el efecto de isotretinoína en la alteración de la flora fecal no es significativamente diferente del grupo de antibióticos. La xerosis cutánea y de la mucosa durante el tratamiento con isotretinoína origina eliminación de bacterias gramnegativas de las narinas anteriores, las axilas y la cara. En los pacientes que habiendo tenido foliculitis por bacterias gramnegativas secundaria a la administración crónica de antibióticos la mejor opción es administrar isotretinoína. Hay incremento intestinal relativo (tres veces más del normal) de firmicutes en pacientes con acné, pero no en actinobacterias ni proteobacterias. *Staphylococcus*, como “nuevo actor” etiopatológico, es notablemente más abundante en la superficie de comedones, pápulas y pústulas, más que en la piel no lesional. La identificación del genoma completo, su secuenciación y las investigaciones metabolómicas de estas cepas así como las de *P. acnes* están actualmente en curso. Esta metabolómica permitirá establecer las correlaciones entre el genotipo microbiano y fenotipos metabólicos mejorables con isotretinoína que precisará, a su vez, la futura terapia dirigida hacia la microbiota.^{29,30}

Mito

La isotretinoína provoca alergias graves.

Realidad

Es común que los pacientes denominen alergia a la erupción retinoídica esperable en aproximadamente 30% de los pacientes que toman isotretinoína. Las únicas reacciones de hipersensibilidad que se reportan son al cacahuate y al aceite de soya refinado y son muy infrecuentes. Ambos alimentos son miembros de la familia de las leguminosas y por estudios de laboratorio (usando ELISA y Western Blot) muestran reactividad cruzada en alrededor de 30%; en términos clínicos, cerca de 5% de los pacientes padecen síntomas de alergia después de ingerir soya; sin embargo, ningún estudio clínico ha determinado con exactitud la incidencia a isotretinoína o con alitretinoína. Esa prueba específica está conformada por un espectro de anticuerpos IgE con proteínas homólogas al polen y otras plantas, reconocidas como Gly m4, Gly m5 y Gly m6, estas dos últimas beta conglucina y glicina se asocian con reacciones más severas. Por último, para algunos, la supuesta hipersensibilidad a isotretinoína es un riesgo más teórico que práctico.³¹⁻³³

Mito

La isotretinoína es hepatotóxica.

Realidad

En pacientes sanos con resultados normales en el panel lipídico basal y la función hepática, la repetición de los estudios deben realizarse después de dos meses de terapia con isotretinoína. Detectar “transaminitis” de tres o más veces los valores normales es motivo para suspenderla una semana y luego reiniciar a la mitad de la dosis. Hoy día, se sugiere evaluar más consistentemente gamma glutamil transpeptidasa (GGT, que se eleva en 75% de los alcohólicos), que dará una mejor idea de hígado graso no

alcohólico (obesidad) o de la existencia de alcoholismo subrepticio. Si los hallazgos son normales, no se requiere repetir estas pruebas, excepto si el enfermo requiriese por otro motivo fármacos de eliminación selectivamente hepática (por ejemplo, rifampicinas, suplementos androgénicos –clenbuterol–, de consumo común en atletas) y elevación concomitante de fosfatasa alcalina.³⁵⁻⁴⁰

Mito

La isotretinoína origina dislipidemia persistente.

Realidad

El 20 a 45% de los pacientes padece hipertrigliceridemia en las primeras ocho semanas y 30% desarrolla elevación del colesterol total y lipoproteínas de baja densidad. Es la modificación más común de laboratorio al administrar isotretinoína. En algunos casos, puede haber disminución de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad. Los factores de riesgo de estas anomalías lipídicas incluyen: obesidad troncal, hiperinsulinemia, existencia de gen apoE y un padre con hipertrigliceridemia. Asimismo, los pacientes con anomalías lipídicas durante el tratamiento están en riesgo de síndrome metabólico en el futuro (advertencia oportuna). El antecedente personal de hipertrigliceridemia, diabetes y consumo de alcohol cuentan de forma adversa. Los escasos reportes de pancreatitis reportados, secundarios a hipertrigliceridemia, han sido los que tienen cifras en suero mayores de 800 mg/dL y factores asociados de riesgo (alcoholismo, etc.). La administración complementaria de ácidos grasos ω -3FA y ciprofibrato son terapéutica adjunta útil; estudios prospectivos futuros, con distribución al azar, controlados *versus* placebo definirán sus dosis estándar y mejor formulación concomitante para prevenir este frecuente efecto dislipidémico.⁴¹⁻⁴⁶

Mito

Deben realizarse exámenes de laboratorio mensuales durante el tratamiento con isotretinoína.

Realidad

Desde su presencia en las prescripciones habituales por el dermatólogo, ha sido fuente de preocupación y debate la periodicidad y el tipo de exámenes de laboratorio a solicitar en pacientes que reciben isotretinoína. A través de las décadas recorridas, queda claro que los cambios de laboratorio en cuanto a leucocitos (y su diferencial), hemoglobina y plaquetas son insignificantes y poco frecuentes. La hipertransaminasemia es eventual y la dislipidemia es ocasional. Es conveniente contar con un examen basal, que incluya prueba para descartar embarazo. A los dos meses, se repiten y si éstos no muestran alteraciones, es suficiente. Razonablemente, el paciente deberá relatarnos si está ingiriendo alcohol o fármacos de forma subrepticia y ello hará que se realice una pesquisa por laboratorio más pormenorizada. Merece la pena mencionar que se están realizando investigaciones para saber si razonablemente y en función de los costos operativos que significa, proceden la determinación de creatina fosfocinasa (CPK)-fracción muscular, creatinina sérica, examen general de orina y proteínas en orina de 24 horas (la isotretinoína puede desencadenar un síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis de cambios mínimos, especialmente en pacientes jóvenes).

Si el paciente tiene carga heredofamiliar importante de diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías o síndrome de resistencia a la insulina, debe considerarse la conveniencia de investigar hiperhomocisteinemia, en concentraciones por encima del rango normal (10 mmol/L). La gravedad de los pacientes

con acné se correlacionó positivamente con concentraciones séricas altas de hiperhomocisteína. La hiperhomocisteinemia puede ser un factor de riesgo independiente de acné vulgar. Se ha informado en muchos estudios que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de cardiopatía coronaria y se asocia con daño endotelial y fenómenos vasculares oxidativos. Esta hiperhomocisteinemia podría estar vinculada con mayor riesgo de enfermedad vascular oclusiva prematura en pacientes que reciben isotretinoína. Un estudio de la importancia del ácido fólico y la vitamina B₁₂ en la reducción del riesgo de enfermedad vascular reveló que la administración complementaria de ambos proporciona una forma más segura de reducir la hiperhomocisteinemia.

Mito

La isotretinoína origina discapacidad en atletas de alto rendimiento o en vigoréticos.

Realidad

El músculo estriado y la isotretinoína pueden tener acción sinérgica. Se recibe como queja esporádica que los atletas de alto rendimiento pueden padecer mialgias, miastenia y menor capacidad dinámica en su rutina habitual de ejercicios. Debe considerarse que la elevación de CPK-fracción muscular marcada es un fenómeno benigno (límites normales: 26-192 UI/L), por tanto, es lógico reservar la medición rutinaria de las concentraciones de CPK, así como las pruebas renales en casos con dolor muscular severo o en estricta sospecha de rabdomiólisis con o sin mioglobulinuria. Diversos estudios han evaluado la incidencia, el curso y la significación clínica de hipercaliemia a concentraciones muy altas, para saber si debe o no continuar la terapia con isotretinoína. Debido a que el grupo de edad en el que la isotretinoína es más comúnmente recetada

es más propenso a participar en el ejercicio físico y las implicaciones potenciales de una factible complicación, es imperativa la asesoría al paciente, por cuanto a no sobreexigirse (no modificar o hacer cambio inusual de su rutina de ejercicios) y hacer conciencia que de persistir las molestias se solicitarán los marcadores específicos de músculo y abstinencia del ejercicio por 10 días. Es lógico reservar la medición de las concentraciones de CPK, así como las pruebas renales en pacientes con dolor muscular severo. Aun ante concentraciones de CPK mayores de 5000 UI/L acompañados de mialgia, los valores deben retornar a la normalidad en las dos semanas subsecuentes. Los síntomas musculares son dependientes de la dosis y en la actualidad siguen considerándose un fenómeno benigno.⁴⁷⁻⁵⁴

Mito

La isotretinoína está contraindicada en pacientes que cursan con enfermedad inflamatoria crónica intestinal.

Realidad

Desde el primer caso reportado en 1986 hasta la fecha, se ha insistido en comprobar los casos de detonación o agravamiento de enfermedad inflamatoria crónica intestinal (colitis ulcerosa crónica inespecífica, enfermedad de Crohn). Hoy día se concluye que el fármaco puede ser prescrito, aunque se recomienda iniciar a menor dosis, no agrava la enfermedad aunque ésta se encuentre activa e, incluso, el riesgo poblacional de enfermedad de Crohn se ve reducido gracias al fármaco.⁵⁵⁻⁵⁸

Mito

La isotretinoína es el origen de cambios del estado de ánimo, depresión e ideación o tentativa suicida.

Realidad

El acné, por sí solo, es factor de riesgo de depresión. Sulzberger sostuvo desde 1948 que es suma de sufrimientos psíquicos en el adolescente. Ha sido laborioso y preocupante explicar el deterioro de las funciones psicológicas y de la calidad de vida, sin dejar de inculpar a la isotretinoína en su desencadenamiento o exacerbación. Se ha abusado desmedidamente del vilipendio en este sentido, hasta con tintes amarillistas (mitóteros). Sin embargo, hasta el presente, los estudios epidemiológicos no muestran relación o conexión causal entre la administración del fármaco y depresión, suicidio o ambos. La incidencia es menor a 1% en quienes la ingieren. La mejoría consistente y notable en la batería de pruebas neuropsiquiátricas ha mostrado, al comparar con el grupo de control, posibles efectos de la isotretinoína en la neuromodulación, plasticidad sináptica o ambas y efectos favorables en las funciones afectivas. A pesar del aumento de las puntuaciones para medir depresión clínicamente significativa, no se detectó en ninguno de los pacientes y no fue necesario prescribir un tratamiento neuropsiquiátrico formalmente. Es ideal contar en breve, para la comunidad latina, con un cuestionario completo, equivalente al PHQ-2 (*Patient Health Questionnaire-2*), que es, a “ojo crítico” de muchos, el mejor que se ha diseñado para precaver y anticipar acciones médicas en los pacientes limítrofes que deban recibir isotretinoína. No hay una contraindicación psiquiátrica absoluta que proscriba isotretinoína. Es más, los clínicos prescriptores también hemos comprobado, después de más de tres décadas, que el estado de ánimo del paciente acnéico mejora ostensiblemente al comparar el inicio de la toma del fármaco y las características psicoafectivas meses y años después.⁵⁹⁻⁶⁵

Mito

La isotretinoína no debe prescribirse a paciente con antecedente de pseudotumor cerebral.

Realidad

La eventual manifestación de este fenómeno debe considerarse en cualquier paciente que acuse cefalea opresiva frontal o con características migrañosas (dolor palpitante y terebrante, fotosensibilidad, náuseas, vómitos y oscurecimiento transitorio de la visión –fotopsias y miodesopsias– en uno o ambos ojos, de segundos de duración, o que se produzca cuando el paciente se incline o gire sus ojos). Lo inmediato es que se busque papiledema y puntos ciegos en el campo visual. Descartado ese fenómeno, lo sugerible es que el paciente sea revisado por oftalmología y abstenerse cuando menos siete días (periodo de lavado) luego de la administración de tetraciclinas de primera generación y de las de segunda generación: minociclina, doxiciclina u otro compuesto que contenga vitamina A (complementos alimentarios) para poder iniciar isotretinoína porque un episodio previo de pseudotumor cerebral no contraindica la administración de ésta.^{66,67}

Mito

Es suficiente el uso de preservativo como método anticonceptivo único.

Realidad

En la actualidad se considera muy recomendable doble protección: anticonceptivo hormonal y preservativo. En torno al sistema iPLEDGE y la desobediencia civil se ha argumentado que existen leyes injustas; podremos estar contentos de obedecerlas o ser revolucionarios y zacararlas hasta lograr éxito o podemos transgredirlas siempre a nuestra conveniencia?⁶⁸⁻⁸⁰

Mito

El tiempo de espera para intentar el embarazo es de seis meses luego de suspender el fármaco.

Realidad

El embarazo está autorizado luego de comprobarse la última menstruación y que hayan pasado seis semanas y una prueba negativa de embarazo. Por tanto, es recomendable la administración de anticonceptivos orales un mes antes de iniciar isotretinoína y evitar el embarazo seis semanas después de completar el tratamiento.⁶⁸⁻⁸⁰

Mito

La isotretinoína no es teratogena.

Realidad

La isotretinoína incrementa el riesgo de abortos espontáneos y mortinatos en 40% de los embarazos con exposición al medicamento durante el primer trimestre y el riesgo de embriopatía es de 35% si es expuesto más allá de la segunda semana de la concepción. La teratogenicidad (embriopatía) ocurre en cualquier momento del embarazo (categoría X). Se ha demostrado aumento en la apoptosis en las células de la cresta neural, generando dismorfias cráneo-faciales y alteraciones cardiovasculares. Los nuevos planes de farmacovigilancia intensiva tienen como sistema más evolucionado el denominado iPLEDGE. Su objetivo es eliminar la exposición fetal a la isotretinoína a través de un programa especial de distribución restringida e incluye a todos los pacientes hombres y mujeres. Esto requiere verificaciones mensuales de las pruebas de embarazo y requiere el uso de métodos anticonceptivos que incluyen anticonceptivos hormonales, dispositivo intrauterino, esterilización tubárica o vasectomía de la pareja. Cada mes, las mujeres con potencial de maternidad deben iniciar sesión en el sistema iPLEDGE basado en la red informática y documentar dos formas de anticoncepción antes de surtir su receta mensual en farmacia.

Hace poco se auditó en cuatro continentes la efectividad de este programa para prevenir la administración de isotretinoína durante el embarazo. En efecto, en Australia, Europa, Singapur, Nueva Zelanda y Estados Unidos, la eficacia de estos programas y los factores que conducen a la exposición de isotretinoína se analizaron críticamente a fin de informar la dirección futura con respecto al diseño del programa regulador ideal (2018). Se concluyó que esta supervisión puede no ser efectiva para reducir los riesgos de exposición fetal a la isotretinoína cuando se usa sola. Hay pruebas de que tal regulación vigorosa resulta en el aumento del miedo a los riesgos teratogénicos, pero no se traduce en una tasa reducida de embarazos expuestos a la isotretinoína. Un programa exitoso debe, ante todo, priorizar la educación en la anticoncepción efectiva.⁶⁸⁻⁸⁰

Mito

La isotretinoína origina en el hombre trastornos en la espermatogénesis y repercute en su fertilidad futura.

Realidad

Los diversos resultados sugieren que los efectos en el epitelio masculino germinal pueden ser únicos, específicos y diferentes a los modelos animales. Se ha observado aumento de la motilidad espermática y en su concentración en pacientes con acné conglobata a dosis de 1 mg/kg/día durante seis meses. Hubo aumento estadísticamente significativo de la densidad media espermática que regresa a lo normal al año. El volumen de medicación transferido a la pareja femenina es muy baja, aproximadamente un millón de veces más bajo (aun a dosis de 40 mg/día). Por tanto, no se requiere la interrupción en los hombres que tengan proyecto de fecundación. Se requieren más estudios que precisen el riesgo de transmisión de semen paterno al feto en coito intraembarazo.⁸¹⁻⁸³

Mito

La administración de isotretinoína está contraindicada a la par de cualquier tratamiento intervencionista durante cuando menos seis meses a un año.

Realidad

Un dogma que cada vez se desvanece más. La mayor parte de los estudios determinan que la realización de procedimientos como la depilación láser, láseres fraccionados para tratar el envejecimiento y cicatrices de acné, láseres para tratar las lesiones cutáneas pigmentadas, radiofrecuencia fraccionaria, quimioexfoliación (*peelings*) superficial y de profundidad media, microdermoabrasión (con o sin punta de diamante o hídrico), *dermaroller*, biopsias incisionales o por escisión, subscisiones, radiofrecuencia ablativa, aplicación de rellenos o toxina botulínica e instalación de hilos tensores, es segura en pacientes con administración concurrente o en inicio reciente de isotretinoína. Esta recomendación fue aceptada e influenciada en sus inicios probablemente más por preocupaciones médico-legales que por los estudios basados en la evidencia y propició que los pacientes con cicatrices de acné tardaran en recibir tratamientos intervencionistas tempranos y efectivos por dermatólogos. En cuanto a la realización de tatuajes (médico o lúdico), existen varios reportes que previenen acerca del retardo en la cicatrización de la herida en el periodo intratratamiento, con posibles ulceraciones de difícil cicatrización o, bien, con reacciones sarcoidales y tendencia queloide.⁸⁴⁻⁹¹

Mito

Los efectos mucocutáneos desaparecen si se ingiere concomitantemente vitamina E oral.

Realidad

Luego de un entusiasmo desmedido inicial para administrar una dosis fija de 800 UI/día de vitamina E, durante 20 semanas, en pacientes que tomaban isotretinoína a razón de 1 mg/kg por día, se logró comprobar (¡al año siguiente!) que no reducía la incidencia, severidad o duración de los efectos secundarios (por ejemplo, ojos y labios secos). Por el momento, para tratar tales efectos secundarios tan comunes, se propone que antes de la prescripción de isotretinoína, el clínico indague si el paciente ya padecía xerofthalmía o xerostomía previas (cosa no infrecuente). Por último, hasta la actualidad, se recomienda que continuemos con el manejo tradicional de tales manifestaciones con lágrimas artificiales y un lápiz labial con hidrocortisona a 1%.⁹²⁻⁹⁵

Mito

La isotretinoína puede tomarse a cualquier hora del día.

Realidad

La formulación innovadora de la Isosupra-lidose es bioequivalente a la formulación clásica con respecto a su perfil farmacocinético, pero entrega el doble de isotretinoína y 4-oxo-isotretinoína cuando es tomada en ayunas. Las consecuencias de la disminución de la variabilidad en la absorción poscomida principal, como se sugiere hasta hoy en la prescripción tradicional y en estado de ayuno con la Isosupra-lidose, tendrán que establecerse en estudios futuros. Para comodidad y eficaz cumplimiento en un adolescente, será ideal que se implemente la nueva presentación.⁹⁶⁻⁹⁹

Mito

La isotretinoína con dieta reducida en carbohidratos como tratamiento único... ¿funciona?

Realidad

La influencia de una dieta occidental sobreestimula el conductor clave del metabolismo, la cinasa sensible a los factores de crecimiento y crecimiento m-TORC1. Se ha detectado aumento de la actividad de m-TORC1 en la piel lesionada y en las glándulas sebáceas de pacientes con acné en comparación con controles sin acné. Ese aumento de la señalización de m-TORC1 es un rasgo característico del acné vulgar, la resistencia a la insulina, la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Los estudios apuntan a que es una dupla promisoría.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Mito

La causa más común del abandono del tratamiento son los efectos secundarios.

Realidad

Los pacientes más jóvenes tienen más probabilidades de completar el tratamiento propuesto, tal vez debido a mayor participación (“supervisión sinergista”) de los padres en el cuidado de la salud de ellos. Por último, dada la alta tasa de abandono durante el primer mes de terapia, la mejor detección del paciente y atención especial a la primera programación de citas de seguimiento pueden ser críticas para aumentar el apego al tratamiento. Considérese un efecto secundario indeseable el exceso de información-desinformación del paciente, propiciada por comentarios del vulgo, del familiar o de un mal seleccionado *link* conseguido inoportunamente en internet y todas las variantes de redes sociales. El colega médico puede fungir reflexivamente como un participante esencial del proyecto de rehabilitar a un paciente acnéico, al favorecer que el paciente que acuda a él con motivo de un efecto adverso sea referido al prescriptor responsable, evitando innecesarias confrontaciones o indebidas sobreespeculaciones.¹⁰³⁻¹¹⁷

Los mitos que adolece la isotretinoína son generados por “lagunas” en la comunicación lo suficientemente amplias como para requerir que los pacientes reclamen más apoyo y se relacionan con síntomas percibidos (frecuentemente de forma exagerada) como efectos secundarios de la medicación. La falta de apego a la isotretinoína prevalece entre los pacientes adolescentes con acné sin poderse comparar al apego a los medicamentos tópicos, que tiende a disminuir con el tiempo.

La existencia y prevalencia de mitos respalda la necesidad de proporcionar a los pacientes mayor información prospectiva y real del tratamiento como alta prioridad. No basta la información que el paciente adquiere por propia cuenta, sino que debe ser dialogada a cada consulta. Los padres del enfermo temen que contraiga un severo daño hepático o la paciente no desea usar método anticonceptivo formal o bebe alcohol inmoderadamente, pero no desea abandonar el tratamiento porque su carácter ha mejorado y recobró seguridad y teme dejar la isotretinoína. Para el dermatólogo enterado al día respecto a esta enfermedad va quedando cada vez más claro que el crecimiento de los sebocitos proinflamatorios y la señalización a través de los cada vez mejor identificados mediadores inflamatorios que revierten, a su vez, mediante la señalización de la isotretinoína proapoptósica (prodroga y nuevos metabolitos activos), y casi está por dilucidarse una vacuna y una más específica terapéutica desde la etapa prepuberal en pacientes con más riesgo. El empoderamiento (*empower* = dar poder, hacer poderoso) del paciente se refiere a un proceso que facilita su cambio conductual, favorece la responsabilidad y la toma de decisiones informadas para alcanzar objetivos terapéuticos. Se orienta a fomentar el autocuidado en salud y la autoeficacia. Es tarea de los profesionales de la salud facilitar los mejores conocimientos y habilidades para que el paciente sea capaz de escoger entre las opciones que tiene al alcance y actuar en consecuencia. En la respuesta empática que abate mitos (parte

del sistema de creencias de una cultura o de una comunidad, que los considera historias verdaderas), el dermatólogo, quien es único especialista que por razones éticas, médico-legales y de mayor experiencia para tratar el acné, debe seleccionar o descartar a los pacientes que puedan recibir isotretinoína, conoce a detalle los efectos secundarios esperables y sabe como resolverlos, distingue claramente entre sus emociones y las del enfermo, pero hace el esfuerzo de ponerse en su lugar y entender sus sentimientos. No lo confunde con el “mito” de la cordialidad, que es mera cuestión de modales o de elemental educación.

La empatía clínica no es ya adorno ni complemento, sino una competencia médica esencial y una actitud humanísticamente imprescindible antes de prescribir. Brilla con luz propia la capacidad de comunicarse y de comprender al paciente, como elemento esencial de la calidad asistencial, asociado indefectiblemente con la satisfacción y compromiso responsable del paciente y el apego al tratamiento, y anticipa menores quejas por mala *praxis* e insustentable creación de nuevos mitos.

Concluiremos, en asertivas palabras del autor ya aludido al inicio de este escrito, Antonio Escotado: “La ciencia es un mito, sólo que es el mito más hermoso, el único generalizable a toda la especie y quizá el más digno de respetarse”.

REFERENCIAS

- Poletti Vázquez ED, Hernández Collazo AA. Acné: nuevas tendencias, mejores estrategias. En: Sociedad Mexicana de Dermatología, AC; Arenas Guzmán R, Torres Guerrero E, Salazar-Rojas E. PRODERMA Programa de actualización en dermatología. (Sistema de Educación Continua a Distancia. v 1) CDMX. Armed Panamericana; 2017:73-108.
- Storm A, Benfeldt E, Andersen SE, Andersen J. Basic drug information given by physicians is deficient, and patients' knowledge low. *J Dermatol Treat* 2009;20(4):190-3.
- Shirley ED, Sanders JO. Patient satisfaction: implications and predictors of success. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(10):e691-4.
- Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(1):39-51.
- 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(2 Suppl):S3-S21.
- Dréno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol*. 2010;49(4):448-56.
- Corey KC, Cheng CE, Irwin B, Kimball AB. Self-reported help-seeking behaviors and treatment choices of adolescents regarding acne. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):36-41.
- Barbieri JS, James WD, Margolis DJ. Trends in prescribing behavior of systemic agents used in the treatment of acne among dermatologists and nondermatologists: A retrospective analysis, 2004-2013. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:456-63.
- Kaminsky A, Flores-White M, Poletti ED, et al. Acné, un enfoque global. 2ª ed. Alfa Omega grupo editor. Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología (GILEA). Buenos Aires, Argentina; 2012:192-213.
- Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(2S1):S1-S23.
- Wolverton SE, Harper JC. Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14(2):71-76.
- Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(1):39-51.
- Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(5):S150-7.
- Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Therapy* 2017;30(4):e12483.
- Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, et al. American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(3):348
- Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(9):1480-1490.
- Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2013;54:157-162.
- Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2010;51:248-253.
- Rademaker M, Birchall N, Wishart. J. Isotretinoin 5 mg/day for persistent adult acne. *Australas J Dermatol* 2013;54(Suppl 2):20.

20. Coloe J, Morrell DS. Could higher doses of isotretinoin reduce the frequency of treatment failure in acne patients? *J Am Acad Dermatol* 2011;65(2):422-423.
21. 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(12):1392-1398.
22. Plewig G, Dressel H, Pflieger M, Michelsen S, Kligman. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2:31-45.
23. Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol* 2011;164:1369-1375.
24. Yap FB. Safety and efficacy of fixed-dose 10 mg daily isotretinoin treatment for acne vulgaris in Malaysia. *J Cosmetic Dermatol* 2017;16(3):348-52.
25. McIntee TJ, Bruckner AL. Challenges in optimizing isotretinoin use for acne vulgaris. *JAMA Dermatology*. 2013;149(12):398-399.
26. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN et al. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alter nate days) with topical clindamycin in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:556-60.
27. Mehra T, Borelli C, Burgdorf W, Rocken M, Schaller M. Treatment of severe acne with low-dose isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2012;92:247-248.
28. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1979;300(7):329-333.
29. Ryan-Kewley AE, Williams DR, Hepburn N, Dixon RA. Differentially controls *Propionibacterium acnes* on skin of acne patients. *Front Microbiol* 2017;1381(8):1-11.
30. Dreno B, Martin R, Moyal D, et al. Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Exp Dermatol* 2017;26:798-803.
31. Spierings NMK, Natkunarajah J, Bansal A et al. Should we be prescribing isotretinoin to patients with peanut allergies? *Clin Exp Dermatol* 2015;40:824-5.
32. McCarthy S, Murphy M, Hourihane JO. Peanut allergy and isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:814-15.
33. Alden K, Chowdhury MM, Williams PE, Kalavala M. Protocol for investigation of possible soya allergy in patients being considered for treatment with isotretinoin or alitretinoin. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:326-7.
34. Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single *versus* twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Therapy* 2015;28:151-157.
35. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, et al. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152:35-44.
36. Brito MF, Sant'Anna IP, Galindo JC, et al. Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2010;85:331-7.
37. Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R. Síndrome nefrótico secundario a isotretinoína. *Piel* 2013;28(5):316-322.
38. Duffy EK, Bales CB, Carlow DC, Treat JR. Spurious elevation of aspartate aminotransferase in a patient on isotretinoin. *J Am Acad Derm* 2014;71:e132-e133.
39. Webster GF1, Webster TG, Grimes LR. Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST and ALT to predict liver abnormality. *Dermatol Online J* 2017;23(5):e13030.
40. Shinkai K, McMichael A, Linos E. Isotretinoin laboratory test monitoring--a call to decrease testing in an era of high-value, cost-conscious care. *JAMA Dermatol* 2016;152(1):17-19.
41. Rodondi N, Roger Darioli, Albert-Adrien Ramelet AA, Hohl D et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: A pharmacogenetic study. *Ann Intern Med* 2002;136:582-589.
42. Vilaverde-Schmitt J, Tavares M, Bochnia FC. Adult women with acne have a higher risk of elevated triglyceride levels with the use of oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2011;86(4):807-10.
43. Kızılyel O, Metin MS, Elmas ÖF, Çayır Y, Aktaş A. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis* 2014;94:234-238.
44. Bugdayci G, Polat M, Oguzman H, Cinpolat HY. Interpretation of biochemical tests using the reference change value in monitoring adverse effects of oral isotretinoin in 102 ethnic Turkish patients. *Lab Med* 2016;47(3):213-219.
45. Bershad S, Rubinstein A, Paterniti JR, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med* 1985;313:981-5.
46. McCarter TL, Chen YK. Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1855-8.
47. Gómez-Bernal S, Rodríguez-Pasos L, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Rhabdomyolysis during isotretinoin therapy. *Actas Dermosifilogr* 2011;102(5):390-1.
48. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AL, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med* 2008;19:568-74.
49. Guttman-Tassky E, Hayak T, Muchnik L, et al. Acute rhabdomyolysis and myoglobinuria associated with isotretinoin treatment. *Int J Derm* 2003;42:499-500.
50. Heudes AM, Laroche L. Muscular damage during isotretinoin treatment. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:94-97.
51. McBurney EI, Rosen DA. Elevated creatine phosphokinase with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:528-529.
52. Kaymak Y. Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int J Dermatol* 2008;47:398-401.
53. Landau M, Mesterman R, Ophir J, et al. Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in

- patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2001;81:350-352.
54. Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Alleged isotretinoin-associated inflammatory bowel disease: disproportionate reporting by attorneys to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(3):393-8.
 55. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, et al. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(2):210-6.
 56. Coughlin SS. Clarifying the purported association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *J Environ Health Sci* 2015;1(2).
 57. Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JA. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatol* 2014;150(12):1322-6.
 58. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2013;133:907-912.
 59. McDonald K, Shelley A, Jafferany M. The PHQ-2 in dermatology standardized screening for depression and suicidal ideation. *JAMA Dermatol* 2018;154(2):139-141.
 60. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatr* 2015;5:222-227.
 61. Picardi A, Lega I, Tarolla E. Suicide risk in skin disorders. *Clin Dermatol* 2013;31(1):47-56.
 62. Schrom K, Nagy T, Mostow E. Depression screening using health questionnaires in patients receiving oral isotretinoin for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):237-239.
 63. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract* 2005;55(511):134-138.
 64. Oliveira JM, Sobreira G, Velosa J, et al. Association of isotretinoin with depression and suicide: a review of current literature. *J Cutan Med Surg* 2018;22(1):58-64.
 65. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(11):1435-1442.
 66. Bettoli V, Borghi A, Mantovani L, Scorrano R, Minghetti S. Safe use of oral isotretinoin after pseudo-tumor cerebri due to minocycline. *Eur J Dermatol* 2011;21(6):1024-5.
 67. Friedman DI, Gordon LK, Egan RA, et al. Doxycycline and intracranial hypertension. *Neurology* 2004;22:62(12):2297-9.
 68. Melnick BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol* 2017;97:173-181.
 69. Altman, EM. Isotretinoin and pregnancy prevention: Do we need to take a long, hard look at ourselves? *JAMA Dermatology* 2014;150:361-362.
 70. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med* 1995;333(2):101-106.
 71. Sladden MJ, Harman KE. What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin? *Arch Dermatol* 2007;143(9):1187-1188.
 72. Kelsey A, Finch J, Grant-Kels JM. I pledge to prescribe ethically. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:821-2.
 73. Shin J, Cheetham TC, Wong L et al. The impact of the iPledge program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(6):1117-1125.
 74. Pinheiro SP, Kang EM, Kim CY, et al. Concomitant use of isotretinoin and contraceptives before and after iPledge in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(12):1251-7.
 75. Kovitwanichkanont T, Driscoll T. A comparative review of the isotretinoin pregnancy risk management programs across four continents. *Int J Dermatol* 2018;3:[Epub ahead of print] Review.
 76. Werner CA, Papic MJ, Ferris LK, Schwarz EB. Promoting safe use of isotretinoin by increasing contraceptive knowledge. *JAMA Dermatol* 2015;151(4):389-93.
 77. Dathe K, Schaefer C. Drug safety in pregnancy: the German Embryotox institute. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(2):171-179.
 78. Stancil SL, Miller M, Briggs H, et al. Contraceptive provision to adolescent females prescribed teratogenic medications. *Pediatrics* 2016;137(1):e20151454.
 79. Altman EM. Isotretinoin and pregnancy prevention: do we need to take a long, hard look at ourselves? *JAMA Dermatol* 2014;150(4):361-2.
 80. Cammarata-Scalisi F, Nieves D, Avendaño A, et al. Embriopatía por isotretinoína. Una entidad que puede evitarse. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):e303-e307.
 81. Brown SM, Aljefri KA, Waas R, Hampton PJ. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast-feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat* 2017;16:1-53.
 82. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Therapy* 2013;26:337-346.
 83. Çınar L, Kartal D, Ergin C, et al. The effect of systemic isotretinoin on male fertility. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35(4):296-9.
 84. HB Prather, M Alam, E Poon, et al. Laser safety in isotretinoin use: a survey of expert opinion and practice. *Dermatol Surg* 2017;43:357-363.
 85. Khatri KA, Iqbal N, Bhawan J. Laser skin resurfacing during isotretinoin therapy. *Dermatol Surg* 2015;41:758-759.
 86. Wootton CI, Artwright RPE, Manning PM, Williams HC. Should isotretinoin be stopped prior to surgery? A critically appraised opic. *Br J Dermatol* 2014;170:239-244.

87. Spring LK, Krakowski AC, Alam M, et al. Isotretinoin and timing of procedural interventions: a systemic review with consensus recommendations. *JAMA Dermatol* 2017;153:802-809.
88. Kim HW, Chang SE, Kim JE, et al. The safe delivery of fractional ablative carbon dioxide laser treatment for acne scars in Asian patients receiving oral isotretinoin. *Dermatol Surg* 2014;40:1361-1366.
89. Chandrashekar BS, Varsha DV, Vasanth V, et al. Safety of performing invasive acne scar treatment and laser hair removal in patients on oral isotretinoin: a retrospective study of 110 patients. *Int J Dermatol* 2014;53:1281-1285.
90. Yoon JH, Park EJ, Kwon IH, et al. Concomitant use of an infrared fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne and acne scars. *J Dermatolog Treat* 2014;25:142-146.
91. Ungarelli LF, Hetem CM, Farina Jr JA. Is it safe to operate on patients taking isotretinoin? *Aesthetic Plast Surg* 2016;40:139-148.
92. Dimery IW, Hong WK, Lee JJ, et al. Phase I trial of alpha-tocopherol effects on 13-cisretinoic acid toxicity. *Ann Oncol* 1997;8:85-9.
93. Balighi K, Daneshpazhooh M, Lajevardi V, Talebi S. Cheilitis in acne vulgaris patients with no previous use of systemic retinoid products. *Australas J Dermatol* 2017;58:211-213.
94. Lebwohl M. Clinical pearl: vitamin E (α -tocopherol), 800 IU daily, may reduce retinoid toxicity. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:260.
95. Strauss JS, Gottlieb AB, Jones T, et al. Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: A randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:777-84.
96. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Results of a phase III double-blind randomized parallel-group non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Derm* 2014;13:665-670.
97. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: A randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:762-7.
98. Keri J. What's new in acne and rosacea? *Semin Cutan Med Surg* 2016;35(2):103-6.
99. Tan J, Knezevic S. Improving bioavailability with a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose). *Skin Therapy Lett* 2013;18(6):1-3.
100. Melnik B. Dietary intervention in acne: attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol* 2012;4(1):20-32.
101. Melnik BC, Schmitz G. Are therapeutic effects of antiacne agents mediated by activation of FoxO1 and inhibition of mTORC1? *Exp Dermatol*. 2013 Jul;22(7):502-4.
102. Melnik BC. The TRAIL to acne pathogenesis: let's focus on death pathways. *Exp Dermatol* 2017;26(3):270-272.
103. Kazemi T, Sachsman SM, Wilhalme HM, Goh C. Isotretinoin therapy: a retrospective cohort analysis of completion rates and factors associated with non-adherence. *J Am Acad Dermatol* 2018;S0190-9622(18).
104. Rao PK, Bhat RM, Nandakishore B, et al. Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Indian J Dermatol* 2014;59:316.
105. Kelh  la HL, Fyhrquist N, Palatsi R, Lehtimäki S, et al. Isotretinoin treatment reduces acne lesions but not directly lesional acne inflammation. *Exp Dermatol* 2016;25:477-478.
106. Tan X, Al-Dabagh A, Davis SA, Lin HC, Balkrishnan R, Chang J, Feldman SR. Medication adherence, healthcare costs and utilization associated with acne drugs in Medicaid enrollees with acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(3):243-51.
107. Hong J, Nguyen TV, Prose NS. Compassionate care: enhancing physician-patient communication and education in dermatology: Part II: Patient education. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(3):364.e1-10.
108. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(9):1480-1490.
109. 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(2 Suppl):S3-S21.
110. Dr  no B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol* 2010;49(4):448-56.
111. Zaghloul SS, Cunliffe WJ, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with treatments in acne. *Br J Dermatol* 2005;152(5):1015-21.
112. Corey KC, Cheng CE, Irwin B, Kimball AB. Self-reported help-seeking behaviors and treatment choices of adolescents regarding acne. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):36-41.
113. 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(5):945-973.
114. Karadag AS, Parish LC, Lambert WC. Isotretinoin in retrospect. *Clin Dermatol* 2017;35(3):335-9.
115. Kazemi T, Sachsman SM, Wilhalme HM, Goh C. Isotretinoin therapy: a retrospective cohort analysis of completion rates and factors associated with non-adherence. *J Am Acad Dermatol* 2018;S0190-9622(18).
116. Borgonjen RJ, de Lange JA, van de Kerkhof PCM. Guideline-based clinical decision support in acne patients receiving isotretinoin: improving adherence and cost-effectiveness. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(10):e440-e442.
117. Domínguez-Cruz JJ, Pereyra-Rodríguez JJ, Ruiz-Villaverde R. Empoderamiento y dermatolog  a. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109(2):133-139.