

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i6.8299>

Isotretinoína oral en el tratamiento de acné vulgar en un hospital en Latinoamérica

Oral isotretinoin for treatment of acne vulgaris in a hospital in Latin America.

Sergio A Amaya-Peña,¹ Oriana Arias-Valderrama,² Fabián Sandoval-Pereira³

Resumen

OBJETIVOS: Caracterizar la población que recibió tratamiento con isotretinoína e identificar la ocurrencia de eventos adversos según el esquema de dosificación suministrado.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, efectuado de enero de 2019 a enero de 2020, que incluyó registros de historias clínicas; se recolectaron variables previo al tratamiento y durante el mismo. Tras la aparición de efectos adversos se realizó análisis estadístico según el esquema de dosificación con prueba χ^2 y exacta de Fisher.

RESULTADOS: Se incluyeron 183 pacientes. La mayor parte de los registros clínicos correspondían a pacientes masculinos con mediana de edad de 19 años, en el 76% de los casos se administró una dosis baja (0.2-0.5 mg/kg al día) de isotretinoína; la frecuencia de aparición de eventos adversos fue mayor entre pacientes que recibieron dosis alta del medicamento.

CONCLUSIONES: Los efectos adversos de la isotretinoína oral son más frecuentes entre pacientes que reciben dosis altas del medicamento y se manifiestan en mayor medida como xerosis y queilitis; en este estudio los efectos del tratamiento con isotretinoína en los resultados de enzimas hepáticas y perfil lipídico no implicaron resultados clínicos adversos y sólo un escaso número de pacientes experimentó aumento en los resultados de estudios paraclínicos que no obligaron a la suspensión del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Isotretinoína; acné; seguimiento.

Abstract

OBJECTIVES: To characterize the population that received treatment with isotretinoin and to identify the occurrence of adverse events according to the scheme of administered doses.

MATERIALS AND METHODS: An observational, descriptive, cross-sectional study, done from January 2019 to January 2020, including clinical records. We collected the clinical parameters, before and during treatment. The evaluation of adverse effects was done using χ^2 and Fisher exact tests.

RESULTS: There were included 183 clinical records. Most of patients were males, with a median of 19 years old, 76% of patients with a low dose of isotretinoin (0.2-0.5 mg/kg/day), adverse effects were reported more frequently in patients who were receiving higher dosage.

CONCLUSIONS: The adverse effects of oral isotretinoin are more frequent among patients who receive high doses of the drug and are manifested to a greater extent as xerosis and cheilitis; in this study, the effects of treatment with isotretinoin on the results of liver enzymes and lipid profile did not imply adverse clinical outcomes and only a small number of patients experienced an increase in the results of paraclinical studies that did not require discontinuation of the drug.

KEYWORDS: Isotretinoin; Acne; Follow-up.

¹ Universidad Icesi, Facultad Salud, Departamento de Dermatología, Cali, Colombia.

² Centro de Investigaciones Clínicas.

³ Departamento de Dermatología. Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: mayo 2022

Correspondencia

Oriana Arias Valderrama
oriana.arias@fvl.org.co

Este artículo debe citarse como:

Amaya-Peña SA, Arias-Valderrama O, Sandoval-Pereira F. Isotretinoína oral en el tratamiento de acné vulgar en un hospital en Latinoamérica. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (6): 611-618.

ANTECEDENTES

El acné es una de las enfermedades dermatológicas más prevalentes cuyas secuelas a largo plazo representan para el paciente una gran carga en su imagen personal afectando su calidad de vida.¹⁻⁷ Desde su introducción en 1982, la isotretinoína ha representado una gran alternativa terapéutica, ya que es un medicamento administrado vía oral cuyo objetivo son los cuatro factores implicados en la patogénesis de la enfermedad al mismo tiempo.^{8,9} Asimismo, se ha demostrado que es un medicamento con gran potencial de eventos adversos, por lo que debe administrarse con precaución y definir un seguimiento estricto.

En cuanto a la fisiopatología del acné, se han descrito cuatro eventos centrales en su génesis: hiperseborrea, la hiperproliferación epitelial, la actividad de *Cutibacterium acnes* (anterior *Propionibacterium acnes*) dentro del folículo y la inflamación. Factores endógenos como la actividad y carga de andrógenos, la acción de ligandos de los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR), neuropéptidos reguladores con actividad hormonal y no hormonal, así como factores ambientales conducen a la producción incrementada de sebo en el sebocito, a la hiperproliferación epitelial en el *ductus seboglandularis* e infundíbulo con el consecuente taponamiento córneo, y a la expresión de quimiocinas proinflamatorias y citocinas que estimulan la aparición de comedones y lesiones inflamatorias.^{3,8}

Hace poco se describió la importancia de la dieta como factor determinante en la aparición del acné. En particular dietas con alto índice glucémico, así como las dietas ricas en derivados lácteos, se han relacionado con mayor probabilidad de padecer la enfermedad, en particular al generar un ambiente proinflamatorio.^{10,11,12}

La isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) es el fármaco supresor del sebo más efectivo para

el tratamiento del acné severo. Actualmente se postula la hipótesis de la señalización apoptótica inducida por isotretinoína que explicaría sus efectos farmacológicos y sus efectos adversos. En este sentido, después de la isomerización de la isotretinoína al ácido todo transretinoico (ATRA) y la unión de ATRA al receptor del ácido retinoico (RAR), el factor de transcripción FoxO3a se regula al alza. A nivel del promotor, FoxO3a induce la expresión del ligando de apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral (TRAIL) y FoxO1. TRAIL activa la cascada de caspasas, resultando en apoptosis. Asimismo, FoxO1 media la detención del ciclo celular gracias a la regulación positiva de los inhibidores del ciclo celular p21 y p27.⁹ Se cree que el mecanismo de acción farmacológico de la isotretinoína en el tratamiento del acné grave, la leucemia promielocítica aguda y el neuroblastoma se debe a la apoptosis.

La apoptosis también explica la aparición de los efectos adversos de la isotretinoína en las células de la cresta neural (teratogenicidad), las neuronas del hipocampo (depresión), los queratinocitos epidérmicos, las células de la mucosa (efectos secundarios mucocutáneos), las células del folículo piloso (efluvio telógeno), las células epiteliales intestinales (enfermedad inflamatoria intestinal), las células del músculo esquelético (mialgia y liberación de creatina cinasa) y los hepatocitos (liberación de transaminasas y lipoproteínas de muy baja densidad). En adición, las variantes genéticas de los componentes de la cascada de señalización apoptótica, como los polimorfismos RARA, podrían explicar las variaciones en la magnitud de la respuesta inducida por isotretinoína y la susceptibilidad a los efectos adversos en algunos individuos.⁹

Se han propuesto diversos esquemas de dosis acumulativa, la dosis habitual acumulativa es de 120-150 mg/kg con dosis diarias de 0.5 a 1.0 mg/kg. Sin embargo, hay otros esquemas de

dosificación con dosis bajas diarias (10 mg al día) por periodos más largos o dosis altas de hasta 1.5 mg/kg al día con dosis acumulativas finales de 290 mg/kg. Algunos autores plantean esquemas de dosis bajas continuos o intermitentes.¹¹⁻¹⁶

El objetivo de este estudio fue caracterizar la población que recibió tratamiento con isotretinoína e identificar la ocurrencia de eventos adversos según el esquema de dosificación suministrado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, de corte transversal, en el que tras obtener aprobación del comité de ética institucional se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de acné vulgar que acudieron a la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, entre enero de 2019 y enero de 2020; se incluyeron historias clínicas de pacientes que recibieron tratamiento con isotretinoína oral y que tenían por lo menos una consulta de seguimiento por Dermatología posterior al inicio de la terapia. Los criterios de exclusión fueron haber iniciado tratamiento con isotretinoína fuera de la institución, ausencia de clasificación de grado de acné, ausencia de registro de dosis del medicamento, o pacientes que manifestaran reacciones acneiformes.

Se recolectaron variables demográficas y clínicas como fototipo según la clasificación de Fitzpatrick, severidad de acné, dosis acumulada esperada u obtenida de isotretinoína (< 120 mg/kg o > 120 mg/kg), dosis diaria del medicamento (dosis baja: 0.2-0.5 mg/kg al día y dosis alta: 0.5-1 mg/kg al día) y tiempo recibido de tratamiento en meses.

Se recolectaron valores de concentraciones sanguíneas de alaninoamino transferasa (ALT, valor de referencia: 17-63 U/L), concentraciones de aspartatoamino transferasa (AST, valor de referencia: 15-41 U/L), concentraciones de colesterol

total (valor de referencia 0-200 mg/dL), concentraciones de triglicéridos (valor de referencia 0-200 mg/dL), concentraciones de glucosa en ayunas (valor de referencia 74-106 mg/dL), complicaciones como síntomas depresivos, síntomas gastrointestinales, alteraciones mucocutáneas: xerosis, queilitis, xeroftalmia conjuntivitis, blefaritis, xerostomía y sequedad vaginal; reacciones medicamentosas, mialgias y embarazo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA versión 15.0, se realizó análisis univariado para variables cuantitativas que correspondían a los resultados de los exámenes de laboratorio previos y durante el tratamiento, fueron tratadas según el comportamiento de normalidad determinado por la prueba de Shapiro-Wilk, según lo anterior se muestran como medianas y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias y porcentajes. Para el análisis bivariado se exploraron diferencias de desenlaces entre grupos de dosis diaria baja (0.2-0.5 mg/kg al día) vs dosis alta (0.5-1 mg/kg al día); se utilizó la prueba χ^2 y prueba exacta de Fisher, según los valores esperados.

RESULTADOS

Incluimos 183 pacientes, 56% del sexo masculino con mediana de edad de 19 años (RIC: 15-25), 146 pacientes tenían afiliación privada al régimen de salud, y el 88% eran procedentes de la zona urbana; la descripción de las características demográficas de la población se encuentra en el **Cuadro 1**.

En el 56.8% de los casos no se registró el fototipo de los pacientes; en cuanto a la clasificación y severidad del acné la mayoría tenía acné pápulo-pustuloso (72.1%), el 21% nódulo-quistico y un menor porcentaje (6.5%) comedónico. **Cuadro 2**

Según las marcas comerciales, en Colombia el 62.8% de los pacientes recibió Isoface.

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes

Núm. = 183	Mediana (RIC)
Edad	19 (15-25)
Sexo	Núm. (%)
Masculino	103 (56.28)
Afiliación	Núm. (%)
Contributivo	5 (2.73)
Particular	32 (17.49)
Prepagada	146 (79.78)

RIC: rango intercuartílico.

Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes

Característica	Núm. (%)
Fototipo	
1	7 (3.8)
2	55 (30)
3	13 (7.1)
4	2 (1.09)
5	2 (1.09)
Sin datos	104 (56.8)
Severidad del acné	
Papulopustuloso	
Leve	95 (51.9)
Moderado	32 (17.4)
Severo	5 (2.7)
Noduloquístico	
Leve	29 (15.8)
Moderado	7 (3.8)
Severo	3 (1.6)
Comedoniano	12 (6.5)

En promedio los pacientes completaron 8.3 meses de tratamiento, los esquemas de tratamiento se muestran en el **Cuadro 3**, la mayoría de los pacientes recibió dosis bajas (0.2-0.5 mg/kg al día); la dosis acumulada esperada u obtenida se reportó en 60 historias clínicas con mediana de dosis de 140 mg/kg (RIC: 71.9-158 mg/kg).

Cuadro 3. Descripción del tratamiento

Tiempo de tratamiento (meses)	
P50 (RIC)	8 (4-11)
Promedio (DE)	8.3 (4.8)
Dosis diaria	
Baja (0.2-0.5 mg/kg/día)	139 (75.96)
Alta (0.5-1 mg/kg/día)	44 (24.04)
Dosis acumulada esperada mediana (RIC)	140 (71.9-158)

RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

Los resultados de enzimas hepáticas, colesterol total y triglicéridos se resumen en el **Cuadro 4**. La ALT, ASR, colesterol total y triglicéridos previos al tratamiento tenían valores atípicos. El gráfico de cajas y bigotes refleja un incremento mínimo de las medianas postratamiento para las enzimas hepáticas (**Figura 1**), en el caso del perfil lipídico también se observó escaso incremento de las medianas postratamiento. **Figura 2**

En cuanto a los efectos secundarios reportados en el **Cuadro 5**, se encontraron con mayor frecuencia síntomas relacionados con síndrome seco, como xerosis, seguida de xerostomía,

Cuadro 4. Resultados de los estudios de laboratorio antes y después del tratamiento

Antes del tratamiento	Mediana, RIC	SD
ALT	15 (11.5-21.8)	33
AST	19 (15.3-23)	33
Colesterol total	157 (139-188)	65
Triglicéridos	82 (62-111)	44
Después del tratamiento		
ALT	16 (12.1-23)	22
AST	20.3 (17-26)	21
Colesterol total	173 (146-208)	125
Triglicéridos	95 (74-148)	29

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; RIC: rango intercuartílico; SD: sin datos.

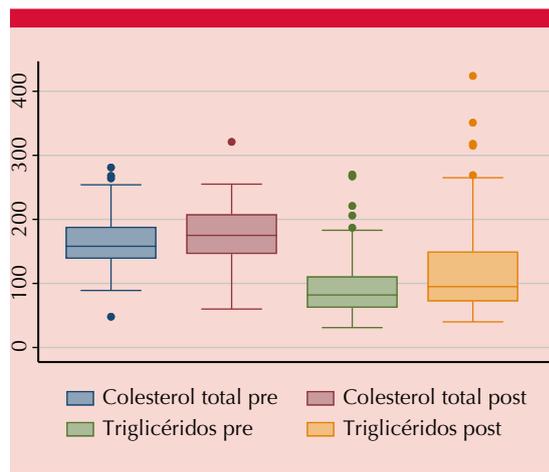


Figura 1. Perfil lipídico.

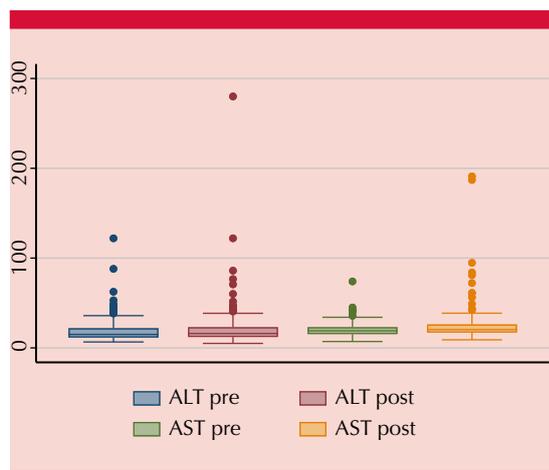


Figura 2. Enzimas hepáticas.

queilitis, xeroftalmia-conjuntivitis-blefaritis; con menos frecuencia se reportaron sequedad vaginal, reacciones medicamentosas, mialgias, síntomas depresivos y gastrointestinales. No se reportaron embarazos; 19 (10.4%) pacientes tuvieron recaída en algún momento del seguimiento.

Se evaluó la frecuencia de efectos adversos y dosis diaria baja (0.2-0.5 mg/kg al día) y alta

Cuadro 5. Efectos secundarios según dosis

	Dosis 0.2-0.5 mg/kg/día (n = 139)	Dosis 0.5-1 mg/kg/día (n = 44)	Valor p
Alteraciones mucocutáneas			
Xerosis	26	16	0.015
Xerostomía	21	5	0.535
Queilitis	4	7	0.005
Xeroftalmia-conjuntivitis-blefaritis	9	3	0.585
Sequedad vaginal	1	0	0.75
Reacción medicamentosa	1	0	0.75
Mialgias	5	2	0.534
Síntomas depresivos	5	3	0.296
Síntomas gastrointestinales	4	1	0.662

(0.5-1 mg/kg al día) encontrando mayor ocurrencia de alteraciones mucocutáneas entre los pacientes que recibieron dosis altas, también fue mayor en este grupo la proporción de pacientes que reportaron síntomas depresivos y mialgias; sin embargo, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de xerosis y queilitis.

Los resultados de enzimas hepáticas y perfil lipídico postratamiento según la dosis diaria administrada mostraron que la frecuencia de elevación de estos marcadores fue escasa, incluso entre los pacientes que recibieron dosis altas. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre esas frecuencias y la dosis de isotretinoína recibida. **Cuadro 6**

DISCUSIÓN

Nuestra población se diferencia poco respecto al sexo (56 vs 44% para hombres y mujeres,

Cuadro 6. Efectos secundarios según dosis

	Dosis 0.2-0.5mg/kg/día (n = 139)	Dosis 0.5- 1 mg/kg/día (n = 44)	Valor p
ALT			
Normal	118 (96.7)	38 (97.4)	0.485
Elevada	4 (3.28)	1 (2.56)	
Sin dato	17	5	
AST			
Normal	115 (93.5)	35 (89.7)	1.000
Elevada	8 (6.5)	4 (10.2)	
Sin dato	16	5	
Colesterol total			
Normal	36 (73.4)	9 (75)	1.000
Elevada	13 (26.5)	3 (25)	
Sin dato	90	32	
Triglicéridos			
Normal	109 (92.3)	32 (88.8)	0.503
Elevada	9 (7.6)	4 (11.1)	
Sin dato	21	8	

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

respectivamente); esto podría indicar cambios en la percepción del riesgo que se tenía de la administración de la isotretinoína en mujeres por su asociación con teratogenicidad.^{1,17}

La mediana de edad de 19 años coincide con la edad de mayor prevalencia de acné. La mayoría de los pacientes pertenecía a algún plan de medicina prepagada (79.8%) o asistía de manera particular (17.5%), siendo una minoría los pacientes que recibían tratamiento en el marco del plan de beneficios en salud (2.8%); estos hallazgos se relacionan con el reporte por otros investigadores de las barreras de acceso socioeconómicas y la ausencia de cuidado de condiciones dermatológicas entre algunos grupos poblacionales.¹⁸

Llama la atención que la mayor parte de los registros no informan el fototipo (56.8%), pues es un factor que pudiera estar en relación con posibles efectos secundarios del tratamiento.^{19,20}

La distribución según la clasificación de acné es la esperada, en primer lugar, acné papulopustuloso, seguido de noduloquístico y por último comedogénico; como limitación se encontró que los dermatólogos no seguían un registro unificado de esta clasificación.

Los resultados de laboratorio arrojaron incrementos discretos posterior al inicio de tratamiento con isotretinoína oral, más marcado para colesterol y triglicéridos y menos pronunciado para enzimas hepáticas; cabe resaltar que algunos pacientes tenían resultados elevados previo al inicio de la terapia y aun así el tratamiento no fue desestimado y no representó complicaciones severas, esto coincide con lo reportado por otros autores de que las variaciones en enzimas hepáticas por lo general son leves, transitorias y no tienden a empeorar cuando se mantiene la dosis del medicamento.²¹

El grupo de pacientes con dosis diaria alta mostró mayor frecuencia de efectos adversos, en especial los síntomas de xerosis y queilitis fueron estadísticamente más frecuentes entre los pacientes que recibieron dosis de 0.5-1 mg/kg al día, resultados similares a los reportados en una revisión sistemática realizada por Vallerand y colaboradores.²¹

En este estudio los efectos del tratamiento con isotretinoína en los resultados de enzimas hepáticas y perfil lipídico no implicaron resultados clínicos adversos ni obligaron a la suspensión del medicamento, además, fueron escasos los pacientes que experimentaron incrementos en esos parámetros.

Este estudio tiene limitaciones, entre ellas que la información de los registros clínicos no con-

taba con formas de recolección estandarizada, en especial en la severidad del acné, las dosis acumuladas no se reportaron en varios casos, adicionalmente, no se obtuvo el tiempo de tratamiento con isotretinoína y el acceso a consulta especializada por Dermatología es limitado en nuestro medio.

CONCLUSIONES

Los pacientes que acceden al tratamiento de acné vulgar con isotretinoína oral en nuestra población no dependen del plan de beneficios de salud en Colombia, pues este medicamento está fuera de la cobertura de este plan; es posible que gran parte de la población que podría beneficiarse de este medicamento por temas económicos no pueda acceder a él.

La isotretinoína oral es un medicamento con gran potencial de efectos adversos, los más relevantes son las alteraciones mucocutáneas que pueden ocurrir con mayor frecuencia según la dosis suministrada del medicamento; para el caso de las alteraciones en paraclínicos, las variaciones son escasas y con seguimiento del especialista no suponen complicaciones severas.

El presente trabajo fue financiado por el Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili.

REFERENCIAS

1. Wolverton SE, Harper JC. Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14 (2): 71-6. DOI: 10.1007/s40257-013-0014-z.
2. Grupo Colombiano de Estudio en Acné. Guías colombianas para el manejo del acné: una revisión basada en la evidencia por el Grupo Colombiano de Estudio en Acné. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2011; 19: 129-58.
3. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Desinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Prim* 2015; 1: 15029. DOI: 10.1038/nrdp.2015.29.
4. On SCJ, Zeichner J. Isotretinoin updates. *Dermatol Ther* 2013; 26 (5): 377-89. DOI: 10.1111/dth.12084.
5. Karadag AS, Parish LC, Lambert WC. Isotretinoin in retrospect. *Clin Dermatol* 2017; 35 (3): 335-9. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.12.002.
6. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, 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 (2): S1-S23.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
7. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28 (1): 24-30. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2009.03.005.
8. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9 (11): 1435-42. DOI: 10.1080/17512433.2016.1213629.
9. Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol* 2017; 97 (2): 173-81. DOI: 10.2340/00015555-2535.
10. Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Dréno B. Acne and nutrition: hypotheses, myths and facts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32 (10): 1631-7. DOI: 10.1111/jdv.14998.
11. 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 Ther* 2015; 28 (3): 151-7. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754162/>.
12. Yap FB Bin. Safety and efficacy of fixed-dose 10 mg daily isotretinoin treatment for acne vulgaris in Malaysia. *J Cosmet Dermatol* 2017; 16 (3): 348-52. DOI: 10.1111/dth.12213.
13. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120-150 mg/kg. *J Cutan Med Surg* 2016; 20 (1): 13-20. DOI: 10.1177/1203475415595776.
14. 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 Dermatology* 2013; 149 (12): 1392-8. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.6746.
15. Cyrulnik AA, Viola K V., Gewirtzman AJ, Cohen SR. High-dose isotretinoin in acne vulgaris: Improved treatment outcomes and quality of life. *Int J Dermatol* 2012; 51 (9): 1123-30. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05409.x.
16. Boyraz N, Mustak PK. Comparison of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2013; 52 (10): 1265-7. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05853.x.
17. Kovitwanichkanont T, Driscoll T. A comparative review of the isotretinoin pregnancy risk management programs across four continents *Int J Dermatol* 2018; 57: 1035-46. DOI: 10.1111/ijd.13950.

18. Tripathi R, Knusel KD, Ezaldein HH, Scott JF, Bordeaux JS. Association of demographic and socioeconomic characteristics with differences in use of outpatient dermatology services. 2018. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.3114.
19. Callender VD. Acne in ethnic skin: Special considerations for therapy. *Dermatol Ther* 2004; 17 (2): 184-95. DOI: 10.1111/j.1396-0296.2004.04019.x.
20. Pona A, Garza JAC Ia, Haidari W, Cline A, Feldman SR, Taylor SL. Abnormal liver function tests in acne patients receiving isotretinoin. *J Dermatol Treat* 2021; 32 (4): 469-472. DOI: 10.1080/09546634.2019.1662882
21. 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 (1): 76-85. DOI: 10.1080/09546634.2019.1662882.

