



PUBLICACIÓN ADELANTADA

Efectos secundarios de la isotretinoína en el tratamiento del acné vulgar: una revisión narrativa

Maritza Johanna Enríquez-Enríquez¹

¹Médica General, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

INFORMACIÓN ARTÍCULO	RESUMEN
PALABRAS CLAVE <i>Acné Vulgar;</i> <i>Enfermedades de la Piel;</i> <i>Isotretinoína;</i> <i>Retinoides</i> Recibido: octubre 7 de 2024 Aceptado: agosto 26 de 2025 Disponible en línea: marzo 4 de 2026 Correspondencia: Maritza Johanna Enríquez-Enríquez; maritza.johanna.e@gmail.com Cómo citar: Enríquez-Enríquez MJ. Efectos secundarios de la isotretinoína en el tratamiento del acné vulgar: una revisión narrativa. Iatreia [Internet]. 2025. https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.358	Introducción: la isotretinoína es un poderoso agente retinoide con gran potencial terapéutico para el manejo del acné vulgar; sin embargo, los efectos secundarios limitan su aplicación. Objetivo: describir los efectos adversos más relevantes de la isotretinoína como parte del manejo del acné vulgar, especialmente aquellos que generan controversia entre investigadores. Métodos: se realizó una revisión bibliográfica en inglés y español de artículos publicados entre 2019 y 2025 en las bases de datos ScienceDirect, PubMed, SciELO y Elsevier. Posterior a la eliminación de entradas duplicadas e información irrelevante, se incluyeron 35 artículos para el análisis. Resultados: la isotretinoína puede ocasionar teratogenicidad, enfermedad inflamatoria intestinal, reacciones mucocutáneas, oculares y musculoesqueléticas, alteraciones en la analítica sanguínea y ocasionalmente acné fulminante como efectos secundarios importantes. Las manifestaciones neuropsiquiátricas adversas relacionadas con la isotretinoína no son concluyentes. Conclusiones: para optimizar el uso terapéutico de la isotretinoína es necesario identificar las condiciones que contribuyen a la aparición de estas reacciones adversas, así



como a su gravedad y manejo, con el fin de mejorar la experiencia del paciente durante el tratamiento.

Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede**

EDICIÓN PRELIMINAR



AHEAD OF PRINT PUBLICATION

Side Effects of Systemic Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris: A Narrative Review

Maritza Johanna Enríquez-Enríquez¹

¹General Practitioner, Faculty of Medicine, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

ARTICLE INFORMATION	ABSTRACT
KEYWORDS <i>Acne Vulgaris;</i> <i>Isotretinoin;</i> <i>Retinoids;</i> <i>Skin Diseases</i> Received: October 7 de 2024 Accepted: August 26 de 2025 Available online: March 4, 2026 Correspondence: Maritza Johanna Enríquez-Enríquez; maritza.johannae@gmail.com How to cite: Enríquez-Enríquez MJ. Side Effects of Systemic Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris: A Narrative Review. <i>Iatreia</i> [Internet]. 2025. https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.358	Introduction: Isotretinoin is a potent retinoid agent with significant therapeutic potential for the management of acne vulgaris; however, its side effects limit its application. Objective: To describe the most relevant adverse effects of isotretinoin as part of the management of acne vulgaris, especially those that generate controversy among researchers. Methods: A literature review was conducted in English and Spanish for articles published between 2019 and 2025 in ScienceDirect, PubMed, SciELO, and Elsevier databases. After removing duplicate entries and irrelevant information, 35 articles were included in this analysis. Results: Isotretinoin can cause teratogenicity, inflammatory bowel disease, mucocutaneous, ocular, and musculoskeletal reactions, alterations in blood tests, and occasionally fulminant acne as significant side effects. Neuropsychiatric adverse effects related to isotretinoin are inconclusive. Conclusions: To optimize the therapeutic use of isotretinoin, it is necessary to identify the conditions that contribute to the appearance of these adverse reactions, as well as their severity and management, to improve the patient's experience during treatment.



INTRODUCCIÓN

El acné vulgar es una enfermedad que hace parte de los trastornos de la piel más comunes y se caracteriza por una reacción inflamatoria de curso crónico y de etiología multifactorial e inmunomediada (1).

La isotretinoína (ISO), o ácido 13-cis-retinoico, es un compuesto retinoide derivado de la vitamina A que se utiliza en el ámbito dermatológico como parte del tratamiento del acné vulgar; se considera el único fármaco capaz de proporcionar una posible remisión completa de esta enfermedad (1). Su beneficio terapéutico se basa principalmente en la reducción del tamaño y producción de las glándulas sebáceas; además, regula la proliferación celular y disminuye la queratinización de la piel (2,3).

En 1982, la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó su uso y, desde entonces, la ISO oral se considera un importante avance farmacológico para el manejo de enfermedades dermatológicas como el acné grave y recalcitrante. Sin embargo, el consumo de este medicamento se relaciona con múltiples efectos adversos que generan dudas en cuanto a su utilización (1).

Debido a las inquietudes que surgen por los efectos secundarios del uso terapéutico de la ISO, el objetivo del presente artículo es describir los eventos adversos más relevantes de este medicamento cuando hace parte del manejo del acné vulgar, especialmente aquellos que generan controversia entre los investigadores.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica, que recopiló y analizó la evidencia científica disponible sobre los efectos adversos de la ISO en el tratamiento del acné vulgar. La identificación del corpus se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, SciELO y Elsevier, de donde se seleccionaron revisiones sistemáticas, metaanálisis,

ensayos clínicos y estudios retrospectivos, descriptivos y analíticos acordes con el objetivo de la investigación.

La estrategia de búsqueda se ejecutó en español e inglés mediante vocabularios controlados; los términos se seleccionaron a partir de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y del Medical Subject Headings (MeSH), lo que aseguró la consistencia conceptual en la recopilación de la información.

Se utilizaron los descriptores “isotretinoína”, “acné vulgar”, “enfermedades de la piel” y “retinoides” en DeCS, junto con “Isotretinoin”, “Acne vulgaris”, “Skin diseases” y “Retinoids” en MeSH, los cuales se combinaron mediante el operador booleano AND; por ejemplo: [(Isotretinoin) AND (Acne vulgaris) AND (Skin diseases)].

Entre los criterios de inclusión se consideraron artículos publicados en revistas científicas en español e inglés entre 2019 y 2025. Se excluyeron críticas literarias, cartas al editor, aquellos que no se relacionaban con el objetivo de la revisión o que se publicaron fuera del periodo de tiempo definido.

Para la selección de fuentes y la extracción de datos se procedió con la eliminación de los archivos duplicados; posteriormente, se verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión establecidos. Después de este proceso se incluyeron 37 artículos (Figura 1, Tabla 1).

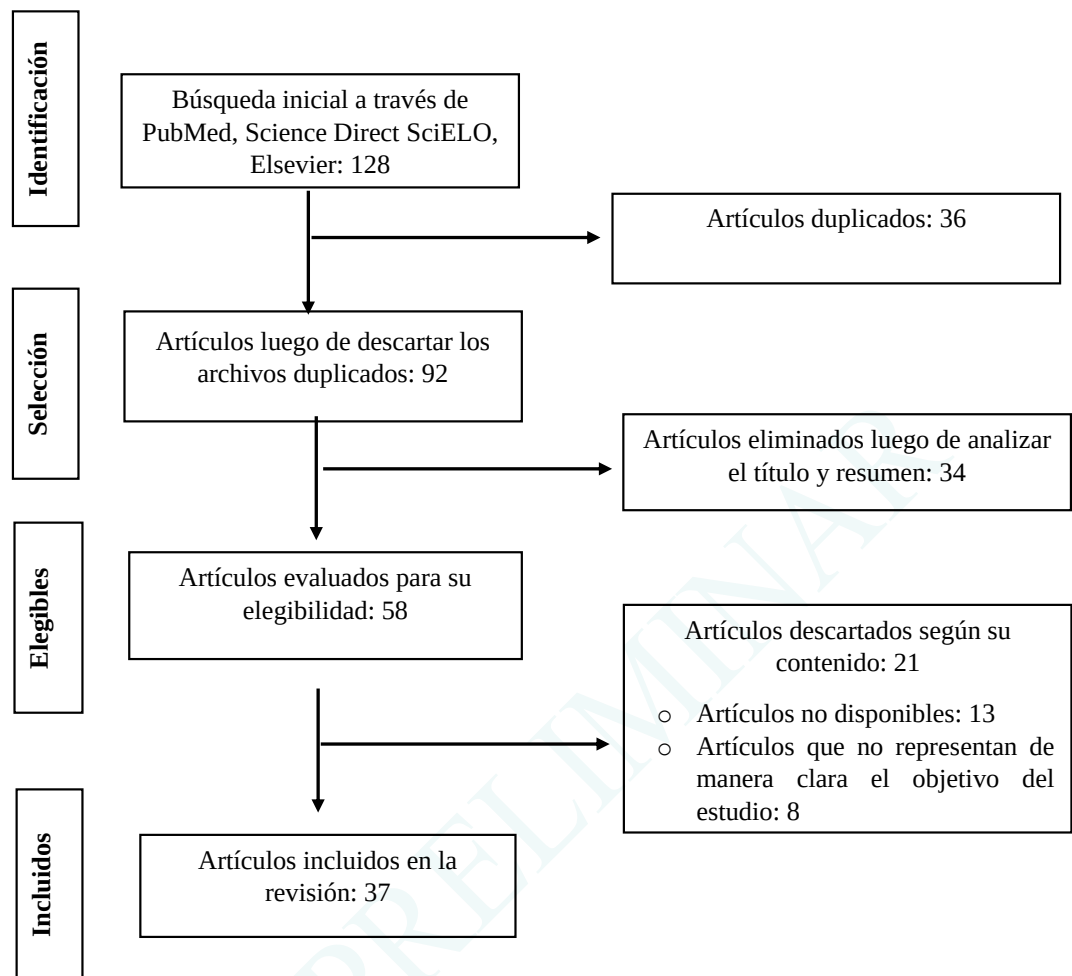


Figura 1. Proceso de búsqueda y selección de artículos

Fuente: elaboración propia

Tabla 1. Estudios sobre efectos secundarios de la ISO

Autor, año	Descripción
Ding RL <i>et al.</i> (1), 2023	La ISO es un retinoide eficaz para lograr la remisión prolongada del acné, aunque sus efectos adversos fisiológicos y psicológicos limitan su uso.
Paichitrojjana A, <i>et al.</i> (2), 2023	La ISO se utiliza con frecuencia fuera de indicación para tratar acné leve a moderado y otras dermatosis, debido a sus efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antineoplásicos con resultados variables.
Leung AK, <i>et al.</i> (3), 2021	El tratamiento del acné vulgar comprende varios aspectos, y la ISO es el fármaco de elección en formas graves y en casos moderados con cicatrices, impacto psicosocial o fracaso terapéutico.
Abdelmaksoud A, <i>et al.</i> (4), 2023	Por su efecto teratogénico, la ISO no debe administrarse en mujeres en edad fértil sin descartar previamente un embarazo; es necesario mantener un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un mes después de su finalización.
Das R, <i>et al.</i> (5), 2022	El uso prolongado de ISO se asocia con el desarrollo de alteraciones macroscópicas e histopatológicas relacionadas con la EII.
Wright S, <i>et al.</i> (6), 2021	La asociación entre la exposición a ISO en pacientes con acné vulgar y el riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal es controvertida.
Sakhamuru S <i>et al.</i> (7), 2021	No se evidencia una relación significativa entre la administración de ISO y la aparición de colitis ulcerosa.

Villani A <i>et al.</i> (8), 2022	Se recomienda evitar el uso de ISO durante la gestación por su potencial teratogénico, sin embargo, los datos reales sobre su uso son escasos.
Reinold J <i>et al.</i> (9), 2024	La embriopatía por ISO incluye defectos estructurales del sistema glandular, musculoesquelético, cardiovascular y neurológico.
Gutiérrez-Meré R <i>et al.</i> (10), 2023	El acné fulminans es una forma rara y grave de acné inflamatorio, en donde la intensidad de las lesiones cutáneas y las cicatrices secundarias impactan de forma negativa en la calidad de vida.
Sánchez-Velázquez A <i>et al.</i> (11), 2022	Apremilast forma parte del tratamiento de la artritis psoriásica y también se utiliza fuera de indicación para afecciones dermatológicas que no responden a la terapia convencional.
Marasca C <i>et al.</i> (12), 2021	El adalimumab puede considerarse una opción eficaz, fuera de indicación, en el tratamiento del acné fulminante inducido por ISO resistente al manejo.
Liu J <i>et al.</i> (13), 2022	La terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulinico y adalimumab son opciones terapéuticas potencialmente efectivas para la remisión de cuadros acneiforme inducido por ISO.
Kaźmierska A <i>et al.</i> (14), 2022	La suplementación con aceite de onagra aumenta la hidratación de la piel, durante el tratamiento con ISO.
Zainab Z <i>et al.</i> (15), 2021	La suplementación con omega 3 posee beneficios para controlar la queilitis, la xerosis y la sequedad labial asociada al tratamiento con ISO.
Bettoli V <i>et al.</i> (16), 2019	La ISO oral es muy eficaz en el manejo del acné vulgar; sus efectos secundarios son reconocidos y en su mayoría predecibles, vinculados a la estructura del retinoide.
Kapała J <i>et al.</i> (17), 2022	ISO es un retinoide oral eficaz contra el acné, aunque puede provocar múltiples efectos adversos al actuar sobre distintos tipos celulares.
Sánchez-Gonzalez MC <i>et al.</i> (18), 2022	La xerosis y xeroftalmia inducida por ISO puede asociarse con epistaxis, sobre todo con tratamientos prolongados o dosis altas; el manejo incluye lubricantes oculares y soluciones salinas nasales para mejorar la tolerancia.
Kemeriz F <i>et al.</i> (19), 2021	Los efectos secundarios auditivos relacionados con ISO son raros, relacionados con cambios temporales en el umbral auditivo.
Vashisht KR <i>et al.</i> (20), 2024	La hipertensión intracraneal inducida por fármacos es una complicación rara, pero grave, de algunos tratamientos dermatológicos, como la ISO, que puede causar daño visual irreversible si no se detecta y trata a tiempo.
AlGhofaili FA. (21), 2021	En Arabia Saudita el uso de ISO no se asoció con un aumento significativo del riesgo de depresión en la población estudiada. La asociación entre el tratamiento con ISO y la depresión en pacientes con acné es controvertida.
Paljarvi T <i>et al.</i> , 2022 (22).	En personas expuestas a la ISO se han informado resultados neuropsiquiátricos graves, pero la evidencia no es concluyente.
Hekmatjah J <i>et al.</i> (23), 2021	El manejo del acné con ISO se asocia con una menor frecuencia de síntomas depresivos y malestar psicológico en comparación con la antibioticoterapia.
Li C <i>et al.</i> (24), 2019	Existe una asociación entre el uso de ISO en pacientes con acné y una mejora significativa de los síntomas de depresión asociado a la mejoría física del paciente.
Vona-Giralt G <i>et al.</i> (25), 2023	Los antecedentes psiquiátricos se identifican como factores de riesgo relacionados con una mayor prevalencia de ideación y conductas suicidas en pacientes en tratamiento con ISO.
Droitcourt C <i>et al.</i> (26), 2020	El papel causal de la ISO en la conducta suicida es controvertido, la mayoría de los pacientes afectados presentan un perfil de riesgo detectable al inicio del tratamiento.
Ugonabo N <i>et al.</i> (27), 2021	La asociación entre el tratamiento con ISO y los trastornos psiquiátricos, incluidas la depresión y la conducta suicida, es controvertida.
Singer S <i>et al.</i> (28), 2019	Aunque no se ha confirmado una relación causal, la cobertura mediática sobre posibles efectos psiquiátricos de la ISO ha generado preocupación en pacientes y profesionales de la salud.

Bray AP <i>et al.</i> (29), 2022	La relación entre la ISO y los cambios de humor adversos es un aspecto muy debatido siendo objeto de estudio para la determinación de las vías neuroquímicas involucradas.
Chen YH <i>et al.</i> (30), 2022	No existe mayor riesgo de desarrollar un trastorno psiquiátrico por uso de ISO como parte de tratamientos dermatológicos.
Kridin K, Ludwig RJ. (31), 2023	La ISO se asocia con menor riesgo de varios trastornos psiquiátricos y un riesgo similar de ideación suicida en comparación con antibióticos orales.
Hareedy MS, Tawfik KM. (32), 2022	El tratamiento con ISO desencadena efectos en las funciones hepática, renal y hematológica, así como un posible estrés oxidativo.
Cosansu NC <i>et al.</i> (33), 2022	El manejo farmacológico con ISO se asocia con elevaciones de los niveles de colesterol, triglicéridos y los niveles de las enzimas hepáticas durante el tratamiento retinoide que remiten tras la suspensión del fármaco.
Tran P <i>et al.</i> (34), 2022	El mecanismo de la pérdida de cabello como efecto adverso del tratamiento con ISO no está claro, sin embargo, muchas veces es considerado dosis y tiempo dependiente.
Shrestha S <i>et al.</i> (35), 2022	El efecto de la isotretinoína oral sobre los niveles séricos de vitamina D son contradictorios.
Busetti BM <i>et al.</i> (36), 2021	Las alteraciones musculoesqueléticas asociadas a ISO son poco frecuentes y suelen resolverse al suspender el fármaco, puede presentarse elevación de CPK indicativa de posible daño muscular.
Karaosmanoğlu N <i>et al.</i> (37), 2020	El dolor lumbar es una complicación común tras el tratamiento con ISO, en general dosis dependiente, puede ser principalmente mecánico o inflamatorio.

Fuente: elaboración propia

RESULTADOS

Isotretinoína: eficacia, dosificación y perfil de seguridad en el tratamiento dermatológico

La ISO constituye una parte importante del tratamiento efectivo del acné vulgar; además, también se utiliza con frecuencia como parte del manejo terapéutico de otras afecciones dermatológicas, tales como la rosácea, dermatitis seborreica, psoriasis, cáncer de piel, fotoenvejecimiento, entre otras. No obstante, más allá de estas amplias indicaciones, tradicionalmente se hace énfasis en su administración para el manejo terapéutico del acné vulgar (2).

En cuanto a la dosificación, se emplean de 0,5 a 2 mg/kg/d. Por lo general se inicia con la dosis más baja para valorar la tolerabilidad del paciente y disminuir las posibilidades de brotes acneiformes inducidos por el medicamento o efectos secundarios que impidan una buena adherencia al tratamiento. Si la respuesta es efectiva, es posible aumentar a 1 mg/kg/d; por el contrario, en caso de que los efectos secundarios sean muy

marcados, se puede continuar el tratamiento con dosis aún más bajas o realizar una terapia intermitente (2). En casos de buena tolerancia, se puede aumentar la dosis de forma progresiva hasta alcanzar un total acumulado de 120 a 150 mg/kg, que normalmente se administra en un lapso de 6 meses (3). La duración del tratamiento oscila entre 3 y 6 meses, dependiendo de la respuesta del paciente y la intensidad de los efectos secundarios que se presenten (2).

Al ser un compuesto de características liposolubles, la ISO debe ser administrada junto con los alimentos, especialmente comidas ricas en grasa, para mejorar su absorción sistémica (3).

Respecto a las precauciones que deben tomarse en cuenta durante el tratamiento, es necesario considerar otros factores que pueden influir en la seguridad del paciente. La suplementación adicional con vitamina A puede contribuir al aumento de los efectos secundarios de la ISO, por lo cual la administración concomitante debe evitarse en lo posible. En general, los efectos secundarios del tratamiento con ISO pueden considerarse como dosis dependientes, aunque la presencia de condiciones fisiológicas y psicológicas preexistentes hacen que estas manifestaciones sean mucho más marcadas (3).

Efectos adversos

El régimen de tratamiento convencional con la ISO es muy eficaz; sin embargo, también se asocia con varios efectos secundarios que en reiteradas ocasiones provocan un amplio malestar en el paciente (3,4). Las reacciones indeseables más relevantes asociadas al uso de la ISO incluyen:

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

El uso prolongado de ISO puede ocasionar alteraciones en la morfología del tubo digestivo (5). Aunque la incidencia de EII en quienes reciben tratamiento con ISO es baja, se recomienda evitar, siempre que sea posible, su administración en pacientes con esta

afección, dado que puede derivar en complicaciones clínicas (1). Para ello, se debe realizar un interrogatorio detallado con el fin de descartar la posibilidad de EII (1).

No obstante, el estudio de Wright *et al.* describe que la incidencia de EII en pacientes con acné vulgar en tratamiento con ISO no es mayor que la de aquellos que no se trataron con este fármaco (6). También, otros estudios no encontraron relación directa entre la administración de ISO y un aumento del riesgo de EII o colitis ulcerosa en los pacientes (7).

Teratogenicidad

La ISO se considera el segundo fármaco más relacionado con efectos teratogénicos después de la talidomida, debido a que una sola cápsula podría ser suficiente para ocasionar malformaciones congénitas durante el primer trimestre de la gestación (1). Su uso se relaciona con el aborto y con características que definen la embriopatía retinoide como malformaciones craneofaciales, entre ellas la micrognatia y hendidura palatina, y trastornos que afectan al sistema nervioso central como la microcefalia e hidrocefalia; asimismo, se ha observado ausencia de pabellones auriculares y canales auditivos en neonatos expuestos a la ISO.

Así, la embriopatía que induce la ISO incluye una combinación de defectos estructurales que afectan múltiples sistemas como el glandular, musculoesquelético, cardiovascular y neurológico (8,9). Es por ello que, debido a este potencial teratogénico de la ISO, se han planteado en muchas regiones directrices estrictas para la prescripción de este fármaco, como las estrategias de prevención del embarazo en pacientes femeninas en edad fértil, para evitar anomalías fetales (8).

Acné fulminante

Es una forma grave de acné de tipo inflamatorio que puede desencadenarse de manera espontánea o inducido por ISO. Afecta predominantemente al sexo masculino durante la

adolescencia, y su manejo terapéutico se basa en el uso de terapia con corticoesteroides orales en una dosis de prednisona de 0,5 a 1 mg/kg/d por un lapso de 4 semanas o hasta que las lesiones desaparezcan (11). Además, es posible la adición a los corticoesteroides de adalimumab y terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico, para obtener mejores resultados en la remisión de las lesiones (12,13).

Reacciones mucocutáneas

La resequedad de la piel y los labios agrietados forman parte de los efectos adversos más comunes en los pacientes que reciben tratamiento con ISO; esto se debe a que ocasiona en la mayoría de los casos una disminución de la hidratación de la piel y mucosas, lo cual lleva a la posterior descamación (8). El aceite de onagra es un suplemento dietético que beneficia la hidratación de la piel y ayuda a mejorar significativamente estas manifestaciones por resequedad (14); de igual manera, el omega 3 es otro agente capaz de proporcionar efectos favorables en el manejo de las reacciones adversas mucocutáneas relacionadas con el uso de ISO (queilitis, xerostomía) (15).

Estudios revelan diversas características de la ISO que se vinculan al desarrollo de los efectos adversos mucocutáneos. Al ser un derivado retinoide de la vitamina A, interviene en el proceso de formación de colágeno y aumenta la vulnerabilidad de la piel, debido a que reduce la cantidad de filamentos de tensina y desmosomas con la acumulación de elementos amorfos, efectos que son potencialmente reversibles y dependientes de la dosis; por ello, ante estas manifestaciones, se puede plantear la posibilidad de una dosis baja en la terapia con ISO (16,17).

Epistaxis

La resequedad e irritación de la mucosa nasal que provoca la ISO generan frecuentes cuadros de epistaxis en los pacientes con esquemas terapéuticos prolongados o con dosis altas. El manejo adecuado con medidas locales incluye la aplicación de agentes

lubricantes que favorecen la hidratación de la mucosa nasal, así como soluciones salinas isotónicas para humectar las fosas nasales. La orientación al paciente sobre este cuidado nasal permite disminuir la recurrencia del sangrado y favorece una mejor tolerancia al retinoide (18).

Efectos oculares

La sequedad ocular, o xeroftalmía, se presenta por una menor secreción lagrimal y produce molestias visuales e irritación en la superficie ocular, lo cual interfiere con la comodidad del paciente y dificulta la tolerancia al tratamiento con ISO; se asocia con altas dosis del retinoide y puede ser manejada con la adición de gotas oftálmicas lubricantes (18).

Otra manifestación ocular que se deriva de la resequedad por el uso prolongado o altas dosis de ISO es la blefaritis, evidente como cuadros de enrojecimiento y ardor palpebral, sensación de visión borrosa y descamación a nivel de las pestañas. De igual manera, también puede producirse una conjuntivitis por la acción adversa que ejerce la ISO sobre las glándulas sebáceas y lagrimales, llevando a sequedad y alteraciones de la película lagrimal que provocan irritación e inflamación conjuntival (8,18).

Efectos auditivos

Algunos estudios han demostrado la influencia negativa de la ISO sobre el sistema auditivo, manifiesta por la presencia de alteraciones que incluyen disminución o pérdida de la audición, acufenos y tinnitus. El mecanismo fisiopatológico se base en un mal funcionamiento sináptico o en un defecto de conducción en las fibras nerviosas auditivas. En general, la ototoxicidad suele mejorar tras la suspensión del tratamiento (19).

Hipertensión intracraneal

Constituye una reacción adversa grave de la ISO, aunque poco frecuente, que suele aparecer después de 4 a 8 semanas de tratamiento. La patogénesis se fundamenta en un mecanismo de toxicidad directa por modificación de los componentes lipídicos de las vellosidades aracnoideas y alteración en la absorción del líquido cefalorraquídeo, lo que produce una elevación de la presión intracraneana. Su abordaje temprano es crucial para evitar un deterioro visual progresivo, grave y permanente; por ello, es relevante identificar los signos y síntomas iniciales que permitan una intervención rápida y una derivación adecuada (20).

Efectos neuropsiquiátricos

Durante mucho tiempo se consideró la idea de una relación entre las reacciones psicológicas, como cambios de humor, cuadros depresivos, ansiedad e ideas suicidas, y la terapia con ISO. Debido a que este fármaco es un derivado de la vitamina A, posee múltiples efectos secundarios similares a los que se manifiestan en los pacientes en tratamiento con altas dosis de esta vitamina (21).

Hay estudios que afirman que la ISO podría inducir comportamientos depresivos en los pacientes que la reciben como tratamiento; sin embargo, otras investigaciones no encontraron un aumento del riesgo de depresión en pacientes con acné que recibían ese fármaco (21). Por otra parte, algunos autores concluyeron que el riesgo de depresión era menor en pacientes tratados con ISO frente a aquellos que recibieron antibioticoterapia para el manejo del acné (22,23). Además, la efectividad del tratamiento del acné se asoció con una mejora de los síntomas vinculados con la depresión, ya que, antes de iniciar la terapia, muchos pacientes presentan secuelas psicológicas derivadas del impacto negativo que genera esta enfermedad en la apariencia física, especialmente en sus formas más graves (24).

Por otro lado, algunas investigaciones indican que los antecedentes psiquiátricos y de ansiedad constituyen factores de riesgo que determinan una mayor incidencia de comportamientos e ideas suicidas en los pacientes que recibían ISO (25,26). Por el contrario, otros estudios reportaron que la ideación suicida y los comportamientos cambiantes eran mayores en la población general en comparación con pacientes que se encontraban bajo tratamiento con ISO (27,28).

Bray *et al.* analizaron los niveles plasmáticos de serotonina y su metabolito en pacientes con acné tratados con ISO. Los autores compararon mediciones realizadas antes y durante el tratamiento e identificaron variaciones leves en ambos biomarcadores, sin diferencias relevantes frente a la línea base. A partir de lo anterior, sugieren que, de existir una relación causal entre la ISO y cambios adversos en el estado de ánimo, estos podrían mediarse por una vía neuroquímica distinta a la serotonina (29).

Por su parte, Chen *et al.* revelaron que no existe un mayor riesgo de alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con trastornos dermatológicos como el acné que reciben tratamiento con ISO (30). Asimismo, Tapio *et al.* informaron que la prescripción de ISO en comparación con la antibioticoterapia, se asocia con una incidencia más baja de cuadros de ansiedad, trastornos del sueño, intentos autolíticos y necesidad de medicación psicotrópica. De manera similar, Kridin *et al.* evaluaron el riesgo de comorbilidades psiquiátricas en pacientes que reciben tratamiento oral con antibióticos frente a la ISO y encontraron que este retinoide confiere un riesgo menor de cuadros depresivos, esquizofrenia, trastorno de adaptación, trastorno de estrés postraumático, trastorno bipolar y ansiedad, así como un riesgo comparable de ideación suicida respecto al grupo que recibió la antibioticoterapia (31).

Cambios en los parámetros sanguíneos

Hareedy *et al.* (32), analizaron los efectos de la ISO sobre los parámetros hepáticos, hematológicos y renales, y concluyeron que se asocia con alteraciones hepáticas y lipídicas en los pacientes en tratamiento para el acné. En este contexto, Cosansu *et al.* determinaron que el colesterol, los triglicéridos y las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa-AST) se aumentaron tras iniciar el tratamiento con este medicamento (33).

Pérdida de cabello

Es un efecto adverso que puede aparecer ocasionalmente tras los 3 primeros meses de tratamiento con ISO (34,35). El mecanismo mediante el cual los retinoides influyen en este fenómeno no se ha esclarecido por completo; sin embargo, los resultados de estudios indican que se relaciona con la dosis administrada o el tiempo de tratamiento (34).

Efectos musculoesqueléticos

Las alteraciones como artralgias, mialgias o dolor de espalda constituyen otros efectos adversos que se mantienen durante el tratamiento con ISO y, en general, suelen ceder cuando esta se suspende; no obstante, en ocasiones es necesario adicionar analgésicos para combatir estas molestias. Además, algunos estudios reportan el aumento ocasional en los valores de creatinfosfoquinasa (CPK) en pacientes que recibieron tratamiento con ISO, lo cual indica daño muscular (8,36). Los episodios álgicos del sistema musculoesquelético y las artralgias representan los efectos secundarios reumatológicos más comunes de este fármaco y pueden presentarse aproximadamente en el 20 % de los pacientes (37).

DISCUSIÓN

La ISO constituye un poderoso agente terapéutico para el manejo del acné vulgar, pero su consumo se asocia con diferentes efectos adversos; por este motivo, la prescripción y

administración requieren de un seguimiento continuo y personalizado. Entre los principales eventos se encuentran la queilitis, eritema cutáneo, xerostomía, xeroftalmia, prurito cutáneo, epistaxis y brotes de acné. Otras reacciones anormales menos comunes incluyen la disminución de la visión nocturna, el pseudotumor cerebral, la hepatotoxicidad, periostitis e hiperostosis (3).

Aparte de estas manifestaciones, se han informado algunos efectos adversos poco frecuentes como la EII y las alteraciones neuropsiquiátricas, especialmente la presencia de cuadros de depresión e ideación suicida, aunque su relación con el consumo de la ISO no está del todo clara. Las alteraciones de los resultados de laboratorio asociadas a este medicamento incluyen el aumento de los valores del perfil lipídico, las pruebas de función hepática y la velocidad de sedimentación globular, además de anemia, trombocitosis y leucopenia (3). Por su actividad teratogénica, no se indica en pacientes femeninas de edad fértil sin haberse descartado un posible estado de gestación; además, se debe llevar a cabo un tratamiento anticonceptivo eficaz hasta un mes posterior a la finalización del tratamiento con el retinoide (3,4).

Ante la presencia de estos efectos indeseados, diversos autores han propuesto estrategias para mejorar la tolerancia a la ISO. Paichitrojjana A *et al.* recomiendan regímenes de tratamiento basados en microdosis, minidosis, dosis bajas o intermitentes, ya que son opciones con menores efectos adversos (2).

Das *et al.* describieron la relación entre la administración prolongada de ISO y el desarrollo de alteraciones en la morfología normal del sistema gastrointestinal; su estudio en ratones evidenció que, tras el uso de este fármaco, la frecuencia de defecación aumentaba y provocaba heces con sangre (5). No obstante, estos hallazgos contrastan con los resultados obtenidos en estudios clínicos en humanos; por ejemplo, Wright *et al.* mencionan que la incidencia de EII en pacientes con acné vulgar en tratamiento con ISO

no es mayor que en aquellos que no la reciben (6). En la misma línea, Sakhamuru S *et al.* no encontraron evidencia concluyente de que el tratamiento con este retinoide potenciara el riesgo de EII o colitis ulcerosa en los pacientes (7).

La ISO se considera un agente teratógeno potente, y la exposición durante la organogénesis incrementa el riesgo de daño fetal y embriopatía retinoide; incluso los retinoides de uso tópico, como el etretinato, pueden provocar alteraciones similares. La prevención de dichas malformaciones requiere evitar el uso de estos compuestos en mujeres embarazadas, o en aquellas en edad fértil y que no emplean métodos anticonceptivos adecuados (8,38).

La ISO también se ha vinculado con reacciones cutáneas graves, entre ellas el acné fulminante, considerado uno de los efectos adversos más agresivos. Sánchez *et al.* reportaron el caso de un paciente adolescente con lesiones compatibles con acné fulminante, desencadenado tras recibir un tratamiento de 0,4 mg/kg/d de ISO durante 6 semanas, en el que la suspensión del retinoide y el manejo de las lesiones con prednisona 1 mg/kg/d contribuyeron a la mejoría. Después, al intentar aumentar la dosis del retinoide o disminuir el corticoide, el brote de acné se intensificaba, y finalmente se logró la remisión completa mediante la administración de apremilast en monoterapia (11). En este contexto, la literatura también recomienda la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulinico y el uso de adalimumab para la remisión del cuadro acneiforme inducido por la ISO (13).

A la par de estas manifestaciones graves, la fotosensibilidad y la resequedad mucocutánea y ocular son efectos adversos comunes que se generan por esquemas terapéuticos con ISO; algunas intervenciones han evidenciado resultados favorables, como la de Kaźmierska A *et al.* sobre el uso de aceite de onagra como un hidratante eficaz para el manejo de la xerosis cutánea (14). Asimismo, Zainab *et al.* señalan que la

suplementación con omega 3 mejora la hidratación de la piel y refuerza su función de barrera, lo que permite aliviar la sequedad que provoca el retinoide (15). Estas medidas se complementan con la administración de lágrimas artificiales para disminuir las molestias oculares y de lubricantes nasales para prevenir los cuadros de epistaxis, lo cual posibilita continuar de manera favorable con el esquema terapéutico (18).

Respecto a las alteraciones auditivas, estas suelen disminuir tras suspender la terapia farmacológica y no representan secuelas a largo plazo (19). También, resulta crucial mantener una vigilancia clínica constante para identificar los signos y síntomas que indiquen la presencia de una hipertensión intracraneal secundaria a ISO, con el fin de evitar complicaciones graves y secuelas irreversibles (20).

Por otro lado, la relación entre el tratamiento con ISO y los efectos neuropsiquiátricos ha sido objeto de debate. Algunas investigaciones señalaron que este fármaco podría inducir síntomas depresivos o ideación suicida (21), especialmente en pacientes con antecedentes psiquiátricos (25,26); en contraste, investigaciones más recientes contradicen esta asociación e incluso demuestran una reducción del riesgo de depresión y ansiedad en comparación con la antibioticoterapia (23,31). Es relevante mencionar que la mejoría estética que logra la ISO en pacientes con acné grave puede tener un efecto positivo sobre el estado de ánimo (24). Debido a lo anterior, estudios como los de Chen *et al.* (30) y Tapio *et al.* (31) respaldan que no existe un aumento significativo del riesgo neuropsiquiátrico asociado al uso de este medicamento.

En este contexto, la evidencia disponible sugiere que el uso de ISO no se asocia de forma consistente con un incremento de eventos neuropsiquiátricos. Sin embargo, la variabilidad de los resultados reportados resalta la necesidad de un seguimiento clínico integral durante el tratamiento (21,23), en especial considerando la presencia de otros efectos adversos que se evidenciaron en la literatura (39,40). De igual manera, se

recomienda realizar evaluación previa y seguimiento de la salud mental durante el tratamiento utilizando herramientas como PHQ-9 (41).

Por otro lado, se han descrito otros efectos asociados al uso de la ISO, tales como afectación ósea, aumento del riesgo cardiovascular y de la presencia de *Staphylococcus aureus*.

Con relación al manejo de algunos de los efectos adversos de la ISO, es importante señalar que los antihistamínicos, en especial la desloratadina, contribuyen a disminuir el prurito que se asocia tanto con la enfermedad como con la terapia en los pacientes con acné, lo que representa una mayor satisfacción del paciente y mejor adherencia al tratamiento (39).

La guía NICE 2024 y la guía de la Asociación Americana de Dermatología establecen que la ISO es la opción terapéutica a considerar en cuadros de acné grave resistente a tratamientos convencionales; debe administrarse mediante un esquema que se ajuste al peso del paciente (40,41), y las dosis recomendadas oscilan entre 0,5 y 1 mg/kg/d, con posibilidad de reducción en caso de mayor susceptibilidad a efectos adversos. Es necesario mantener un control clínico constante que incluya la valoración de pruebas de función hepática, perfil lipídico y monitoreo del estado anímico del paciente. La guía NICE establece que la duración del tratamiento debe prolongarse hasta lograr una remisión sostenida por al menos 4 a 8 semanas sin aparición de lesiones nuevas. En mujeres con potencial reproductivo, se requiere descartar embarazo antes de iniciar el tratamiento con ISO y garantizar el uso de un doble método anticonceptivo durante la terapia contra el acné, y manteniéndolo hasta un mes después de finalizar el medicamento (40).

La guía NICE 2024 también resalta la importancia del uso de agentes hidratantes, lágrimas artificiales y lubricantes nasales para aliviar síntomas persistentes y mejorar la

adherencia terapéutica. Frente a la sospecha de síntomas neuropsiquiátricos o digestivos, es necesario la suspensión del esquema terapéutico y una evaluación clínica integral (40,41). Además, los procedimientos dermatológicos agresivos deben evitarse durante al menos 6 meses tras finalizar el uso de la ISO (41).

CONCLUSIONES

La ISO es un agente terapéutico eficaz para el tratamiento del acné vulgar; sin embargo, su uso produce una variedad de efectos adversos, algunos más frecuentes que otros, que requieren una vigilancia clínica constante. La implementación de esquemas de dosis reducidas y estrategias complementarias como la hidratación mucocutánea, el uso de lágrimas artificiales y suplementos nutricionales, pueden mejorar en gran medida la tolerancia al tratamiento y reducir la incidencia de eventos adversos.

De acuerdo con los hallazgos de la revisión, es importante en mujeres en edad reproductiva recomendar la planificación con doble método anticonceptivo y que esta se realice desde un mes antes de iniciar la ISO y hasta un mes después de la suspensión del medicamento, debido al gran potencial teratogénico, especialmente si se administra durante el primer trimestre de la gestación.

Pese a los efectos adversos que se asocian con el uso de la ISO, la evidencia científica actual no establece una relación causal definitiva con todos ellos. Por tal motivo, su uso debe guiarse por una evaluación individual del paciente para analizar el riesgo-beneficio del tratamiento, en especial en las mujeres en edad fértil y en los pacientes con antecedentes psiquiátricos, lo que permitirá garantizar de esta manera un seguimiento médico personalizado.

REFERENCIAS

1. Ding RL, Zheng Y, Bu J. Physiological and Psychological Effects of Isotretinoin in the Treatment of Patients with Acne: A Narrative Review. Clin Cosmet Investig Dermatol [Internet]. 2023;16:1843-1854. <https://doi.org/10.2147/ccid.s416267>
2. Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2023;17:2573-2591. <https://doi.org/10.2147/dddt.s427530>
3. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Dermatology: how to manage acne vulgaris. Drugs Context [Internet]. 2021;10:2021-8-6. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-6>
4. Abdelmaksoud A, Wollina U, Lotti T, Temiz SA. Isotretinoin and pregnancy termination: an overview. Int J Dermatol [Internet]. 2023;62(4):e255-e256. <https://doi.org/10.1111/ijd.16570>
5. Das R, Khurana N, Sharma N. Development, optimization, and validation of Inflammatory Bowel Disease rat model using isotretinoin. Chem Biol Interact [Internet]. 2022;363:110026. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110026>
6. Wright S, Strunk A, Garg A. Risk of new-onset inflammatory bowel disease among patients with acne vulgaris exposed to isotretinoin. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2021;84(1):41-45. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.042>
7. Sakhamuru S, Kambampati S, Wasim S, Kukkar V, Malik BH. The Role of Propionibacterium acnes in the Pathogenesis of Sarcoidosis and Ulcerative Colitis: How This Connection May Inspire Novel Management of These Conditions. Cureus [Internet]. 2020;12(10):e10812. <https://doi.org/10.7759/cureus.10812>
8. Villani A, Nastro F, Di Vico F, Fabbrocini G, Annunziata MC, Genco L. Oral isotretinoin for acne: a complete overview. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2022;21(8):1027-1037. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2102605>

9. Reinold J, Kollhorst B, Wentzell N, Platzbecker K, Haug U. Use of isotretinoin among girls and women of childbearing age and occurrence of isotretinoin-exposed pregnancies in Germany: A population-based study. *PLoS Med* [Internet]. 2024;21(1):e1004339. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004339>
10. Gutiérrez-Meré R, Tajés I, Diéguez P, Soto-García D, Martínez-Fernández S, Batalla A. Acne Fulminans: A Narrative Review. *Actas Dermo-sifiliogr* [Internet]. 2023;114(9):763-771. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.05.018>
11. Sánchez-Velázquez A, Falkenhain-López D, Arroyo-Andrés J, Montero-Menárguez J, García-Donoso C, Postigo-Llorente C. Apremilast: A novel adjuvant treatment for refractory isotretinoin-induced acne fulminans. *Dermatol Ther* [Internet]. 2022;35(8):e15637. <https://doi.org/10.1111/dth.15637>
12. Marasca C, Fabbrocini G, Abategiovanni L, Camela E, Nocerino M, Di Guida A, et al. Adalimumab in the Management of Isotretinoin-Induced Acne Fulminans: Report of a Case. *Skin Appendage Disord* [Internet]. 2021;7(2):115-119. <https://doi.org/10.1159/000512032>
13. Liu J, Shi L, Zhang L, Liu X, Zhang H, Zhang Y, et al. Acute acne flare following isotretinoin administration successfully treated by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2022;39:102893. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102893>
14. Kaźmierska A, Bolesławska I, Polańska A, Dańczak-Pazdrowska A, Jagielski P, Drzymała-Czyż S, et al. Effect of Evening Primrose Oil Supplementation on Selected Parameters of Skin Condition in a Group of Patients Treated with Isotretinoin-A Randomized Double-Blind Trial [Internet]. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(14):2980. <https://doi.org/10.3390/nu14142980>

15. Zainab Z, Malik NA, Obaid S, Malik S, Aftab K, Mumtaz M, et al. Effectiveness Of Oral Omega 3 In Reducing Mucocutaneous Side Effects Of Oral Isotretinoin In Patients With Acne Vulgaris. J Ayub Med Coll Abbottabad [Internet]. 2021;33(1):60-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33774956/>
16. Bettoli V, Guerra-Tapia A, Herane MA, Piquero-Martin J. Challenges and Solutions in Oral Isotretinoin in Acne: Reflections on 35 Years of Experience. Clin Cosmet Investig Dermatol [Internet]. 2019;12:943-951. <https://doi.org/10.2147/ccid.s234231>
17. Kapala J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022;19(11):6463. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116463>
18. Sánchez-Gonzalez MC, De-Hita-Cantalejo C, Martínez-Lara C, Sánchez-González JM. Oral isotretinoin for acne vulgaris side effects on the ocular surface: Hyaluronic acid and galacto-xyloglucan as treatment for dry eye disease signs and symptoms. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2022;9:959165. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.959165>
19. Kemeriz F, Kayabaşı S, Cevirgen-Cemil B, Hızlı Ö. Evaluation of oral isotretinoin effects on hearing system in patients with acne vulgaris: Reversible or not? Dermatol Ther [Internet]. 2021;34(1):e14640. <https://doi.org/10.1111/dth.14640>
20. Vashisht KR, Varma S, Yeganegi M. Isotretinoin-associated intracranial hypertension: A concise report. JEADV Clin Pract [Internet]. 2024;3(5):1627-1630. <https://doi.org/10.1002/jvc2.470>
21. AlGhofaili FA. Isotretinoin Use and Risk of Depression in Acne Vulgaris Patients in Riyadh, Saudi Arabia. Cureus [Internet]. 2021;13(3):e13680. <https://doi.org/10.7759/cureus.13680>

22. Paljarvi T, McPherson T, Luciano S, Herttua K, Fazel S. Isotretinoin and adverse neuropsychiatric outcomes: retrospective cohort study using routine data. *Br J Dermatol* [Internet]. 2022;187(1):64-72. <https://doi.org/10.1111/bjd.21049>
23. Hekmatjah J, Chat VS, Sierro TJ, Read C, Kassardjian AA, Armstrong AW. Differences in Depression and Distress Between Acne Patients on Isotretinoin vs Oral Antibiotics. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2021;20(2):172-177. <https://doi.org/10.36849/jdd.5559>
24. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(1):e021549. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021549>
25. Vona-Giralt G, Vilaplana-Carnerero C, Ouchi D, Gomez-Lumbreras A, Morros R, Giner-Soriano M. Risk of psychiatric events in women treated with isotretinoin: a self-controlled study with SIDIAP database. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2023;22(3):213-219. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2120608>
26. Droitcourt C, Poizeau F, Kerbrat S, Balusson F, Drezen E, Happe A, et al. Isotretinoin and risk factors for suicide attempt: a population-based comprehensive case series and nested case-control study using 2010-2014 French Health Insurance Data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2020;34(6):1293-1301. <https://doi.org/10.1111/jdv.16005>
27. Ugonabo N, Love E, Wong PW, Rieder EA, Orlow SJ, Kim RH, et al. Psychiatric disorders and suicidal behavior in patients with acne prescribed oral antibiotics versus isotretinoin: Analysis of a large commercial insurance claims database. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021;85(4):878-884. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.107>
28. Singer S, Tkachenko E, Sharma P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Psychiatric Adverse Events in Patients Taking Isotretinoin as Reported in a Food and Drug

Administration Database From 1997 to 2017. JAMA Dermatol [Internet]. 2019;155(10):1162-1166. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.1416>

29. Bray AP, Kravvas G, Skevington SM, Lovell CR. The effects of isotretinoin on serotonin: a prospective pilot study on acne patients. An Bras Dermatol [Internet]. 2022;97(4):526-528. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.02.011>

30. Chen YH, Wang WM, Chung CH, Tsao CH, Chien WC, Hung CT. Risk of psychiatric disorders in patients taking isotretinoin: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. J Affect Disord [Internet]. 2022;296:277-282. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.055>

31. Kridin K, Ludwig RJ. Isotretinoin and the risk of psychiatric disturbances: A global study shedding new light on a debatable story. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2023;88(2):388-394. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.10.031>

32. Hareedy MS, Tawfik KM. Systemic isotretinoin has an impact on hemoglobin, ferritin, urea, ceruloplasmin, albumin, uric acid levels, and neutrophil to lymphocyte ratio in acne patients. J Cosmet Dermatol [Internet]. 2022;21(11):6191-6198. <https://doi.org/10.1111/jocd.15199>

33. Cosansu NC, Yuksekal G, Turan U, Umitfer F, Yaldiz M, Sevimli-Dikicier B. Investigation of systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index as an indicator of the anti-inflammatuary effect of isotretinoin in patients with acne vulgaris. Cutan Ocul Toxicol [Internet]. 2022;41(2):174-178. <https://doi.org/10.1080/15569527.2022.2081700>

34. Tran PT, Evron E, Goh C. Characteristics of Patients with Hair Loss after Isotretinoin Treatment: A Retrospective Review Study. Int J Trichology [Internet]. 2022;14(4):125-127. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_80_20

35. Shrestha S, Agrawal S, Lamsal M. Vitamin D level in patients with moderate-to-severe acne: A case-control study combined with prospective study following oral isotretinoin treatment. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2022;21(10):5127-5133. <https://doi.org/10.1111/jocd.14996>
36. Buseti BM, Azulay DR, Aguinaga F, Cordova EO. Evaluation of CPK levels during acne treatment with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2021;96(5):626-627. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.08.020>
37. Karaosmanoğlu N, Mülkoğlu C. Analysis of musculoskeletal side effects of oral Isotretinoin treatment: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2020;21(1):631. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03656-w>
38. Calzadilla-Lara SY, Uriarte-Nápoles A, Ricardo-Saint Félix FM, Melian-Savigñón C. Consideraciones actuales sobre los teratógenos y sus efectos durante el embarazo. *MEDISAN* [Internet]. 2022;26(2):381-402. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3693>
39. Hazarika N, Yadav P, Bagri M, Chandrasekaran D, Bhatia R. Oral isotretinoin with desloratadine compared with oral isotretinoin alone in the treatment of moderate to severe acne: a randomized, assessor-blinded study. *Int J Dermatol* [Internet]. 2024;63(7):929-935. <https://doi.org/10.1111/ijd.17129>
40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acne vulgaris: management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE);2023 Dec 7. (NICE Guideline, No. 198.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573056/>
41. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2024;90(5):1006.e1-1006.e30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>