



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## ORIGINAL

# Tasa de recaída y factores pronóstico de recaída después del tratamiento con isotretinoína oral en pacientes con acné quístico

C.A. Morales-Cardona\* y G. Sánchez-Vanegas

Oficina de Docencia e Investigación, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta Empresa Social del Estado Bogotá D.C., Colombia

Recibido el 26 de septiembre de 2011; aceptado el 1 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 13 de julio de 2012

### PALABRAS CLAVE

Isotretinoína;  
Acné;  
Recurrencia;  
Pronóstico

### KEYWORDS

Isotretinoin;  
Acne;  
Relapse;  
Prognosis

### Resumen

**Introducción:** Las recaídas después del tratamiento con isotretinoína oral varían entre el 10 y el 60% según los esquemas utilizados, el tiempo de seguimiento y las características de la población estudiada. El objetivo de este estudio fue establecer la tasa de recaída durante los 2 primeros años de seguimiento postratamiento e identificar los factores pronóstico asociados con la recaída.

**Material y método:** Se realizó un estudio de seguimiento a una cohorte de pacientes con acné quístico que completaron una dosis terapéutica total de mínimo 120 mg/kg de isotretinoína oral. Se analizaron los datos utilizando herramientas de estadística descriptiva y analítica. Se calculó la tasa de recaída empleando el número de eventos sobre el denominador persona tiempo. Los factores pronóstico se establecieron a través del método de análisis multivariado de regresión de Cox.

**Resultados:** Se siguieron 142 pacientes durante 24 meses o hasta la ocurrencia del evento. La tasa de incidencia de recaída fue de 15 eventos por 100 personas/año de seguimiento. El riesgo de recaer fue el doble en los pacientes de sexo masculino. El tratamiento de mantenimiento con retinoides tópicos brindó una protección del 32% por cada mes de uso. Las mujeres que no tomaron tratamiento antiandrógeno tuvieron un riesgo de sufrir recaída 3,5 veces mayor.

**Conclusiones:** La tasa de recaída en nuestra población es alta y similar a la comunicada en otros estudios. El tratamiento de mantenimiento con retinoides tópicos en hombres y mujeres, y el tratamiento antiandrógeno en mujeres, ayudan a evitar recaídas.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Acne Relapse Rate and Predictors of Relapse Following Treatment with Oral Isotretinoin

#### Abstract

**Background:** Relapse rates in patients with acne after treatment with oral isotretinoin vary between 10% and 60% depending on the dosage regimen used, the length of follow-up, and the

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [camiderm@yahoo.com](mailto:camiderm@yahoo.com) (C.A. Morales-Cardona).

characteristics of the study population. The aim of this study was to determine the acne relapse rate within 2 years of completion of isotretinoin therapy and to identify the prognostic factors associated with relapse.

**Material and methods:** We studied a series of patients with cystic acne who had received a cumulative therapeutic dose of at least 120 mg/kg of oral isotretinoin. Data were analyzed using descriptive and analytical statistical methods. The relapse rate was expressed as the number of events divided by the amount of person-time. Factors predicting relapse were identified using multivariate Cox regression analysis.

**Results:** A total of 142 patients were followed up for 24 months or until relapse occurred. The relapse rate was 15 events per 100 person-years of follow-up. The risk of relapse was twice as high among men. The protective effect of maintenance treatment with topical retinoids was 32% for each month of use. The risk of relapse was 3.5 times higher among women not receiving antiandrogen therapy.

**Conclusions:** The relapse rate in our study was high and similar to that reported in the literature, Maintenance treatment with topical retinoids in men and women and androgen treatment in women helped to prevent relapse.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

La isotretinoína oral es el tratamiento más efectivo para el acné quístico. A partir de su introducción, hace más de 30 años<sup>1</sup>, el medicamento se volvió cada vez más popular entre pacientes y dermatólogos de todo el mundo.

La efectividad del tratamiento, así como el conocimiento y la experiencia en el manejo del medicamento permitieron que su uso se extendiera de forma progresiva. Entre 1992 y 2000, por ejemplo, la prescripción de isotretinoína oral en Estados Unidos se incrementó en 250%<sup>2</sup>.

La isotretinoína no se puede considerar curativa para el acné quístico a pesar de su efectividad, porque en muchos casos la suspensión del medicamento es seguida por la reaparición de nuevas lesiones (recaída). Las tasas de recaída comunicadas en diferentes estudios realizados en todo el mundo varían del 10 al 60% según los esquemas de tratamiento utilizados y el tiempo de seguimiento (tabla 1). Aunque se han identificado factores pronóstico que sugieren algún riesgo. Los resultados de estos estudios son confusos y muchas veces contradictorios.

En 1982 se informaron los primeros casos de recaída en pacientes con acné tras realizar un ciclo de tratamiento con isotretinoína oral a dosis altas (1 mg/kg/día), con recuperación de la capacidad de la glándula sebácea para producir sebo 16 semanas después de suspender el tratamiento<sup>3</sup>. Posteriormente se planteó que el tipo de acné, la localización de las lesiones, la edad, el sexo masculino y la dosis diaria de isotretinoína podrían tener relación con las recaídas y que la tasa de recaída era mayor cuando el tiempo de seguimiento se incrementaba<sup>3-5</sup>. A partir del año 2000 se empezaron a conocer nuevos estudios realizados en diferentes países que alertaron sobre el incremento en las tasas de recaída, además se empezaron a considerar otros factores de riesgo para la recaída como la dosis terapéutica total de isotretinoína, el tiempo de evolución de la enfermedad, los antecedentes familiares de acné y el tratamiento previo con retinoides tópicos, entre otros<sup>6</sup>.

El objetivo de este trabajo es establecer la tasa de recaída durante los 2 primeros años de seguimiento después del tratamiento con isotretinoína oral en pacientes con acné quístico y determinar si existen factores pronóstico de recaída.

## Material y método

Se siguió una cohorte de pacientes con acné quístico moderado y grave a quienes se les prescribió isotretinoína oral. La enfermedad se definió como moderada o grave según la clasificación utilizada en la institución donde se realizó el estudio, que permite clasificar el acné según el número de lesiones inflamatorias<sup>7</sup> (tabla 2). Se calculó un tamaño de muestra con una confianza del 95% y un poder del 80%. El tamaño de muestra calculado fue de 130 pacientes, con un incremento del 5% por pérdidas, para un total de 137 pacientes.

**Tabla 1** Tasas de recaída después de tratamiento con isotretinoína oral según la literatura internacional

Autores	Número de pacientes	Recaída (%)
Coloe J, et al. <sup>18</sup>	102	45
Borghi A, et al. <sup>17</sup>	150	9
Liu A, et al. <sup>23</sup>	405	23
Azoulay L, et al. <sup>10</sup>	17351	41
Quéreux G, et al. <sup>14</sup>	52	52
Al-Mutairi N, et al. <sup>24</sup>	117	49
Lehucher-Ceyrac D, et al. <sup>5</sup>	237	14 - 48
White GM, et al. <sup>13</sup>	179	61
Layton AM, et al. <sup>15</sup>	88	30 - 39
Stainforth JM, et al. <sup>16</sup>	299	17 - 23
Harms M, et al. <sup>4</sup>	86	15
Jones DH, et al. <sup>20</sup>	76	55

**Tabla 2** Clasificación de la gravedad del acné quístico según el número de lesiones inflamatorias:

Clasificación	Papulo-pústulas	Nódulos
Leve	Escasas (< 15)	Menos de 5
Moderado	Escasas (< 15) o numerosas (15-30)	Escasos (5-10)
Grave	Numerosas (15-30) o incontables (> 30)	Numerosos (> 10)

Se incluyeron pacientes residentes en el área urbana de la ciudad de Bogotá D.C., en Colombia, que asistieron a los controles médicos programados durante el tiempo de tratamiento, siguieron las indicaciones y suspendieron el medicamento después de haber completado una dosis terapéutica total de mínimo 120 mg/kg. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron reclutados entre el 31 de julio de 2006 y el 31 de enero de 2008, y fueron citados a controles trimestrales a partir del momento en el que se les ordenó suspender el medicamento. En cada control, el dermatólogo tratante indicó a todos los pacientes empezar un tratamiento de mantenimiento con retinoides tópicos (adapaleno 0,1%; tretinoína 0,025% o ácido retinoico 0,025%) inicialmente 2 noches a la semana, con incremento progresivo en la frecuencia de aplicación según la tolerancia al retinoide en cada caso, y con anticonceptivos orales (acetato de ciproterona 2,5 mg y etinilestradiol 0,035 mg o acetato de clormadinona 2 mg y etinilestradiol 0,03 mg) o espironolactona (100 mg/día) solo a las mujeres.

Durante cada control se seleccionaron los pacientes que sufrieron recaída según la definición utilizada (tabla 3) para

**Tabla 3** Variables

Variable	Definición
Recaída	Más de 15 comedones abiertos o cerrados o una combinación de ambos, o más de 15 papulo-pústulas, o 2 o más nódulo-quistes
Sexo	Femenino y masculino
Edad	Años
Antecedentes familiares	Primer grado de consanguinidad
Gravedad del acné	Leve, moderado, grave
Antecedente de tratamiento previo	Con tretinoína tópica
Dosis diaria	0,5-1 mg/kg
Dosis terapéutica total	120-150 mg/kg
Terapia de mantenimiento	Retinoides tópicos (hombres y mujeres) Anticonceptivos orales o espironolactona (mujeres)

ser comparados con los que no recayeron. De esta forma, se estableció el porcentaje y la tasa de recaída, se determinaron las características individuales de quienes recayeron, las diferencias con los pacientes que no recayeron y se analizaron las variables incluidas en la tabla 3.

La incidencia de recaída se calculó como densidad de incidencia (número de casos nuevos de recaída/persona tiempo) para establecer el periodo de seguimiento individual y aproximar el fenómeno dinámico que representa la verdadera tasa de recaída. Este cálculo se acompañó de su respectivo intervalo de confianza.

Para las variables nominales se utilizaron proporciones y la prueba exacta de Fisher para establecer o no independencia. En el caso de las variables ordinales se utilizaron proporciones y medianas cuando fue necesario. Cuando las variables continuas se distribuyeron normalmente se utilizó la prueba de la t de Student; en caso contrario se empleó la prueba no paramétrica de suma de rangos. Para la comparación entre pacientes con y sin recaída se calcularon medidas de asociación (riesgo relativo y *hazard ratio*) con su respectivo intervalo de confianza y valor p.

Se realizaron descripciones de cada una de las variables, análisis bivariado y multivariado utilizando la regresión de Cox. El valor de significación para el contraste de hipótesis fue de 0,05, es decir, que se consideró una asociación estadística significativa cuando se establecieron valores  $p \leq 0,05$ .

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (institucional). Se trató de una investigación de riesgo mínimo, de acuerdo a la Resolución 8430/93 del Ministerio de Salud y Protección Social y que aplica para Colombia<sup>8</sup>. Se respetaron los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos descritos en la declaración de Helsinki<sup>9</sup>.

## Resultados

Se incluyeron 142 pacientes que fueron seguidos hasta que presentaron recaída o completaron 24 meses de seguimiento tras la suspensión del tratamiento con isotretinoína oral. El 56% de los sujetos del estudio fueron hombres (79/142). La edad promedio fue 20 años (DE: 4,7 años), con un rango entre 13 y 37 años. El 50% de la muestra tenía entre 18 y 23 años.

Se registraron 37 eventos de recaída, y teniendo en cuenta el aporte individual de cada sujeto al tiempo de seguimiento se obtuvieron 242 personas/año de seguimiento. Se realizó seguimiento durante 24 meses al 90% de los pacientes que no presentaron el evento recaída (94/105), el 10% restante (11/105) completó seguimientos entre 16 y 23 meses. El grupo de 37 pacientes con recaída completó seguimientos entre 3 y 24 meses.

La tasa de recaída fue de 15 recaídas por 100 personas/año. Es decir, por cada 100 personas/año de seguimiento se pueden esperar 15 nuevas recaídas (IC 95%: 11-21).

La función de supervivencia se calculó por el método de Kaplan Meier, que permite conocer la probabilidad de presentar un evento en relación al tiempo transcurrido en el seguimiento. La tabla 4 presenta los resultados de la función de supervivencia y la figura 1 ilustra la probabilidad de recaer en función del tiempo.

**Tabla 4** Función de supervivencia de Kaplan-Meier

Periodo de seguimiento (meses)	Sujetos en seguimiento (n)	Evento: recaída	Perdidos	Probabilidad de no recaer en este periodo	Probabilidad de recaer en este periodo	Probabilidad de recaer en este periodo (IC 95%)
1-3	142	1	1	0,992	0,007	0,001-0,049
4-6	140	8	0	0,936	0,063	0,033-0,119
7-9	132	9	0	0,872	0,127	0,082-0,194
10-12	123	8	0	0,815	0,184	0,129-0,258
13-16	115	0	1	0,815	0,184	0,129-0,258
17	114	0	1	0,815	0,184	0,129-0,258
18	113	7	2	0,765	0,234	0,173-0,314
19	104	0	1	0,765	0,234	0,173-0,314
20-21	103	0	2	0,765	0,234	0,173-0,314
22	101	0	2	0,765	0,234	0,173-0,314
23	99	0	1	0,765	0,234	0,173-0,314
24	98	4	-	0,733	0,266	0,200-0,348

IC: intervalo de confianza; n: número.

## Análisis bivariado

### Recaída contra edad

El promedio de edad (21 años) fue el mismo entre los pacientes que sufrieron recaída y los que no (valor p diferencia de medias: 0,7 y valor p diferencia de medianas: 0,9).

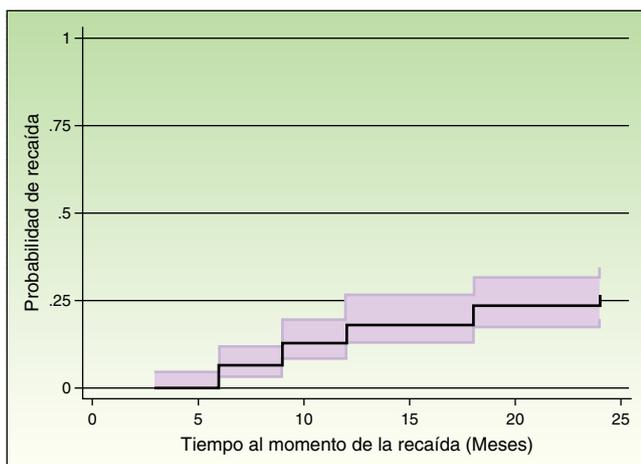
### Recaída contra dosis diaria (mg/kg/día)

La dosis diaria promedio utilizada en la cohorte fue de 0,41 mg/kg/día; en los pacientes que sufrieron recaída fue de 0,39 mg/kg/día.

### Recaída contra dosis terapéutica total (mg/kg)

La dosis terapéutica total promedio fue de 138 mg/kg; en los pacientes que sufrieron recaída fue de 144 mg/kg.

En la [tabla 5](#) se presenta el análisis bivariado de las demás variables tenidas en cuenta.



**Figura 1** Probabilidad de recaída con el tiempo. Método Kaplan-Meier.

## Construcción de un modelo con factores pronósticos de recaída

Se construyó un modelo de predicción de recaída con el cual se obtuvieron resultados significativos para las variables sexo (*hazard ratio*: 2,3; IC 95%: 1,02-5,2; valor p: 0,043) y tratamiento tópico de mantenimiento (*hazard ratio*: 0,68; IC 95%: 0,6-0,77; valor p: 0,001) ([tabla 6](#)).

## Discusión

Después de la publicación de los primeros estudios que comunicaron recaídas asociadas al tratamiento del acné con isotretinoína oral<sup>3</sup> se generó la duda de si existían o no factores individuales o asociados al esquema de tratamiento que favorecieran la aparición de una recaída. Hasta el momento, la información disponible es contradictoria y una explicación para este fenómeno es que los estudios no son comparables, porque los criterios de inclusión son tan variables como los esquemas de tratamiento, la definición de recaída y el tiempo de seguimiento de cada trabajo.

La cohorte de este estudio fue una cohorte dinámica con entradas y salidas en diferentes puntos del tiempo. En función de lo anterior, es posible afirmar que de 100 pacientes seguidos durante un año se puede esperar un número de 15 recaídas, lo cual coincide con algunas de las tasas de recaída comunicadas en la literatura ([tabla 1](#)).

El 32% (26/79) de los hombres del estudio sufrieron recaída, frente al 17% (11/63) de las mujeres. El sexo masculino es un factor pronóstico de recaída que ya había sido informado en otros trabajos<sup>4,5,10</sup> y podría tener relación con el tratamiento antiandrógeno prescrito a las mujeres de esta cohorte. La presencia de hiperandrogenismo, al igual que otros trastornos endocrinológicos<sup>11</sup>, también se ha relacionado con fallo terapéutico a la isotretinoína oral<sup>12</sup>.

La edad del paciente al momento de iniciar el tratamiento con isotretinoína oral también se ha descrito como un factor pronóstico de recaída, encontrando mayor riesgo en menores de 15, 16, 18 y 20 años<sup>4,10,13,14</sup>. En este

**Tabla 5** Factores de riesgo de recaída. Análisis bivariado

Variable	Total n	Recaída n	Recaída %	Riesgo relativo	IC 95%	Valor p
Sexo masculino	79	26	32	1,8	1,01-3,50	0,037
Antecedentes familiares	109	30	27	1,29	0,62-2,67	0,46
Acné severo	98	26	26	0,94	0,51-1,73	0,84
Tretinoína tópica previa	14	6	42	1,7	0,89-3,48	0,13
Dosis diaria < 0,5 mg/kg	111	30	27	1,2	0,6-2,4	0,6
Tto tópico (mantenimiento)	131	26	19	0,19	0,14-0,27	0,001
Antiandrógeno (mantenimiento)	57	8	14	0,28	0,1-0,78	0,027

IC: intervalo de confianza; n: número; Tto: tratamiento.

trabajo la edad no fue un factor pronóstico estadísticamente significativo.

Quéreux et al. concluyeron que los antecedentes familiares de acné son un factor pronóstico para recaída<sup>14</sup>. En esta cohorte no encontramos asociación o diferencia significativa entre la recaída y el antecedente familiar de acné (tabla 5).

La gravedad del acné es otro factor pronóstico informado con frecuencia<sup>5,15,16</sup>. Sin embargo, tampoco fue posible establecer asociación estadística o epidemiológica entre la gravedad y la recaída en esta cohorte. Un sesgo a tener en cuenta en el análisis de esta variable es que no se utilizó una escala validada para clasificar la gravedad del acné.

El antecedente de tratamiento previo con tretinoína tópica, sugerido por Quéreux et al. como un factor pronóstico para recaída<sup>14</sup>, puede relacionarse con variables de confusión como la gravedad del acné, ya que es probable que los pacientes con acné grave tengan antecedentes de consultas previas y prescripción de retinoides tópicos antes de haber iniciado el tratamiento con isotretinoína oral.

El tratamiento tópico de mantenimiento con retinoides tópicos fue el factor protector más importante en esta cohorte. Un estudio reciente que tuvo en cuenta la terapia de mantenimiento con un retinoide tópico, durante el primer año siguiente a la suspensión del tratamiento con isotretinoína oral, comunicó una tasa de recaída muy baja (9%) a pesar de haber utilizado dosis bajas de isotretinoína oral<sup>17</sup>. Los resultados obtenidos en este trabajo indican que el porcentaje de recaída en los pacientes que continuaron el tratamiento tópico de mantenimiento con retinoides fue del 19% (26/131) y en los pacientes que no lo hicieron fue del 100% (11/11). Por lo tanto, la terapia de mantenimiento con un retinoide tópico es un factor protector. Cada mes adicional con la terapia tópica de mantenimiento evitó la recaída en un 32% (IC 95%: 23-40). Así, el uso regular de retinoides tópicos durante los 2 primeros años posteriores a la suspensión del tratamiento con isotretinoína oral

**Tabla 6** Factores pronóstico de recaída. Análisis multivariado. Regresión de Cox

Variable	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
Sexo	2,3	1,03-5,23	0,043
Tratamiento de mantenimiento con retinoides tópicos	0,68	0,60-0,77	0,001

es un factor protector que ayuda a evitar la recaída, con resultados significativos desde el punto de vista estadístico (tabla 6).

El tratamiento de mantenimiento con anticonceptivos orales o espironolactona también ayuda a evitar la recaída en las mujeres. Se ha informado que no controlar las alteraciones hormonales en las mujeres con acné puede predisponer al fallo terapéutico durante el tratamiento con isotretinoína oral<sup>5</sup>, pero hasta la actualidad, el tratamiento antiandrógeno no se había considerado un factor protector. En esta cohorte, el riesgo relativo de recaída para las pacientes que tomaron tratamiento antiandrógeno después de terminar el ciclo con isotretinoína oral fue de 0,28 y las mujeres que no tomaron este tratamiento tuvieron 3,5 veces más riesgo de sufrir recaída. Esto sugiere que tomar el tratamiento antiandrógeno de mantenimiento es un factor protector para la recaída en las mujeres, con resultados significativos desde el punto de vista estadístico.

En 1993, Layton et al. establecieron que tomar una dosis subterapéutica, menor de 120 mg/kg, es un factor pronóstico de recaída<sup>15</sup>. En este trabajo se excluyeron los pacientes que no alcanzaron esa dosis mínima, sin embargo la diferencia de promedios entre la dosis terapéutica total tomada por los pacientes que recayeron no fue estadísticamente significativa cuando se comparó con la dosis total tomada por aquellos que recayeron. Coloe et al. también consideran que la dosis terapéutica total de isotretinoína no tiene relación con las recaídas que se presentan después del primer año de haber finalizado el tratamiento<sup>18</sup>.

La asociación entre dosis diarias bajas de isotretinoína oral y recaídas ya había sido planteada por White et al.<sup>13</sup> en pacientes que recibieron menos de 1 mg/kg/día y por Layton et al.<sup>15</sup>, Leyden<sup>19</sup>, Jones y Cunliffe<sup>20</sup> en pacientes que recibieron menos de 0,5 mg/kg/día. Aunque la dosis diaria promedio tomada por los pacientes de esta cohorte fue de 0,41 mg/kg/día, el porcentaje de recaída entre quienes recibieron tratamiento con dosis inferior a 0,5 mg/kg/día fue similar al de los pacientes que recibieron dosis mayores de 0,5 mg/kg/día (tabla 5). No encontramos asociación entre tomar una dosis inferior a 0,5 mg/kg/día y la recaída; esto coincide con 3 estudios recientes donde el porcentaje de recaída fue similar en los pacientes que tomaron dosis altas (>0,5 mg/kg/día) y dosis bajas (0,25-0,4 mg/kg/día)<sup>17,21,22</sup>.

Finalmente, podemos concluir que la tasa de incidencia de recaída en pacientes con acné quístico después del primer ciclo de tratamiento con isotretinoína oral es de 15 eventos por 100 personas/año de seguimiento, la cual se

considera alta para nuestra población y similar a la comunicada en otras cohortes. Los 142 pacientes de esta cohorte podrán ser seguidos durante un periodo superior a 2 años para comparar los resultados actuales con los que se obtengan después de 5 o más años de seguimiento.

De todas las variables analizadas aquí, solo el sexo masculino se puede considerar un claro factor pronóstico para la recaída. Estos resultados sugieren que podría existir una susceptibilidad individual que aún desconocemos y que determinaría la respuesta al tratamiento y la predisposición a sufrir una recaída, independiente de las variables estudiadas.

La terapia de mantenimiento con un retinoide tópico, aplicado en forma regular durante los 2 primeros años después de finalizar el ciclo de isotretinoína oral, así como el tratamiento antiandrógeno oral en las mujeres, son 2 factores protectores claves para disminuir la frecuencia de aparición de recaídas.

Los factores descritos deben ser el primer paso hacia la generación de nuevas estrategias que permitan reducir el riesgo de recaída durante el seguimiento de estos pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A la doctora María Cristina Ronderos-Acevedo por su contribución al diseño inicial del estudio.

A la doctora Luisa Porras de Quintana por su apoyo en el desarrollo del anteproyecto y la revisión del protocolo de investigación.

## Bibliografía

- Goldstein JA, Comite H, Mescon H, Pochi PE. Isotretinoin in the treatment of acne: histologic changes, sebum production, and clinical observations. *Arch Dermatol.* 1982;118:555-8.
- Wysowski DK, Swann J, Vega A. Use of isotretinoin in the United States: rapid increase from 1992 through 2000. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:505-9.
- Hennes R, Mack A, Schell H, Vogt HJ. 13-cis-retinoic acid in conglobate acne. A follow-up study of 14 trial centers. *Arch Dermatol Res.* 1984;276:209-15.
- Harms M, Masouye I, Radeff B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study. *Dermatologica.* 1986;172:148-53.
- Lehucher-Ceyrac D, De La Salmoniere P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients. *Dermatology.* 1999;198:278-83.
- Zouboulis CC. The truth behind this undeniable efficacy-recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006;212:99-100.
- Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification, Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:495-500.
- Ministerio de Salud de Colombia. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución N° 008430 de 1993 (consultado Jun 2006). Disponible en: [http://www.urosario.edu.co/urosario\\_files/a2/a24fb07a-f561-4fcc-b611-affff4374bb7.pdf](http://www.urosario.edu.co/urosario_files/a2/a24fb07a-f561-4fcc-b611-affff4374bb7.pdf)
- World Medical Association, World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects; 2001 (consultado 19 Julio 2010). Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
- Azoulay L, Oraichi D, Bérard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157:1240-8.
- Chaspoux C, Lehucher-Ceyrac D, Morel P, Lefrancq H, Boudou P, Fiet J, et al. Acne in the male resistant to isotretinoin and responsibility of androgens: 9 cases, therapeutic implications. *Ann Dermatol Venereol.* 1999;126:17-9.
- Lehucher-Ceyrac D, Chaspoux C, Weber MJ, Morel P, Vexiau P. Acne, hyperandrogenism and oral isotretinoin resistance. 23 cases. Therapeutic implications. *Ann Dermatol Venereol.* 1997;124:692-5.
- White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1998;134:376-8.
- Quéreux G, Volteau C, N'Guyen JM, Dréno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006;212:168-76.
- Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris—10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol.* 1993;129:292-6.
- Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course. *Br J Dermatol.* 1993;129:297-301.
- Borghia A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1094-8.
- Coloe J, Du H, Morrell DS. Could higher doses of isotretinoin reduce the frequency of treatment failure in patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:422-3.
- Leyden JJ. Oral isotretinoin. How can we treat difficult acne patients? *Dermatology.* 1997;195 Suppl. 1:S29-33.
- Jones DH, Cunliffe WJ. Remission rates in acne patients treated with various doses of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *Br J Dermatol.* 1984;111:123-5.
- Sardana K, Garg VK. Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:7-13.
- Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, 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;164:1369-75.
- Liu A, Yang DJ, Gerhardstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: a retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:963-6.
- Al-Mutairi N, Manchanda Y, Nour-Eldin O, Sultan A. Isotretinoin in acne vulgaris: a prospective analysis of 160 cases from Kuwait. *J Drugs Dermatol.* 2005;4:369-73.