

# TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA



## INCIDENCIA ACUMULADA DE HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES CON ACNÉ VULGAR A LOS DOS MESES DE TRATAMIENTO CON ISOTRETINOINA.

**Diana Ruiz Genao** Dermatología y venereología

**Ana Isabel Castillo Varón** Metodología

**Alicia Alonso Manrique** Hospital Universitario Quirón Salud Pozuelo

## **AGRADECIMIENTOS**

En agradecimiento al servicio de Dermatología y Venereología del Hospital Universitario Quirón salud Pozuelo, y en especial a la Dra. Ruiz Genao, mi tutora clínica, por su inestimable ayuda y acompañamiento a lo largo de todo el proceso.

Gracias a todo mi entorno por su apoyo durante este camino, y muy especialmente a ti, Pilar, por descubrirme una especialidad tan bonita.

## ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE .....	1
INTRODUCCIÓN.....	4
HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	6
METODOLOGIA .....	7
Diseño del estudio.....	7
Población del estudio.....	7
Tamaño muestral .....	8
Variables .....	8
Recogida de datos .....	9
Análisis estadístico .....	10
ASPECTOS ETICOS Y LEGALES .....	10
RESULTADOS .....	11
DISCUSIÓN .....	14
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20
ANEXOS .....	23

## RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

**Contexto:** La isotretinoína es un derivado de la vitamina A utilizado en el tratamiento del acné moderado-severo que no responde a terapias tópicas ni antibióticos orales. Este fármaco actúa sobre los mecanismos fisiopatológicos del acné vulgar, el cual afecta aproximadamente al 9% de la población mundial. Mediante la hipótesis planteada, la cual establece que la incidencia acumulada de hipertrigliceridemia en pacientes con acné vulgar a los dos meses de tratamiento con isotretinoína (0.5- 1mg/kg/día) es del 44 %, se pretendió estudiar dicha incidencia con el objetivo de valorar el perfil de seguridad del fármaco en la práctica clínica habitual.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo en una muestra de 140 pacientes donde el objetivo principal fue determinar la incidencia de hipertrigliceridemia en pacientes que toman isotretinoína a dosis 0,5-0.7mg/kg/d y que disponían de control analítico a los dos meses del inicio del tratamiento.

Para este estudio se trataron los datos de forma seudonimizada mediante la revisión de historias clínicas del servicio de dermatología del hospital universitario Quirón Pozuelo en el periodo de septiembre 2022 a septiembre 2024.

Se empleó la prueba estadística de chi cuadrado.

**Resultados:** En el estudio participaron un total de 140 pacientes, siendo el 52.1% hombres y una mediana de edad de 17.

La incidencia acumulada de hipertrigliceridemia en los pacientes tratados con isotretinoína fue del 2.9%. La incidencia de hipertransaminasemia fue del 2.1%. No se encontraron pacientes que presentasen dislipemia mixta.

**Conclusiones:** Los resultados, aunque no fueron estadísticamente significativos, sugieren que las alteraciones analíticas asociadas al tratamiento con isotretinoína son muy poco frecuentes lo que refuerza la seguridad de este fármaco en el tratamiento del acné moderado a grave.

**Palabras clave:** acné, isotretinoína, hipertrigliceridemia.

#### **ABSTRACT AND KEY WORDS**

**Background:** Isotretinoin is a derivative of vitamin A used in the treatment of moderate to severe acne that does not respond to topical therapies or oral antibiotics. This drug targets the pathophysiological mechanisms of acne vulgaris, which affects approximately 9% of the global population. Based on the proposed hypothesis which states that the cumulative incidence of hypertriglyceridemia in patients with acne vulgaris two months after initiating isotretinoin treatment (0.5–1 mg/kg/day) is 44%, this study aimed to assess such incidence in order to evaluate the drug's safety profile in routine clinical practice.

**Materials and methods:** A descriptive, observational, longitudinal, and retrospective study was conducted in a sample of 140 patients. The primary objective was to determine the incidence of hypertriglyceridemia in patients taking isotretinoin at doses of 0.5–0.7 mg/kg/day, with available blood test results two months after treatment initiation.

Data were collected in a pseudonymized manner through the review of medical records from the dermatology department of Quirón Pozuelo University Hospital between September 2022 and September 2024.

The chi-square test was used for statistical analysis.

**Results:** A total of 140 patients participated in the study, 52.1% of whom were male, with a median age of 17.

The cumulative incidence of hypertriglyceridemia among patients treated with isotretinoin was 2.9%. The incidence of elevated transaminases was 2.1%. No cases of mixed dyslipidemia were identified.

**Conclusions:** Although not statistically significant, the results suggest that laboratory

abnormalities associated with isotretinoin treatment are very infrequent, which supports the safety of this drug in the management of moderate to severe acne.

**Keywords:** acne, isotretinoin, hypertriglyceridemia.

## INTRODUCCIÓN

La isotretinoína es un derivado de la vitamina A, químicamente se trata del *13-cis ácido retinoico*, indicado en acné severo-moderado, que no responde a tratamiento tópico y/o tratamiento antibiótico oral. Se trata de un tratamiento oral que actúa a nivel de los principales mecanismos fisiopatológicos del acné vulgar. Estos son: producción excesiva de sebo, colonización cutánea de *Cutibacterium acnes*, hiperqueratinización folicular, e inflamación. La isotretinoína actúa a nivel de la glándula sebácea, reduciendo su tamaño y la cantidad de sebo producido. En ocasiones existe excesiva proliferación de bacterias, siendo la más frecuente el *Cutibacterium acnes*. El fármaco reduce de la presencia de este agente a nivel cutáneo. Además, reduce la inflamación inhibiendo mediadores inflamatorios como la interleuquina 1, 6 y 8. Aumenta la diferenciación queratinocítica y la descamación epidérmica, disminuyendo así la hiperqueratinización folicular (1).

El acné vulgar es una patología que afecta al 9% de la población mundial, comprendiendo edades de 12 a 24 años en el 85% de los casos. Si no se trata de forma adecuada y precoz, puede generar lesiones crónicas que afecten a la apariencia de la piel, produciendo una alteración de la imagen corporal del paciente, y con el consecuente impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes (2).

El acné vulgar es una enfermedad inflamatoria polimorfa siendo las zonas más habitualmente afectadas la cara, tronco y espalda, más frecuente en mujeres y más grave en varones. La diversidad de lesiones que aparecen puede ir desde comedones cerrados y abiertos hasta pústulas, pápulas, nódulos e incluso quistes, siendo estas últimas las lesiones más graves, pudiendo ocasionar cicatrices. También pueden aparecer alteraciones de la pigmentación post inflamatorias, siendo estas más frecuentes en pieles más oscuras (3).

El tratamiento del acné depende fundamentalmente de su gravedad. Las formas leves pueden ser tratadas con tratamiento tópicos y/o ciclos de doxiciclina oral. Las formas moderadas a graves de acné precisan tratamiento con isotretinoína oral. El acné tardío de mujer adulta o los casos asociados a hiperandrogenismo pueden tratarse con antiandrógenos (4).

La isotretinoína se administra por vía oral a dosis variables, entre 0,4 y 0,6mg/kg/d. Se ha establecido una dosis acumulada final de 120-150 mg/kg con el objetivo de reducir al mínimo las recurrencias (5). Los efectos secundarios más frecuentes son xerosis, prurito, sequedad de mucosas, queilitis y descamación palmo plantar, dolores lumbares y mialgias, siendo todos ellos dosis dependientes y no suelen requerir la interrupción del tratamiento (6).

Es importante destacar la contraindicación absoluta que supone el embarazo en el tratamiento con isotretinoína oral, ya que se trata de una medicación teratogénica, con riesgo de anomalías fetales. Es por esto que, previo al inicio del tratamiento, se deberá realizar una prueba de embarazo, y de resultar negativa es importante recalcar la necesidad de contracepción durante todo el tratamiento y 1 mes tras finalizar el tratamiento (7-9).

La aparición de alteraciones analíticas es posible durante el curso de tratamiento. Durante las primeras semanas de tratamiento las concentraciones de colesterol LDL y triglicéridos pueden verse aumentadas. La isotretinoína se metaboliza en el hígado por lo que tiene cierto potencial hepatotóxico, pudiendo aumentar así las transaminasas hepáticas. Todas estas alteraciones suelen revertir con la finalización del tratamiento y no suponen un riesgo para el paciente. Es por esto, que al inicio de tratamiento se deberá realizar una analítica de sangre, incluyendo triglicéridos, transaminasas y colesterol. Esta analítica se repetirá a las 8-10 semanas de tratamiento, en la cual se basará este estudio (10). Para esta analítica se instruyó a los pacientes a respetar las 12 horas de ayuno previo a la extracción sanguínea, ya que su incumplimiento puede generar variaciones en los resultados, especialmente en los niveles de triglicéridos.

Las transaminasas son enzimas hepáticas. En el cuerpo humano existen fundamentalmente dos tipos de transaminasas: la aspartato-amino-transferasa (AST) y la alanin-amino-transferasa (ALT). Estas enzimas son normalmente intracelulares, las cuales son vertidas a la circulación cuando los hepatocitos resultan dañados (11).

Los triglicéridos son los principales constituyentes de la grasa corporal en los seres humanos. Estos, son los componentes principales de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones, desempeñando así un papel fundamental en el metabolismo como fuentes de

energía y transportadores de grasas en la dieta (12).

Existe un gran desconocimiento acerca de la seguridad que presenta la isotretinoína para el tratamiento del acné. Es importante entender la realidad del riesgo beneficio que presenta este fármaco, para así evitar la desinformación existente, no demorar el inicio de tratamientos realmente efectivos y así prevenir los efectos secundarios que puede conllevar esta enfermedad, tan prevalente, la cual puede causar secuelas a largo plazo como son las cicatrices. Estas, pueden tener un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, este estudio pretende ampliar información al respecto, siendo el objetivo principal determinar la proporción de pacientes que presentan hipertrigliceridemia debido a este tratamiento.

## **HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

**Hipótesis:** La incidencia acumulada de hipertrigliceridemia en pacientes con acné vulgar a los dos meses del tratamiento con isotretinoína (0.5- 1mg/kg/día) es del 44% (10).

**Objetivo principal:** determinar la incidencia acumulada de hipertrigliceridemia (>150mg/dl) en pacientes con acné vulgar a los dos meses del tratamiento con isotretinoína.

### **Objetivos secundarios:**

- Descripción sociodemográfica (edad, sexo) de la muestra.
- Determinar la incidencia acumulada de
  - Hipertrigliceridemia y el nivel medio alcanzado.
  - Hipertransaminasemia y el nivel medio alcanzado.
  - Dislipemia mixta (presentar hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia).

- Comparar: El sexo y si presentan o no
  - Hipertrigliceridemia
  - Hipercolesterolemia
  - Hipertransaminasemia
  - Dislipemia mixta

## **METODOLOGIA**

### **Diseño del estudio**

Para dar respuesta a los objetivos propuestos se realizó un estudio epidemiológico observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

### **Población del estudio**

El estudio se realizó en el servicio de dermatología y venereología del hospital Quirón salud en Pozuelo de Alarcón, Madrid. Siendo este un estudio retrospectivo realizado entre septiembre 2022- septiembre 2024, donde se estudió a pacientes mayores de 12 años con acné vulgar en tratamiento con isotretinoína (0,5-0,7mg/kg/día) que disponían de analítica de control a los dos meses de haber iniciado el tratamiento.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con edad superior a los 12 años
- Con acné vulgar
- En tratamiento con isotretinoína a dosis 0.5-0.7mg/kg/d durante al menos dos meses
- Que dispongan de control analítico a los dos meses incluyendo triglicéridos, colesterol y transaminasas

### **Criterios de exclusión:**

- Con enfermedades que produzcan alteraciones analíticas en los valores de triglicéridos, colesterol y transaminasas
- En tratamiento con medicación que produzca alteraciones analíticas en los valores de triglicéridos, colesterol y transaminasas
- Con elevación de triglicéridos, colesterol y transaminasas en la analítica basal previa al tratamiento

### **Tamaño muestral**

Teniendo en cuenta la hipótesis, según la cual la incidencia acumulada de hipertrigliceridemia en pacientes con acné vulgar a los dos meses del tratamiento con isotretinoína (0,5–1 mg/kg/día) era del 44% (10) con un nivel de confianza del 95% y una precisión de  $\pm 2$  puntos porcentuales, se estimó que se necesitaban incluir 399 individuos. Sin embargo, solo se pudo recoger datos de 140 pacientes entre el periodo septiembre 2022 y septiembre 2024. Se estimó una tasa de reposiciones necesarias del 0,5%. Se calculó a través de la estimación de una proporción con la calculadora GRANMO versión 7.12.

### **Variables**

En el presente estudio se analizaron diversas variables con el objetivo de evaluar su relación con la hipertrigliceridemia, todas ellas extraídas de la historia clínica de cada paciente. Para ello, se definió una variable principal y varias variables secundarias, incluyendo factores sociodemográficos y bioquímicos. Ver tabla anexo 2.

La variable principal del estudio fue la hipertrigliceridemia, la cual se clasificó como una variable cualitativa nominal dicotómica, ya que solo puede adoptar dos valores posibles: la presencia o ausencia de esta condición. En este estudio se consideró hipertrigliceridemia cuando el valor analítico de los triglicéridos superaba los 150mg/dl.

Entre las variables secundarias, se incluyeron aquellas de carácter sociodemográfico, como la edad y el sexo. La edad se consideró una variable cuantitativa y se expresó en años cumplidos. Por otro lado, el sexo se clasificó como una variable cualitativa no ordinal, diferenciándose entre las categorías de "hombre" y "mujer". A su vez se comparó el sexo y la relación de este con las distintas variables.

Además, se incluyeron otras variables relacionadas con el metabolismo lipídico y hepático. Una de ellas es la hipercolesterolemia, definida como una variable cualitativa nominal dicotómica, cuyo valor será "Sí" o "No" según la presencia de niveles elevados de colesterol. Se definió hipercolesterolemia como los niveles elevados de colesterol total en plasma en ayunas superior a 200mg/dL y/o cLDL con un valor superior a 134mg/dl.

Asimismo, se analizó la hipertransaminasemia, que se clasificó como una variable cualitativa nominal dicotómica y se determinó en función de la alteración de al menos una de las dos principales enzimas hepáticas: la Aspartato-Aminotransferasa (AST) y la Alanino-Amino Transferasa (ALT). Ambas se midieron como variables cuantitativas expresadas en unidades por litro (U/L). Para este estudio se ha considerado hipertransaminasemia cuando el valor de AST era superior a 40 y/o el valor de ALT superior a 45.

Por último, se tomó en cuenta la dislipemia mixta, una condición que se clasificó como una variable cualitativa nominal dicotómica, y que se definió por la presencia simultánea de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. En este caso, su registro se realizó también en términos de "Sí" o "No" (12).

### **Recogida de datos**

Se trató de un estudio retrospectivo, por lo que se llevó a cabo la recogida de datos mediante la revisión de historias clínicas y/o el uso de datos del servicio de forma seudonimizada. El estudiante estuvo en todo momento supervisado por el tutor. Los datos se volcaron en una hoja Excel y el tutor se encargó de realizar la seudonimización de la base de datos, la cual se realizó de la siguiente manera: se diseñaron dos bases de datos, asignándose un código de

caso a cada paciente. En una base se conservaron los datos identificativos (custodiada por el tutor), y en la otra, los datos clínicos sin información identificativa (empleada por el estudiante). La base de datos sin datos identificativos fue la utilizada para realizar el análisis estadístico del estudio.

Esta base de datos se sometió a los controles de los sistemas del hospital y no se incluyó en dispositivos móviles externos.

## **Análisis estadístico**

### **Análisis descriptivo**

Para las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas (N) y frecuencias relativas.

Todas las variables cuantitativas no seguían la normalidad y se describieron con mediana y rango intercuartílico. La normalidad se determinó a partir de Shapiro-Wilk.

### **Análisis bivariado**

Para medir la asociación de 2 variables cualitativas independientes se usó el test chi cuadrado. P valor se ha considerado significativo para  $P < 0.05$

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa JAMOVI.

## **ASPECTOS ETICOS Y LEGALES**

El proyecto fue aprobado por el comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital de Getafe, quien otorgó la exención de solicitar el consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrospectivo y tener riesgo nulo para el paciente. Ver informe favorable en el anexo 1, CEIm TFG 50/24.

El proyecto fue realizado respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica (13).

El estudio fue realizado conforme la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (14), el Real decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (15).

## RESULTADOS

### Selección de la muestra

Aunque el tamaño muestral necesario era de 399 pacientes únicamente se disponía de 161 historias clínicas en el periodo del estudio de septiembre 2022 a septiembre 2024 en el servicio de dermatología del hospital universitario Quirón Pozuelo. Se excluyeron 21 pacientes. Tras la revisión de dichas historias, únicamente 140 pacientes cumplieron los criterios de inclusión (ver figura 1).

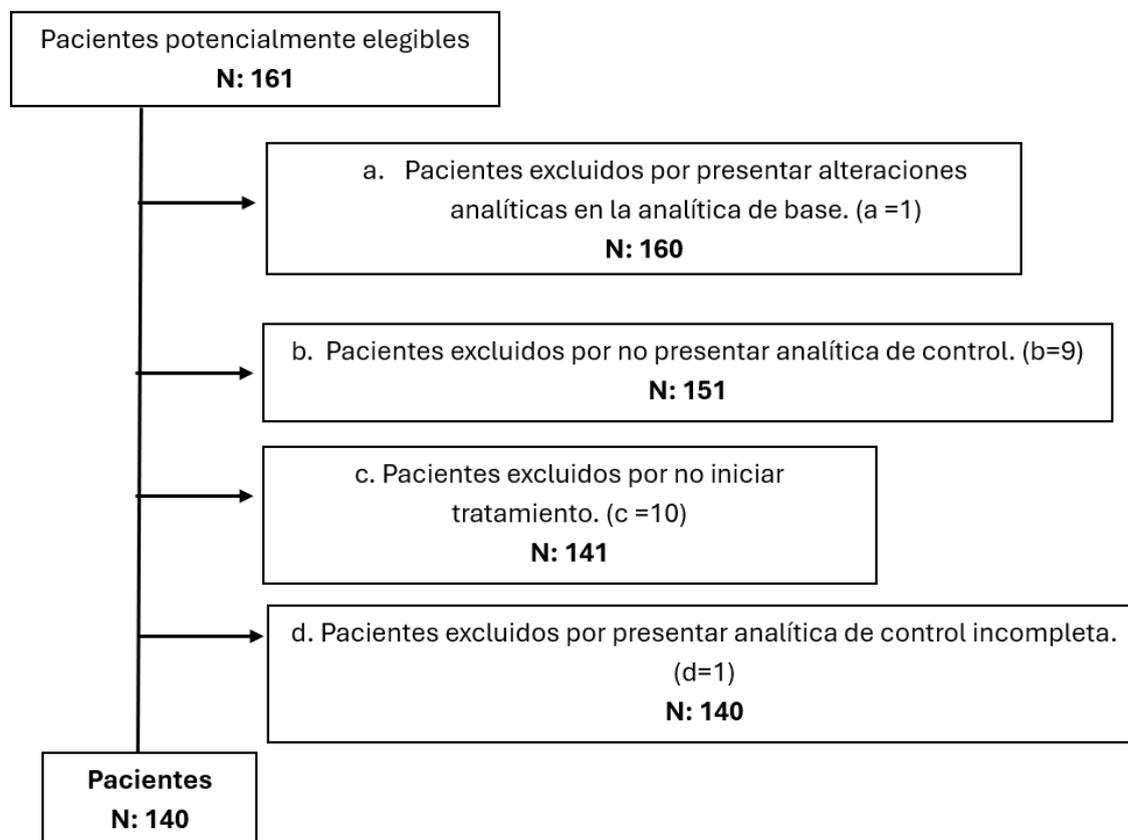


Figura 1 Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes del estudio.

### Descripción de la muestra

La tabla 1 resume las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes tratados con isotretinoína (0,5-0,7mg/kg/día) en el periodo de septiembre 2022- septiembre 2024

De los 140 pacientes incluidos en el estudio 73 (52.1%) fueron hombres, con una edad comprendida entre 13 y 31 años, una mediana de 17 y [RIC] [3].

Tabla 1. Características sociodemográficas

Muestra total N: 140	
<b>Sexo (n, %)</b>	
Hombres	73 (52.1)
Mujeres	67 (47.9)
<b>Edad</b>	
Mediana, [RIC]	17 [3]

### Incidencia de hipertrigliceridemia a los 2 meses del tratamiento.

En el presente estudio, se analizó la incidencia acumulada de hipertrigliceridemia en pacientes en tratamiento con isotretinoína (0,5-0,7mg/kg/día). De los 140 pacientes se observó que solo 4 (2.9%) de los pacientes desarrolló hipertrigliceridemia a los 2 meses del tratamiento.

La incidencia acumulada de hipertrigliceridemia fue de 2.9% con un intervalo de confianza del 95% de [0,1 – 5,6].

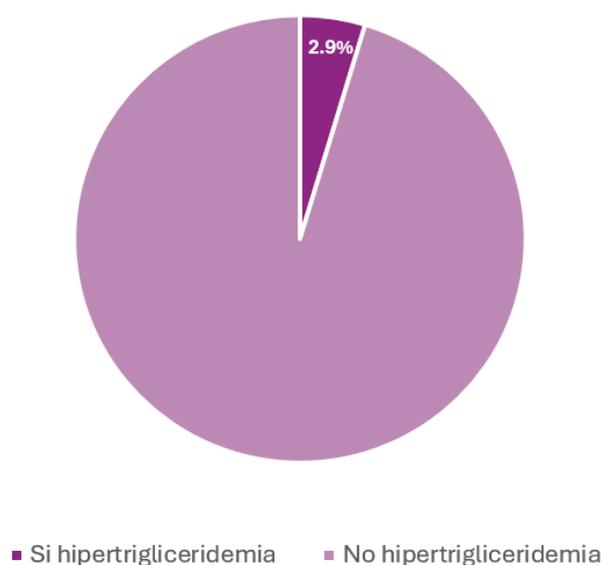


Figura 2. Incidencia acumulada de hipertrigliceridemia.

### **Incidencia acumulada y niveles medios alcanzados de alteraciones bioquímicas.**

Se observó una incidencia acumulada de hipertrigliceridemia del 2,9% (4 pacientes) a los dos meses de tratamiento con isotretinoína (ver tabla 2), según el punto de corte establecido (>150 mg/dL). En cuanto a la hipertransaminasemia, se detectó en el 1,4% de los pacientes (2 casos), definida como la elevación de ALT (>45 U/L) y/o AST (>40 U/L); uno de los pacientes presentó elevación aislada de ALT y el otro de AST. No se observaron casos de dislipemia mixta, definida como la presencia simultánea de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

*Tabla 2. Incidencia acumulada y niveles medios alcanzados de alteraciones bioquímicas.*

<b>Alteración</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Nivel medio</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>Hipertrigliceridemia</b>	4	2,9%	254 mg/dL	65.2
<b>Hipertransaminasemia (ALT)</b>	1	0,7%	50 U/L	No aplicable
<b>Hipertransaminasemia (AST)</b>	1	0,7%	50 U/L	No aplicable
<b>Dislipemia mixta</b>	0	0%	—	--

### **Asociación entre el sexo y alteraciones bioquímicas**

La proporción de hombres con hipertrigliceridemia fue del 4.1%, mientras que ninguna mujer presentó esta alteración. Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo ( $p: 0.353$ ). En cuanto a la hipercolesterolemia, se observó en el 2.7% de los hombres y en el 1.5% de las mujeres, pero esto tampoco fue estadísticamente significativo ( $p: 0.611$ ). Por último, la hipertransaminasemia se registró en un 1.4% de los hombres y en un 1.5% de las mujeres, pero de nuevo esto no fue estadísticamente significativo ( $p: 0.951$ ).

Tabla 3 Asociación entre el sexo y alteraciones bioquímicas.

Alteración	Sexo n (%)	Sí, n (%)	No, n (%)	p-valor
<b>Hipertrigliceridemia</b>	Hombre	3/73 (4,1 %)	70/73 (95,9 %)	0.353
	Mujer	0/68 (0 %)	68/68 (100 %)	
<b>Hipercolesterolemia</b>	Hombre	2/73 (2,7 %)	71/73 (97,3 %)	0.611
	Mujer	1/68 (1,5 %)	67/68 (98,5 %)	
<b>Hipertransaminasemia</b>	Hombre	1/73 (1,4 %)	71/73 (98,6 %)	0.951
	Mujer	1/68 (1,5 %)	67/68 (98,5 %)	

\*P-valor calculado mediante prueba de Chi-cuadrado para comparar proporciones entre sexos. Se considera significación estadística si  $p < 0.05$ .

## DISCUSIÓN

### Respuesta al problema planteado

A pesar de la eficacia demostrada de la isotretinoína en el tratamiento del acné, persiste un notable grado de reticencia entre los pacientes y sus familiares, motivado en gran medida por la desinformación y la influencia de fuentes no médicas, como internet, familiares o conocidos. Este temor, más prevalente en mujeres, adultos y personas con menor nivel educativo, puede llegar a provocar el rechazo del tratamiento incluso tras recibir información adecuada por parte del especialista. Asimismo, algunos estudios han evidenciado la existencia de conocimientos erróneos sobre la isotretinoína incluso entre profesionales de atención primaria. Por todo ello, resulta esencial fomentar una educación rigurosa y basada en la evidencia, tanto en pacientes como en sus familias y en el personal sanitario, con el objetivo de reducir la percepción negativa del fármaco y favorecer su uso racional y seguro (16).

En este estudio se evaluó la incidencia acumulada de hipertrigliceridemia en pacientes con acné vulgar tratados con isotretinoína, así como su relación con el sexo y otras alteraciones analíticas como la hipercolesterolemia y la hipertransaminasemia. Los resultados obtenidos aportan información sobre el perfil lipídico y hepático de los pacientes en tratamiento con este fármaco.

### **Respuesta a la hipótesis planteada**

En la hipótesis de nuestro estudio se estimó que la incidencia acumulada de hipertrigliceridemia en pacientes con acné vulgar tratados con isotretinoína (0,5-1 mg/kg/día) a los dos meses era del 44 % (10). Sin embargo, los datos obtenidos muestran una incidencia acumulada significativamente menor, del 2,9 %, con un nivel medio alcanzado de 254 mg/dL y una desviación estándar de 65,2 mg/dL. Estos resultados rechazan la hipótesis al obtener una alteración analítica significativamente menor.

Así, es posible apoyar la idea de que la aparición de alteraciones en los valores analíticos de triglicéridos es escasa, siendo incluso menor que estudios semejantes realizados donde describen incidencias de hipertrigliceridemia del 10 % (17).

### **Resumen de los principales resultados**

En cuanto a la distribución por sexo, los datos mostraron que todos los pacientes que desarrollaron hipertrigliceridemia fueron hombres, sin casos registrados en mujeres. Aunque el tamaño muestral es limitado, este hallazgo sugiere una posible mayor susceptibilidad de los hombres a desarrollar alteraciones analíticas inducidas por la isotretinoína. Sin embargo, actualmente no existen evidencias científicas concluyentes que demuestren que la elevación de triglicéridos inducida por isotretinoína sea más frecuente en hombres que en mujeres, por lo que este hallazgo debe considerarse aislado y con cautela en el contexto de nuestro estudio (18).

Por otro lado, la incidencia de hipercolesterolemia fue baja (2,1 %), al igual que la de hipertransaminasemia (1,4 %). Estos resultados respaldan la hipótesis de una baja incidencia de alteraciones analíticas asociadas al tratamiento con isotretinoína. De hecho, los resultados de nuestro estudio fueron incluso más bajos que los reportados en estudios similares, donde se describe una prevalencia de hipercolesterolemia del 23% y de hipertransaminasemia del 4,91% en la población estudiada (17).

### **Comparación con la literatura existente**

Es preciso tener en cuenta que factores como la dieta, el índice de masa corporal y la predisposición genética pueden influir en la variabilidad de los resultados (19). En la literatura actual sobre isotretinoína y sus efectos adversos, muchos estudios presentan un tamaño muestral reducido (20). En varias revisiones se analizan numerosos trabajos individuales con muestras pequeñas. Incluso en análisis más amplios que agrupan miles de observaciones, estas provienen de múltiples estudios con poblaciones y diseños heterogéneos, y solo una parte está centrada en formas moderadas o graves de acné (21).

Así, el metaanálisis más amplio hasta la fecha sobre tratamientos para el acné vulgar incluyó 179 ensayos clínicos aleatorizados, con aproximadamente 35.000 observaciones distribuidas en 49 clases terapéuticas, lo que pone de manifiesto el pequeño tamaño muestral individual de muchos estudios, incluyendo por ejemplo un tamaño muestral de 51 pacientes en estudios con retinoides orales. En este, se mostró también, una mayor tasa de abandono del tratamiento por efectos adversos con el uso de otras formas de tratamiento, como fueron los retinoides tópicos, tanto en monoterapia como combinados con tetraciclinas orales, así como con anticonceptivos hormonales orales y con las tetraciclinas en monoterapia (21).

En este contexto, la muestra de 140 pacientes incluida en el presente estudio constituye un tamaño superior al de la mayoría de los estudios individuales revisados, lo que permite aportar evidencia sólida y representativa dentro del entorno clínico real.

El abordaje terapéutico del acné moderado-grave continúa siendo motivo de controversia, especialmente en relación con el posicionamiento de la isotretinoína en el algoritmo del tratamiento del acné. A pesar de que algunas guías clínicas abogan por iniciar el manejo con combinaciones de antibióticos orales (principalmente tetraciclinas) y agentes tópicos como retinoides o peróxido de benzoilo, la creciente evidencia científica, junto con los resultados del presente estudio, sustenta el uso precoz de la isotretinoína en pacientes con formas moderadas a severas de acné (21).

Además, metaanálisis recientes que agrupan más de 200 ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la isotretinoína oral presenta una eficacia significativamente superior en la

reducción de lesiones inflamatorias y no inflamatorias, en comparación con otras alternativas terapéuticas (22). Esta eficacia terapéutica, sumada a su acción sobre los mecanismos fisiopatológicos del acné y a su perfil de seguridad justifica su consideración como tratamiento de primera línea. Además, el empleo temprano de isotretinoína permite evitar la exposición prolongada e ineficaz a tratamientos antibióticos, con el consiguiente riesgo de aparición de resistencias bacterianas, un problema creciente en el contexto de salud pública.

En este estudio, con una muestra de 140 pacientes, se observó una respuesta clínica favorable y un perfil de efectos adversos manejable, lo que refuerza la necesidad de reevaluar el lugar que ocupa este fármaco dentro de las estrategias terapéuticas actuales. De este modo, su indicación en fases iniciales podría no solo optimizar los resultados clínicos y funcionales, sino también contribuir a un uso más racional y eficiente de los recursos sanitarios.

A pesar de la amplia literatura que documenta posibles reacciones adversas durante el tratamiento con isotretinoína, la experiencia clínica demuestra que su impacto suele ser limitado y no representa un motivo suficiente para desestimar el uso de este fármaco, especialmente cuando se considera su elevada eficacia en el tratamiento del acné moderado-grave. La exposición a estos efectos se analiza a continuación con el objetivo de contextualizar adecuadamente su relevancia clínica y reforzar la idea de que el temor a su aparición no debe condicionar negativamente la indicación de isotretinoína cuando está clínicamente justificada.

Los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento con isotretinoína son de naturaleza mucocutánea, destacando la xerosis cutánea y la queilitis, presentes en la mayoría de los pacientes, pero de carácter leve y manejable (20).

Los efectos musculoesqueléticos más comunes son mialgias y rigidez, mientras que otros como sacroileitis o rabdomiólisis son raros y dosis-dependientes. A nivel digestivo, la relación con enfermedad inflamatoria intestinal es incierta y la pancreatitis es excepcional, generalmente asociada a hipertrigliceridemia (23).

No se ha demostrado una relación causal entre isotretinoína y trastornos psiquiátricos. Por el contrario, la mejoría del acné suele tener un efecto positivo en la autoestima y el estado de ánimo, contribuyendo a una mejor calidad de vida (24) (25). Aunque la isotretinoína es un

fármaco teratogénico, este riesgo se minimiza mediante programas estrictos de control en mujeres en edad fértil (26).

Todo esto nos lleva a concluir que la isotretinoína es un fármaco seguro, con un perfil de seguridad favorable y una efectividad demostrada, el balance riesgo-beneficio es claramente positivo, lo que justifica su uso como tratamiento de primera línea en pacientes con acné moderado-grave.

### **Limitaciones del estudio**

En cuanto a las limitaciones del estudio, nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. Aunque existen varios estudios con tamaños muestrales inferiores al nuestro, es cierto que el tamaño muestral del presente estudio es limitado, lo que puede haber limitado la generalización de los resultados. Es cierto que no se han considerado otros factores de riesgo metabólico, como la dieta o el IMC, que podrían influir en los resultados.

### **Vinculación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)**

El trabajo realizado se encuentra dentro del objetivo de Desarrollo Sostenible nº 3: Salud y bienestar, cuyo fin es garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades. El presente estudio sobre la isotretinoína, uno de los tratamientos más eficaces para el acné vulgar, contribuye directamente a este objetivo, ya que profundiza en el conocimiento sobre su perfil de seguridad, favoreciendo así un uso racional y seguro del fármaco.

### **Implicaciones para la práctica clínica y futuras investigaciones**

Los resultados de esta investigación contribuyen a una mejor comprensión del perfil de seguridad de la isotretinoína, lo cual tiene un impacto directo en la mejora de la calidad asistencial y el abordaje del tratamiento del acné. Mediante los resultados del estudio se fomenta una mayor confianza en la prescripción del fármaco. A largo plazo, esto puede traducirse en una reducción de las secuelas físicas y psicológicas asociadas al acné. De este modo, la investigación no solo mejora los resultados clínicos individuales, sino que también puede contribuir a la optimización de recursos, reduciendo el uso innecesario y prolongado de otros tratamientos.

A nivel local, el estudio puede servir de base para protocolos clínicos más seguros y eficaces en la prescripción de isotretinoína en consulta. A nivel global, se alinea con los esfuerzos internacionales por garantizar tratamientos efectivos, seguros y accesibles, reforzando el papel de la evidencia científica en la toma de decisiones sanitarias.

## **CONCLUSIONES**

La incidencia acumulada de hipertrigliceridemia en los pacientes tratados con isotretinoína fue del 2,9 % (n: 4), con un valor medio alcanzado de 254 y una desviación estándar de 65,2.

En el estudio participaron 140 pacientes, de los cuales el 52,1 % fueron hombres. La mediana de edad fue de 17.

La hipertrigliceridemia se presentó únicamente en varones (4,1 %), sin casos registrados en mujeres. La incidencia acumulada de hipertransaminasemia fue del 0,7 % ALT y del 0,7 % AST. Se observó hipercolesterolemia en el 2,7 % de los hombres y en el 1,5% de las mujeres. No se detectaron casos de dislipemia mixta.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en ninguna de las tres alteraciones analizadas: hipertrigliceridemia ( $p = 0,353$ ), hipercolesterolemia ( $p = 0,611$ ) e hipertransaminasemia ( $p = 0,951$ ).

## BIBLIOGRAFIA

1. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Acne and Other Skin Disorders. *Drugs*. julio de 1984;28(1):6-37.
2. Pérez-Martínez P, Pérez-Jiménez F. Tratamiento de la hipertrigliceridemia leve-moderada. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 2021;33:69-74.
3. Martín CG, Gozalbo AS, Madueño KD, Guerrero MG, Díaz MAM, Tarjuelo DV, et al. Protocolo diagnóstico y tratamiento del acné en adolescentes. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. septiembre de 2022;13(61):3631-4.
4. López-Estebanz JL, Herranz-Pinto P, Dréno B. Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. marzo de 2017;108(2):120-31.
5. P87: Isotretinoin dosing: is it spot on? *Br J Dermatol*. julio de 2022;187(S1):75-6.
6. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review: Brzezinski et al. *Dermatol Ther*. julio de 2017;30(4):e12483.
7. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges [Internet]*. marzo de 2010 [citado 6 de noviembre de 2023];8(s1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1610-0387.2009.07238.x>
8. Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol*. junio de 2020;21(3):411-9.
9. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*. 23 de noviembre de 2021;326(20):2055.
10. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A Population-Based Analysis of Laboratory Abnormalities During Isotretinoin Therapy for Acne Vulgaris. *Arch Dermatol*. 1 de agosto de 2006;142(8):1016-22.
11. Zurita Molina, Amado AQ M<sup>a</sup> Dolores. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica SEGHNPAEP [Internet]. Madrid: ERGON; 2010. Disponible en: <https://www.seghnp.org/sites/default/files/2017-05/Protocolos%20SEGHNP.pdf>
12. Hedayati, Hossein G Ira J. Dyslipidemia. En: *Harrison's principles of internal medicine*. 21st ed. New York; 2022. p. 421-31.

13. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>
14. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>
15. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>
16. Tugrul Ayanoglu B, Demirdag HG, Yalici Armagan B, Bezirgan O. Perceptions about oral isotretinoin treatment. *Dermatol Ther* [Internet]. mayo de 2019 [citado 7 de abril de 2025];32(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.12873>
17. Kapała J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 26 de mayo de 2022;19(11):6463.
18. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, López-Uriarte B, Rivera-Tejjido M, Palacios-Martínez D, Dávila-Blázquez GM, et al. Prevalencia de hipertrigliceridemia en adultos y factores cardiometabólicos asociados. *Estudio SIMETAP-HTG. Clínica E Investig En Arterioscler*. noviembre de 2020;32(6):242-55.
19. Muhaidat J, Alhuneafat L, Asfar R, Al-Qarqaz F, Alshiyab D, Alhuneafat L. Exploring the Incidence and Risk Factors of Dyslipidemia in Patients with Severe Acne Vulgaris on Systemic Isotretinoin Therapy: Findings from a Prospective Study. *Medicina (Mex)*. 28 de febrero de 2025;61(3):439.
20. Rajput I, Anjankar VP. Side Effects of Treating Acne Vulgaris With Isotretinoin: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 11 de marzo de 2024 [citado 2 de abril de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/176756-side-effects-of-treating-acne-vulgaris-with-isotretinoin-a-systematic-review>
21. Mavranezouli I, Daly CH, Welton NJ, Deshpande S, Berg L, Bromham N, et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1 de noviembre de 2022;187(5):639-49.
22. Huang CY, Chang IJ, Bolick N, Hsu WT, Su CH, Hsieh TS, et al. Comparative Efficacy of Pharmacological Treatments for Acne Vulgaris: A Network Meta-Analysis of 221 Randomized Controlled Trials. *Ann Fam Med*. julio de 2023;21(4):358-69.
23. Karaosmanoğlu N, Mülkoğlu C. Analysis of musculoskeletal side effects of oral Isotretinoin treatment: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. diciembre de 2020;21(1):631.

24. Tan NKW, Tang A, MacAlevey NCYL, Tan BKJ, Oon HH. Risk of Suicide and Psychiatric Disorders Among Isotretinoin Users: A Meta-Analysis. *JAMA Dermatol.* 1 de enero de 2024;160(1):54.
25. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* junio de 2017;76(6):1068-1076.e9.
26. Troncoso Sen M, Rojas H C, Bravo C E. Embriopatía por isotretinoína: Un daño evitable. *Rev Médica Chile* [Internet]. junio de 2008 [citado 2 de abril de 2025];136(6). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872008000600012&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000600012&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

## ANEXOS

### ANEXO 1 APROBACION COMITÉ



#### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe

#### CERTIFICA:

Que ha sido revisada la documentación presentada por la Investigadora principal Dña. Alicia Alonso Manrique, alumna de la Facultad de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, en la que se incluyen los cambios solicitados en el informe favorable condicionado, emitido por el CEIm de este Hospital, en la reunión que tuvo lugar el día miércoles, 09 de octubre de 2024 (A09/24), en relación a la evaluación del Trabajo fin de Grado titulado: **"Incidencia acumulada de hipertrigliceridemia en pacientes con acné vulgar a los dos meses del tratamiento con isotretinoína"**.

- **Protocolo:** Versión 2.0, noviembre 2024

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Alicia Alonso Manrique, alumna del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora principal y cuya tutora es la Dra. Diana Ruiz Genao, del Hospital Universitario Quirón Salud Pozuelo.

Lo que firmo en Getafe, a 22 de noviembre de 2024.

  
Fdo.: D. Óscar Peñuelas Rodríguez  
Presidente del CEIm  
Hospital Universitario de Getafe

ANEXO 2. TABLA DE VARIABLES

VARIABLE PRINCIPAL	CLASIFICACIÓN	UNIDADES	ACLARACIONES
HIPERTRIGLICERIDEMIA	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO	
VARIABLE SECUNDARIAS	CLASIFICACIÓN	UNIDADES	ACLARACIONES
Sociodemográficas			
EDAD	Cuantitativa	AÑOS CUMPLIDOS	
SEXO	Cualitativa no ordinal	HOMBRE/MUJER	
Otras			
HIPERCOLESTEROLEMIA	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO	
LDL, COLESTEROL	Cuantitativa	Mg/dl	
HIPERTRANSAMINASEMIA (ASPARTATO-AMINO TRANSFERASA (AST) y ALANINO -AMINO TRANSFERASA (ALT)	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO	Presentando alteración en al menos 1 de las 2 enzimas.
AST	Cuantitativa	U/L	
ALT	Cuantitativa	U/L	
DISLIPEMIA MIXTA	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO	Presentar hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia



