



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA  
**PROGRAMA DE DOCTORADO: 3139 MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**DIFERENCIAS EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO Y EN LA CALIDAD DE VIDA  
DE PACIENTES CON ACNÉ MODERADO Y SEVERO COMPARANDO  
DISTINTAS DOSIS DE ISOTRETINOÍNA**

**David Ayala Alcázar**

Dirigido por:

Esperanza Jordá Cuevas

José María Martín Hernández

Marzo, 2021



**ESPERANZA JORDÁ CUEVAS**, Doctora en Medicina y Cirugía, Jefa de Servicio de Dermatología y Venereología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y Profesora titular de la Universidad de Valencia,

y

**JOSÉ MARÍA MARTÍN HERNÁNDEZ**, Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista en Dermatología y Venereología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y Profesor Asociado de la Universidad de Valencia

CERTIFICAN:

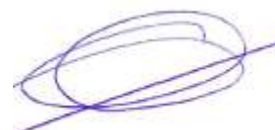
Que la presente Tesis Doctoral titulada “**DIFERENCIAS EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO Y EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON ACNÉ MODERADO Y SEVERO COMPARANDO DISTINTAS DOSIS DE ISOTRETINOÍNA**”, que presenta Don David Ayala Alcázar para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Servicio de Dermatología y Venereología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y que reúne las condiciones necesarias para ser presentada a fin de que pueda ser juzgada ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste se firma la presente en Valencia, 1 de Marzo de 2021.

Esperanza Jordá Cuevas

José María Martín Hernández

David Ayala Alcázar





## AGRADECIMIENTOS

Después de seis años desde que iniciamos este proyecto, ha llegado al fin el momento de culminarlo. No se me ocurre mejor forma de hacerlo que expresando mi enorme gratitud a todas aquellas personas que han colaborado y que han hecho posible la realización de este reto.

A mis directores de tesis, Dra. Esperanza Jordá y Dr. José María Martín, por los que siento un profundo respeto y admiración, gracias por la confianza depositada en mí, por sus valiosos consejos y su implicación en el proyecto.

A todo el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, al que siempre llevaré en mi recuerdo.

A mis padres, María y Diego, porque con su esfuerzo me dieron la oportunidad de estudiar Medicina y dedicarme a lo que siempre quise ser.

A mis suegros, Jero y Jose, por tratarme como a un hijo y darnos siempre su apoyo incondicional.

A Marta, mi pareja, por ser mi compañera de vida, mi mejor amiga, por su vitalidad, por haberme motivado a finalizar el doctorado y por el amor que nos regala cada día.

A Laura y Jorge, mis hijos, que representan el proyecto más ilusionante de mi vida.

A los pacientes, los auténticos protagonistas de este trabajo.



# Índice General

---

I. INTRODUCCIÓN .....	19
I.1. Definición .....	21
I.2. Etiología .....	21
I.2.1. Factor hormonal .....	22
I.2.2. Hiperproducción de sebo .....	24
I.2.3. Hiperqueratinización folicular .....	24
I.2.4. Factor microbiano .....	25
I.2.5. Otros factores .....	25
I.3. Patogenia.....	27
I.4. Manifestaciones clínicas .....	28
I.5. Clasificación de la gravedad clínica .....	31
I.6. Repercusión psicológica y calidad de vida .....	32
I.7. Tratamientos .....	33
I.7.1. Tratamientos tópicos .....	33
I.7.2. Tratamientos sistémicos .....	38
I.7.2.1. Antibióticos orales .....	39
I.7.2.2. Anticonceptivos sistémicos .....	40
I.7.2.3. Isotretinoína oral .....	41
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....	45
III. MATERIAL Y MÉTODO .....	49
III.1. Ámbito y periodo de estudio.....	49
III.2. Plan de trabajo .....	49
III.3. Diseño del estudio .....	50
III.4. Tamaño muestral .....	50
III.5. Criterios de inclusión .....	51
III.6. Criterios de exclusión .....	51
III.7. Estudio de las variables evaluadas .....	51
III.8. Metodología .....	57
III.9. Aspectos ético-legales .....	60

IV. RESULTADOS .....	63
IV.1. Descripción de la muestra poblacional .....	63
IV.1.1. Descripción de la edad y de los datos antropométricos de la .....	63
población a estudio .....	63
IV.1.2. Descripción de los tratamientos previos de la población a estudio....	64
IV.1.3. Distribución del tipo de acné según su gravedad en la población a .....	65
estudio.....	65
IV.2. Análisis de las variables a estudio según la dosis de isotretinoína .....	67
recibida .....	67
IV.2.1. Análisis del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) .....	67
según la dosis de isotretinoína recibida .....	67
IV.2.2. Análisis de la efectividad del tratamiento según la dosis de .....	76
isotretinoína recibida .....	76
IV.2.3. Análisis de los efectos adversos según la dosis de isotretinoína .....	87
recibida .....	87
IV.2.3.1. Análisis de los efectos adversos clínicos según la dosis de .....	87
isotretinoína recibida .....	87
IV.2.3.2. Análisis de los efectos adversos analíticos según la dosis de .....	89
Isotretinoína recibida .....	89
IV.2.4. Análisis hormonal según la dosis de isotretinoína recibida .....	106
IV.2.5. Análisis de las recidivas según la dosis de isotretinoína recibida ...	110
IV.3. Análisis de las variables a estudio según el sexo .....	112
IV.3.1. Análisis del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) .....	112
según el sexo .....	112
IV.3.2. Análisis de la efectividad del tratamiento según el sexo .....	117
IV.3.3. Análisis de los efectos adversos según el sexo .....	121
IV.3.3.1. Análisis de los efectos adversos clínicos según el sexo ....	121
IV.3.3.2. Análisis de los efectos adversos analíticos según el sexo	122
IV.3.4. Análisis hormonal según el sexo .....	129
IV.3.5. Análisis de las recidivas según el sexo.....	133



V. DISCUSIÓN .....	137
V.1. Análisis descriptivo de la muestra .....	137
V.2. Análisis de las variables a estudio según la dosis de isotretinoína recibida .....	139
V.2.1. Análisis de la calidad de vida según la dosis de isotretinoína recibida .....	139
V.2.2. Análisis de la efectividad del tratamiento según la dosis de isotretinoína recibida .....	147
V.2.3. Análisis de los efectos adversos según la dosis de isotretinoína recibida.....	153
V.2.4. Análisis hormonal según la dosis de isotretinoína recibida .....	159
V.2.5. Análisis de las recidivas según la dosis de isotretinoína recibida .....	162
V.3. Análisis de las variables a estudio según el sexo .....	164
VI. LIMITACIONES .....	171
VII. CONCLUSIONES .....	173
VIII. BIBLIOGRAFÍA .....	175
IX. ANEXOS .....	191
A. Certificado de aprobación del Comité Científico Interno del INCLIVA .....	191
B. Informe de aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica .....	192
C. Clasificación del Estudio Clínico por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios .....	193
D. Resolución de autorización de la Conselleria de Sanitat .....	194
E. Hoja de información y Consentimiento informado de los pacientes .....	196
F. Cuaderno de recogida de datos .....	201
G. Dermatology Quality Life Index (DLQI) .....	207
H. Premio “Pierre Fabré Dermatología en Acné” otorgado por la Academia Española de Dermatología y Venereología .....	209



## **LISTA DE TABLAS:**

**Tabla 1.** Niveles de puntuación del DLQI

**Tabla 2.** Edad y datos antropométricos de los pacientes según la dosis de isotretinoína recibida

**Tabla 3.** Distribución del tipo de acné según su gravedad en los pacientes a estudio según la dosis de isotretinoína recibida

**Tabla 4.** Puntuación media del DLQI al inicio y al final del tratamiento en el conjunto de los pacientes a estudio

**Tabla 5.** Datos descriptivos de los pacientes con una afectación severa de la calidad de vida

**Tabla 6.** Puntuación media del DLQI al inicio y al final del tratamiento según la dosis de isotretinoína recibida

**Tabla 7.** Análisis de la evolución del DLQI a lo largo del tratamiento en el conjunto de la población (efecto tiempo) y en función de la dosis de isotretinoína recibida (efecto tiempo\*grupo)

**Tabla 8.** Puntuaciones de las 6 dimensiones del DLQI al inicio y al final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína

**Tabla 9.** Puntuaciones de las 6 dimensiones del DLQI al inicio y al final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

**Tabla 10.** Evolución del Acné Score a lo largo del tratamiento en el conjunto de los pacientes a estudio

**Tabla 11.** Evolución del Acné Score en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

**Tabla 12.** Análisis de la evolución del Acné Score a lo largo del tratamiento en el conjunto de los pacientes y en función de la dosis de isotretinoína recibida

**Tabla 13.** Acné Score inicial en los grupos de tratamiento según el grado de afectación

**Tabla 14.** Evolución del acné score a lo largo del tratamiento en función de la dosis de isotretinoína recibida en los subgrupos con formas moderadas de acné

**Tabla 15.** Grado de xerosis mucocutánea en función de la dosis de isotretinoína recibida

**Tabla 16.** Grado de dolor osteomuscular en función de la dosis de isotretinoína recibida

**Tabla 17.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol total entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína

**Tabla 18.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol LDL entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína

**Tabla 19.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol HDL entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína

**Tabla 20.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución de los triglicéridos entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína

**Tabla 21.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución de GPT entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína

**Tabla 22.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución de GGT entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína

**Tabla 23.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol total entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

**Tabla 24.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol LDL entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

**Tabla 25.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol HDL entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

**Tabla 26.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución de los triglicéridos entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

**Tabla 27.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución de GPT entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

**Tabla 28.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución de GGT entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

**Tabla 29.** Niveles hormonales en ambos grupos de tratamiento

**Tabla 30.** Incidencia de recidivas a los 6 meses de finalizar el tratamiento en ambos grupos de tratamiento

**Tabla 31.** Puntuación media del DLQI al inicio y al final del tratamiento en ambos sexos

**Tabla 32.** Puntuaciones de las 6 dimensiones del DLQI inicial y final en el grupo de hombres

**Tabla 33.** Puntuaciones de las 6 dimensiones del DLQI inicial y final en el grupo de mujeres

**Tabla 34.** Evolución del acné score a lo largo del tratamiento en ambos sexos

**Tabla 35.** Grado de xerosis mucocutánea en función del sexo

**Tabla 36.** Grado de dolor osteomuscular en función del sexo

**Tabla 37.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol total entre el inicio y el final del tratamiento en el grupo de hombres

**Tabla 38.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol total entre el inicio y el final del tratamiento en el grupo de mujeres

**Tabla 39.** Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol LDL entre el inicio y el final del tratamiento en el grupo de mujeres

**Tabla 40.** Niveles hormonales en ambos sexos

## **LISTA DE FIGURAS:**

**Figura 1.** Patogenia del acné

**Figura 2.** Comedones abiertos

**Figura 3.** Comedones cerrados

**Figura 4.** Pápulas

**Figura 5.** Pústula

**Figura 6.** Nódulos y quistes

**Figura 7.** Evolución del DLQI a lo largo del tratamiento en el conjunto de la población a estudio

**Figura 8.** Evolución del DLQI a lo largo del tratamiento en función de la dosis de isotretinoína

**Figura 9.** Evolución del acné score a lo largo del tratamiento en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

**Figura 10.** Evolución del acné score a lo largo del tratamiento en los subgrupos de dosis bajas y de dosis habituales de isotretinoína

**Figura 11.** Evolución de los lípidos sanguíneos y de las transaminasas hepáticas en ambos grupos de tratamiento

**Figura 12.** Rango de normalidad de los niveles hormonales en ambos grupos de tratamiento

**Figura 13.** Porcentaje de recidivas en función de la dosis de isotretinoína recibida

**Figura 14.** Evolución del acné score en ambos sexos

**Figura 15.** Evolución de los lípidos sanguíneos y de las transaminasas hepáticas en ambos sexos

**Figura 16.** Niveles hormonales en ambos sexos

**Figura 17.** Rango de normalidad de las hormonas en ambos sexos

## **ABREVIATURAS:**

- **AHA:** Alfa hidroxiácidos
- **CPK:** Creatina-fosfocinasa
- **DHT:** Dihidrotestoterona
- **DLQI:** Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de Vida en Dermatología)
- **FSH:** Follicle stimulating hormone (Hormona folículo-estimulante)
- **GGT:** Gamma glutamil transpeptidasa
- **GPT:** Transaminasa glutámico pirúvica
- **HADS:** Hospital Anxiety and Depression Scale (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria)
- **HDL:** High density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidad)
- **IGF:** Hormona de crecimiento similar a la insulina
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **LDL:** Low density lipoprotein (Lipoproteína de baja densidad)
- **LH:** Luteinizing hormone (Hormona luteinizante)
- **MLG:** Modelo lineal generalizado
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **SHBG:** Sex Hormon Binding Globulin (Globulina transportadora de hormonas sexuales)





# **INTRODUCCIÓN**



## I. INTRODUCCIÓN

---

El acné es una enfermedad inflamatoria de la unidad pilosebácea. En su patogenia están implicados diversos factores, que interactúan para producir las lesiones, entre los que destacan el aumento de la producción de sebo por la glándula sebácea, la alteración en el proceso de queratinización del folículo piloso, la colonización bacteriana folicular y la liberación de distintas citoquinas inflamatorias.

Aunque es una enfermedad que afecta fundamentalmente a los adolescentes, puede persistir más allá de esta edad en una proporción significativa de las personas. Por otro lado, son innegables la repercusión psicológica y el impacto en la calidad de vida, así como las implicaciones laborales y financieras que el manejo de esta patología acarrea a los pacientes y al sistema sanitario.

Las lesiones activas y las cicatrices del acné que aparecen en las zonas expuestas y totalmente accesibles a la vista repercuten de forma notable en la calidad de vida de los pacientes afectados. Algunos autores han objetivado que cuanto mayor es la edad de los individuos que padecen el acné, mayor es su repercusión psicológica. Del mismo modo, el acné altera la calidad de vida relacionada con la salud de una forma más intensa en la mujer adulta, sin relacionarse siempre con la gravedad clínica del acné. Los sentimientos negativos más reconocidos asociados al acné son la vergüenza, la rabia, la angustia, la labilidad emocional y la desesperación.

En numerosas ocasiones, especialmente en los adultos, los tratamientos tópicos y el empleo de los antibióticos orales, aunque consiguen mejorías parciales, no satisfacen las expectativas de los pacientes, lo que con frecuencia obliga a instaurar un tratamiento con antiandrógenos o anticonceptivos en las mujeres o retinoides orales en ambos sexos.

El objetivo final del manejo de las distintas formas de acné debería garantizar en última instancia que los pacientes reciben el mejor tratamiento posible y evitar o minimizar las posibles secuelas como las cicatrices secundarias.

Entre las distintas opciones terapéuticas a considerar habría que tener en cuenta los factores que influyen positivamente en la adherencia al mismo, el conocimiento adecuado del fármaco que se va a emplear, la duración del tratamiento, cuándo es esperable el inicio de su efecto y su eficacia máxima, los posibles efectos adversos, la repercusión del tratamiento en la mejora de la calidad de vida y las preferencias terapéuticas del paciente.

De las distintas opciones terapéuticas disponibles para el manejo de las formas moderadas y severas de acné, sin lugar a dudas, la más resolutive es la isotretinoína oral. No obstante, es un fármaco que a pesar de llevar más de 30 años en el mercado aún genera inquietud y miedos en numerosos pacientes, debido a sus potenciales efectos adversos. La isotretinoína es un derivado de la vitamina A, efectivo en el tratamiento por vía oral del acné debido a sus propiedades queratolíticas, antiinflamatorias y seboreguladoras. La efectividad máxima de la isotretinoína se logra cuando se alcanza una dosis total acumulada de 120 a 150 mg/kg de peso corporal. Se ha demostrado que no existe un beneficio adicional si se superan los 150 mg/kg. Por este motivo, aunque inicialmente se estableció una dosis de 1 mg/kg/día, más adelante se ha constatado que con dosis inferiores se obtienen resultados similares al menos a corto plazo y con menos efectos adversos. Estudios recientes determinan que las dosis bajas de isotretinoína oral conducen a disminuir potencialmente la incidencia de efectos adversos y los costes derivados del uso de las dosis habituales.

## **I.1. Definición**

---

El acné se puede definir como una enfermedad inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea, que se caracteriza por la obstrucción al flujo de sebo por el conducto pilosebáceo y se localiza principalmente en la cara y el tronco. La lesión cutánea elemental típica e imprescindible es el comedón, representando las pápulas, las pústulas y los nódulos una variedad de lesiones inflamatorias asociadas. El acné puede dejar cicatrices atróficas o hipertróficas en su resolución. Esta definición hace referencia al acné vulgar, existiendo otras variantes con diferentes características clínicas, aunque todas ellas precisan de la presencia de comedones para ser catalogadas como una enfermedad acneica.

## **I.2. Etiología**

---

El acné es un trastorno inflamatorio multifactorial de la unidad pilosebácea. Las glándulas sebáceas se localizan en todas las áreas de la piel excepto en las palmas de las manos y en las plantas de los pies<sup>1</sup>. Existen glándulas sebáceas que están asociadas a los folículos pilosos y glándulas sebáceas que existen independientemente<sup>2</sup>.

Una o más glándulas pueden rodear cada folículo piloso y están circundadas por músculos erectores de pelo. Las glándulas tienen una estructura acinar; secretan el sebo producido a través de un conducto central, depositando el material lipídico en el interior de los folículos pilosos para ser drenado finalmente hacia la superficie cutánea. La estructura constituida por el folículo piloso, la glándula sebácea asociada y los músculos erectores del pelo constituyen la unidad pilosebácea.

La teoría más aceptada considera al acné como un fenómeno secuencial donde interaccionan varios factores.

### **1.2.1. Factor hormonal**

La actividad de la glándula sebácea y la producción de sebo correspondiente desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de las lesiones. Entre las hormonas que influyen en la secreción sebácea destaca el papel de los andrógenos. La secreción de sebo se activa durante la pubertad por acción de los andrógenos gonadales o suprarrenales. Estas hormonas regulan el tamaño y la producción glandular del sebo. El control se lleva a cabo mediante el paso de testosterona a dihidrotestosterona (DHT), por medio de la enzima 5-alfa-reductasa tipo I presente en la glándula sebácea.

La 5-alfa-reductasa es un enzima presente en los tejidos diana de los andrógenos, capaz de transformar la testosterona en su metabolito DHT, un compuesto con mayor actividad fisiológica que la propia testosterona y responsable de la mayoría de las acciones hormonales masculinas.

La DHT tiene una afinidad para el receptor androgénico 3 veces más alta que la testosterona y unas 15-30 veces superior a la de los andrógenos suprarrenales. Durante la embriogénesis, la DHT tiene un rol esencial en la formación de los genitales externos masculinos y en el adulto actúa como el andrógeno principal en la próstata y en los folículos pilosos<sup>3</sup>.

Tanto la testosterona como el estradiol circulan por el torrente sanguíneo, fijados principalmente a la globulina transportadora de hormonas sexuales (Sex Hormon Binding Globulin, SHBG) y en menor medida a la albúmina. Sin embargo, una pequeña fracción de estas hormonas circula libre, siendo esta hormona libre la que presenta la actividad biológica con capacidad para penetrar en el interior de las células y activar a su receptor.

Los individuos con acné presentan una mayor secreción de sebo que los individuos sin acné. Esto puede deberse a una mayor producción de andrógenos gonadales y suprarrenales o a un incremento de la fracción de andrógenos libres por una disminución de la SHGB.

No obstante, en la mayoría de los casos de acné, los niveles plasmáticos de los andrógenos son normales<sup>4</sup>.

La seborrea aumentada podría deberse a una mayor afinidad de los receptores intracelulares para unirse a la hormona. De hecho, las glándulas sebáceas de las zonas acnéicas muestran in vitro una mayor actividad de la isoenzima I de la 5-alfa-reductasa.

Alrededor del 85 % de las mujeres refiere empeoramiento premenstrual y aproximadamente un tercio presenta también datos de hiperandrogenicidad (hirsutismo, alopecia o alteraciones menstruales). Estas pacientes y aquellas con acné de comienzo tardío pueden representar un subgrupo con alteraciones ováricas, adrenales o del metabolismo periférico de los andrógenos y requieren una investigación especial<sup>5</sup>.

Otras hormonas sexuales como los estrógenos también tienen una influencia en la secreción glandular de sebo. Algunas mujeres sometidas a elevadas dosis de estrógenos, como ocurre durante el embarazo, empeoran su acné<sup>6</sup>.

La hormona de crecimiento también influye en la producción del acné. Actúa a nivel del hígado y sobre los tejidos periféricos estimulando la producción de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), como el propio IGF-1. Este factor de crecimiento se relaciona con la seborrea, pues aumenta la producción de andrógenos y la disminución de la SHGB<sup>7</sup>.

Los glucocorticoides son esenciales en la proliferación y diferenciación del sebocito. Por esto se produce el acné inducido por esteroides y la influencia del estrés en el empeoramiento del acné. En situaciones de estrés se puede incrementar la hiperproducción de esteroides adrenales<sup>8</sup>.

## **I.2.2 Hiperproducción de sebo**

Las glándulas sebáceas excretan un material graso mediante secreción holocrina<sup>9</sup>. El sebo humano está compuesto por escualeno, ésteres de las grasas y triglicéridos. Por la acción de las enzimas bacterianas los triglicéridos presentes en el canal folicular dan lugar a los ácidos grasos libres, que han demostrado una acción comedogénica<sup>10</sup>.

Los lípidos desempeñan un papel importante en la inflamación. La oxidación del escualeno produce leucotrieno B<sub>4</sub>, que actúa como un potente quimiotáctico<sup>11</sup>.

En los pacientes con acné la composición del sebo presenta unos niveles reducidos de ácido linoleico, provocando esta composición anómala una alteración de la barrera epidérmica, que hace más permeable la pared del comedón a las sustancias inflamatorias<sup>12,13</sup>.

## **I.2.3. Hiperqueratinización folicular**

En la porción inferior del infundíbulo folicular se inician cambios cualitativos y cuantitativos, consistentes en la formación de una queratina más densa y en un aumento del recambio celular epidérmico del folículo. Esta mayor cantidad de queratina más compacta unida al sebo forma la masa que obstruye el folículo dando lugar al comedón<sup>10</sup>. En los mecanismos que llevan a la hiperqueratinización del conducto del folículo pilosebáceo se implican varios factores:

- Composición lipídica anormal, con un aumento de los ácidos grasos libres y del escualeno que actúan como agentes irritantes para el folículo.
- Estímulo androgénico: las células del conducto sebáceo tienen receptores para los andrógenos y presencia de la enzima 5alfa-reductasa I, que actúan directamente sobre los sebocitos estimulando su hipersecreción.
- Inducción de citoquinas por los propios queratinocitos del infundíbulo folicular.
- Acción de agentes microbianos, como el *P. acnes*, que promueve la queratinización del folículo indirectamente. Las lipasas bacterianas favorecen la formación de ácidos grasos comedogénicos a partir del propio sebo<sup>12</sup>.



#### **I.2.4. Factor microbiano**

En la superficie cutánea, tanto de la piel sana como de la piel con acné, se han aislado diferentes microorganismos como *P. acnes*, *Staphylococci*, bacterias aerobias corineformes y hongos como *Malassezia furfur*. De todos ellos, *P. acnes* es el que predomina en las regiones sebáceas de la piel. *Propionibacterium acnes* es un bacilo Gram positivo, de crecimiento relativamente lento, no esporulado y anaerobio estricto, aunque se cree que posee aerotolerancia. Su genoma ha sido secuenciado, poniendo de manifiesto varios genes que podrían generar las enzimas degradantes de la piel y las proteínas inmunogénicas. La bacteria crece en el folículo sebáceo y se ve transportado hacia la superficie cutánea por el flujo del sebo, del que metaboliza la fracción de los triglicéridos. La presencia de la bacteria aumenta significativamente en la pubertad hasta los 18 años y desciende progresivamente alrededor de los 45 años. En los pacientes con acné severo se detectan anticuerpos antipropionibacterium a título más alto cuanto más intenso es el acné. El *P. acnes* produce una gran cantidad de factores proinflamatorios y una serie de factores quimiotácticos para neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Todos ellos están implicados en la inflamación, contribuyendo a la patogenia del acné<sup>14</sup>. Se produce una activación de las vías clásica y alternativa del complemento, así como la activación de los sistemas de reconocimiento bacteriano por medio de los receptores tipo toll like y CD1, expresados por los queratinocitos y los sebocitos<sup>15,16</sup>.

El éxito terapéutico que se obtiene con los antibióticos y el empeoramiento clínico cuando aparecen resistencias, indican la importancia del factor microbiano en el acné.

#### **I.2.5. Otros factores**

La relación entre la dieta y el acné es un tema controvertido. Clásicamente se ha considerado que el acné no se modificaba por los alimentos, sin embargo, existen trabajos científicos que demuestran que los alimentos con alta carga glucémica y los productos lácteos pueden empeorar el acné<sup>17</sup>.

La explicación del papel de los alimentos con alta carga glucémica se basa en la secreción de insulina que provocan tras su ingesta, potenciando el efecto del IGF-1 y su proteína ligadora IGFBP-3. Estas sustancias estimulan la enzima 5-alfa-reductasa y la síntesis de andrógenos suprarrenales y gonadales, aumentando finalmente la secreción sebácea<sup>18</sup>.

La ingesta abundante de lácteos parece estar asociada con el agravamiento del acné, especialmente la leche y el suero de la leche, cuyas proteínas estimulan la insulina postprandial y basal, aumentando los niveles del IGF-1 en plasma<sup>19</sup>.

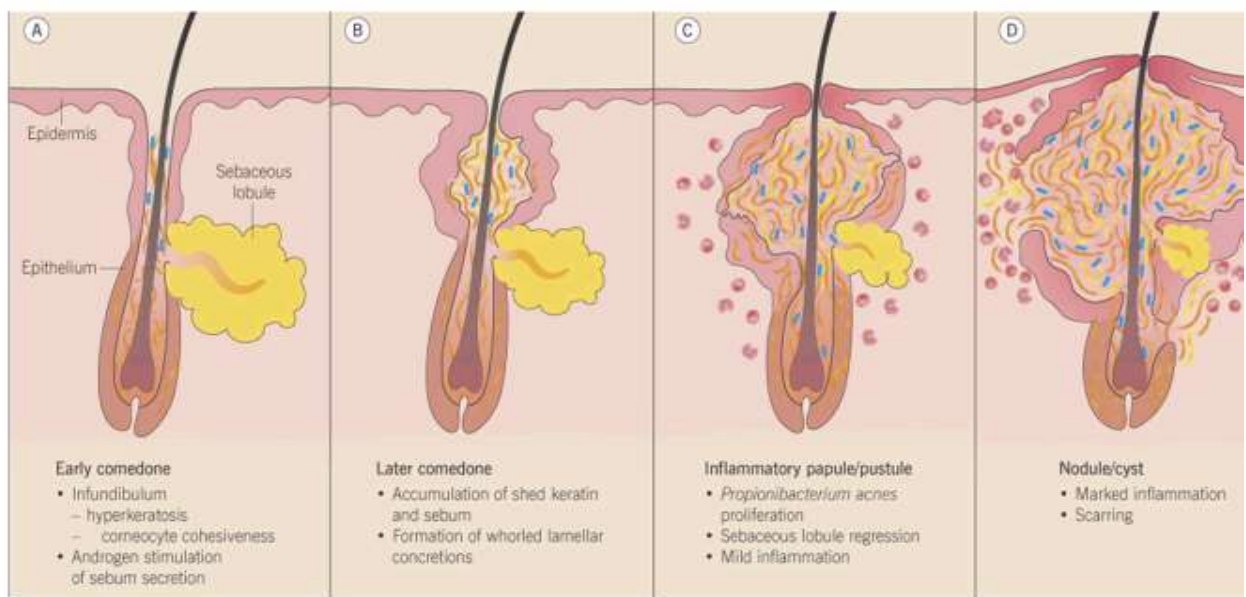
El estrés también está relacionado como factor desencadenante del acné. Las situaciones de estrés aumentan la excreción de esteroides suprarrenales, que estimulan la hiperactividad de las glándulas sebáceas<sup>20</sup>.

Algunos estudios también han relacionado el tabaco con el acné, comportándose como un factor agravante de un acné preexistente o como un factor desencadenante en personas predispuestas<sup>21,22</sup>.

### I.3. Patogenia

La formación del comedón es el paso indispensable para la aparición y el desarrollo del acné. En la génesis del comedón se produce una interacción multifactorial, entre los que destacan la estimulación hormonal de la glándula sebácea y la hiperqueratosis a nivel del infundíbulo folicular. Esto lleva a la formación de un tapón que ocluye la salida del canal folicular, ocasionando la acumulación progresiva de queratina y sebo. Este ambiente es idóneo para la proliferación de *P. acnes*, que contribuye a la degradación lipídica del sebo acumulado y al proceso inflamatorio intrafolicular. La acumulación progresiva de sebo y queratina aumenta el tamaño del tapón folicular, provocando la distensión del folículo hasta un punto en el que se produce la rotura de su pared, con la liberación de los lípidos, de la queratina y de los componentes bacterianos hacia el espacio perifolicular. Todo ello desencadena un proceso inflamatorio intenso, que daría lugar a las lesiones más inflamatorias y profundas del acné<sup>23</sup>.

**Figura 1. Patogenia del acné.** Fuente tomada de Zaenglein AL et al. Acne vulgaris and acneiform eruptions, In: Goldsmith LA et al. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. 8 th Ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.



## I.4. Manifestaciones clínicas

---

El acné se desarrolla habitualmente en las áreas con una mayor concentración de glándulas sebáceas, principalmente en la cara, el cuello y el tórax. La localización y la extensión de las lesiones es variable, pero casi todos los pacientes con acné presentan lesiones faciales y aproximadamente la mitad de ellos las desarrollan en el pecho y/o en la espalda.

Se trata de una dermatosis polimorfa donde podemos distinguir lesiones no inflamatorias como los comedones, lesiones inflamatorias como pápulas, pústulas, nódulos y quistes, alteraciones de la pigmentación y cicatrices.

**I.4.1. Seborrea:** Se trata de un exceso de la secreción sebácea, localizada en la zona centroracial y centrotorácica, con una mayor cantidad de glándulas sebáceas. La piel aparece brillante, con una dilatación de los orificios foliculares.

**I.4.2. Comedón:** Consiste en la lesión más característica del acné; manifiesta la obstrucción y el taponamiento por el sebo y la acumulación de la queratina del canal folicular. El comedón es asintomático y puede ser abierto o cerrado.

El comedón abierto es el que vulgarmente se denomina punto negro y puede aparecer plano o como una pequeña elevación negruzca.



**Figura 2. Comedones abiertos.** Se aprecian múltiples comedones abiertos en la superficie cutánea de la cara, donde observamos los puntos negros en los orificios foliculares dilatados.

El comedón cerrado representa una pequeña elevación de la piel, de color blanquecino, que implica la acumulación de queratina sin comunicación al exterior.



**Figura 3. Comedones cerrados.** Se aprecian múltiples comedones cerrados en la superficie cutánea de la cara, pudiendo observar las pápulas blanquecinas a modo de microquistes con acúmulo de queratina.

**I.4.3. Pápula:** Es una lesión evolutiva del comedón cerrado. El comedón se enrojece y aumenta de tamaño, quedando configurada una zona eritematosa, sobreelevada, con un tamaño que oscila entre 1 y 5 mm.



**Figura 4. Pápulas.** Se aprecian múltiples pápulas faciales, a modo de lesiones eritematosas discretamente elevadas.

**I.4.4. Pústula:** Representa una elevación de la piel con un contenido purulento, con signos inflamatorios localizados, que suele acompañarse de escozor y de dolor.



**Figura 5. Pústula.** Imagen que muestra una pústula localizada en la zona de la barbilla, apreciando el contenido purulento sobre una base eritematosa inflamada.

**I.4.5. Nódulo y quiste:** El nódulo es una lesión inflamatoria profunda, dolorosa, que representa la inflamación de todo el folículo y de la dermis circundante, recubierta de piel normal. Evoluciona lentamente hacia la inflamación, aumentando de tamaño y tomando un color eritematoso. Es responsable de la mayoría de las cicatrices. Puede dar lugar a abscesos, con fluctuación y drenaje posterior del contenido. El quiste es una elevación de la superficie cutánea, de tamaño variable, representando la rotura folicular previa, con inflamación y encapsulamiento.



**Figura 6. Nódulos y quistes.** Imagen que muestra un acné inflamatorio severo, con la presencia de múltiples lesiones nódulo-quísticas, algunas de ellas supurativas, que dejan cicatrices residuales.

El acné es un proceso inflamatorio clínicamente polimorfo, siendo frecuente apreciar en el mismo paciente una combinación de lesiones no inflamatorias, lesiones inflamatorias y lesiones residuales. Según el predominio de unas u otras, hay acné vulgar comedónico, acné vulgar pápulo-pustuloso, acné vulgar nódulo-quístico, o acné vulgar cicatricial.

Las distintas lesiones inflamatorias que se desarrollan a partir del comedón representan un proceso evolutivo, de forma que cuanto mayor es el proceso inflamatorio, mayor es la intensidad y la severidad de la lesión del acné.

## **I.5. Clasificación de la gravedad clínica**

---

A la hora de clasificar la gravedad del acné de un paciente con interés pronóstico y terapéutico, es necesaria una herramienta objetiva. Existen numerosos métodos para valorar la gravedad del acné que incluyen el recuento de las lesiones, la comparación con estándares fotográficos o los textos descriptivos<sup>24,25</sup>.

Algunas de las escalas utilizan signos clínicos (escala de Leeds)<sup>26</sup>, evaluación global (escala de la *Global Alliance*)<sup>27</sup> y guías europeas<sup>28</sup>, así como aspectos psicológicos o de calidad de vida.

Dentro de las escalas más utilizadas se encuentra la escala de gravedad del acné de Dreno et al<sup>29</sup> validada con fotos, la cual evalúa solo las lesiones de la cara y clasifica el acné según el número y el tipo de lesiones de 0 a 5; la clasificación de la *Global Alliance*<sup>27</sup> divide el acné según su gravedad en 5 tipos (leve comedoniano, leve papulopustuloso, moderado papulopustuloso, moderado nodular y grave nodular) y las guías europeas diferencian 4 grados (comedoniano, papulopustuloso leve-moderado, papulopustuloso grave/nodular moderado, y nodular grave/conglobata)<sup>28</sup>.

Dentro de la dermatología española, se creó una Escala de Gravedad del Acné (GAE), basada en la comparación de estándares fotográficos<sup>30</sup>. Consta de 4 imágenes para la cara, tres para el pecho y tres para la espalda.

A pesar de que el acné representa uno de los principales motivos de consulta dermatológica, prácticamente no existen estudios en España sobre las preferencias de los médicos de atención primaria y de los especialistas entre las distintas opciones terapéuticas disponibles. Existen distintas escalas de clasificación de la gravedad del acné y otros tantos algoritmos de tratamiento, sin que haya consenso sobre la escala y la guía de manejo a seguir. Un grupo de expertos españoles consensuó la forma más apropiada de clasificar el acné y el tratamiento según la gravedad del mismo<sup>31</sup>.

## **I.6. Repercusión psicológica y calidad de vida**

---

El acné provoca una importante repercusión psicológica en la mayoría de los afectados por la enfermedad<sup>32</sup>. Depresión, ansiedad, retraimiento social e incluso ideación suicida pueden objetivarse en estos pacientes<sup>33</sup>.

En términos de salud mental se encuentran algo menos afectados que los pacientes psiquiátricos, pero más que el resto de pacientes con cualquier otra enfermedad<sup>34</sup>.

Comparados con pacientes con procesos sistémicos crónicos graves como el asma, la epilepsia, la diabetes, la lumbalgia o la artritis, los pacientes con acné soportan mayores efectos emocionales psicológicos y sociales<sup>35</sup>.

En cuanto a las enfermedades cutáneas, el acné puede provocar peores efectos psicosociales que el eccema crónico o la psoriasis<sup>36</sup>.

Se ha demostrado que las alteraciones psicológicas causadas por el acné pueden ser revertidas en su mayor parte mediante un tratamiento efectivo, por lo que el tratamiento se debería iniciar lo antes posible.

En la adolescencia el impacto estético de un acné moderado o leve puede implicar una carga emocional muy significativa para el paciente. Aunque la inestabilidad emocional propia de la adolescencia parece inducir a un mayor impacto emocional, algunos trabajos apuntan hacia una mayor repercusión en los adultos<sup>37</sup>.



En cuanto al tipo de respuesta psicológica, dada la mayor exigencia social de la imagen para este rango de edad, se produce una mayor tendencia a la depresión frente a los adolescentes que tienden a la ansiedad<sup>38</sup>.

Es evidente que el acné tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. La calidad de vida relacionada con la salud se define como el conjunto de percepciones y reacciones de los pacientes frente a su estado de salud. Para su estudio en el acné se han utilizado instrumentos generales de salud, instrumentos para valorar la ansiedad y la depresión e instrumentos específicos en Dermatología, como serían el Dermatology Life Quality Index (DLQI).

## **I.7. Tratamiento**

---

El tratamiento del acné está dirigido a corregir los factores etiopatogénicos que contribuyen a su desarrollo, por lo que pretende regular la secreción sebácea, evitar la obstrucción del folículo y disminuir la población bacteriana<sup>39</sup>.

La calidad e intensidad de las medidas terapéuticas estará en relación a la gravedad del acné, al tipo de lesión predominante, a la tendencia a las cicatrices y a las posibles implicaciones etiopatogénicas que se deban corregir. En la mayoría de los casos será suficiente con el tratamiento tópico, mientras que en algunos casos será necesario además el tratamiento sistémico.

### **I.7.1. Tratamiento tópico**

Se fundamenta en una serie de grupos farmacológicos y sus asociaciones.

#### **I.7.1.1. Antibióticos tópicos**

Los antibióticos tópicos se han considerado clásicamente un tratamiento eficaz para las lesiones inflamatorias del acné. Durante los últimos cuarenta años, un aumento gradual en las cepas resistentes de *Propionibacterium acnes* ha cambiado la forma de utilizarlos para controlar el acné.

Las guías actuales para el tratamiento del acné no recomiendan la monoterapia con antibióticos y favorecen su uso en combinación con peróxido de benzoílo o retinoides. Además de reducir el riesgo de desarrollar una resistencia bacteriana, las formulaciones en combinación son más eficaces que la monoterapia, proporcionan resultados más rápidos y se asocian con una mayor adherencia de los pacientes debido a la simplificación de los regímenes de tratamiento<sup>39,40</sup>.

A pesar de todas estas evidencias, el uso de antibióticos tópicos en monoterapia es una práctica habitual en nuestro país. Entre los antibióticos tópicos, la clindamicina<sup>41,42</sup> (nivel de evidencia 1) y la tetraciclina<sup>43</sup> (nivel de evidencia 1) muestran una eficacia superior contra las lesiones no inflamatorias en comparación con el placebo. La eritromicina tópica<sup>44</sup> (nivel de evidencia 1) muestra sólo una leve eficacia superior frente a lesiones no inflamatorias en comparación con el placebo. El uso de tetraciclina tópica ha sido limitado debido a los problemas de penetración en la piel del ingrediente activo.

La clindamicina y la eritromicina se unen irreversiblemente a la subunidad 50-S ribosomal bacteriana para inhibir la síntesis de proteínas del *Propionibacterium acnes*. Éste crece en un entorno que convierte el sebo en ácidos grasos libres, que a su vez estimulan la respuesta inmune. Los antibióticos tópicos actúan en contra de este organismo y además tienen propiedades antiinflamatorias (que podrían estar explicadas por este fenómeno de bloqueo bacteriano) haciéndolos útiles en el tratamiento del acné<sup>45</sup>. El nadifloxacino, así como los antibióticos macrólidos y la clindamicina, actúan inhibiendo la producción de IL-12 (interleucina-12) e IFN-gamma (interferón-gamma) por las células mononucleares de la sangre periférica estimuladas por el *P. acnes*. El fármaco también inhibe la producción de IL-1 alfa, IL-6, IL-8 por los queratinocitos tratados con IFN-gamma más IL-1-beta. El nadifloxacino y la clindamicina tienen actividad antilipogénica y antiinflamatoria en los sebocitos activados por la insulina o el peptidoglicano<sup>46</sup>.

La clindamicina y la eritromicina son los antibióticos tópicos más usados en el acné a concentraciones del 1 y del 4%, respectivamente. Las formulaciones comerciales combinadas con peróxido de benzoílo (POB), zinc y retinoides aumentan la tolerancia y la eficacia, disminuyendo el riesgo de desarrollo de resistencia.

También es útil la dapsona en gel al 5%; su eficacia se atribuye a sus propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas que mejoran tanto el acné inflamatorio como el no inflamatorio. Es de especial interés para los pacientes que presentan sensibilidad o intolerancia a los tratamientos tópicos convencionales<sup>47</sup>.

#### I.7.1.2. Retinoides tópicos

Los retinoides son moléculas derivadas de la vitamina A que se caracterizan por actividades biológicas que resultan de la activación de receptores específicos en el núcleo celular. Mediante la modificación de la molécula de retinol se han sintetizado nuevos retinoides con un mejor perfil de seguridad, manteniendo los beneficios del ácido retinoico.

Los retinoides presentan un amplio espectro de actuación, interviniendo en los procesos de proliferación y diferenciación celular, con efectos inmunológicos y antiinflamatorios, induciendo también efectos sobre los componentes de la matriz extracelular<sup>48,49</sup>.

El empleo tópico de los retinoides en el acné es universalmente aceptado. Los retinoides son teratogénicos, incluso con su uso tópico, por lo que su prescripción en la mujer embarazada o en aquellas con deseos gestacionales está contraindicada.

Los retinoides tópicos se presentan en distintos tipos de formulación, con un mayor o menor efecto irritante, solos o asociados a otros principios activos empleados como los antibióticos (eritromicina, clindamicina) o el peróxido de benzoílo. Según la Academia Europea de Dermatología<sup>39</sup>, los retinoides tópicos presentan un nivel de recomendación medio para el tratamiento del acné comedoniano y pápulo-pustuloso, con un nivel alto cuando se combinan con el peróxido de benzoílo en esta misma forma clínica.

### I.7.1.3. Peróxido de benzoílo

El peróxido de benzoílo (POB) es un potente agente antimicrobiano indicado en el tratamiento del acné por su gran eficacia y seguridad. El POB puede usarse en el tratamiento del acné en cualquiera de sus formas y grados, en las más leves como monoterapia y en las restantes en combinación con otros tratamientos tópicos y sistémicos<sup>50</sup>.

El POB tiene numerosos mecanismos de acción y está considerado como el fármaco tópico más efectivo para reducir las lesiones inflamatorias, con una moderada actividad contra las no inflamatorias<sup>51</sup>. Es un gran agente oxidante, altamente lipofílico, con acción bactericida frente a *P. acnes*, con propiedades antiinflamatorias, queratocmedolíticas y cicatrizantes<sup>52</sup>.

El POB se aplica una o dos veces al día, según la tolerancia del paciente al producto. Se considera que la eficacia del POB al 2.5 y al 5% es levemente inferior a la del 10%, pero los efectos secundarios como el ardor, el eritema y la descamación aumentan claramente con las concentraciones altas del producto<sup>53</sup>. Por esta razón, en general, se recomienda comenzar con dosis bajas.

La dermatitis irritativa (eritema, sequedad, descamación, escozor) es el efecto secundario más frecuente, pudiendo blanquear el pelo y la ropa debido a su poder oxidativo.

### I.7.1.4. Ácido salicílico

El ácido salicílico es un beta-hidroxiácido químicamente similar al componente activo de la aspirina. Es una fitohormona que actúa regulando el crecimiento y la diferenciación celular, además de actuar como un agente queratolítico que disuelve el cemento intercelular de los corneocitos<sup>54</sup>.

Al ser liposoluble puede penetrar en el folículo pilosebáceo y desarrollar allí un efecto comedolítico. Aunque el ácido salicílico se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento del acné y se encuentra en muchas fórmulas magistrales, hay pocos ensayos clínicos bien diseñados que demuestren su eficacia y su seguridad.

La mayoría de los autores considera que su eficacia para el tratamiento del acné es moderada y su poder comedolítico menor que el de los retinoides tópicos<sup>55</sup>.

Por este motivo suele utilizarse cuando no se toleran o están contraindicados el peróxido de benzoílo y los retinoides tópicos. El ácido salicílico también tiene propiedades antiinflamatorias, explicables por su similitud clínica con el ácido acetilsalicílico, que pueden ser de interés en el tratamiento del acné.

#### I.7.1.5. Alfa hidroxiácidos

Los ácidos alfa-hidroxiácidos (AHA) son ácidos orgánicos débiles que pueden encontrarse en las frutas, en los azúcares de la leche y en las plantas. El ácido glicólico y el ácido láctico se hallan en algunos productos para el tratamiento del acné. A concentraciones bajas, disminuyen la cohesión de los corneocitos de las capas más bajas del estrato córneo, lo que les confiere sus propiedades exfoliantes<sup>56</sup>. También promueven la epidermólisis, la dispersión de la melanina y aumentan la síntesis de colágeno, por lo que pueden ser útiles para la prevención y el tratamiento de las cicatrices y de la hiperpigmentación postinflamatoria ocasionadas por el acné<sup>57</sup>. Los alfa-hidroxiácidos se encuentran en forma de lociones, cremas, limpiadores y peelings a concentraciones variables, siendo el ácido glicólico el más empleado. Son útiles para el manejo de la seborrea y de los comedones, ayudando además a aplanar las cicatrices producidas por el acné.

#### I.7.1.6. Ácido azelaico

El ácido azelaico es un ácido que fue utilizado inicialmente en el tratamiento de los trastornos pigmentarios, ya que tiene capacidad de inhibir a la tirosinasa, principal enzima implicada en la melanogénesis. También actúa inhibiendo la síntesis de los queratinocitos, ayudando este efecto antiproliferativo a normalizar el proceso de la queratinización, que está alterado en los pacientes con acné. A diferencia de los alfa-hidroxiácidos y de los retinoides, el ácido azelaico tiene una significativa actividad antimicrobiana, siendo bactericida in vivo frente a *P. acnes* y *S. epidermidis*, sin que existan datos de que pueda inducir la aparición de resistencias bacterianas. Reduce el número de comedones abiertos y cerrados, así como de las lesiones pápulo-pustulosas<sup>58</sup>.

#### I.7.1.7. Asociaciones

En el tratamiento tópico del acné están indicadas las combinaciones fijas de principios activos en pacientes con lesiones no inflamatorias y en aquellos con acné inflamatorio leve o moderado<sup>59</sup>.

Existe una gran variedad de combinaciones, siendo frecuentemente utilizadas la asociación de un retinoide como el adapaleno y POB, la asociación de un retinoide como la tretinoína y un antibiótico tópico como la clindamicina, o la asociación de POB y clindamicina. Los estudios clínicos comparativos han demostrado que las combinaciones fijas son una pauta terapéutica de gran interés por su alta eficacia y por la escasez de efectos secundarios en las diferentes formas clínicas del acné<sup>39,60</sup>.

Por tanto, las asociaciones de principios activos ofrecen ventajas sobre la monoterapia; mejoran la eficacia al actuar sobre los principales factores patogénicos del acné, aumentan el cumplimiento terapéutico y por tanto su eficacia, disminuyendo además el riesgo de resistencia bacteriana a los antibióticos.

#### I.7.2. Tratamientos sistémicos

El tratamiento sistémico representa un escalón superior en la terapia del acné, englobando a los antibióticos, al tratamiento anticonceptivo y a la isotretinoína oral. La terapia oral debe considerarse cuando el tratamiento tópico no ha sido efectivo, o de entrada en aquellos pacientes con formas más agresivas de acné en los que se prevee que el tratamiento tópico es insuficiente<sup>61</sup>.

En general, la terapia sistémica suele ser necesaria en adolescentes mayores, ya que en la etapa infantil y juvenil el acné tiende a presentarse de manera leve o moderada y suele ser controlable con tratamiento tópico. Sin embargo, la edad no es una contraindicación absoluta para el uso del tratamiento sistémico salvo en menores de 8 años, en los que las tetraciclinas están contraindicadas por interferir en el desarrollo óseo y dental, así como en los menores de 12 años en los que no se recomienda la isotretinoína, pues se desconoce su perfil de seguridad y eficacia en este grupo de edad, según la Food and Drug Administration (FDA) y la Comisión Europea del Medicamento<sup>62</sup>.

### I.7.2.1. Antibióticos orales

El tratamiento con antibióticos orales está indicado en pacientes con acné leve o moderado que no han respondido a la terapia tópica o que lo han hecho de manera parcial, así mismo está indicado si la extensión del acné leve-moderado afecta a grandes áreas corporales<sup>63</sup>.

Una vez alcanzado un adecuado control del acné, es necesario suspender el tratamiento para minimizar la exposición al mismo, evitando así resistencias y efectos adversos indeseables. El uso prolongado de los antibióticos puede contribuir al desarrollo de problemas clínicos relevantes como la selección de cepas resistentes de estafilococos<sup>64</sup>. Si no se ha logrado el control del acné, se debe reevaluar al paciente y plantear el tratamiento con isotretinoína oral<sup>61</sup>.

Los antibióticos orales tienen una doble acción, antibacteriana directa sobre el *P. acnes* y antiinflamatoria suprimiendo los mecanismos que activan la respuesta inmunitaria. Están indicados en las formas moderadas y graves de acné.

Los efectos secundarios comunes más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), la fototoxicidad y la candidiasis vaginal.

Los antibióticos sistémicos más utilizados son las tetraciclinas (doxiciclina y minociclina); en ocasiones se pueden utilizar macrólidos como la eritromicina o quinolonas como el ciprofloxacino.

Las tetraciclinas y sus derivados son el grupo antibiótico más usado en una pauta terapéutica que oscila entre 6 y 18 semanas. Todas las tetraciclinas están contraindicadas durante el embarazo, la lactancia y en menores de 8 años<sup>63</sup>.

La minociclina presenta una menor fotosensibilidad, pero mayor riesgo de efectos adversos en comparación con otras tetraciclinas. En estudios comparativos entre la minociclina y la doxiciclina, la eficacia, el perfil de seguridad y las resistencias son similares, siendo más costosa la primera.

Por tanto, la minociclina ya no está considerada como el antibiótico de primera elección en el tratamiento del acné<sup>63</sup>.

Dentro del grupo de los macrólidos, ha disminuido la frecuencia de prescripción de la eritromicina por la repetición de resistencias bacterianas. Sin embargo, la azitromicina representa una buena alternativa con una dosis de 500 mg al día durante 3 días consecutivos por semana<sup>65</sup>.

#### I.7.2.2. Anticonceptivos sistémicos

La indicación del tratamiento hormonal en las mujeres adolescentes incluye: hiperandrogenismo suprarrenal u ovárico confirmado, acné recalcitrante, acné que no ha respondido a varios ciclos de tratamiento con isotretinoína oral, acné tardío, síndrome de ovario poliquístico, así como aquellas mujeres sexualmente activas con signos clínicos de hiperandrogenismo que sufran exacerbaciones premenstruales<sup>66</sup>.

Una adecuada selección de las pacientes es la clave para decidir cuándo utilizar anticonceptivos sistémicos como primera línea de tratamiento y que los resultados terapéuticos obtenidos sean óptimos<sup>66</sup>.

No existen indicaciones claras sobre el momento más adecuado para iniciar el tratamiento con estos preparados, sin embargo, la mayoría de los expertos están de acuerdo en que es conveniente esperar al menos un año tras la menarquia para su uso<sup>61</sup>.

Los controles ginecológicos recomendados y las contraindicaciones de su uso son los mismos que para la población general, de acuerdo a la edad de la paciente. Además, se deben investigar los antecedentes personales y familiares de riesgo para la toma de anticonceptivos como son las migrañas, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad tromboembólica y el hábito tabáquico.

La diana terapéutica de la terapia hormonal es la glándula sebácea, por tanto, en raras ocasiones se utiliza como monoterapia y en general suele combinarse con tratamiento tópico u oral que trate los otros pilares fisiopatológicos del acné<sup>66</sup>.



Tras la reformulación de muchas de las combinaciones anticonceptivas, hemos de reconsiderar el uso de estos fármacos dentro de nuestro arsenal terapéutico en el tratamiento del acné.

### I.7.2.3. Isotretinoína oral

Desde su aprobación por la FDA en 1982 para el tratamiento del acné, se ha convertido en el tratamiento definitivo para los casos más severos de acné, habiéndose empleado en millones de personas. Este cambio constituyó un verdadero hito en el tratamiento de esta enfermedad, fundamentalmente para los casos graves. La isotretinoína o ácido 13-cis-retinoico es un derivado de la vitamina A que activa receptores nucleares y regula su transcripción. Aunque no es un agente antibiótico, tiene la capacidad de disminuir la densidad de *P. acnes*, incluso el resistente a los antibióticos, en el folículo piloso. Además, posee un efecto antiinflamatorio directo e indirecto y produce una atrofia de la glándula sebácea con la consecuente disminución de la seborrea y de las lesiones quísticas<sup>67,68</sup>.

La isotretinoína oral es el tratamiento más efectivo y de elección para el tratamiento del acné grave y muy grave, consiguiendo episodios prolongados o definitivos de remisión completa de la enfermedad<sup>67,68</sup>.

Reduce entre el 80-90% de las lesiones tras los primeros 4 meses de tratamiento, con remisiones completas de entre el 70-89% tras la finalización del tratamiento. Esta indicación actualmente se hace extensiva a los siguientes casos: formas moderadas de acné que dejen secuelas cicatriciales muy marcadas, que provoquen estrés psicológico o que hayan sido resistentes a los tratamientos convencionales previos. Así mismo son indicación de tratamiento con isotretinoína oral los casos de acné *conglobata*, acné *fulminans* (junto con corticoides orales) y acné con foliculitis por gramnegativos<sup>67</sup>.

La dosis total diaria puede dividirse en 2 tomas y se recomienda la ingesta de comida simultánea para evitar las molestias digestivas y mejorar la absorción y la eficacia. El rango terapéutico indicado varía entre 0,5 a 1 mg/kg al día durante 4 a 6 meses hasta obtener una dosis acumulada total de entre 120 y 150 mg/kg<sup>69</sup>. Raramente se utilizan dosis superiores a las recomendadas, ya que las superiores a 150 mg/kg no han demostrado mayor eficacia. Sin embargo, esquemas terapéuticos más recientes y múltiples estudios avalan el uso de dosis menores del fármaco con mejor tolerancia y una eficacia similar, sobre todo en aquellos pacientes que presentan acné moderado<sup>70</sup>.

# HIPÓTESIS



## II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

---

De las distintas opciones terapéuticas disponibles para el manejo de las formas moderadas y severas de acné, sin lugar a dudas, la más resolutive es la isotretinoína oral.

Actualmente, el tratamiento con dosis bajas de isotretinoína puede estar indicado en el acné moderado sin respuesta satisfactoria a los tratamientos convencionales, especialmente cuando asocia una notable repercusión en la calidad de vida del paciente. Por otro lado, también parece una opción terapéutica adecuada en el caso de que se produzcan efectos secundarios de cierta severidad, pudiendo prolongar, si es preciso, el tiempo de administración de forma que la dosis acumulada sea la misma.

El principal inconveniente del empleo de las dosis bajas podría ser una mayor frecuencia de recidivas, especialmente cuando la dosis total acumulada es inferior a 120 mg/kg, aunque esta circunstancia necesita confirmarse.

Algunos estudios han evaluado el impacto psicológico beneficioso del tratamiento con isotretinoína en los pacientes con acné, en cuanto a la mejora de la ansiedad, de la depresión y de la calidad de vida. Sin embargo, no existe ningún estudio publicado en la literatura donde se evalúe el impacto de la isotretinoína en la calidad de vida de los pacientes con acné en función de las dosis recibidas, circunstancia que merece la pena ser analizada ya que podría justificar el empleo de dosis bajas de isotretinoína oral en casos seleccionados.

Nuestra hipótesis de trabajo es que en un determinado perfil de pacientes con un acné moderado las dosis bajas de isotretinoína oral pueden ofrecer una alternativa a las dosis habituales, con una menor incidencia de efectos adversos; siempre y cuando no impliquen una menor efectividad terapéutica o un menor beneficio en la calidad de vida de los pacientes.

Por todo ello nos propusimos los siguientes objetivos:

- **Objetivo principal:**
  - Evaluar si existen diferencias en relación a la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con acné sometidos a tratamientos con isotretinoína a dosis habituales  $\geq 0,5 \text{ mg/kg/día}$  y a dosis bajas  $< 0,5 \text{ mg/Kg/día}$ .
- **Objetivos secundarios:**
  - Evaluar si existen diferencias en relación a la efectividad, a la incidencia de efectos adversos y a la frecuencia de recidivas en los pacientes sometidos a tratamientos con isotretinoína en función de la dosis recibida.
  - Evaluar si existen diferencias en relación a la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes sometidos a tratamientos con isotretinoína, en función del sexo.
  - Evaluar si existen diferencias en relación a la efectividad, a la incidencia de efectos adversos y a la frecuencia de recidivas en los pacientes sometidos a tratamiento con isotretinoína, en función del sexo.

# **MATERIAL Y MÉTODO**





### **III. MATERIAL Y MÉTODO**

---

El estudio se ha llevado a cabo en condiciones de la práctica clínica habitual y se solicitó la aprobación de este protocolo por el Comité Científico Interno del INCLIVA (Anexo A) y por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia (Anexo B).

#### **III.1. Ámbito y periodo de estudio**

---

Se ha realizado un estudio observacional con recogida de los pacientes con un diagnóstico de acné moderado o severo, con indicación de iniciar tratamiento con isotretinoína oral, en el Departamento de Salud del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

El diagnóstico de acné fue realizado o confirmado por un especialista de Dermatología.

El periodo de reclutamiento de los pacientes se realizó entre Octubre de 2016 y Enero de 2017. La duración del tratamiento con isotretinoína oral fue, según los protocolos terapéuticos habituales de 6 meses; excepto en aquellos casos que por circunstancias clínicas se aconsejó otro manejo terapéutico.

Una vez finalizado el tratamiento, se valoraron las posibles recidivas del acné realizando un control de los pacientes a los 6 meses de finalizar la toma de isotretinoína oral.

Por tanto, el periodo de estudio total de los pacientes incluidos fue de un año.

#### **III.2. Plan de trabajo**

---

Después de recibir las explicaciones pertinentes y tras firmar el consentimiento informado se incluyeron en el estudio aquellos pacientes derivados por el médico de atención primaria o que acudieron directamente a la consulta de dermatología con formas graves de acné o formas pápulo-pustulosas moderadas refractarias a los tratamientos tópicos.

En la primera visita se recogieron los datos de interés de los pacientes tras una anamnesis y una exploración física detallada. Se decidió, según el criterio médico, la dosis de isotretinoína oral a administrar diariamente al paciente y se realizaron los sucesivos controles clínicos y analíticos hasta la finalización del tratamiento.

El diseño del estudio no modificó en absoluto la práctica clínica habitual, todos los pacientes se incluyeron de forma consecutiva en los distintos grupos hasta que estos fueron completados, por lo que el diseño del estudio no implicó ningún cambio en el manejo terapéutico que recibió el paciente.

Por tanto, la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta estuvo determinada por la práctica clínica habitual. Asimismo, la decisión de prescribir la isotretinoína oral para el manejo del acné estuvo claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicó a los pacientes ninguna intervención, diagnóstica o de seguimiento, que no fuera la habitual en la práctica clínica.

La inclusión de los pacientes en el grupo que recibió dosis  $<0,5$  mg/kg/día fue consensuada por el dermatólogo y el paciente, realizándose un especial énfasis en la menor posibilidad de presentar efectos adversos pero la probabilidad de que el tratamiento no consiguiera una resolución completa. Por tanto, se sopesaron las preferencias del paciente con excepción de las formas graves, en las que se plantearon las dosis habituales.

### **III.3. Diseño del estudio**

---

Estudio postautorización observacional de seguimiento prospectivo con medicamentos (Anexo C).

### **III.4. Tamaño muestral**

---

Se estudiaron un total de 100 pacientes que se incluyeron de forma consecutiva hasta completar todos los grupos:

- 25 varones con dosis  $\geq 0,5$ mg/kg/día y 25 varones con dosis  $<0,5$  mg/kg/día.
- 25 mujeres con dosis  $\geq 0,5$ -mg/kg/día y 25 mujeres con dosis  $<0,5$  mg/kg/día.

### **III.5. Criterios de Inclusión**

---

- Pacientes con formas graves de acné o formas pápulo-pustulosas moderadas refractarias a tratamientos tópicos, con indicación de iniciar tratamiento con isotretinoína oral.
- Todas las mujeres deben estar con anticonceptivos eficaces durante un mes antes de iniciar la isotretinoína oral, durante el tratamiento y durante al menos un mes después de finalizar el mismo.
- Edad igual o superior a los 13 años.
- Pacientes colaboradores con capacidad de responder a los cuestionarios.
- Firma del consentimiento informado.

### **III.6. Criterios de Exclusión**

---

- Embarazo o lactancia.
- Edad igual o inferior a los 12 años.
- Insuficiencia hepática.
- Hiperlipidemia.
- Hipervitaminosis A.
- Hipersensibilidad a la isotretinoína o a cualquiera de los excipientes.
- Tratamiento simultáneo con tetraciclinas.
- Dosis total acumulada de isotretinoína inferior a 30 mg/kg.
- Pacientes no colaboradores o incapaces de responder a los cuestionarios.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

### **III.7. Estudio de las variables evaluadas**

---

En la primera visita se realizó a cada paciente una anamnesis detallada y una exploración física de las áreas afectadas por el acné, siendo registrada la información en un cuaderno de recogida de datos (documento ANEXO E).

Todas las variables clínicas y analíticas fueron recogidas en los controles que se realizaron a los pacientes a los 2 meses de iniciar el tratamiento y a la finalización del tratamiento.

Las variables recogidas fueron las siguientes:

- **Variables clínicas**

- **Datos del paciente:**

- Edad
- Sexo
- Peso, medido en kilogramos
- Talla, medida en centímetros
- Índice de masa corporal (IMC): se calculó dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. Su valor varía en función de la edad, del sexo y de la proporción de tejido adiposo y muscular. Se utiliza para medir el estado nutricional, y de acuerdo con los valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS):
- Bajo peso (Inferior a 18,5)
- Peso normal (18,5-24,9)
- Sobrepeso (25-29,9)
- Obesidad (30-39,9)
- Obesidad mórbida (superior a 40)

- **Tratamientos previos o simultáneos:**

- Se recogieron aquellos fármacos empleados para el acné de forma simultánea o los 3 meses anteriores a la administración de la isotretinoína, tanto tópicos como orales (antibióticos, anticonceptivos, antiandrógenos).
- Se recogió el uso previo de isotretinoína oral a lo largo de la vida (dosis, duración y tiempo transcurrido desde la finalización).

- **Datos relacionados con la intensidad y extensión del acné:**
- **Medición de la intensidad del acné:** siguiendo las recomendaciones de las guías europeas para el tratamiento del acné se ha optado por elegir una clasificación sencilla y práctica desde un punto de vista clínico y se han considerado las siguientes cuatro categorías:
  - I. Acné comedoniano.
  - II. Acné papulopustular leve-moderado.
  - III. Acné papulopustular grave, acné nodular moderado.
  - IV. Acné nodular grave, acné conglobata.
- **Medición de la extensión del acné:** se valoró la afectación facial y del tronco.
  - Cara (frente, mejillas, nariz, perioral, cuello).
  - Tronco (parte alta de la espalda y tórax).
- **Acné score:** Para establecer la relación entre la intensidad del acné (tipo de acné) y la extensión del mismo se usó un valor numérico que resultó de la multiplicación del número de áreas afectadas por otro valor numérico que se otorgó en función de la gravedad del acné.

El número de áreas afectadas se puntuó de la siguiente manera:

- Frente (parte izquierda 1 punto; parte derecha 1 punto)
- Nariz (1 punto)
- Mejillas (mejilla izquierda 1 punto; mejilla derecha 1 punto)
- Región perioral (1 punto)
- Cuello (parte izquierda 1 punto; parte derecha 1 punto)
- Espalda (2 puntos)
- Tórax (2 puntos).

El valor numérico que refleja la intensidad del acné muestra un gradiente creciente en función de la gravedad del tipo de acné:

- Acné comedoniano (x 1 punto)
- Acné pápulo-pustuloso leve-moderado (x 2 puntos)
- Acné pápulo-pustuloso grave, acné nodular moderado (x 3 puntos)
- Acné nodular grave, acné conglobata (x 4 puntos)

La puntuación máxima del “acné score” es de  $12 \times 4 = 48$  puntos.

Ejemplo: para calcular el “acné score” de un paciente que tiene un acné nodular moderado que afecta a la nariz, a las dos mejillas y a las dos áreas del cuello:

Acné score = Áreas afectadas (5) x acné nodular moderado (3) = 15.

Si ese mismo paciente tuviera un acné nodular grave el score sería  $5 \times 4 = 20$ .

A su vez, agruparemos las puntuaciones obtenidas del acné score en 3 rangos:

- *Afectación leve: Puntuación entre 0 y 10*
- *Afectación moderada: Puntuación entre 11 y 30*
- *Afectación severa: Puntuación entre 31 y 48*

- **Parámetros considerados relacionados con el tratamiento con isotretinoína:**

- Dosis diaria y dosis total acumulada en función del peso.

- **Período de tratamiento:**

- La duración del tratamiento fue de 6 meses, salvo que debiera interrumpirse debido a efectos adversos graves o no tolerados por el paciente. Se evitó el uso de los retinoides en los meses del verano (de julio a septiembre) recomendándose evitar la exposición solar intensa y el empleo de fotoprotectores si se realizaran actividades cotidianas al aire libre.

- **Variables analíticas:**

- **Hemograma y bioquímica** (glucemia, urea, creatinina, colesterol [total, HDL-c y LDL-c], triglicéridos, GOT, GPT, GGT).

- **Estudio hormonal:**

- **Hombres:** testosterona, deshidroepiandrosterona (S-DHEA), 17 hidroxiprogesterona (17 OH progesterona), cortisol, prolactina.

- **Mujeres:** testosterona, deshidroepiandrosterona (S-DHEA), 17 hidroxiprogesterona (17 OH progesterona), cortisol, prolactina, hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH).

- Las variables analíticas se recogieron en situación basal, a los 2 meses y a los 6 meses.

- **Evaluación de la efectividad del tratamiento:**

- Se valoró la situación basal del paciente y la respuesta clínica al tratamiento utilizando el “*acné score*” (sirvió para evaluar la reducción de la intensidad del acné y la extensión de las lesiones).

- La efectividad fue valorada durante (a los 2 meses) y al final del tratamiento (a los 6 meses).

- **Evaluación de los efectos adversos:**

- Grado de xerosis mucocutánea:

- Nada
- Leve
- Moderada
- Severa

- Grado de intensidad de los dolores osteomusculares:

- Nada
- Leve
- Moderado

- Severo
- Alteraciones analíticas del perfil lipídico, del perfil hepático y otras.
- Otros.
- Se valoraron en las revisiones efectuadas a los pacientes a los 2 meses y al final del tratamiento (a los 6 meses).
- **Evaluación de las recidivas:**
  - La existencia de recidiva fue valorada a los 6 meses tras concluir el tratamiento.
  - En caso de recidiva en las mujeres se tuvo en cuenta si se produjo una retirada del anticonceptivo al final del tratamiento o fue mantenido el mismo.
- **Evaluación de la calidad de vida:**

Para evaluar el impacto del acné en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes incluidos en el estudio se empleó el “Índice de calidad de vida en Dermatología (*Dermatology Life Quality Index [DLQI]*)”, (Anexo F).

El DLQI fue desarrollado en Gran Bretaña para disponer de un instrumento de calidad de vida específico para pacientes de Dermatología. La versión española del DQLI es un instrumento que consta de 10 ítems, con un marco temporal que abarca la última semana.

Las 10 preguntas abarcan 6 dominios de la vida del paciente, siendo las 8 dimensiones de salud incluidas:

- Síntomas y percepciones (preguntas 1,2)
- Actividades diarias (preguntas 3,4)
- Ocio (preguntas 5,6)
- Trabajo/estudio (pregunta 7)
- Relaciones interpersonales incluyendo la sexualidad (preguntas 8,9)
- Tratamiento (pregunta 10)



Cada una de las preguntas del cuestionario incluye una escala con 4 posibles respuestas: “en absoluto”, “un poco”, “mucho”, “muchísimo”, con puntuaciones de 0, 1, 2 y 3 respectivamente, y con una quinta opción de respuesta “no procedente”.

**Tabla 1. Niveles de puntuación del DLQI**

- Puntuación 0,1: No afectación
- Puntuación 2,5: Poca afectación
- Puntuación 6-10: Afectación moderada
- Puntuación 11-20: Mucha afectación
- Puntuación 21-30: Gran afectación

La cumplimentación del cuestionario es rápida, ya que se tarda menos de 10 minutos.

Las diferencias en la calidad de vida de los pacientes con acné moderado y severo comparando distintas dosis de isotretinoína se valoraron antes de iniciar el tratamiento y tras la conclusión del mismo (a los 6 meses).

### **III.8. Metodología del estudio estadístico**

---

Se dispone de una muestra inicial de 100 pacientes con acné, divididos en 2 grupos según el tratamiento recibido:

- Grupo con isotretinoína a dosis  $\geq 0,5$  mg/kg/día: 50 pacientes (25 hombres y 25 mujeres)
- Grupo con isotretinoína a dosis  $< 0,5$  mg/kg/día: 50 pacientes (25 hombres y 25 mujeres)

De cada paciente se dispone de datos sociodemográficos (sexo, edad), de datos clínicos (peso, IMC, tratamientos, tipo de acné, gravedad del acné, efectos adversos), de analítica sanguínea y de un índice de calidad de vida (cuestionario DLQI).

Se dispone de mediciones de las variables en 3 instantes de tiempo:

T1 (basal), T2 (2 meses), T3 (6 meses).

En este estudio, se miden distintas características de los sujetos, agrupados según grupo en distintos momentos del tiempo.

Dada la diversidad de instrumentos, cada uno de ellos requirió una metodología ajustada a su naturaleza:

- Para las variables normalmente distribuidas, se aplicó un modelo lineal generalizado de medidas repetidas para una variable dependiente, factor intra-sujetos *tiempo* con 3 niveles y factor entre-sujetos *Grupo (según dosis de isotretinoína oral) y Sexo*.
- Para las variables no normalmente distribuidas, se aplicaron pruebas Wilcoxon de comparación de distribuciones para muestras relacionadas entre períodos de tiempo para evaluar la evolución en cada grupo de pacientes y después pruebas Mann-Whitney de comparación de distribuciones para muestras independientes que permitan comparar dichas evoluciones entre grupos.
- **Modelo lineal generalizado (MLG) de medidas repetidas**

Es un diseño mixto GRUPO/SEXO (efecto entre-sujetos) x TIEMPO (efecto intra-sujetos) con una variable dependiente. Se toma el enfoque multivariado respecto a la variable de tiempo (para evitar el supuesto de esfericidad) ya que existen más de 2 niveles del mismo (3 momentos de medición).

Las medidas de asociación multivariadas más comúnmente usadas, en general, pueden ser expresadas como funciones de los valores propios de la matriz producto:  $E^{-1}H$ , donde  $E$  es la matriz de errores SSCP (es decir, la matriz de las sumas de los cuadrados y productos cruzados para las variables dependientes que no son explicadas por los predictores en el diseño de efectos entre-sujetos), y  $H$  es la matriz SSCP hipótesis (es decir, la matriz de las sumas de los cuadrados y productos cruzados para las variables dependientes que son explicadas por todos los predictores en el diseño de efectos entre-sujetos, o las sumas de los cuadrados y productos cruzados para las variables dependientes que son explicadas por un efecto particular).

Si  $E^{-1}$  existe (siendo  $\lambda_i$  = los autovalores ordenados de  $E^{-1}H$ ) entonces, las 4 medidas de asociación multivariantes más comunes son:

- Lambda de Wilks =  $\pi[1/(1+\lambda_i)]$
- Traza de Pillai =  $\Sigma\lambda_i/(1+\lambda_i)$
- Traza de Hotelling-Lawley =  $\Sigma\lambda_i$
- Raíz mayor de Roy =  $\lambda_1$

Estas 4 medidas tienen diferentes límites superior e inferior, siendo la Lambda de Wilks, quizás, la más fácil de interpretar. Lambda de Wilks oscila entre 0 y 1, siendo 1 el indicativo de ausencia de relación entre predictores y dependientes y 0 indicativo de una perfecta relación entre predictores y dependientes.

El índice  $\eta^2$  (*eta al cuadrado*) *parcial* ( $=1 - \text{lambda de Wilks}$ ) puede ser interpretado como el homólogo  $R^2$  de un análisis univariado, esto es, indica la proporción de la varianza general de las variables dependientes que es explicada por los predictores.

- **Prueba de Wilcoxon (no paramétrica)**: Se ha utilizado para contrastar la homogeneidad de medianas en dos muestras relacionadas.
- **Prueba de Mann-Whitney para dos muestras independientes (no paramétrica)**: Se utiliza para contrastar si la distribución de un parámetro, cuando menos ordinal, es o no la misma en dos muestras independientes.
- **Prueba de McNemar**: Prueba no paramétrica para dos variables dicotómicas relacionadas. Contrasta los cambios de respuesta utilizando una distribución chi-cuadrado. Es útil para detectar cambios en las respuestas causadas por la intervención experimental en los diseños del tipo "antes-después". Para las tablas cuadradas de mayor orden se informa de la prueba de simetría de McNemar-Bowker.

El *nivel de significatividad* empleado en los análisis ha sido del 5% ( $\alpha=0.05$ ). El p-valor es, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar. Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula (inexistencia de diferencias). Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa.

### III.9 Aspectos ético-legales

---

El estudio recibió la aprobación del Comité Científico Interno del INCLIVA (Anexo A), el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia (Anexo B) y la resolución de autorización de estudio postautorización observacional prospectivo con medicamentos remitido por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanitat (Anexo D).

Se proporcionó a los pacientes una hoja informativa detallando la implicación de participar en el proyecto y se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes, como condición indispensable para ser incluidos en el estudio. Para ello se empleó un modelo aprobado por el CEIC (Anexo E). Se garantizó la confidencialidad de la información según la Ley de Protección de Datos 15/1999.

En todos los procedimientos de este estudio se han seguido las normas generales del Hospital Clínico Universitario de Valencia y las específicas del Servicio de Dermatología del mismo.

# **RESULTADOS**



## IV. RESULTADOS

### IV.1. Descripción de la muestra poblacional a estudio

Un total de 100 pacientes fueron incluidos de forma consecutiva hasta completar todos los grupos, 25 varones con dosis de isotretinoína  $\geq 0,5$  mg/kg/día y 25 varones con dosis de isotretinoína  $< 0,5$  mg/kg/día, 25 mujeres con dosis de isotretinoína  $\geq 0,5$  mg/kg/día y 25 mujeres con dosis de isotretinoína  $< 0,5$  mg/kg/día.

- Se considerará, de ahora en adelante, para facilitar la redacción de los resultados, que el grupo de pacientes que recibió la dosis de isotretinoína  $\geq 0,5$  mg/kg/día corresponde al grupo de dosis habituales, mientras que el grupo de pacientes que recibió la dosis de isotretinoína  $< 0,5$  mg/kg/día corresponde al grupo de dosis bajas.

#### IV.1.1. Descripción de la edad y de los datos antropométricos de los pacientes

Tabla 2. Edad y datos antropométricos de los pacientes según la dosis de isotretinoína recibida

		GRUPO		
		Total	<0.5 mg/kg/día	$\geq 0.5$ mg/kg/día
<b>Edad</b>	N válido	100	50	50
	Media	18,73	18,52	18,94
	Desviación estándar	5,48	5,54	5,47
	Mediana	17,00	17,00	17,00
<b>PESO</b>	N válido	100	50	50
	Media	61,83	59,96	63,70
	Desviación estándar	9,34	8,39	9,95
	Mediana	60,00	59,00	62,00
<b>IMC</b>	N válido	98	49	49
	Media	21,29	20,96	21,61
	Desviación estándar	2,55	1,82	3,11
	Mediana	21,10	20,70	21,50

Fueron incluidos pacientes con un rango de edad comprendido entre los 13 y los 38 años, resultando el promedio de edad de  $18,73 \pm 5,48$  años. El peso medio de los sujetos a estudio se situó en  $61,83 \pm 9,34$  kilogramos, resultando el IMC medio de  $21,29 \pm 2,55$ .

En el grupo de dosis bajas la media de edad fue de  $18,52 \pm 5,54$  años; el peso medio fue de  $59,96 \pm 8,38$  kilogramos y el IMC medio fue de  $20,95 \pm 1,81$ .

En el grupo de dosis habituales la media de edad fue de  $18,94 \pm 5,46$  años; el peso medio fue de  $63,70 \pm 9,94$  kilogramos y el IMC medio fue de  $21,61 \pm 3,10$ .

➤ Los p-valores de las pruebas correspondientes son:

	p-valor
Edad	0.704 (t-student)
Peso	<b>0.045 (t-student)</b>
IMC	0.204 (t-student)

El peso difiere entre los grupos de forma estadísticamente significativa, por ser el p-valor  $<0.05$ . El peso es mayor en el grupo de pacientes que recibió dosis habituales de isotretinoína que en el grupo de las dosis bajas ( $63,70 \pm 9,94$  kilogramos frente a  $59,96 \pm 8,38$  kilogramos).

#### IV.1.2. Descripción de los tratamientos previos de los pacientes a estudio

El 96% de los pacientes habían realizado de forma simultánea o durante los 3 meses previos algún tratamiento tópico para el acné, mientras que el 60% tomaron algún tipo de tratamiento oral. El 45% de los pacientes recibieron alguna pauta de antibioterapia oral, mientras que el 28% recibieron tratamiento con anticonceptivos orales.

En el grupo de dosis bajas, habían realizado algún tratamiento tópico el 98% de los pacientes; el 42% habían recibido alguna pauta de antibiótico oral, el 24% habían recibido tratamiento con anticonceptivos orales.

En el grupo de dosis habituales, habían realizado algún tratamiento tópico el 94% de los pacientes; el 48% habían recibido alguna pauta de antibiótico oral, el 32% habían recibido tratamiento con anticonceptivos orales.



En cuanto al tratamiento previo con isotretinoína oral, únicamente el 7% de los pacientes habían realizado alguna pauta de retinoides orales previamente.

En el grupo de dosis bajas únicamente el 6% de los pacientes habían tomado previamente retinoides orales. Resultaron un total de 3 pacientes, todos ellos habían recibido previamente una pauta de isotretinoína oral a dosis > 0,5 mg/kg/día, con recidiva posterior del acné, habiendo transcurrido al menos 12 meses desde la finalización del tratamiento previo.

En el grupo de dosis habituales, el 8% de los pacientes habían realizado una pauta previa de retinoides orales. Resultaron un total de 4 pacientes, de los cuales 3 recibieron dosis superiores a 0,5 mg/kg/día de isotretinoína oral, y solamente uno de ellos recibió una dosis inferior a 0,5 mg/kg/día.

#### IV.1.3. Distribución del tipo de acné según su gravedad en los pacientes a estudio

Tabla 3. Distribución del tipo de acné según su gravedad en los pacientes a estudio según la dosis de isotretinoína recibida

		GRUPO				
		Total	<0.5 mg/kg/día		>=0.5 mg/kg/día	
		% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
Acné basal	Total	100,0%	50	100,0%	50	100,0%
	Acné comedoniano	1,0%	1	2,0%	0	0,0%
	Acné pápulo-pustuloso leve moderado	52,0%	34	68,0%	18	36,0%
	Acné pápulo-pustuloso severo, acné nodular moderado	45,0%	15	30,0%	30	60,0%
	Acné nódulo-quístico severo, acné cicatricial	2,0%	0	0,0%	2	4,0%

En lo que se refiere al tipo de acné, solamente un paciente presentaba un acné de predominio comedoniano, 52 pacientes tenían un acné pápulo-pustuloso leve a moderado, 45 pacientes sufrían un acné pápulo-pustuloso severo o nodular moderado, y únicamente 2 pacientes presentaban un acné nódulo-quístico severo o acné cicatricial.

En el grupo de dosis bajas, solamente un paciente presentaba un acné de predominio comedoniano, el 68% presentaba un acné pápulo-pustuloso leve a moderado, y el 30% resultó con un acné pápulo-pustuloso severo/ nodular moderado.

En el grupo de dosis habituales el 36% presentaba un acné pápulo-pustuloso leve a moderado, el 66,7 % mostraba un acné pápulo-pustuloso severo / nodular moderado y únicamente el 4% correspondía a un acné nódulo-quístico severo/acné cicatricial.

Los p-valores de las pruebas correspondientes son:

	<b>p-valor</b>
<b>Acné basal</b>	<b>0.005 (Chi2 de Pearson)</b>

Existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en cuanto a la distribución del tipo de acné según su gravedad entre los grupos a estudio.

La incidencia de acné pápulo-pustuloso severo o acné nodular moderado es el doble en el grupo tratado con dosis habituales de isotretinoína que en el grupo de dosis bajas.

Por tanto, en el grupo de dosis habituales, existe una mayor proporción de casos de acné más graves que en el grupo de dosis bajas.

## IV.2. Análisis de las variables a estudio según la dosis de isotretinoína recibida

### IV.2.1. Análisis del Índice de la Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) según la dosis de isotretinoína recibida

Tabla 4. Puntuación media del DLQI al inicio y al final del tratamiento en el conjunto de los pacientes a estudio

Estimaciones				
Medida: DLQI				
Tiempo	Puntuación Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1	3,944	,501	2,949	4,938
2	1,344	,270	,808	1,880

T1: Inicio de tratamiento, T2: Final del tratamiento

La puntuación media del DLQI en los pacientes a estudio al inicio del tratamiento es de 3,944, mientras que la puntuación media del DLQI al finalizar el tratamiento es de 1,344. Por tanto, la puntuación media del DLQI al inicio del tratamiento de los pacientes con acné incluidos en el estudio, refleja una afectación leve de la calidad de vida.

Al comparar la puntuación media del DLQI en los pacientes con acné al inicio y al final de tratamiento con isotretinoína, se aprecia una reducción de 2,6 puntos, pasando de una afectación leve de la calidad de vida de los pacientes, a no presentar afectación de la misma.

Solamente un 9% de los pacientes presentaron al inicio del tratamiento una afectación severa de la calidad de vida, con una puntuación del DLQI entre 11 y 20. El 12% de los pacientes presentaron una afectación moderada de la calidad de vida, con una puntuación DLQI entre 6 y 10. El 32% de los pacientes mostraron una afectación leve de la calidad de vida, con una puntuación DLQI entre 2 y 5. El 47% de los pacientes con acné no presentaban ninguna afectación de la calidad de vida al inicio del tratamiento, con una puntuación entre 0 y 1.

**Tabla 5. Datos descriptivos de los pacientes con una afectación severa de la calidad de vida**

	Puntuación DLQI inicial	EDAD	SEXO	Forma de acné
1	19	21	Mujer	Pápulo-pustulosa leve
2	19	22	Mujer	Pápulo-pustulosa leve
3	18	31	Mujer	Nodular moderada
4	13	18	Mujer	Pápulo-pustulosa leve
5	12	30	Mujer	Pápulo-pustulosa leve
6	20	27	Mujer	Pápulo-pustulosa leve
7	16	22	Mujer	Pápulo-pustulosa leve
8	16	16	Varón	Nodular moderada
9	14	16	Varón	Nodular moderada

De los 9 pacientes que al inicio del tratamiento presentaban una afectación severa de su calidad de vida como consecuencia del acné, llama la atención que ninguno de ellos sufría una forma de acné severa. Observamos como 6 de ellos padecían un acné pápulo-pustuloso leve y 3 de los pacientes presentaban una forma nodular moderada.

**Tabla 6. Puntuación media del DLQI al inicio y al final del tratamiento según la dosis de isotretinoína recibida**

Medida: DLQI					
GRUPO	Tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
<0.5 mg/kg/día	T1	3,745	,716	2,324	5,166
	T2	1,340	,386	,574	2,106
≥0.5 mg/kg/día	T1	4,143	,701	2,751	5,535
	T2	1,347	,378	,597	2,097

T1 (inicio del tratamiento) T2 (final del tratamiento)

En el grupo de dosis bajas, la puntuación media del DLQI al inicio del tratamiento fue de 3,745, mientras que la puntuación media del DLQI al finalizar el tratamiento fue de 1,340.

En el grupo de dosis habituales, la puntuación media del DLQI al inicio del tratamiento fue de 4,183, mientras que la puntuación media del DLQI al finalizar el tratamiento fue de 1,347.

Por tanto, al inicio del tratamiento, la puntuación media del DLQI resultó superior en el grupo de dosis habituales que en el grupo de dosis bajas (4,183 frente a 3,745).

**Tabla 7. Análisis de la evolución del DLQI a lo largo del tratamiento en el conjunto de la población (efecto tiempo) y en función de la dosis de isotretinoína recibida (efecto tiempo\*grupo)**

Pruebas multivariante <sup>a</sup>							
Efecto		Valor	F	GI de hipótesis	GI de error	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Tiempo	Traza de Pillai	,304	41,001 <sup>b</sup>	1,000	94,000	,000	,304
	Lambda de Wilks	,696	41,001 <sup>b</sup>	1,000	94,000	,000	,304
	Traza de Hotelling	,436	41,001 <sup>b</sup>	1,000	94,000	,000	,304
	Raíz mayor de Roy	,436	41,001 <sup>b</sup>	1,000	94,000	,000	,304
Tiempo * GRUPO	Traza de Pillai	,002	,233 <sup>b</sup>	1,000	94,000	,631	,002
	Lambda de Wilks	,998	,233 <sup>b</sup>	1,000	94,000	,631	,002
	Traza de Hotelling	,002	,233 <sup>b</sup>	1,000	94,000	,631	,002
	Raíz mayor de Roy	,002	,233 <sup>b</sup>	1,000	94,000	,631	,002

a. Diseño: Interceptación + GRUPO Diseño dentro de sujetos: tiempo b. Estadístico exacto

El resultado que ofrece el MLG de medidas repetidas es la tabla de contrastes multivariados en la que se muestran las medidas de asociación para el efecto intra-sujetos (tiempo) y el efecto combinado (tiempo\*grupo).

Al analizar cómo evoluciona en el conjunto de los pacientes a estudio, la puntuación media del DLQI a lo largo del tratamiento con isotretinoína, comparando sus valores iniciales y finales, el resultado es estadísticamente significativo. De hecho, las 4 medidas de asociación mostradas han resultado significativas para el efecto tiempo.

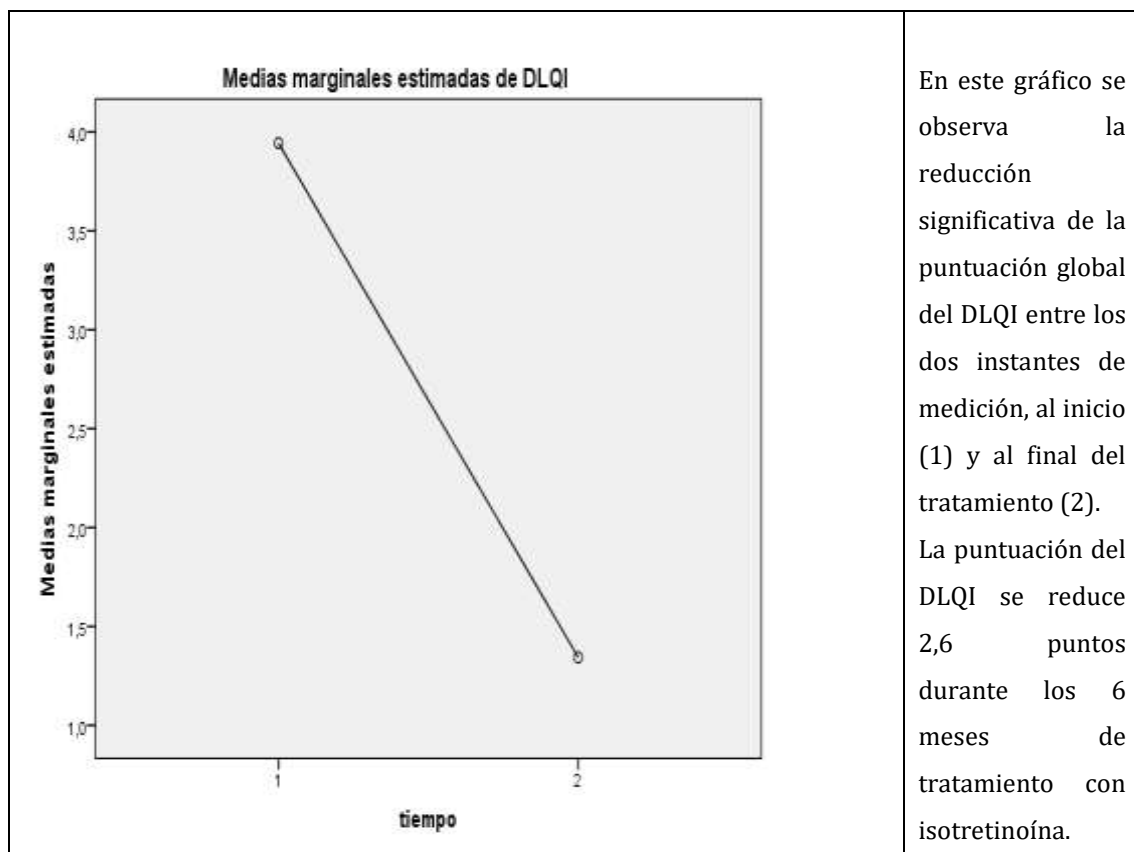
Tras los 6 meses de tratamiento con isotretinoína, la puntuación media del DLQI se ha reducido en 2.6 puntos. Esto, implica que el tratamiento con isotretinoína mejora la calidad de vida de los pacientes con acné.

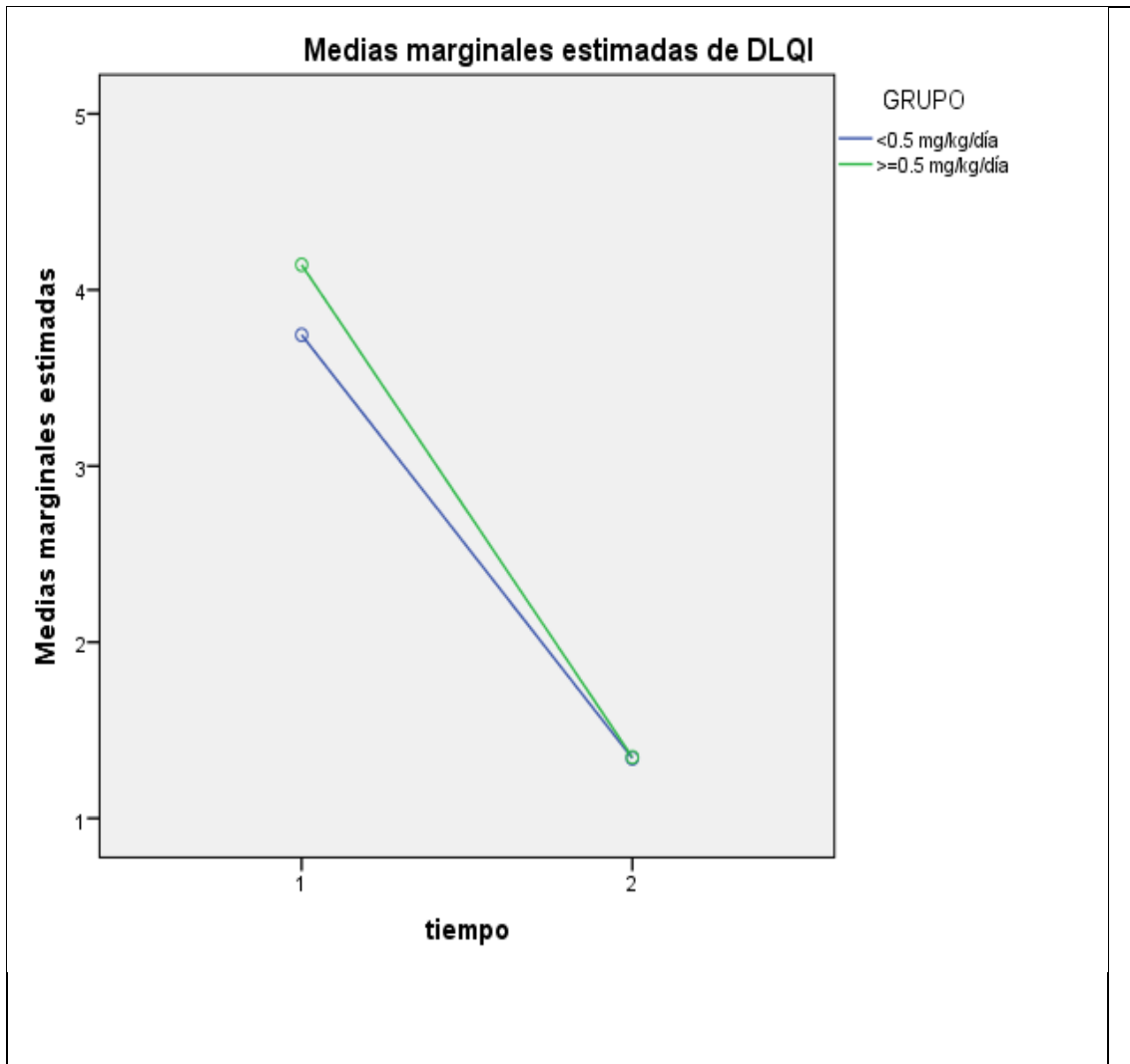
Sin embargo, no es estadísticamente significativo el efecto combinado Tiempo\*Grupo, lo que indica que la evolución de la puntuación global del DLQI a lo largo del tratamiento sigue el mismo patrón en el grupo tratado con las dosis bajas y en el grupo tratado con las dosis habituales de isotretinoína.

Se observa que la puntuación global del DLQI sufre una reducción significativa de 2.6 puntos desde el momento inicial hasta el momento final en el conjunto de los pacientes con acné, pero esta reducción en la puntuación del DLQI es análoga en el grupo de dosis habituales y en el grupo de dosis bajas de isotretinoína.

Por tanto, no existen diferencias significativas en el impacto en la calidad de vida de los pacientes con acné, en función de la dosis de isotretinoína recibida.

**Figura 7. Evolución del DLQI a lo largo del tratamiento en el conjunto de la población a estudio**





**Figura 8. Evolución del DLQI a lo largo del tratamiento en función de la dosis de isotretinoína** Tal y como muestran las líneas casi paralelas, no existe efecto TIEMPO\*GRUPO; de manera que la reducción de la puntuación del DLQI desde el inicio hasta la finalización del tratamiento es idéntica en ambos grupos. *Cualquier desviación apreciada en el paralelismo de las líneas se debe al azar.*

**Tabla 8. Puntuaciones de las 6 dimensiones del DLQI al inicio y al final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína**

	N válido	Media	Desviación estándar	Mediana
DLQI total basal	50	3,56	4,61	2,00
DLQI total final	47	1,34	3,01	,00
DLQI dimensión 1 inicial	50	1,58	1,57	1,00
DLQI dimensión 1 final	47	,53	,95	,00
DLQI dimensión 2 inicial	50	,60	1,48	,00
DLQI dimensión 2 final	47	,21	1,06	,00
DLQI dimensión 3 inicial	50	,60	1,18	,00
DLQI dimensión 3 final	47	,28	,74	,00
DLQI dimensión 4 inicial	50	,32	,71	,00
DLQI dimensión 4 final	47	,13	,54	,00
DLQI dimensión 5 inicial	50	,26	,56	,00
DLQI dimensión 5 final	47	,11	,37	,00
DLQI dimensión 6 inicial	50	,20	,53	,00
DLQI dimensión 6 final	47	,09	,28	,00

A. GRUPO <0.5 mg/kg/día

Esta tabla descriptiva muestra cómo, en el grupo de pacientes de dosis bajas, se produce una reducción de los valores de cada una de las dimensiones del DLQI, comparando las puntuaciones al inicio y al final del tratamiento.



La dimensión 1 (correspondiente a síntomas y sentimientos) presenta una puntuación inicial de 1,58 y se reduce a 0,53 al final del tratamiento.

La dimensión 2 (correspondiente a actividades cotidianas) pasa de una puntuación inicial de 0,60 a una puntuación final de 0,21.

La dimensión 3 (correspondiente a ocio) reduce la puntuación inicial de 0,60 a una puntuación final de 0,28.

La dimensión 4 (correspondiente a trabajo/estudios) presenta una puntuación de 0,32 al inicio del tratamiento y se reduce a 0,13 al final del tratamiento.

La dimensión 5 (correspondiente a relaciones personales) pasa de una puntuación inicial de 0,26 a una puntuación fina de 0,11.

La dimensión 6 (correspondiente a tratamiento) reduce la puntuación inicial de 0,20 a una puntuación final de 0,09.

**Tabla 9. Puntuaciones de las 6 dimensiones del DLQI al inicio y al final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína**

	N válido	Media	Desviación estándar	Mediana
DLQI total basal	50	4,24	5,09	2,00
DLQI total final	49	1,35	2,24	1,00
DLQI dimensión 1 inicial	50	1,66	1,61	1,00
DLQI dimensión 1 final	49	,65	,88	,00
DLQI dimensión 2 inicial	50	,60	1,14	,00
DLQI dimensión 2 final	49	,20	,68	,00
DLQI dimensión 3 inicial	50	,84	1,20	,00
DLQI dimensión 3 final	49	,27	,60	,00
DLQI dimensión 4 inicial	50	,52	1,03	,00
DLQI dimensión 4 final	49	,02	,14	,00
DLQI dimensión 5 inicial	50	,34	,72	,00
DLQI dimensión 5 final	49	,08	,45	,00
DLQI dimensión 6 basal	50	,30	,68	,00
DLQI dimensión 6 final	49	,10	,37	,00

B. GRUPO >=0.5 mg/kg/día

Esta tabla descriptiva muestra cómo, en el grupo de pacientes de dosis habituales, se produce una reducción de los valores de cada una de las dimensiones del DLQI, comparando las puntuaciones al inicio y al final del tratamiento.

La dimensión 1 (correspondiente a síntomas y sentimientos) presenta una puntuación inicial de 1,66 y se reduce a 0,65 al final del tratamiento.

La dimensión 2 (correspondiente a actividades cotidianas) pasa de una puntuación inicial de 0,60 a una puntuación final de 0,20.

La dimensión 3 (correspondiente a ocio) reduce la puntuación inicial de 0,84 a una puntuación final de 0,27.

La dimensión 4 (correspondiente a trabajo/estudios) presenta una puntuación de 0,52 al inicio del tratamiento y se reduce a 0,02 al final del tratamiento.

La dimensión 5 (correspondiente a relaciones personales) pasa de una puntuación inicial de 0,34 a una puntuación final de 0,08.

La dimensión 6 (correspondiente a tratamiento) reduce la puntuación inicial de 0,30 a una puntuación final de 0,10.

- Para comprobar la evolución en el tiempo de dichas dimensiones se utiliza el test no paramétrico de Wilcoxon por parejas de instantes de medición:

<i>Parámetro</i>	<i>Grupo/ Momentos</i>	<i>p-valor Wilcoxon</i>
<b>DLQI_1</b>	GRUPO ≥0,5MG/KG/DÍA: basal-final	<b>0.000</b>
	GRUPO <0,5MG/KG/DÍA: basal-final	<b>0.000</b>
<b>DLQI_2</b>	GRUPO ≥0,5MG/KG/DÍA: basal-final	<b>0.001</b>
	GRUPO <0,5MG/KG/DÍA: basal-final	<b>0.008</b>
<b>DLQI_3</b>	GRUPO ≥0,5MG/KG/DÍA: basal-final	<b>0.001</b>
	GRUPO <0,5MG/KG/DÍA: basal-final	0.060
<b>DLQI_4</b>	GRUPO ≥0,5MG/KG/DÍA: basal-final	<b>0.004</b>
	GRUPO <0,5MG/KG/DÍA: basal-final	<b>0.046</b>
<b>DLQI_5</b>	GRUPO ≥0,5MG/KG/DÍA: basal-final	<b>0.006</b>
	GRUPO <0,5MG/KG/DÍA: basal-final	<b>0.021</b>
<b>DLQI_6</b>	GRUPO ≥0,5MG/KG/DÍA: basal-final	0.077
	GRUPO <0,5MG/KG/DÍA: basal-final	0.141

Se observa que, excepto para la dimensión 6, se producen diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones iniciales y finales de las dimensiones del DLQI ( $p$ -valores $<0.05$ ).

- Para comprobar si existen diferencias significativas en las variaciones de cada una de las dimensiones del DLQI en función de la dosis de isotretinoína recibida se calculará la variación total sufrida desde el inicio hasta el final del tratamiento y se contrastarán mediante test no paramétricos de Mann Whitney de comparación de distribuciones.

	<b>p-valor Mann- Whitney</b>
DLQI1	0.539
DLQI2	0.511
DLQI3	0.289
DLQI4	0.314
DLQI5	0.612
DLQI6	0.517

Los  $p$ -valores mayores de 0.05 indican que no existen diferencias significativas entre las variaciones que sufren las dimensiones en cada grupo.

Por tanto, se puede concluir que tanto los pacientes con dosis habituales como los pacientes con dosis bajas reducen las puntuaciones de las distintas dimensiones del DLQI en la misma magnitud.

## IV.2.2. Análisis de la efectividad del tratamiento según la dosis de isotretinoína recibida

Tabla 10. Evolución del Acné Score a lo largo del tratamiento en el conjunto de los pacientes a estudio

Estimaciones

Medida: SCORE_ACNE				
Tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1	17,204	,721	15,773	18,635
2	9,689	,453	8,789	10,589
3	,787	,195	,399	1,175

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses; fin del tratamiento)

Al inicio del tratamiento (T1), la puntuación media del acné score en el conjunto de los pacientes a estudio fue de 17,204. A los 2 meses de tratamiento (T2), la puntuación media del acné score descendió a 9,689. Al finalizar el tratamiento (T3) con isotretinoína, el acné score se redujo a 0,787, representando una reducción total desde el inicio hasta el final del tratamiento de un 95,4%.

Acné score	% Reducción por tramos	% Reducción total
T1. 17,204		
T2. 9,689	-43,7%	
T3. 0,787	-91,9%	-95,4%

Tabla 11. Evolución del Acné Score en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

Medida: SCORE_ACNE					
GRUPO	Tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
<0.5 mg/kg/día	1	14,979	1,030	12,934	17,023
	2	7,766	,648	6,480	9,052
	3	,553	,279	-,001	1,108
≥0.5 mg/kg/día	1	19,429	1,009	17,426	21,431
	2	11,612	,634	10,353	12,872
	3	1,020	,274	,477	1,563

T1 (inicio del tratamiento)    T2 (a los 2 meses)    T3 (a los 6 meses; fin del tratamiento)

En el grupo de dosis bajas, la puntuación media del acné score al inicio del tratamiento (T1), fue de 14,979. A los 2 meses de tratamiento (T2), la puntuación media del acné score descendió a 7,766. Al finalizar el tratamiento (T3), el acné score se redujo a 0,553, representando una reducción total desde el inicio hasta el final del tratamiento de un 96,3%.

Acné score	% Reducción por tramos	% Reducción total
T1. 14,979		
T2. 7,766	-48,2%	
T3. 0,553	-92,9%	-96,3%

En el grupo de dosis habituales, la puntuación media del acné score al inicio del tratamiento (T1), fue de 19,429. A los 2 meses de tratamiento (T2), la puntuación media del acné score descendió a 11,612. Al finalizar el tratamiento (T3), el acné score se redujo a 1,02, representando una reducción total desde el inicio hasta el final del tratamiento de un 94,8 %.

Acné score	% Reducción por tramos	% Reducción total
T1. 19,429		
T2. 11,612	-40,2%	
T3. 1,02	-91,2%	-94,8%

**Tabla 12. Análisis de la evolución del Acné Score a lo largo del tratamiento en el conjunto de los pacientes y en función de la dosis de isotretinoína recibida**

El MLG de medidas repetidas con enfoque univariante es la tabla de contrastes univariados en la que se muestran las medidas de asociación para el efecto intra-sujetos (tiempo) y el efecto combinado (tiempo\*grupo).

Medida: SCORE_ACNE		Pruebas de efectos dentro de sujetos					
Origen		Tipo III de suma de cuadrados	Gl	Cuadrático promedio	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Tiempo	Esfericidad asumida	12961,804	2	6480,902	457,690	,000	,830
	Greenhouse-Geisser	12961,804	1,553	8348,768	457,690	,000	,830
	Huynh-Feldt	12961,804	1,591	8149,169	457,690	,000	,830
	Límite inferior	12961,804	1,000	12961,804	457,690	,000	,830
Tiempo * GRUPO	Esfericidad asumida	221,054	2	110,527	7,806	,001	,077
	Greenhouse-Geisser	221,054	1,553	142,382	7,806	,002	,077
	Huynh-Feldt	221,054	1,591	138,978	7,806	,001	,077
	Límite inferior	221,054	1,000	221,054	7,806	,006	,077
Error(tiempo)	Esfericidad asumida	2662,085	188	14,160			
	Greenhouse-Geisser	2662,085	145,939	18,241			
	Huynh-Feldt	2662,085	149,513	17,805			
	Límite inferior	2662,085	94,000	28,320			

La evolución del acné score a lo largo del tratamiento en el conjunto de los pacientes a estudio (efecto tiempo) ha resultado significativa. Esto implica que la reducción de la puntuación media del acné score de 17,204 (inicio del tratamiento) a 0,787 (final del tratamiento) en los pacientes con acné es estadísticamente significativa.

Por tanto, la isotretinoína resulta un tratamiento efectivo para la resolución del acné. La evolución del acné score a lo largo del tratamiento en función de la dosis de isotretinoína recibida (efecto tiempo\*grupo) muestra diferencias estadísticamente significativas. Esto indica que la evolución significativa que se produce en el acné score a lo largo del tratamiento sigue un patrón distinto en el grupo de dosis habituales y en el grupo de dosis bajas.

Para analizar entre qué momentos se producen estas variaciones se observan los contrastes post-hoc de forma que cada contraste compara el score de un período de tiempo con el score del período siguiente.

La notación para los instantes de tiempo sería:

- Nivel 1: T1 (al inicio del tratamiento)
- Nivel 2: T2 (a los 2 meses de iniciar el tratamiento)
- Nivel 3: T3 (al final del tratamiento)

Pruebas de contrastes dentro de sujetos							
Medida: SCORE_ACNE							
Origen	tiempo	Tipo III de suma de cuadrados	Gl	Cuadrático promedio	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Tiempo * GRUPO	Nivel 1 versus nivel 2	8,739	1	8,739	,337	,563	,004
	<b>Nivel 2 versus nivel 3</b>	<b>273,916</b>	<b>1</b>	<b>273,916</b>	<b>16,615</b>	<b>,000</b>	<b>,150</b>
Error(tiempo)	Nivel 1 versus nivel 2	2441,219	94	25,970			
	Nivel 2 versus nivel 3	1549,709	94	16,486			

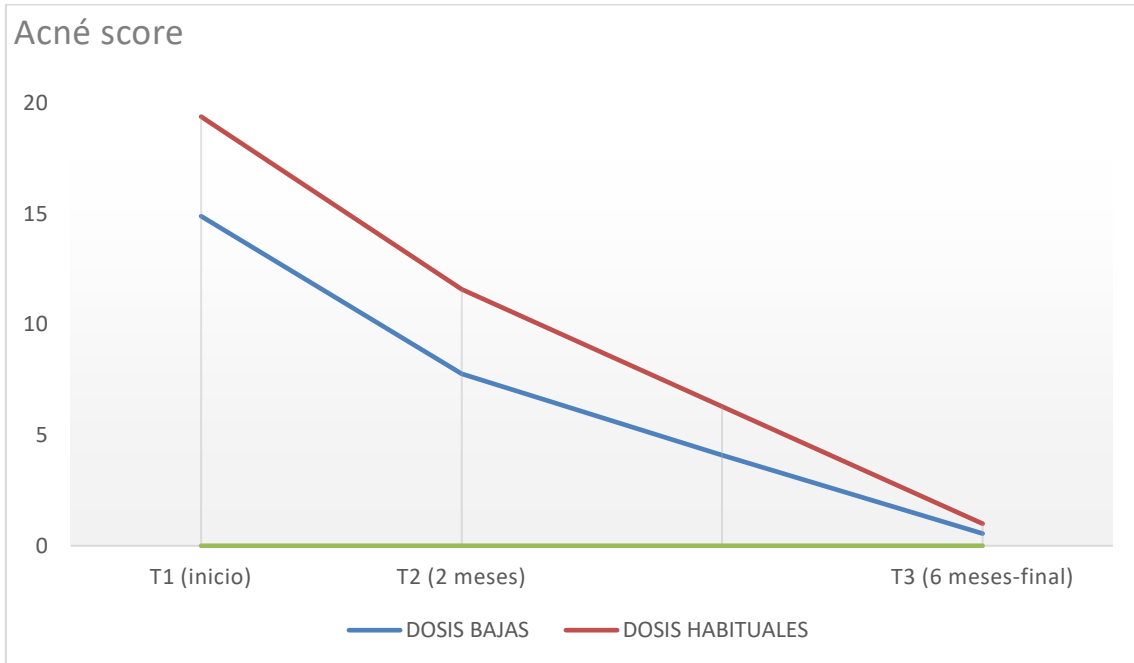
Los p-valores menores de 0.05 indican en qué instante del tiempo se producen las diferencias estadísticamente significativas.

Existen diferencias estadísticamente significativas en la reducción del acné score entre los instantes T2 y T3, al comparar los grupos en función de la dosis de isotretinoína recibida.

En el grupo de dosis bajas la reducción del acné score entre los 2 meses (T2) y los 6 meses de tratamiento (T3) es de 7,2 puntos, mientras que en el grupo de dosis habituales la reducción es de 10,6 puntos. Esta reducción más pronunciada en el grupo de dosis habituales resulta significativa.

La reducción global que presenta el acné score, a lo largo de los 6 meses de tratamiento, tampoco es análoga entre grupos, siendo de 14.4 puntos en el grupo de dosis bajas y de 18.4 puntos en el grupo de dosis habituales. Por tanto, la reducción global del acné score es mayor en el grupo de dosis habituales.

**Figura 9.** Evolución del acné score a lo largo del tratamiento en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales de isotretinoína



Las líneas no paralelas muestran cómo la reducción del acné score que se produce entre los instantes T2 y T3 es más pronunciada en el grupo de dosis habituales. Por tanto, entre los 2 y los 6 meses de tratamiento, existen diferencias en la reducción del acné score al comparar ambos grupos.

Esta gráfica compara la evolución del acné score en los 2 grupos de tratamiento. Al inicio (T1) el acné score es superior en el grupo de dosis habituales con respecto al grupo de dosis bajas (19,429 puntos frente a 14,979 puntos).

Entre los instantes T1 (inicio del tratamiento) y T2 (a los 2 meses), se produce una reducción análoga del acné score en ambos grupos, aunque el acné score sigue siendo superior en el grupo de dosis habituales.

Observamos cómo entre T2 (a los 2 meses) y T3 (a los 6 meses) la reducción del acné score entre los grupos no es análoga. En el grupo de dosis habituales se produce una reducción más marcada, siendo la pendiente del descenso más pronunciada; para llegar finalmente (T3) a unos valores del acné score próximos a 0.



Se ha comprobado que el grupo de dosis habituales incluye una mayor proporción de formas más severas de acné que el grupo de dosis bajas. Esto representa un factor de confusión a la hora de interpretar los resultados anteriormente mencionados.

**Tabla 13. Acné Score inicial en los grupos de tratamiento según el grado de afectación**

	GRADO DE SEVERIDAD										p-valor Chi2
	Total		Leve (0-10)		Moderada (11-20)		Moderada (21-30)		Severa (31-48)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>GRUPO Total</b>	100	100,0%	17	100,0%	59	100,0%	17	100,0%	7	100,0%	0.033
<b>&lt;0.5 mg/kg/día</b>	50	50,0%	11	64,7%	33	55,9%	5	29,4%	1	14,3%	
<b>&gt;=0.5 mg/kg/día</b>	50	50,0%	6	35,3%	26	44,1%	12	70,6%	6	85,7%	

Los 2 grupos no son homogéneos en cuanto a la gravedad del acné (p-valor Chi2 0.033).

En la tabla queda reflejado el número total de pacientes que puntuaron en cada uno de los rangos del acné score inicial, en los dos grupos de tratamiento. Para ello, según lo explicado en la metodología, consideramos 3 grados de afectación del paciente según la puntuación del acné score: leve, moderada y severa.

En el grupo de dosis bajas, un total de 11 pacientes obtuvieron un acné score inicial entre 0 y 10, resultando una afectación leve. Un total de 38 pacientes puntuaron un acné score inicial entre 11 y 30, implicando un acné moderado. Solamente un paciente presentó una afectación severa, con una puntuación del acné score superior a 31.

En el grupo de dosis habituales, un total de 6 pacientes obtuvieron un acné score inicial entre 0 y 10, resultando una afectación leve. Un total de 38 pacientes puntuaron un acné score inicial entre 11 y 30, implicando un acné moderado. Un total de 6 pacientes presentaron una afectación severa, con una puntuación del acné score superior a 31.

Por ello, el grupo de dosis habituales comienza con un acné score inicial significativamente más elevado que el grupo de dosis bajas. El acné score se va reduciendo de forma análoga en ambos grupos hasta los 2 meses del tratamiento, aunque en este momento el acné score del grupo de dosis habituales sigue siendo significativamente más alto. Entre los 2 y los 6 meses la reducción del acné score es más pronunciada en el grupo de dosis habituales con respecto al grupo de dosis bajas. Al final del tratamiento el acné score del grupo de dosis habituales sigue siendo más elevado que en el grupo de dosis bajas (1,020 frente a 0,553).

Debemos tener en cuenta que al incorporar formas más severas de acné, al final del tratamiento el grupo de dosis habituales presenta mayor proporción de acné cicatricial. La presencia de cicatrices puntúa en el acné score, lo que explica que al finalizar el tratamiento el acné score siga siendo más elevado en el grupo de dosis habituales.

Por tanto, las diferencias estadísticamente significativas que encontramos al evaluar la efectividad en función de la dosis de isotretinoína recibida, se pueden explicar por el hecho de que los grupos no son homogéneos en cuanto a la gravedad del acné.

En este punto, decidimos realizar un análisis de subgrupos, para homogeneizar los grupos de tratamiento en cuanto al grado de severidad del acné. De esta manera pretendemos eliminar el factor de confusión anteriormente mencionado.

#### IV.2.2.1. Análisis de la efectividad del tratamiento en subgrupos de pacientes con formas moderadas de acné según la dosis de isotretinoína recibida

Para realizar el análisis de subgrupos, seleccionamos en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales, aquellos pacientes con un acné score inicial entre 11 y 20, que se encuentran, por tanto, dentro del rango de la afectación moderada del acné. De esta manera eliminamos las formas más leves y severas de acné, consiguiendo grupos homogéneos y obteniendo resultados de manera fiable.

Han sido incluidos un total de 59 pacientes con formas moderadas de acné que presentan una puntuación inicial del acné score entre 11 y 20. En el grupo de dosis bajas se han incluido 33 pacientes, por 26 pacientes del grupo de dosis habituales.

**Tabla 14. Evolución del acné score a lo largo del tratamiento en función de la dosis de isotretinoína recibida en los subgrupos con formas moderadas de acné**

**Medida: Acné score**

SUBGRUPO	Tiempo	Media	Desv. Error	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
<b>&lt;0.5 mg/kg/día</b>	T1	14,806	,465	13,874	15,739
	T2	8,290	,617	7,053	9,527
	T3	,419	,201	,016	,823
<b>&gt;=0.5 mg/kg/día</b>	T1	16,231	,508	15,212	17,249
	T2	9,731	,674	8,380	11,081
	T3	,308	,220	-,133	,748

T1 (inicio del tratamiento)      T2 (a los 2 meses)      T3 (a los 6 meses; fin del tratamiento)

En el subgrupo de dosis bajas, la puntuación media del acné score al inicio del tratamiento es de 14,806, reduciendo a 8,29 a los 2 meses de tratamiento (T2) y disminuyendo a 0,419 a los 6 meses de tratamiento (T3). Por tanto, la reducción total del acné score desde el inicio hasta el final del tratamiento es de un 97,2%.

Acné score	% Reducción por tramos	% Reducción total
T1. 14,806		
T2. 8,29	-44,0%	
T3. 0,419	-94,9%	-97,2%

En el subgrupo de dosis habituales, la puntuación media del acné score al inicio del tratamiento es de 16,231, reduciendo a 9,731 a los 2 meses de tratamiento (T2) y disminuyendo a 0,308 a los 6 meses de tratamiento (T3). Por tanto, la reducción total del acné score desde el inicio hasta el final del tratamiento es de un 98,1%.

Acné score	% Reducción por tramos	% Reducción total
T1. 16,231		
T2. 9,731	-40,0%	
T3. 0,308	-96,8%	-98,1%

Así pues, se analizará la evolución del Acné Score a lo largo del seguimiento mediante un MLG de medidas repetidas.

En un enfoque multivariado, el test M de Box prueba la hipótesis nula de que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son iguales en los grupos. Aquí, el valor de significación de la prueba es mayor que 0.05 (0.548), por lo que se cumple este supuesto. Así pues, se tomará el enfoque multivariante con las siguientes medidas de asociación.

**Pruebas multivariante<sup>a</sup>**

Efecto	Medidas de asociación	Valor	F	gl de hipótesis	gl de error	Sig.	Eta parcial al cuadrado
<b>Tiempo * SUBGRUPO</b>	Traza de Pillai	,077	2,265 <sup>b</sup>	2,000	54,000	,114	,077
	Lambda de Wilks	,923	2,265 <sup>b</sup>	2,000	54,000	,114	,077
	Traza de Hotelling	,084	2,265 <sup>b</sup>	2,000	54,000	,114	,077
	Raíz mayor de Roy	,084	2,265 <sup>b</sup>	2,000	54,000	,114	,077

a. Diseño: Intersección + GRUPO

b. Estadístico exacto

Apreciamos que el efecto combinado TIEMPO\*SUBGRUPO no presenta diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0.114). Esto indica que no existen diferencias significativas en la reducción del acné score al comparar ambos subgrupos de tratamiento. Por tanto, la evolución del acné score a lo largo de los 6 meses de tratamiento sigue un patrón análogo en ambos subgrupos de pacientes.

Podemos contrastar con más detalle y comparar el acné score en ambos subgrupos, en cada periodo de tiempo. La Prueba F de los contrastes post-hoc del ANOVA medidas repetidas comprueba si la evolución significativa entre 2 instantes de tiempo determinados que se da en general difiere entre grupos (p-valor<0.05 indica que las variaciones que se dan en el parámetro entre esos 2 instantes de tiempo difieren significativamente entre grupos).

La notación para los instantes de tiempo sería:

- Nivel 1: T1
- Nivel 2: T2
- Nivel 3: T3

Los p-valores menores de 0.05 indican para cada efecto, entre qué instantes del tiempo se producen las variaciones.

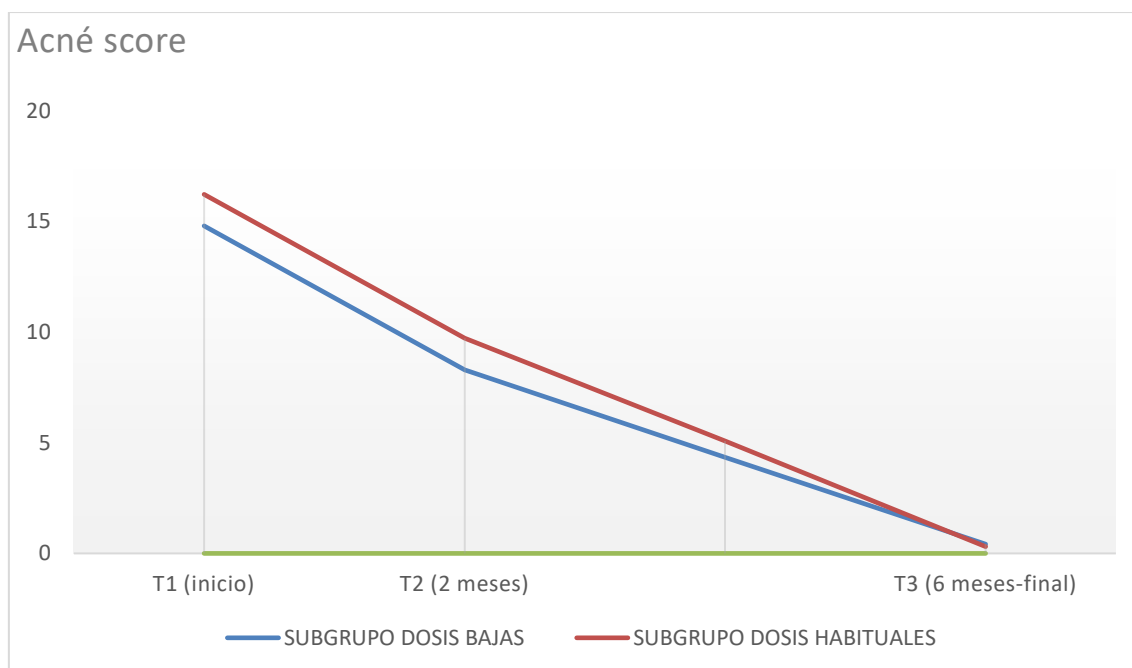
➤ **Prueba de contrastes post-hoc para el efecto combinado tiempo\*subgrupo**

Medida: score

Origen	tiempo	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Tiempo * SUBGRUPO	Nivel 1 versus nivel 2	,004	1	,004	,000	,985	,000
	Nivel 2 versus nivel 3	34,065	1	34,065	2,639	,110	,046
Error(tiempo)	Nivel 1 versus nivel 2	598,242	55	10,877			
	Nivel 2 versus nivel 3	709,830	55	12,906			

El patrón de disminuciones del acné score es análogo entre los subgrupos de dosis bajas y dosis habituales en los dos tramos estudiados. Entre T1 y T2 el acné score se reduce 6,5 puntos en ambos grupos (p-valor 0.985); entre T2 y T3 se produce una reducción de 7.9 puntos en el grupo de dosis bajas y de 9,4 puntos en el subgrupo de dosis habituales, sin representar diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0.110).

**Figura 10.** Evolución del acné score a lo largo del tratamiento en los subgrupos de dosis bajas y de dosis habituales de isotretinoína



Las líneas paralelas en el tramo T1-T2 (p-valor 0.985) muestran cómo la reducción que se produce en ambos subgrupos es análoga. En el tramo T2-T3, aunque visualmente no presentan un paralelismo exacto, así han de considerarse estadísticamente (p-valor 0.110).

Además, la prueba T-student de comparación de medias indica que las puntuaciones del acné score al finalizar el tratamiento (T3) son estadísticamente iguales (p-valor 0.709) en ambos grupos (0.419 puntos en el subgrupo de dosis bajas y 0.308 puntos en el subgrupo de dosis habituales).

Por tanto, si consideramos solo los pacientes con un acné score dentro del rango de la afectación moderada, no existirían diferencias estadísticamente significativas en la efectividad del tratamiento entre el grupo de dosis bajas y el grupo de dosis habituales de isotretinoína, ni a lo largo del tratamiento ni en el momento de finalizarlo.

### IV.2.3. Análisis de los efectos adversos según la dosis de isotretinoína recibida

En este apartado diferenciaremos los efectos adversos clínicos y los efectos adversos analíticos.

#### IV.2.3.1. Análisis de los efectos adversos clínicos según la dosis de isotretinoína recibida

Analizaremos el grado de xerosis mucocutánea y de dolor osteomuscular experimentado por los pacientes a lo largo del tratamiento con la isotretinoína.

Tabla 15. Grado de xerosis mucocutánea en función de la dosis de isotretinoína recibida

		GRUPO					
		Total		<0.5 mg/kg/día		≥0.5 mg/kg/día	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
<b>Xerosis</b>	Total	98	100,0%	49	100,0%	49	100,0%
	NADA	1	1,0%	1	2,0%	0	0,0%
	LEVE	33	33,7%	30	61,2%	3	6,1%
	MODERADA	43	43,9%	14	28,6%	29	59,2%
	INTENSA	21	21,4%	4	8,2%	17	34,7%

En el conjunto de los pacientes con acné incluidos en el estudio, el 99% de los pacientes experimentó a lo largo del tratamiento con isotretinoína algún grado de xerosis mucocutánea.

En el grupo de dosis bajas, el 61,2% de los pacientes experimentó un grado leve de xerosis, mientras en el grupo de dosis habituales, el 59,2% de los pacientes describió la xerosis como moderada y un 34,7% de los pacientes presentaron una sequedad mucocutánea intensa.

En el grupo de dosis habituales, la incidencia de xerosis mucocutánea moderada o intensa fue del 94%, mientras que en el grupo de dosis bajas no alcanzó el 40%. Por tanto, el grado de intensidad de la xerosis fue menor en el grupo de dosis bajas.

Tabla 16. Grado de dolor osteomuscular en función de la dosis de isotretinoína recibida

		GRUPO					
		Total		<0.5 mg/kg/día		≥0.5 mg/kg/día	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
<b>Dolor osteomuscular</b>	Total	98	100,0%	49	100,0%	49	100,0%
	NADA	80	81,6%	39	79,6%	41	83,7%
	LEVE	11	11,2%	10	20,4%	1	2,0%
	MODERADO	7	7,1%	0	0,0%	7	14,3%

El 81,6% de los pacientes a estudio no presentaron a lo largo del tratamiento ningún grado de dolor osteomuscular.

En el grupo de dosis bajas el 20,4% de los pacientes presentaron en algún momento a lo largo del tratamiento, dolor osteomuscular en grado leve, mientras que en el grupo de dosis habituales el 14,3% de los pacientes experimentaron dolor osteomuscular de intensidad moderada.

Analizamos si existen diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos clínicos, según la dosis de isotretinoína oral recibida. Valoramos concretamente la xerosis mucocutánea y los dolores osteomusculares, en el grupo de dosis habituales y en el grupo de dosis bajas.

➤ Los p-valores de las pruebas de Chi2 de comparación de distribuciones son:

	p-valor Chi2 de Pearson
<b>Xerosis mucocutánea</b>	<b>0.000</b>
<b>Dolor osteomuscular</b>	<b>0.001</b>

Se observan diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos clínicos en función de la dosis de isotretinoína recibida, tanto en la xerosis mucocutánea (p-valor 0,000) como en lo que respecta a los dolores osteomusculares (p-valor 0,001). Las dosis bajas de isotretinoína son mejor toleradas que las dosis habituales, al presentar menor grado de xerosis mucocutánea y de dolores osteomusculares.



#### IV.2.3.2. Análisis de los efectos adversos analíticos según la dosis de isotretinoína recibida

Analizaremos los datos relacionados con el perfil lipídico y con el perfil hepático. Mostraremos con detalle los resultados analíticos de los lípidos sanguíneos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos), así como de las enzimas hepáticas (GPT, GGT).

Vamos a analizar estos parámetros de 2 maneras; mediante un análisis cuantitativo teniendo en cuenta el valor numérico de cada parámetro y mediante un análisis cualitativo, teniendo en cuenta una escala que indica si los valores son normales, elevados o reducidos. Se analizarán ambas formas por separado.

- **Análisis cuantitativo**

Comenzaremos analizando los valores numéricos mediante modelos MLG de medidas repetidas.

A continuación, se mostrará la tabla de contrastes en la que se muestran las medidas de asociación para el efecto intra-sujetos (tiempo) y el efecto combinado (tiempo\*grupo):

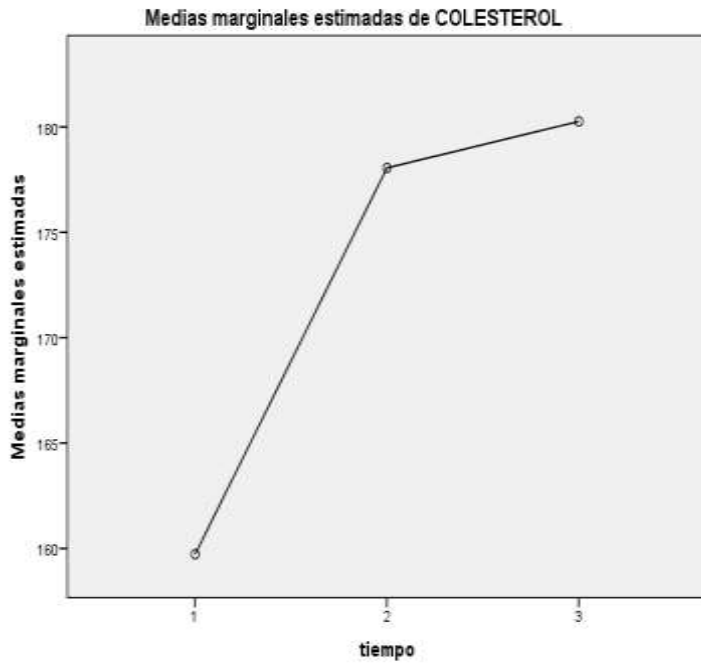
<b>p-valor</b>	<b>Efecto Tiempo</b>	<b>Efecto Tiempo*Grupo</b>
COLESTEROL total	0.000 (Lamba de Wilks)	0.082 (Lamba de Wilks)
TRIGLICÉRIDOS	0.000 (Esfericidad asumida)	0.819 (Esfericidad asumida)
Colesterol HDL	0.237 (Esfericidad asumida)	0.511 (Esfericidad asumida)
Colesterol LDL	0.000 (Lamba de Wilks)	0.224 (Lamba de Wilks)
GPT	0.022 (Esfericidad asumida)	0.600 (Esfericidad asumida)
GGT	0.000 (Esfericidad asumida)	0.294 (Esfericidad asumida)

Excepto para el colesterol HDL, existe el efecto Tiempo en el resto de parámetros, es decir, se produce una elevación estadísticamente significativa de los valores de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, GPT y GGT, a lo largo del tiempo de tratamiento con la isotretinoína, en el conjunto de los pacientes a estudio.

Sin embargo, en ninguno de los parámetros existe el efecto combinado Tiempo\*Grupo, lo cual significa que la evolución de los lípidos y de las enzimas hepáticas en ambos grupos de pacientes se produce de manera análoga.

Esto implica que no existen diferencias significativas en la evolución que muestran estos parámetros analíticos del perfil lipídico y del perfil hepático, al comparar el grupo de dosis bajas y el grupo de dosis habituales de isotretinoína.

**Figura 11.** Evolución de los lípidos sanguíneos y de las transaminasas hepáticas en ambos grupos de tratamiento. Los siguientes gráficos permiten visualizar los resultados obtenidos, en relación a los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, GPT y GGT, en los sucesivos controles analíticos realizados a los pacientes a lo largo de los 6 meses de tratamiento con la isotretinoína.

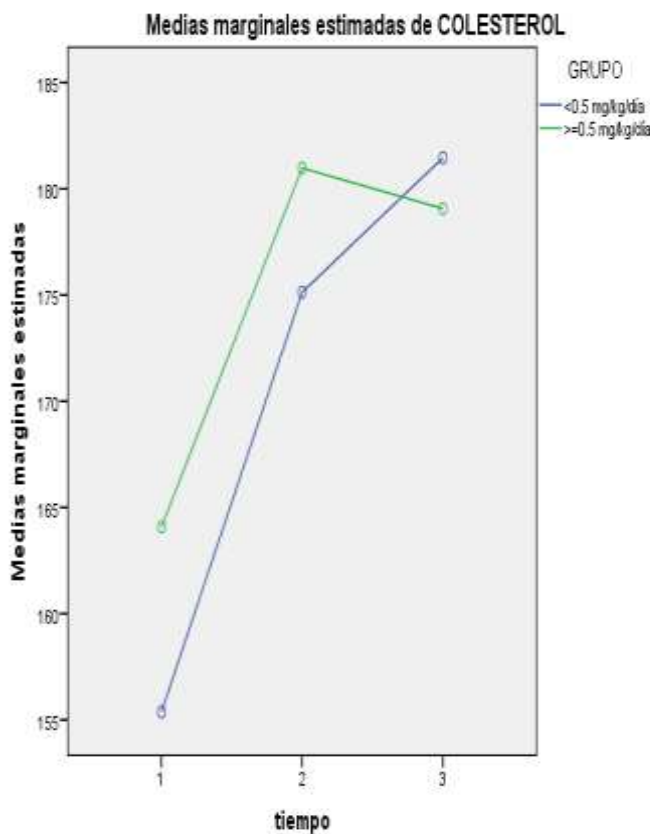


Se produce una elevación significativa del colesterol total, en el conjunto de los pacientes a estudio. La elevación es significativa entre el tiempo 1 y 2 (p-valor 0.000) de casi 20 puntos, pero no es significativa entre el tiempo 2 y 3 (p-valor 0.378).

**Estimaciones**

Medida: COLESTEROL

Tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1	159,726	3,696	152,387	167,066
2	178,055	3,751	170,605	185,505
3	180,260	3,858	172,596	187,923



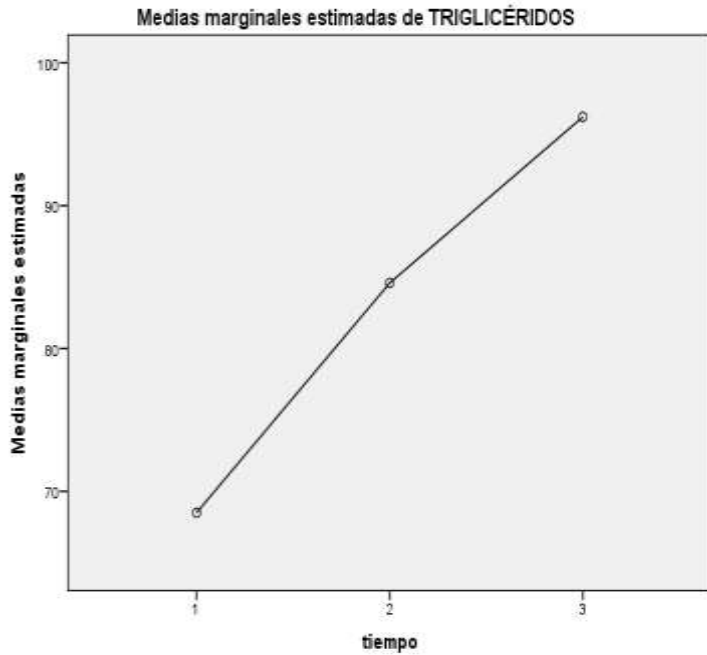
Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*grupo. Por tanto, no hay diferencias significativas en los niveles de colesterol total, en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales. *Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

**4. GRUPO \* tiempo**

Medida: COLESTEROL

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
<0.5 mg/kg/día	1	155,370	5,282	144,880	165,860
	2	175,130	5,361	164,483	185,778
	3	181,457	5,514	170,505	192,408
>=0.5 mg/kg/día	1	164,083	5,171	153,814	174,353
	2	180,979	5,248	170,556	191,403
	3	179,063	5,398	168,341	189,784

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)



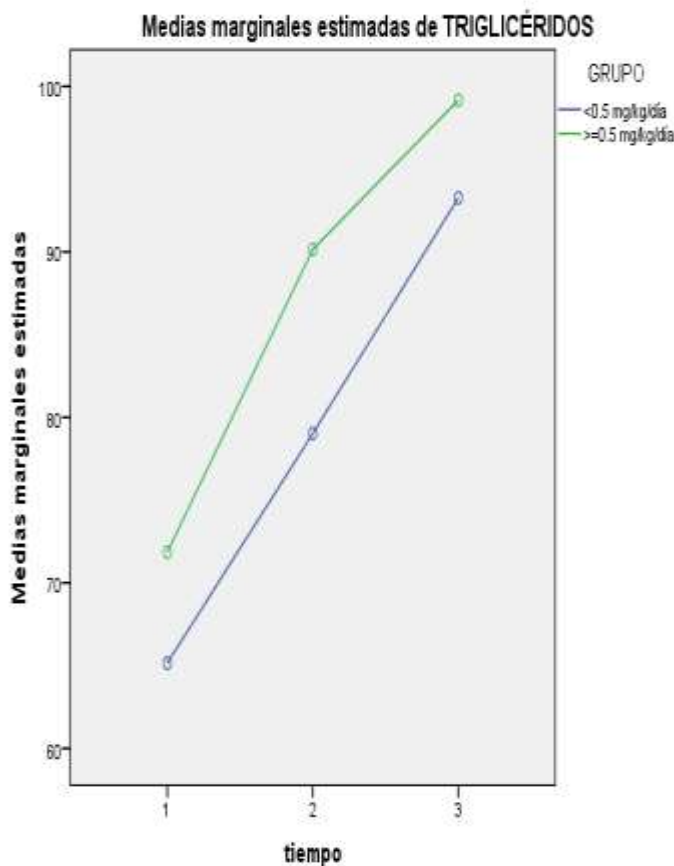
Se produce una elevación significativa de los triglicéridos, en el conjunto de los pacientes a estudio.

Entre el tiempo 1 y 2 se produce una elevación (p-valor 0.000) de 16 puntos, y otra elevación entre el tiempo 2 y 3 (p-valor 0.017) de casi 12 puntos.

**Estimaciones**

Medida: TRIGLICÉRIDOS

tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1	68,503	2,731	63,079	73,927
2	84,584	4,164	76,313	92,854
3	96,214	4,510	87,257	105,171



Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*grupo. Por tanto, no hay diferencias significativas en los niveles de triglicéridos, en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales.

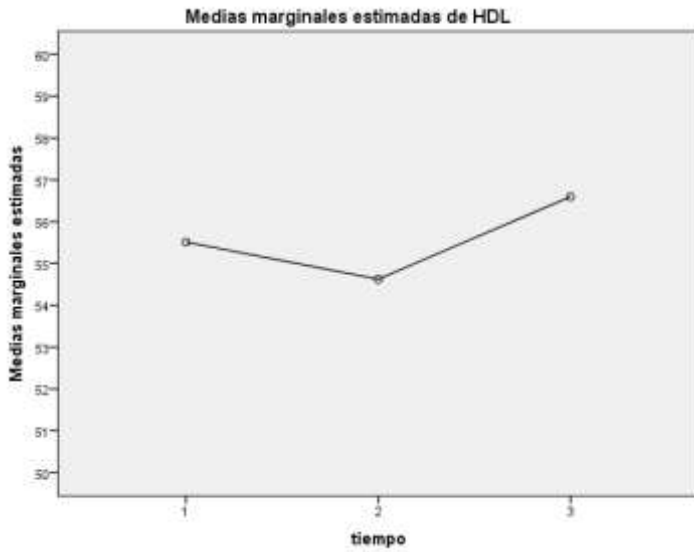
*Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

**4. GRUPO \* tiempo**

Medida: TRIGLICÉRIDOS

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
<0.5 mg/kg/día	1	65,152	3,903	57,400	72,904
	2	79,022	5,952	67,202	90,842
	3	93,261	6,446	80,459	106,062
>=0.5 mg/kg/día	1	71,854	3,821	64,266	79,443
	2	90,146	5,826	78,575	101,717
	3	99,167	6,310	86,635	111,699

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)



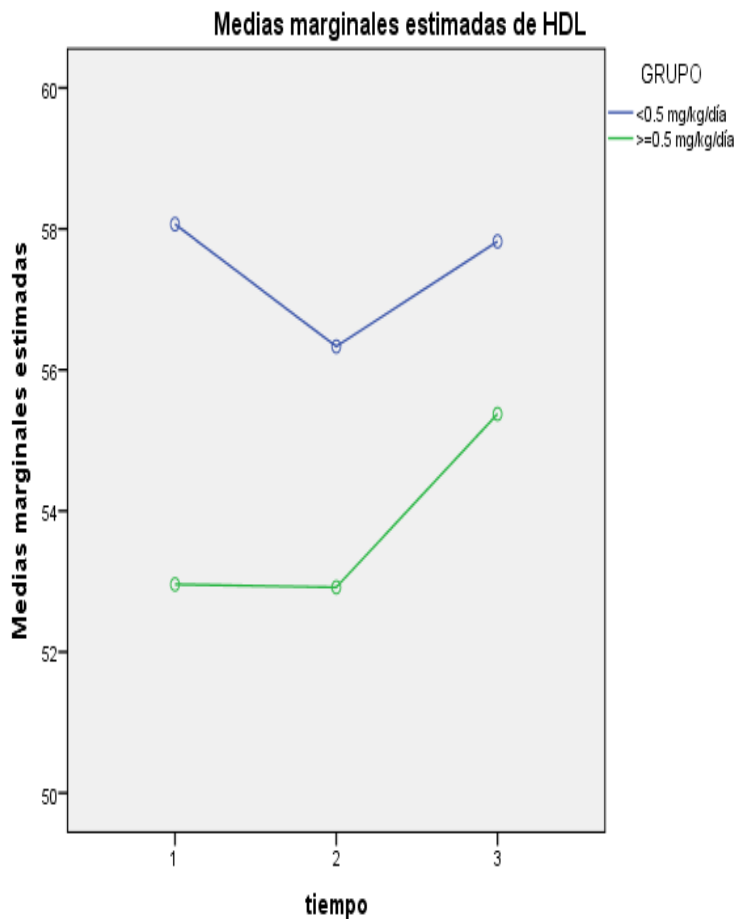
La línea casi recta indica que no se ha producido una evolución significativa del colesterol HDL a lo largo del tratamiento, en el conjunto de los pacientes a estudio.

**Estimaciones**

Medida: HDL

Tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1	55,513	1,347	52,838	58,187
2	54,625	1,353	51,938	57,312
3	56,599	1,315	53,987	59,210

HDL



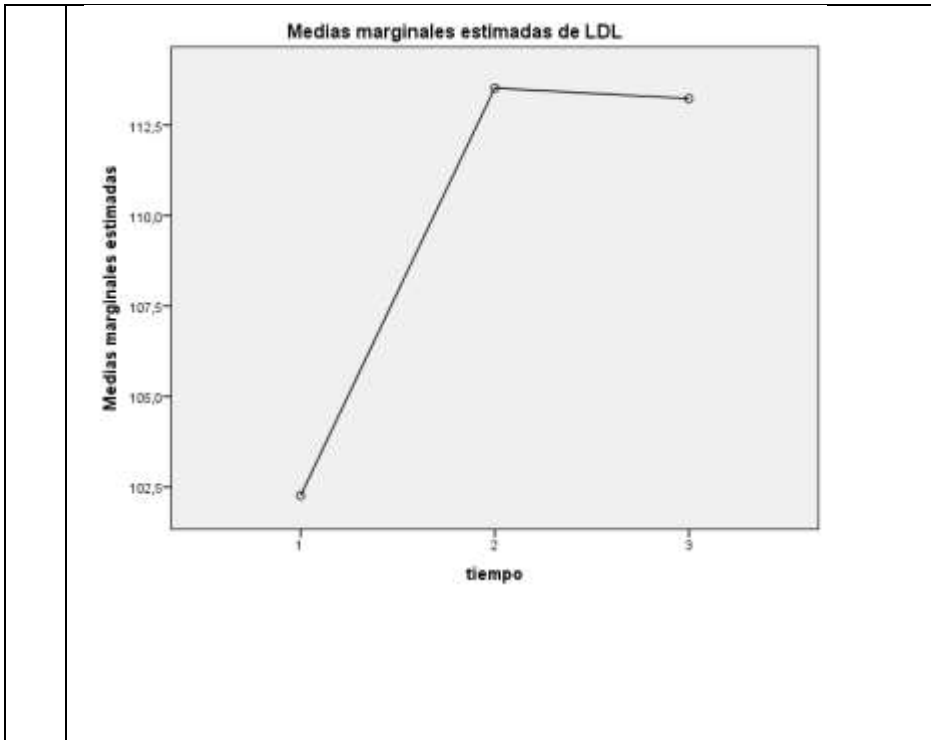
Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*grupo, por lo que ambos grupos evolucionan de forma análoga -en este caso ausencia de variación- *Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

**4. GRUPO \* tiempo**

Medida: HDL

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
<0.5 mg/kg/día	1	58,067	1,935	54,223	61,910
	2	56,333	1,944	52,472	60,195
	3	57,822	1,889	54,070	61,574
>=0.5 mg/kg/día	1	52,958	1,873	49,237	56,680
	2	52,917	1,882	49,178	56,655
	3	55,375	1,829	51,742	59,008

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)

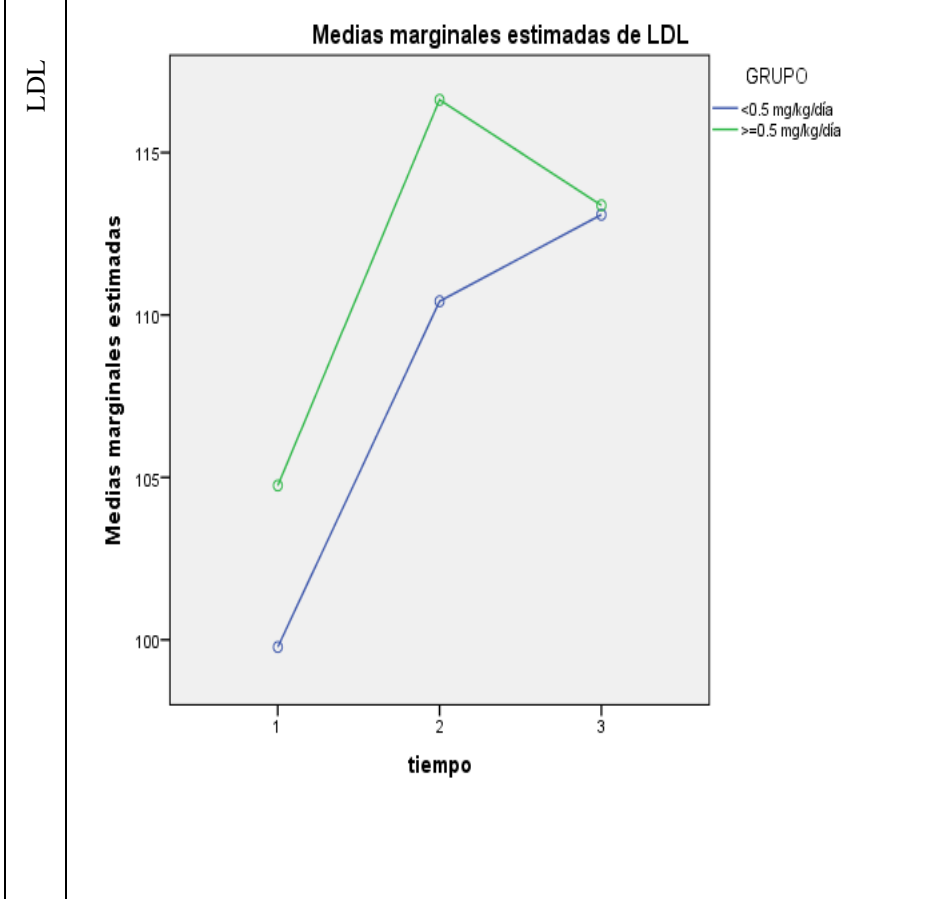


Se produce una elevación significativa del colesterol LDL a lo largo del tratamiento, en el conjunto de los pacientes a estudio.  
Se observa un aumento significativo entre los instantes 1 y 2 (p-valor 0.000) de unos 10 puntos, pero no hay variación entre el tiempo 2 y 3 (p-valor 0.855).

**Estimaciones**

Medida: LDL

tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1	102,264	2,283	97,730	106,798
2	113,524	2,514	108,530	118,517
3	113,232	2,588	108,092	118,372



Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*grupo por lo que ambos grupos varían igual. Por tanto, no hay diferencias significativas en los niveles de colesterol LDL, en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales.

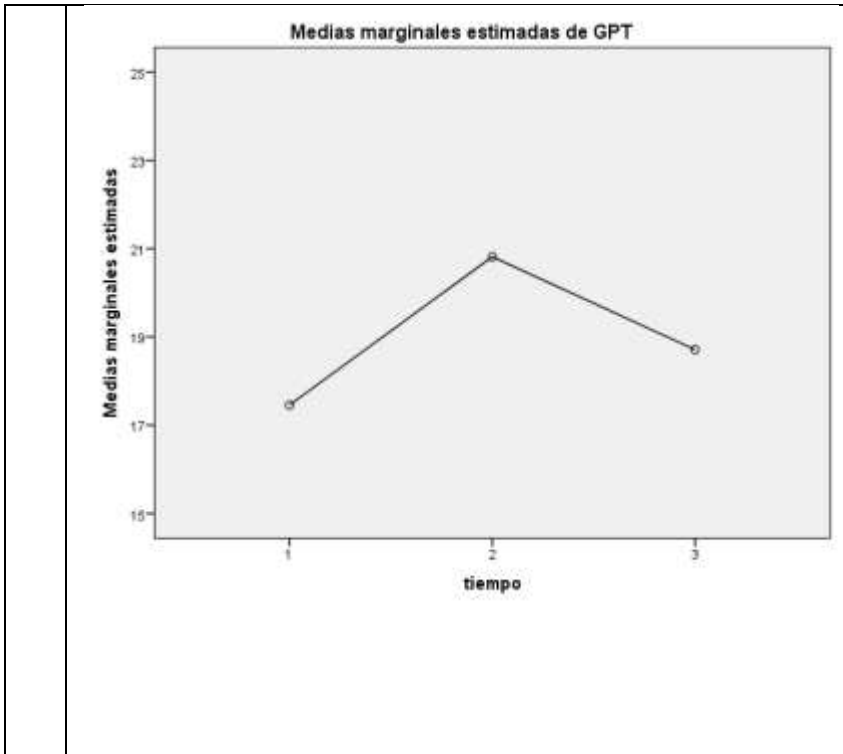
*Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

**4. GRUPO \* tiempo**

Medida: LDL

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
<0.5 mg/kg/día	1	99,778	3,280	93,263	106,293
	2	110,422	3,612	103,248	117,597
	3	113,089	3,718	105,703	120,475
>=0.5 mg/kg/día	1	104,750	3,176	98,442	111,058
	2	116,625	3,497	109,678	123,572
	3	113,375	3,600	106,224	120,526

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)

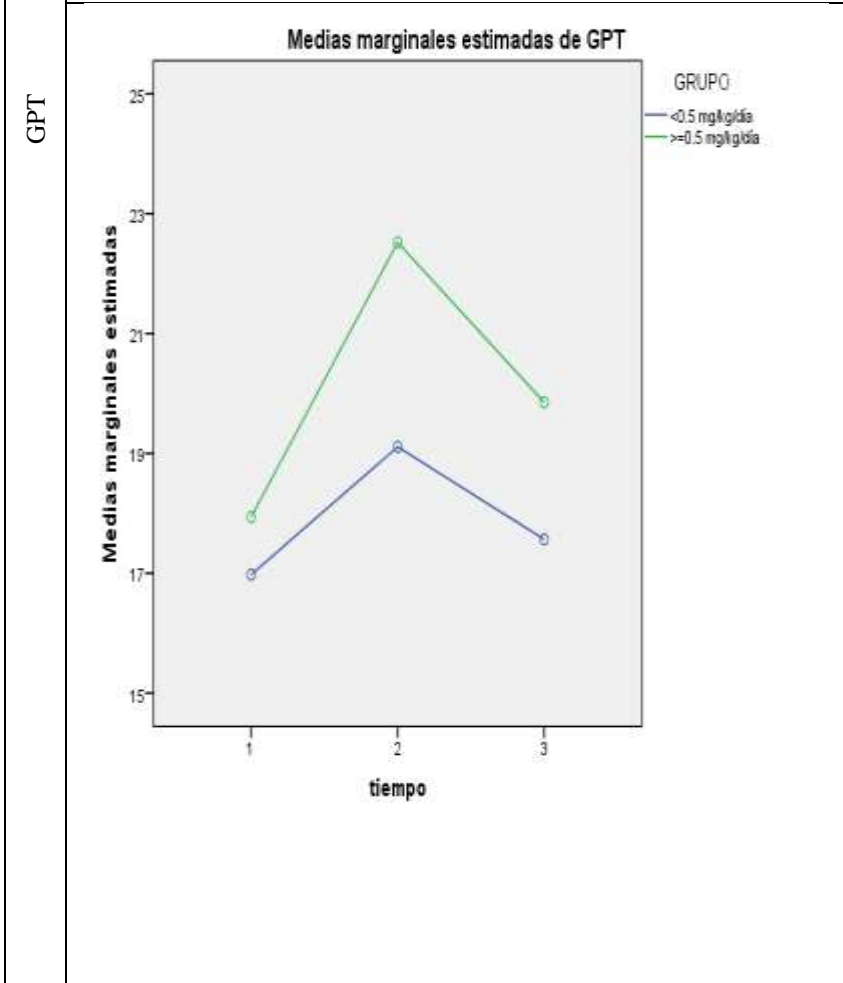


Existe una elevación significativa de GPT a lo largo del tratamiento, en el conjunto de los pacientes a estudio. Se observa un aumento entre los instantes 1 y 2 (p-valor 0.000) de unos 3 puntos, pero no hay variación entre los instantes 2 y 3 (p-valor 0.100).

**Estimaciones**

Medida: GPT

tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1	17,458	,841	15,787	19,129
2	20,815	1,378	18,078	23,551
3	18,710	,981	16,761	20,658



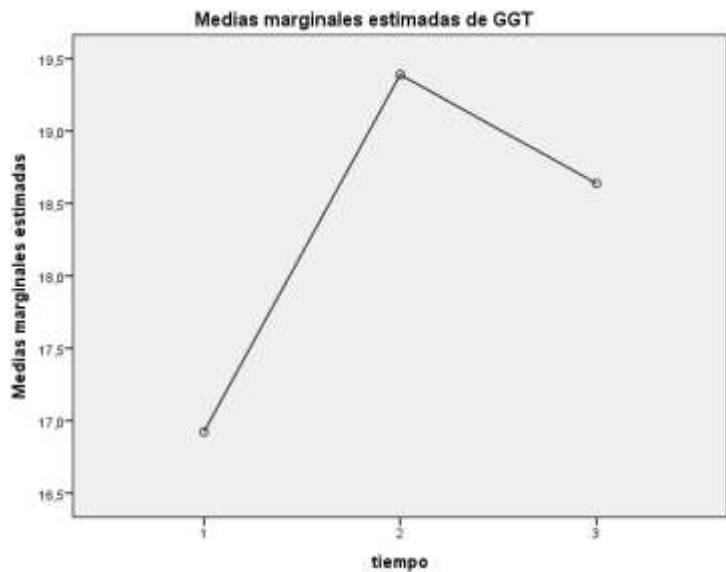
Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*grupo, por lo que la evolución es análoga en ambos grupos. Por tanto, no hay diferencias significativas en los niveles de GPT, en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales. *Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

**4. GRUPO \* tiempo**

Medida: GPT

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
<0.5 mg/kg/día	1	16,978	1,202	14,590	19,366
	2	19,109	1,969	15,198	23,020
	3	17,565	1,402	14,780	20,350
>=0.5 mg/kg/día	1	17,938	1,177	15,600	20,275
	2	22,521	1,928	18,692	26,349
	3	19,854	1,373	17,128	22,580

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)



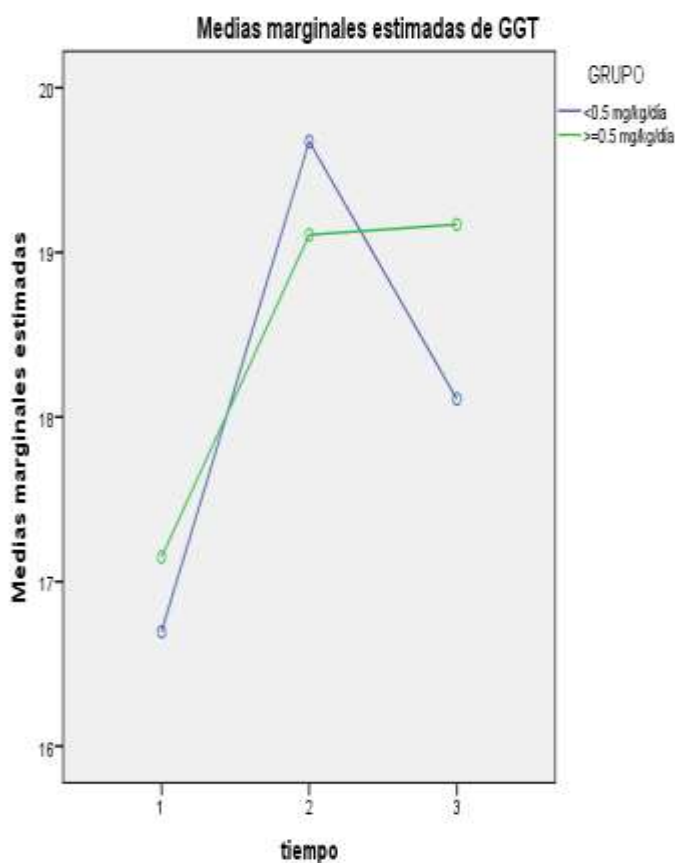
Existe una elevación significativa de GGT, a lo largo del tratamiento, en el conjunto de los pacientes a estudio.

Se observa un aumento entre los instantes 1 y 2 (p-valor 0.000) de unos 2.5 puntos, pero no hay variación entre los instantes 2 y 3 (p-valor 0.155).

#### Estimaciones

Medida: GGT

tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1	16,922	,682	15,568	18,277
2	19,390	,859	17,684	21,097
3	18,639	,765	17,120	20,159



Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*grupo, por lo que ambos grupos varían de forma análoga. Por tanto, no hay diferencias significativas en los niveles de GGT, en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales.

*Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

#### 4. GRUPO \* tiempo

Medida: GGT

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
<0.5 mg/kg/día	1	16,696	,970	14,770	18,622
	2	19,674	1,221	17,248	22,100
	3	18,109	1,087	15,949	20,269
>=0.5 mg/kg/día	1	17,149	,959	15,243	19,054
	2	19,106	1,208	16,706	21,507
	3	19,170	1,076	17,033	21,307

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)



- **Análisis cualitativo**

La segunda manera de analizar la evolución de los parámetros analíticos es mediante la escala de rangos: NORMAL, ELEVADO, DISMINUIDO.

Tomaremos como valores de referencia los siguientes rangos de normalidad:

<b>ESTUDIO DE LÍPIDOS</b>	<b>PERFIL HEPÁTICO</b>
Colesterol total: 140-200 mgr/dL	GPT: 0-47 U/L
Colesterol HDL: 45-100 mgr/dL	GGT: 7-30 U/L
Colesterol LDL: 0-180 mgr/dL	
Triglicéridos: 40-180 mgr/dL	

En cada uno de los parámetros del perfil lipídico y del perfil hepático, se analizará la evolución de dicha escala entre el instante basal (al inicio del tratamiento) y el instante final (a los 6 meses de iniciar el tratamiento).

Para ello se utilizará la prueba de McNemar-Bowker, que es útil para detectar cambios en las respuestas causadas por la intervención experimental en los diseños del tipo "antes-después". Analizaremos cada grupo por separado, en función de la dosis de isotretinoína recibida.

➤ Los p-valores de esta prueba para los parámetros analizados son:

	<b>p-valor McNemar-Bowker</b>	
	<b>&lt;0.5 mg/kg/día</b>	<b>&gt;=0.5 mg/kg/día</b>
COLESTEROL total	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>
TRIGLICÉRIDOS	0.068	0.089
Colesterol HDL	-----	1.000
Colesterol LDL	<b>0.008</b>	0.180
GPT	1.000	1.000
GGT	-----	0.500

En el grupo de dosis bajas, existe una evolución significativa de los niveles de colesterol total (p valor 0.002) y de los niveles de colesterol LDL (p valor 0.008), entre el inicio y el final del tratamiento; así como una tendencia para los niveles de triglicéridos.

En el grupo de dosis habituales, existe una evolución significativa de los niveles de colesterol total (p valor 0.004) entre el instante basal y la finalización del tratamiento; así como una tendencia para los niveles de triglicéridos.

- **GRUPO <0.5 mg/kg/día (dosis bajas)**

Se producen variaciones estadísticamente significativas en la evolución del colesterol total, en el colesterol LDL y una tendencia para los triglicéridos. Analizamos con más detalle cada uno de los parámetros analíticos.

**Tabla 17. Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol total entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína**

Tabulación cruzada Colesterol total inicial*Colesterol total final						
			Rango del colesterol total inicial			
			NORMAL	ELEVADO	DISMINUIDO	Total
Rango colesterol total final	<b>NORMAL</b>	Recuento	19	1	7	27
		% dentro de Colesterol inicial	61,3%	20,0%	70,0%	58,7%
	<b>ELEVADO</b>	Recuento	11	4	0	15
		% dentro de Colesterol inicial	35,5%	80,0%	0,0%	32,6%
	<b>DISMINUIDO</b>	Recuento	1	0	3	4
		% dentro de Colesterol inicial	3,2%	0,0%	30,0%	8,7%
<b>Total</b>	Recuento	31	5	10	46	
	% dentro de Colesterol inicial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

De los 50 pacientes que fueron incluidos dentro del grupo de dosis bajas de isotretinoína, se obtuvieron los datos analíticos al inicio y al final del tratamiento de 46 pacientes, teniendo en cuenta la pérdida de 3 pacientes que no finalizaron el tratamiento por abandono y otra pérdida de un paciente que no se realizó la analítica sanguínea programada al finalizar el tratamiento.

De estos 46 pacientes, 31 comenzaron con niveles normales de colesterol total, 5 pacientes presentaron inicialmente niveles elevados de colesterol total y 10 pacientes mostraron niveles de colesterol total basal disminuidos.

De los 31 pacientes que comenzaron con niveles normales de colesterol total, el 32,4% acabaron al final del tratamiento con niveles de colesterol total elevados. De los 5 pacientes que comenzaron con niveles elevados de colesterol total, un 80 % persistieron elevados al final del tratamiento. Finalmente, de los 10 pacientes que comenzaron con niveles disminuidos, un 70% acabaron dentro del rango normal a los 6 meses de iniciar el tratamiento.

**Tabla 18. Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol LDL entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína**

<b>Tabulación cruzada Colesterol LDL inicial*Colesterol LDL final</b>					
		<b>Rango Colesterol LDL inicial</b>			<b>Total</b>
		<b>NORMAL</b>	<b>ELEVADO</b>		
Rango Colesterol LDL final	<b>NORMAL</b>	Recuento	34	0	34
		% dentro de LDL inicial	81,0%	0,0%	75,6%
	<b>ELEVADO</b>	Recuento	8	3	11
		% dentro de LDL inicial	19,0%	100,0%	24,4%
<b>Total</b>		Recuento	42	3	45
		% dentro de LDL inicial	100,0%	100,0%	100,0%

Se aprecia que el 19% de los pacientes que comenzaron con niveles de Colesterol LDL normales, acabaron con niveles elevados al final del tratamiento.

**Tabla 19. Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol HDL entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína**

		Tabulación cruzada Colesterol HDL inicial*Colesterol HDL final		
		Rango Colesterol HDL inicial		
			NORMAL	Total
Rango Colesterol HDL final	NORMAL	Recuento	45	45
		% dentro de HDL inicial	100,0%	100,0%
Total	Recuento	45	45	
	% dentro de HDL inicial	100,0%	100,0%	

Observamos que todos los pacientes comenzaron con niveles normales de colesterol HDL al inicio del tratamiento, y en el 100% de los casos se mantuvieron dentro de la normalidad al finalizar el tratamiento.

**Tabla 20. Tabulación cruzada que relaciona la evolución de los triglicéridos entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína**

		Tabulación cruzada triglicéridos inicial*triglicéridos final				
		Rango triglicéridos inicial				
			NORMAL	ELEVADO	DISMINUIDO	Total
Rango triglicéridos final	NORMAL	Recuento	34	1	6	41
		% dentro de triglicéridos inicial	87,2%	100,0%	100,0%	89,1%
	ELEVADO	Recuento	4	0	0	4
		% dentro de triglicéridos inicial	10,3%	0,0%	0,0%	8,7%
	DISMINUIDO	Recuento	1	0	0	1
		% dentro de triglicéridos inicial	2,6%	0,0%	0,0%	2,2%
Total	Recuento	39	1	6	46	
	% dentro de triglicéridos inicial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

La mayoría de los pacientes (87.2%) que comenzaron con niveles normales de triglicéridos, permanecieron dentro del rango de la normalidad al finalizar el tratamiento, solamente un 10,3% acabaron elevados.

Todos los pacientes que comenzaron con niveles de triglicéridos disminuidos, acabaron normalizando sus valores al final del tratamiento.

**Tabla 21. Tabulación cruzada que relaciona la evolución de GPT entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína**

Tabulación cruzada GPT inicial*GPT final					
		Rango GPT inicial			
		NORMAL	ELEVADO	Total	
Rango GPT final	NORMAL	Recuento	41	1	42
		% dentro de GPT inicial	95,3%	33,3%	91,3%
	ELEVADO	Recuento	2	2	4
		% dentro de GPT inicial	4,7%	66,7%	8,7%
Total		Recuento	43	3	46
		% dentro de GPT inicial	100,0%	100,0%	100,0%

La mayoría de los pacientes (95,3%) que comenzaron con niveles normales de GPT, permanecieron normales al final del tratamiento.

**Tabla 22. Tabulación cruzada que relaciona la evolución de GGT entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis bajas de isotretinoína**

Tabulación cruzada GGT inicial*GGT final				
		Rango GGT inicial		
		NORMAL		Total
Rango GGT final	NORMAL	Recuento	46	46
		% dentro de GGT inicial	100,0%	100,0%
Total		Recuento	46	46
		% dentro de GGT inicial	100,0%	100,0%

Todos los pacientes comenzaron con niveles de GGT normales y finalizaron el tratamiento dentro del rango de la normalidad.

- **GRUPO  $\geq 0.5$  mg/kg/día (dosis habituales)**

Se producen variaciones estadísticamente significativas en el nivel de colesterol total y una tendencia para los triglicéridos. Analizamos con más detalle cada uno de los parámetros analíticos.

**Tabla 23. Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol total entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína**

Tabulación cruzada colesterol total inicial*colesterol total final						
		Rango colesterol total inicial				
		NORMAL	ELEVADO	DISMINUIDO	Total	
Rango colesterol total final	<b>NORMAL</b>	Recuento	26	0	3	29
		% dentro de Colesterol total inicial	76,5%	0,0%	30,0%	60,0%
	<b>ELEVADO</b>	Recuento	8	5	0	13
		% dentro de Colesterol total inicial	23,5%	100,0%	0,0%	26,0%
	<b>DISMINUIDO</b>	Recuento	0	0	7	7
		% dentro de Colesterol total inicial	0,0%	0,0%	70,0%	14,0%
<b>Total</b>	Recuento	34	5	10	49	
	% dentro de Colesterol total inicial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

De los 50 pacientes que fueron incluidos dentro del grupo de dosis habituales de isotretinoína, se obtuvieron los datos analíticos al inicio y al final del tratamiento de 49 pacientes, teniendo en cuenta la pérdida de un paciente que no finalizó el tratamiento por abandono. De estos 49 pacientes, 34 comenzaron con niveles normales de colesterol total, 5 pacientes presentaron inicialmente niveles elevados y 10 pacientes mostraron niveles disminuidos.

De los 34 pacientes que comenzaron con niveles normales de colesterol total, el 23,5% acabaron al final del tratamiento con niveles elevados. De los 5 pacientes que comenzaron con niveles elevados de colesterol total, el 100 % persistieron elevados al final del tratamiento. Finalmente, de los 10 pacientes que comenzaron con niveles disminuidos, un 30% acabaron dentro del rango normal a los 6 meses de iniciar el tratamiento.

Tabla 24. Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol LDL entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

Tabulación cruzada colesterol LDL inicial*colesterol LDL final					
		Rango colesterol LDL inicial			
			NORMAL	ELEVADO	Total
Rango colesterol LDL final	NORMAL	Recuento	37	2	39
		% dentro de LDL inicial	84,1%	40,0%	79,6%
	ELEVADO	Recuento	7	3	10
		% dentro de LDL inicial	15,9%	60,0%	20,4%
Total		Recuento	44	5	49
		% dentro de LDL inicial	100,0%	100,0%	100,0%

La mayoría de los pacientes (84,1%) que comenzaron con niveles normales de colesterol LDL, finalizaron el tratamiento con valores dentro de la normalidad. Solamente un 15,9% de estos pacientes acabaron con niveles elevados.

Tabla 25. Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol HDL entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

Tabulación cruzada colesterol HDL inicial*colesterol HDL final					
		Rango de colesterol HDL inicial			
			NORMAL	DISMINUIDO	Total
Rango de colesterol HDL final	NORMAL	Recuento	47	0	47
		% dentro de HDL inicial	97,9%	0,0%	95,9%
	DISMINUIDO	Recuento	1	1	2
		% dentro de HDL inicial	2,1%	100,0%	4,1%
Total		Recuento	48	1	49
		% dentro de HDL inicial	100,0%	100,0%	100,0%

Todos los pacientes excepto uno, comenzaron con niveles normales de colesterol HDL y se mantuvieron normales al finalizar el tratamiento.

Tabla 26. Tabulación cruzada que relaciona la evolución de los triglicéridos entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

Tabulación cruzada triglicéridos inicial*triglicéridos final						
		Rango triglicéridos inicial				
			NORMAL	ELEVADO	DISMINUIDO	Total
Rango triglicéridos final	<b>NORMAL</b>	Recuento	38	1	2	41
		% dentro de triglicéridos inicial	82,6%	100,0%	100,0%	83,7%
	<b>ELEVADO</b>	Recuento	7	0	0	7
		% dentro de triglicéridos inicial	15,2%	0,0%	0,0%	14,3%
	<b>DISMINUIDO</b>	Recuento	1	0	0	1
		% dentro de triglicéridos inicial	2,2%	0,0%	0,0%	2,0%
<b>Total</b>	Recuento	46	1	2	49	
	% dentro de triglicéridos inicial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

La mayoría de los pacientes (82,6%) que comenzaron con niveles normales de triglicéridos, permanecieron normales al finalizar el tratamiento. Solamente el 15,2% de estos pacientes acabaron elevando sus niveles finales de triglicéridos.

Tabla 27. Tabulación cruzada que relaciona la evolución de GPT entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína

Tabulación cruzada GPT inicial*GPT final					
		Rango GPT inicial			
			NORMAL	ELEVADO	Total
Rango GPT final	<b>NORMAL</b>	Recuento	43	2	45
		% dentro de GPT inicial	93,5%	66,7%	91,8%
	<b>ELEVADO</b>	Recuento	3	1	4
		% dentro de GPT inicial	6,5%	33,3%	8,2%
<b>Total</b>	Recuento	46	3	49	
	% dentro de GPT inicial	100,0%	100,0%	100,0%	

La mayoría de los pacientes comenzaron con niveles normales de GPT, manteniendo el 93,5% unos valores normales al finalizar el tratamiento.



**Tabla 28. Tabulación cruzada que relaciona la evolución de GGT entre el instante inicial y el final del tratamiento en el grupo de dosis habituales de isotretinoína**

<b>Tabulación cruzada GGT inicial*GGT final</b>					
		<b>Rango GGT inicial</b>			
		<b>NORMAL</b>	<b>ELEVADO</b>	<b>Total</b>	
<b>Rango GGT final</b>	<b>NORMAL</b>	Recuento	45	0	45
		% dentro de GGT inicial	95,7%	0,0%	93,8%
	<b>ELEVADO</b>	Recuento	2	1	3
		% dentro de GGT inicial	4,3%	100,0%	6,3%
<b>Total</b>	Recuento	47	1	48	
	% dentro de GGT inicial	100,0%	100,0%	100,0%	

Todos los pacientes, excepto uno, comenzaron con niveles normales de GGT, manteniendo el 95,7% unos valores normales al finalizar el tratamiento.

#### IV.2.4. Análisis hormonal según la dosis de isotretinoína recibida

En este apartado analizaremos si al inicio del tratamiento existen diferencias significativas en los niveles hormonales de los pacientes, entre el grupo de dosis habituales y el grupo de dosis bajas de isotretinoína. Tendremos en cuenta los niveles de cortisol, FSH, LH, prolactina, testosterona, 17-OH-progesterona y S-DHEA en los distintos grupos.

Tabla 29. Niveles hormonales en ambos grupos de tratamiento

		GRUPO		
		Total	<0.5 mg/kg/día	>=0.5 mg/kg/día
<b>Cortisol</b>	N válido	86	40	46
	Media	18,35	18,97	17,80
	Desviación estándar	7,27	8,43	6,13
<b>FSH</b>	N válido	48	23	25
	Media	5,08	5,30	4,88
	Desviación estándar	2,73	2,96	2,54
<b>LH</b>	N válido	48	23	25
	Media	7,11	7,86	6,42
	Desviación estándar	5,11	5,99	4,15
<b>Prolactina</b>	N válido	91	42	49
	Media	21,08	22,10	20,21
	Desviación estándar	12,96	15,19	10,77
<b>Testosterona</b>	N válido	91	42	49
	Media	3,31	3,45	3,20
	Desviación estándar	3,32	3,53	3,17
<b>17-OH-Progesterona</b>	N válido	89	42	47
	Media	1,98	1,99	1,97
	Desviación estándar	1,06	1,06	1,08
<b>S DHEA</b>	N válido	90	42	48
	Media	283,95	301,73	268,39
	Desviación estándar	97,66	97,85	95,81

Para comprobar las diferencias entre grupos se aplicarán pruebas paramétricas de t-student de comparación de medias:

Hormona	p-valor t-student
Cortisol	0.459
FSH	0.596
LH	0.336
Prolactina	0.491
Testosterona	0.728
17-OH-Progesterona	0.917
S- DHEA	0.107

Ningún p-valor es menor de 0.05, por lo que no existen diferencias significativas en los valores de las hormonas al inicio del tratamiento, entre el grupo de dosis bajas y el grupo de dosis habituales.

Analizaremos también los niveles hormonales según la escala de rangos: NORMAL, ELEVADO, DISMINUIDO.

Tomaremos como valores de referencia los siguientes rangos de normalidad:

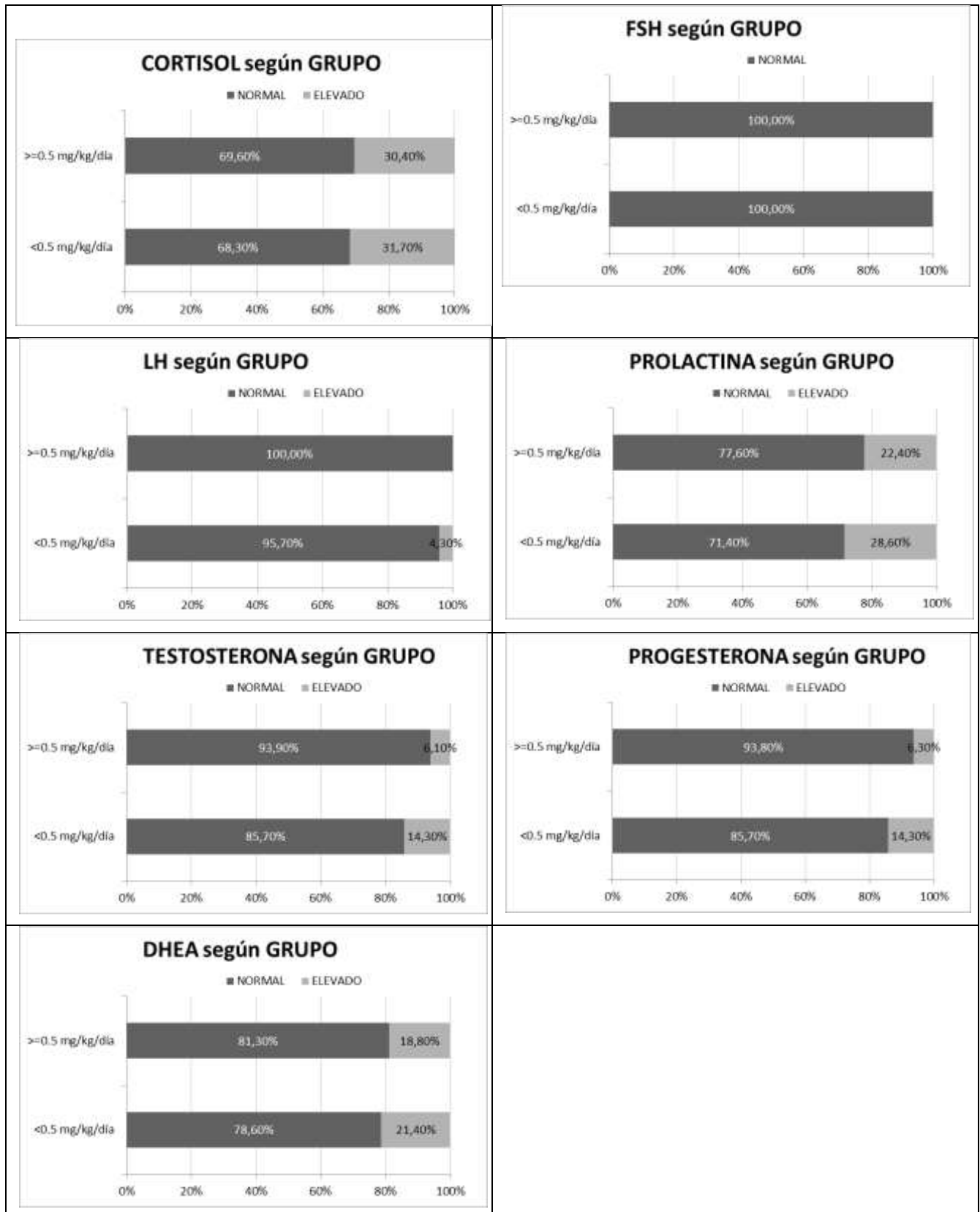
HORMONA	VALOR DE REFERENCIA
<b>Cortisol</b>	6,2 - 19,4 picogramos/dL
<b>FSH</b>	3,5 - 12,5 mUI/mL
<b>LH</b>	2,4 - 12,6 mUI/mL
<b>Prolactina</b>	6,0 - 29,9 ng/mL
<b>Testosterona</b>	Mujeres: 0,12 - 0,50 ng/mL Hombres: 2,19 - 7,78 ng/mL
<b>17-OH-Progesterona</b>	0,3 - 2,9 ng/mL
<b>S-DHEA</b>	Mujeres: 65,1 - 368,0 picogramos/dL Hombres: 70,2- 492,0 picogramos/dL

Para comprobar si las variables de la escala NORMAL, ELEVADO, DISMINUIDO, difieren entre ambos grupos se aplicarán pruebas de comparación de proporciones de Chi<sup>2</sup>:

Hormona según rango*Grupo	p-valor Chi <sup>2</sup>
Cortisol	0.898
FSH	-----
LH	0.479
Prolactina	0.503
Testosterona	0.172
17-OH-Progesterona	0.180
S-DHEA	0.751

Ningún p-valor es menor de 0.05, por lo que no existen diferencias significativas entre los grupos, en cuanto a los rangos en los que se encuentran las diferentes hormonas, analizadas al inicio del tratamiento.

Figura 12. Rango de normalidad de los niveles hormonales en ambos grupos de tratamiento



Observamos como en ambos grupos los porcentajes de pacientes con niveles hormonales normales o elevados son parecidos y no existen diferencias significativas.

#### IV.2.5. Análisis de las recidivas según la dosis de isotretinoína recibida

Todos los pacientes que completaron el tratamiento con la isotretinoína oral, fueron evaluados a los 6 meses tras finalizar la terapia, con el objetivo de determinar la incidencia de recidivas del acné en los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 30. Incidencia de recidivas a los 6 meses de finalizar el tratamiento en ambos grupos de tratamiento**

		GRUPO					
		Total		<0.5 mg/kg/día		>=0.5 mg/kg/día	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
<b>Recidiva</b>	Total	96	100,0%	47	100,0%	49	100,0%
	No	83	86,5%	40	85,1%	43	87,8%
	Sí	13	13,5%	7	14,9%	6	12,2%

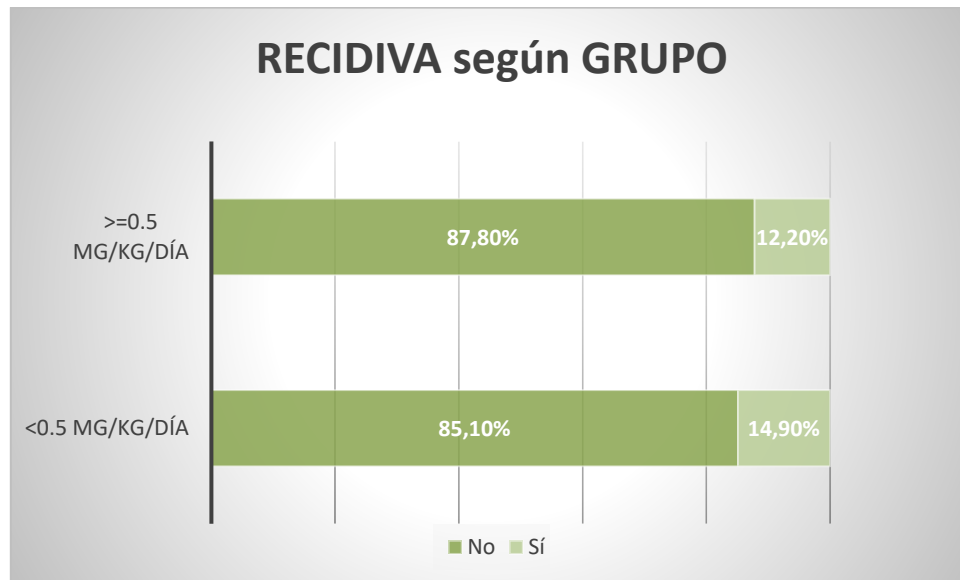
De los 96 pacientes que finalizaron el tratamiento con la isotretinoína, solamente el 13,5% de los mismos presentaron una recidiva del acné.

En todos los pacientes en los que el acné rebrotó, lo hizo con menor intensidad que antes de iniciar el tratamiento con la isotretinoína. En todos los casos recidivados, el acné score a los 6 meses de finalizar el tratamiento fue inferior a 10, representando formas leves de acné, que se pudieron manejar con tratamientos tópicos.

En el grupo de dosis bajas, recidivaron el 14,9% de los pacientes que finalizaron el tratamiento, mientras en el grupo de dosis habituales, el 12,2% de los pacientes presentaron una recidiva del acné, a los 6 meses de finalizar el tratamiento.

No existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de recidivas entre el grupo de dosis habituales y el grupo de dosis bajas (p-valor del test Chi<sup>2</sup>, 0,705).

**Figura 13. Porcentaje de recidivas en función de la dosis de isotretinoína recibida**



Esta gráfica muestra que la mayoría de los pacientes que finalizaron el tratamiento con la isotretinoína permanecieron asintomáticos, al ser evaluados a los 6 meses de acabar la pauta de los retinoides orales. Al comparar en función de la dosis de isotretinoína recibida, observamos que la incidencia de recidivas es parecida en ambos grupos.

### IV.3. Análisis de las variables a estudio según el sexo

#### IV.3.1. Análisis del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) según el sexo.

Tabla 31. Puntuación media del DLQI al inicio y al final del tratamiento en ambos sexos

Medida: DLQI					
SEXO	Tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
VARÓN	T1	2,760	,672	1,427	4,093
	T2	,940	,369	,207	1,673
MUJER	T1	5,239	,700	3,849	6,629
	T2	1,783	,385	1,018	2,547

T1 (inicio del tratamiento) T2 (final del tratamiento)

En el grupo de los varones, la puntuación media del DLQI al inicio del tratamiento es de 2,76, disminuyendo a 0,94 a los 6 meses del tratamiento. En el grupo de las mujeres, la puntuación media del DLQI inicial es de 5,239, reduciendo a 1,783 al finalizar el tratamiento.

Se observa que la puntuación global del DLQI sufre una reducción de 1,82 puntos desde el momento basal hasta el momento final en los varones, mientras que la reducción global del DLQI en las mujeres se sitúa en 3,45 puntos. Por tanto, el índice de Calidad de Vida en Dermatología se reduce casi el doble en las mujeres que en los hombres a lo largo del tratamiento con la isotretinoína.



- Para analizar la evolución del DLQI a lo largo del tratamiento en función del sexo, se emplea el MLG de medidas repetidas, resultando la siguiente tabla de contrastes multivariados en la que se muestran las medidas de asociación para el efecto combinado (tiempo\*sexo).

Pruebas multivariante <sup>a</sup>							
Efecto		Valor	F	Gl de hipótesis	gl de error	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Tiempo *	<b>Traza de Pillai</b>	<b>,043</b>	<b>4,227<sup>b</sup></b>	<b>1,000</b>	<b>94,000</b>	<b>,043</b>	<b>,043</b>
Sexo	<b>Lambda de Wilks</b>	<b>,957</b>	<b>4,227<sup>b</sup></b>	<b>1,000</b>	<b>94,000</b>	<b>,043</b>	<b>,043</b>
	<b>Traza de Hotelling</b>	<b>,045</b>	<b>4,227<sup>b</sup></b>	<b>1,000</b>	<b>94,000</b>	<b>,043</b>	<b>,043</b>
	<b>Raíz mayor de Roy</b>	<b>,045</b>	<b>4,227<sup>b</sup></b>	<b>1,000</b>	<b>94,000</b>	<b>,043</b>	<b>,043</b>

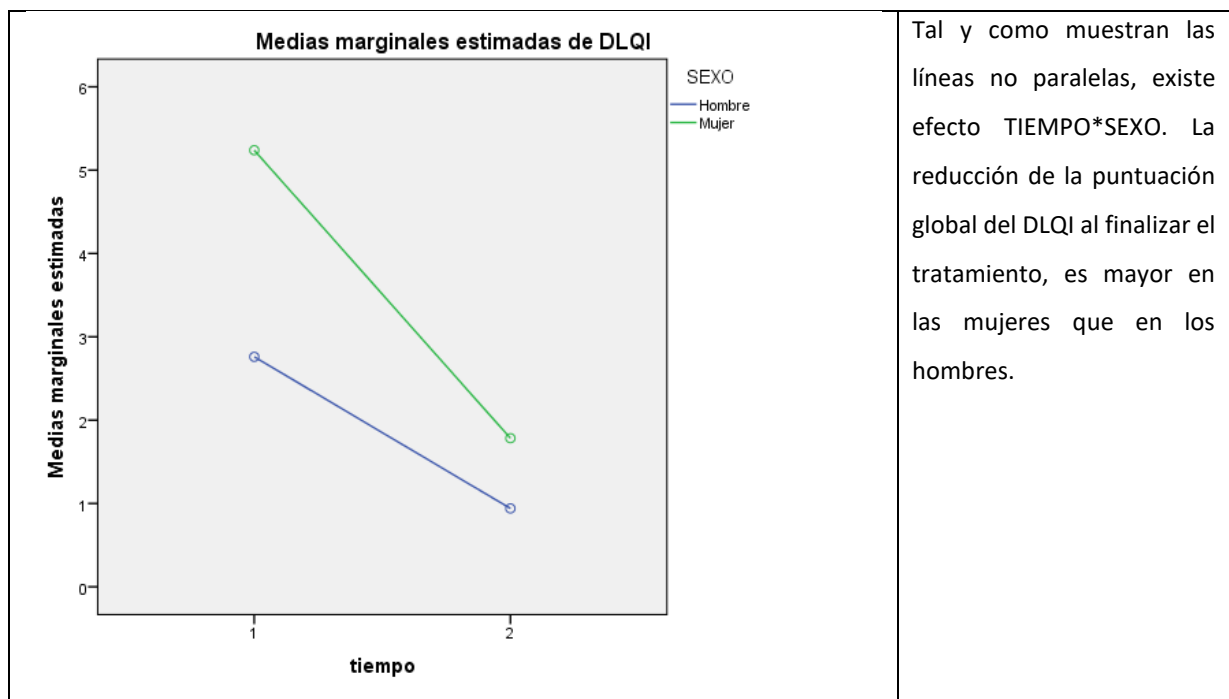
a. Diseño : Interceptación + SEXO

Diseño dentro de sujetos: tiempo

b. Estadístico exacto

Observamos como las 4 medidas de asociación mostradas han resultado estadísticamente significativas (p-valor 0,043), lo que indica que la evolución de la puntuación global del DLQI a lo largo del tratamiento sigue patrones distintos en las mujeres y en los hombres.

**Figura 14. Evolución del DLQI a lo largo del tratamiento en función del sexo**



**Tabla 32. Puntuaciones de las 6 dimensiones del DLQI inicial y final en el grupo de hombres**

	<b>N válido</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mediana</b>
DLQI total inicial	50	2,76	3,97	1,00
DLQI total final	50	,94	1,41	0,00
DLQI dimensión 1 inicial	50	1,26	1,38	1,00
DLQI dimensión 1 final	50	,40	,67	0,00
DLQI dimensión 2 inicial	50	,24	,66	0,00
DLQI dimensión 2 final	50	,04	,20	0,00
DLQI dimensión 3 inicial	50	,46	,91	0,00
DLQI dimensión 3 final	50	,26	,53	0,00
DLQI dimensión 4 inicial	50	,26	,69	0,00
DLQI dimensión 4 final	50	,06	,31	0,00
DLQI dimensión 5 inicial	50	,26	,60	0,00
DLQI dimensión 5 final	50	,08	,34	0,00
DLQI dimensión 6 inicial	50	,28	,70	0,00
DLQI dimensión 6 final	50	,10	,30	0,00

GRUPO = Hombres

La dimensión 1 (correspondiente a síntomas y sentimientos) presenta una puntuación inicial de 1,26 y se reduce a 0,40 al final del tratamiento.

La dimensión 2 (correspondiente a actividades cotidianas) pasa de una puntuación inicial de 0,24 a una puntuación final de 0,04.

La dimensión 3 (correspondiente a ocio) reduce la puntuación inicial de 0,46 a una puntuación final de 0,26.

La dimensión 4 (correspondiente a trabajo/estudios) presenta una puntuación de 0,26 al inicio del tratamiento y se reduce a 0,06 al final del tratamiento.

La dimensión 5 (correspondiente a relaciones personales) pasa de una puntuación inicial de 0,26 a una puntuación fina de 0,08.

La dimensión 6 (correspondiente a tratamiento) reduce la puntuación inicial de 0,28 a una puntuación final de 0,10.

**Tabla 33. Puntuaciones de las 6 dimensiones del DLQI inicial y final en el grupo de mujeres**

	<b>N válido</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mediana</b>
DLQI total inicial	50	5,04	5,39	3,50
DLQI total final	46	1,78	3,48	1,00
DLQI dimensión 1 inicial	50	1,98	1,70	1,00
DLQI dimensión 1 final	46	,80	1,09	,50
DLQI dimensión 2 inicial	50	,96	1,68	0,00
DLQI dimensión 2 final	46	,39	1,24	0,00
DLQI dimensión 3 inicial	50	,98	1,38	,50
DLQI dimensión 3 final	46	,28	,81	0,00
DLQI dimensión 4 inicial	50	,58	1,03	0,00
DLQI dimensión 4 final	46	,09	,46	0,00
DLQI dimensión 5 inicial	50	,34	,69	0,00
DLQI dimensión 5 final	46	,11	,48	0,00
DLQI dimensión 6 inicial	50	,22	,51	0,00
DLQI dimensión 6 final	46	,09	,35	0,00

GRUPO = Mujeres

La dimensión 1 (correspondiente a síntomas y sentimientos) presenta una puntuación inicial de 1,98 y se reduce a 0,80 al final del tratamiento.

La dimensión 2 (correspondiente a actividades cotidianas) pasa de una puntuación inicial de 0,96 a una puntuación final de 0,39.

La dimensión 3 (correspondiente a ocio) reduce la puntuación inicial de 0,98 a una puntuación final de 0,28.

La dimensión 4 (correspondiente a trabajo/estudios) presenta una puntuación de 0,58 al inicio del tratamiento y se reduce a 0,09 al final del tratamiento.

La dimensión 5 (correspondiente a relaciones personales) pasa de una puntuación inicial de 0,34 a una puntuación final de 0,11.

La dimensión 6 (correspondiente a tratamiento) reduce la puntuación inicial de 0,22 a una puntuación final de 0,09.

- Para comprobar si existen diferencias significativas en las variaciones de cada una de las dimensiones del DLQI en función del sexo se calculará la variación total sufrida desde el inicio hasta el final del tratamiento y se contrastarán mediante test no paramétricos de Mann Whitney de comparación de distribuciones.

	p-valor Mann-Whitney
DLQI1	0.056
DLQI2	<b>0.025</b>
DLQI3	<b>0.008</b>
DLQI4	0.112
DLQI5	0.463
DLQI6	0.537

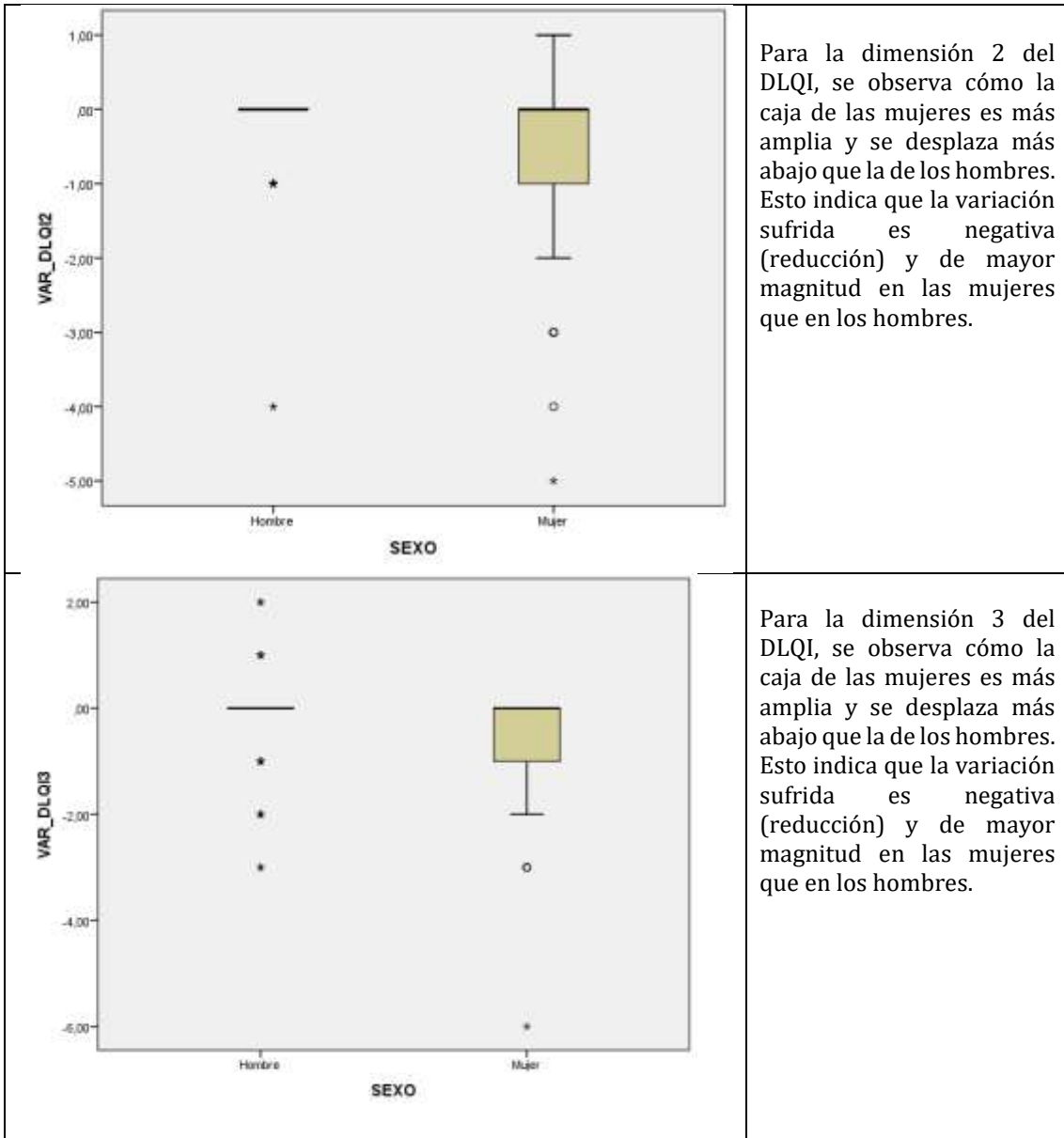
Los p-valores menores de 0.05 indican que existen diferencias significativas en las variaciones que sufren las dimensiones 2 y 3 del DLQI, al comparar los hombres y las mujeres. Para el resto de dimensiones, se puede concluir que tanto los hombres como las mujeres reducen las puntuaciones del DLQI en la misma magnitud.

En el grupo de los hombres, la dimensión 2 (actividades cotidianas) presenta una reducción de 0,2 puntos, mientras que en las mujeres la reducción es de 0,57 puntos.

En el grupo de los hombres, la dimensión 3 (ocio) se reduce 0,2 puntos, mientras que en las mujeres la reducción es de 0,7 puntos.

Por tanto, las áreas del DLQI que sufren un impacto significativamente mayor en las mujeres que en los hombres, al finalizar el tratamiento del acné con la isotretinoína oral, tienen que ver con las actividades cotidianas y el ocio.

- Los siguientes diagramas de cajas permiten visualizar las diferencias significativas observadas en las dimensiones 2 y 3 del DLQI, entre el grupo de los hombres y el grupo de las mujeres.



Dentro de las cajas (parte coloreada) está el 75% de los datos, la línea negra es la mediana y los círculos y asteriscos son los valores atípicos y extremos

### IV.3.2. Análisis de la efectividad del tratamiento según el sexo

Tabla 34. Evolución del acné score a lo largo del tratamiento en ambos sexos

Medida: SCORE_ACNE					
GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
VARÓN	T1	19,280	1,003	17,288	21,272
	T2	10,540	,675	9,200	11,880
	T3	,960	,272	,421	1,499
MUJER	T1	15,043	1,046	12,967	17,120
	T2	8,848	,704	7,451	10,245
	T3	,609	,283	,046	1,171

T1 (inicio del tratamiento)    T2 (a los 2 meses)    T3 (a los 6 meses; fin del tratamiento)

En el grupo de los varones, la puntuación media del acné score al inicio del tratamiento (T1), fue de 19,280. A los 2 meses de tratamiento (T2), la puntuación media del acné score descendió a 10,54. Al finalizar el tratamiento (T3), el acné score se redujo a 0,96, representando una reducción total desde el inicio hasta el final del tratamiento de un 95%.

Acné score	% Reducción por tramos	% Reducción total
T1. 19,28		
T2. 10,54	-45,3%	
T3. 0,96	-90,9%	-95,0%

En el grupo de las mujeres, la puntuación media del acné score al inicio del tratamiento (T1), fue de 15,043. A los 2 meses de tratamiento (T2), la puntuación media del acné score descendió a 8,848. Al finalizar el tratamiento (T3), el acné score se redujo a 0,609, representando una reducción total desde el inicio hasta el final del tratamiento de un 96%.

Acné score	% Reducción por tramos	% Reducción total
T1. 15,043		
T2. 8,848	-41,2%	
T3. 0,609	-93,1%	-96,0%

- En este apartado se analizará la evolución del acné score a lo largo del tratamiento, mediante un MLG de medidas repetidas con enfoque univariante, según el efecto combinado (tiempo\*sexo).

Pruebas de efectos dentro de sujetos							
Medida: SCORE_ACNE							
Origen		Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Tiempo * Sexo	Esfericidad asumida	186,608	2	93,304	6,505	,002	,065
	Greenhouse-Geisser	186,608	1,599	116,714	6,505	,004	,065
	Huynh-Feldt	186,608	1,639	113,822	6,505	,004	,065
	Límite inferior	186,608	1,000	186,608	6,505	,012	,065

Las 4 medidas de asociación mostradas han resultado significativas para el efecto combinado tiempo\*sexo, lo que indica que la evolución significativa que se produce en el acné score a lo largo del tratamiento, sigue un patrón distinto según el sexo del paciente.

Para determinar en qué momento se producen estas diferencias, se emplea la prueba de los contrastes post-hoc del ANOVA. Esta prueba estadística comprueba si la evolución del acné score entre dos instantes de tiempo difiere entre los grupos a estudio. La notación para los instantes de tiempo sería:

- Nivel 1: T1 (al inicio del tratamiento),
- Nivel 2: T2 (a los 2 meses de iniciar el tratamiento)
- Nivel 3: T3 (al finalizar el tratamiento)

Los p-valores menores de 0.05 indican en qué instante del tiempo se producen las diferencias estadísticamente significativas.

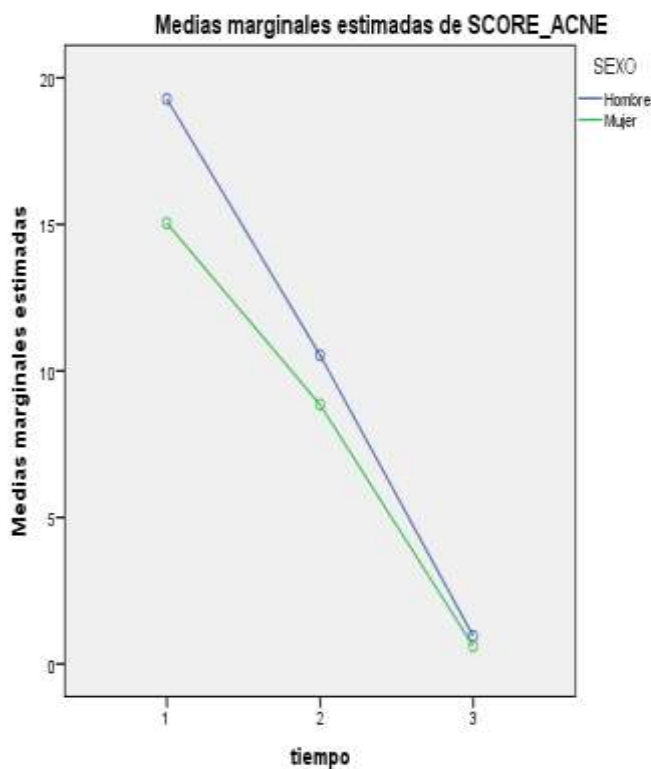
Pruebas de contrastes dentro de sujetos							
Medida: SCORE_ACNE							
Origen	Tiempo	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Tiempo * SEXO	Nivel 1 versus nivel 2	155,099	1	155,099	6,353	,013	,063
	Nivel 2 versus nivel 3	43,075	1	43,075	2,274	,135	,024

Existen diferencias significativas en la reducción del acné score entre los instantes T1 y T2, al comparar los grupos en función del sexo.

En el grupo de los hombres, la reducción del acné score entre el inicio del tratamiento (T1) y los 2 meses (T2) es de 8,7 puntos, mientras que en el grupo de las mujeres la reducción es de 6,2 puntos. Esta reducción más pronunciada en el grupo de los varones resulta estadísticamente significativa (p-valor 0,013).

La reducción global que presenta el acné score, a lo largo de los 6 meses de tratamiento, tampoco es análoga entre ambos grupos, siendo de 18,32 puntos en el grupo de los varones y de 14.4 puntos en el grupo de las mujeres. Por tanto, la reducción global del acné score es mayor en el grupo de los hombres.

**Figura 14. Evolución del acné score en ambos sexos**



Las líneas no paralelas del gráfico muestran cómo la reducción del acné score que se produce entre los instantes T1 y T2 es más pronunciada en el grupo de los hombres. Además, se observa cómo la reducción global del acné score a lo largo del tratamiento es mayor para los hombres.



### IV.3.3. Análisis de los efectos adversos según el sexo

En este apartado diferenciaremos los efectos adversos clínicos y los efectos adversos analíticos.

#### IV.3.3.1. Análisis de los efectos adversos clínicos según el sexo

Analizaremos el grado de xerosis mucocutánea y de dolor osteomuscular experimentado por los varones y las mujeres, a lo largo del tratamiento con la isotretinoína.

Tabla 35. Grado de xerosis mucocutánea en función del sexo

		SEXO			
		Hombre		Mujer	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
Xerosis	Total	50	100,0%	48	100,0%
	NADA	0	0,0%	1	2,1%
	LEVE	16	32,0%	17	35,4%
	MODERADO	25	50,0%	18	37,5%
	INTENSO	9	18,0%	12	25,0%

En ambos grupos, la mayoría de los pacientes refieren un grado de xerosis mucocutánea leve o moderada (82% en los hombres y el 72,9% de las mujeres).

Tabla 36. Grado de dolor osteomuscular en función del sexo

		SEXO			
		Hombre		Mujer	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
Dolor osteomuscular	Total	50	100,0%	48	100,0%
	NADA	45	90,0%	35	72,9%
	LEVE	4	8,0%	7	14,6%
	MODERADO	1	2,0%	6	12,5%

En ambos grupos, la mayoría de los pacientes no presentan dolor osteomuscular durante el tratamiento con la isotretinoína.

Analizamos si existen diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos clínicos, entre el grupo de varones y de mujeres.

Los p-valores de las pruebas de Chi2 de comparación de distribuciones son:

	p-valor Chi2 de Pearson
<b>Xerosis</b>	0.465
<b>Dolor osteomuscular</b>	0.061

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en la incidencia de xerosis mucocutánea (p-valor 0,465) ni en la incidencia de dolor osteomuscular (p-valor 0,061).

#### IV.3.3.2. Análisis de los efectos adversos analíticos según el sexo

Analizaremos los datos relacionados con el perfil lipídico y con el perfil hepático. Mostraremos con detalle los resultados analíticos de los lípidos sanguíneos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos), así como de las enzimas hepáticas (GPT, GGT).

Vamos a analizar estos parámetros de 2 maneras; mediante un análisis cuantitativo teniendo en cuenta el valor numérico de cada parámetro y mediante un análisis cualitativo, teniendo en cuenta una escala que indica si los valores son normales, elevados o reducidos. Se analizarán ambas formas por separado.

- **Análisis cuantitativo**

Comenzaremos analizando la evolución de los valores numéricos mediante modelos MLG de medidas repetidas.

Esta es la tabla con los test M de Box que prueban la hipótesis nula de que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son iguales en los grupos.

	p-valor Test M de Box	Test de Mauchly
COLESTEROL	0.002	0.178
TRIGLICÉRIDOS	0.564	
HDL	0.000	0.052
LDL	0.047	0.796
GPT	0.000	0.164
GGT	0.000	0.986
CPK	0.000	0.055

Los valores de significación de la prueba M mayores de 0.05 indican que se cumple el supuesto anterior. Si el p-valor es menor de 0.05, no se cumple el supuesto y se toma el enfoque univariado, para lo que hay que comprobar que se cumple el supuesto de que la matriz de varianzas covarianzas de la variable dependiente es esférica mediante el Test de Mauchly. Los p-valores de este test  $> 0.05$  demuestran la esféricidad.

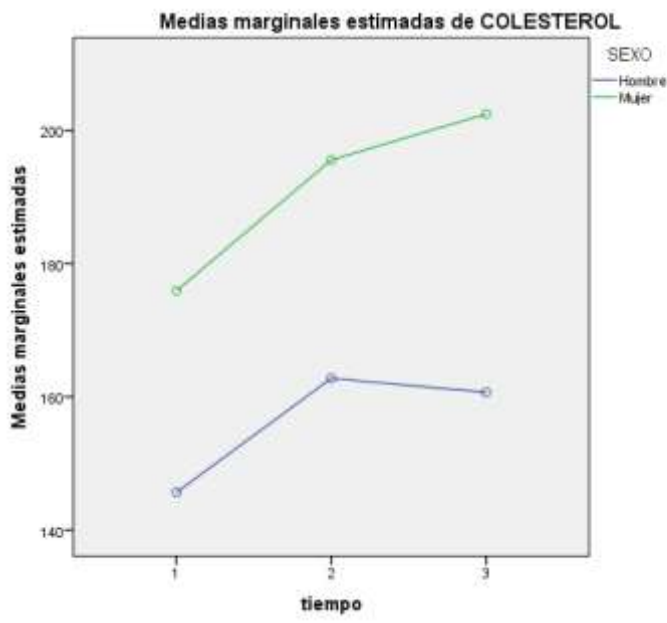
A continuación, se mostrará la tabla de contrastes en la que se muestran las medidas de asociación para el efecto combinado (tiempo\*sexo):

p-valor	Efecto Tiempo*Sexo
COLESTEROL	0.085 (Esfericidad asumida)
TRIGLICÉRIDOS	<b>0.007 (Lamba de Wilks)</b>
HDL	0.776 (Esfericidad asumida)
LDL	0.455 (Esfericidad asumida)
GPT	0.440 (Esfericidad asumida)
GGT	0.393 (Esfericidad asumida)

Solamente existe efecto combinado tiempo\*sexo para los triglicéridos, por tanto, para el resto de los parámetros la evolución de sus valores es análoga en ambos sexos.

Los niveles de los triglicéridos evolucionan, a lo largo del tratamiento con la isotretinoína, de manera diferente en el grupo de las mujeres y de los hombres.

**Figura 15. Evolución de los lípidos sanguíneos y de las transaminasas hepáticas en ambos sexos.** Los siguientes gráficos permiten visualizar los resultados obtenidos, en relación a los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, GPT y GGT, en los sucesivos controles analíticos realizados a los pacientes a lo largo de los 6 meses de tratamiento con la isotretinoína, comparando los valores obtenidos en los hombres y en las mujeres.



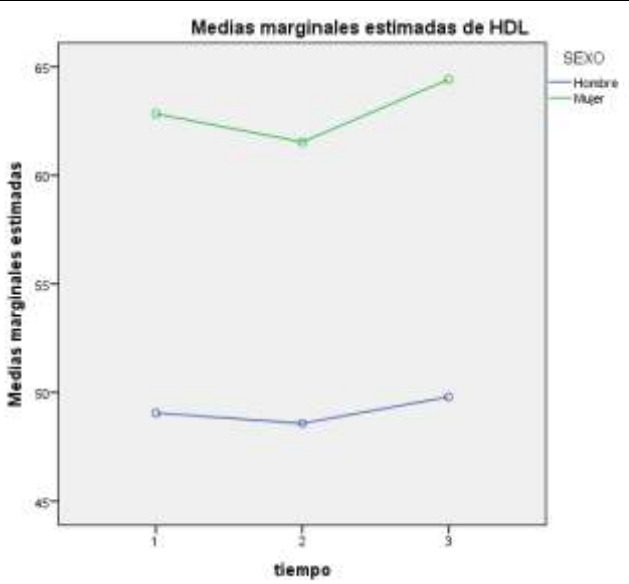
Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*sexo, por lo que la evolución del colesterol total en ambos sexos es similar. *Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

**4. SEXO \* tiempo**

Medida: COLESTEROL

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Hombre	1	145,660	4,626	136,473	154,847
	2	162,780	4,599	153,645	171,915
	3	160,680	4,373	151,994	169,366
Mujer	1	175,909	4,931	166,116	185,703
	2	195,545	4,903	185,808	205,283
	3	202,455	4,662	193,196	211,714

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)



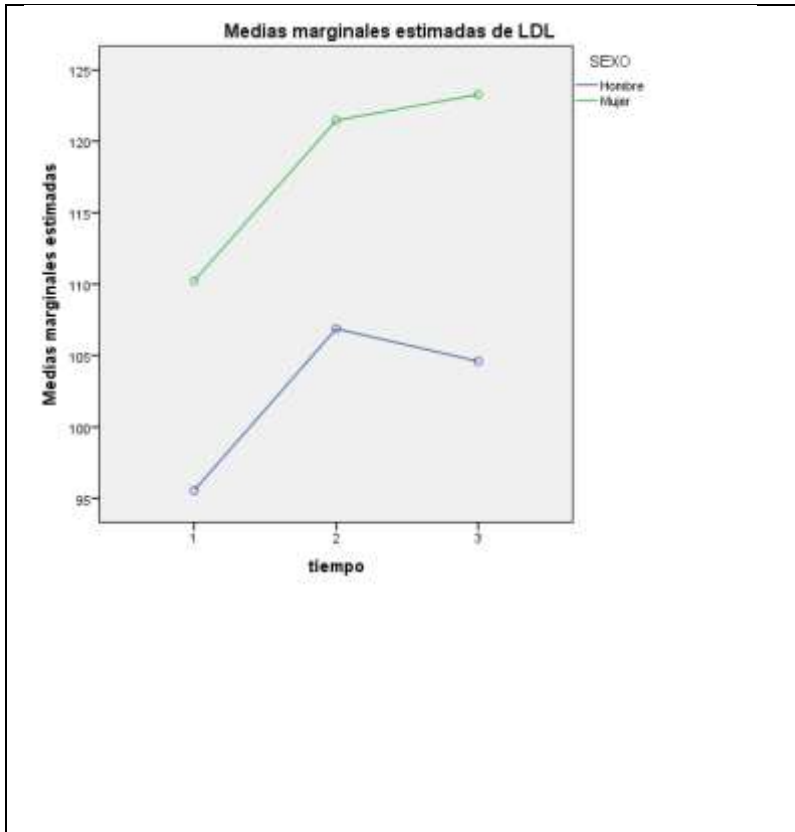
Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*sexo, por lo que la evolución del colesterol HDL en ambos sexos es similar. *Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

**4. SEXO \* tiempo**

Medida: HDL

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Hombre	1	49,060	1,593	45,895	52,225
	2	48,580	1,615	45,372	51,788
	3	49,800	1,468	46,884	52,716
Mujer	1	62,837	1,718	59,425	66,250
	2	61,535	1,741	58,076	64,994
	3	64,419	1,583	61,274	67,564

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)



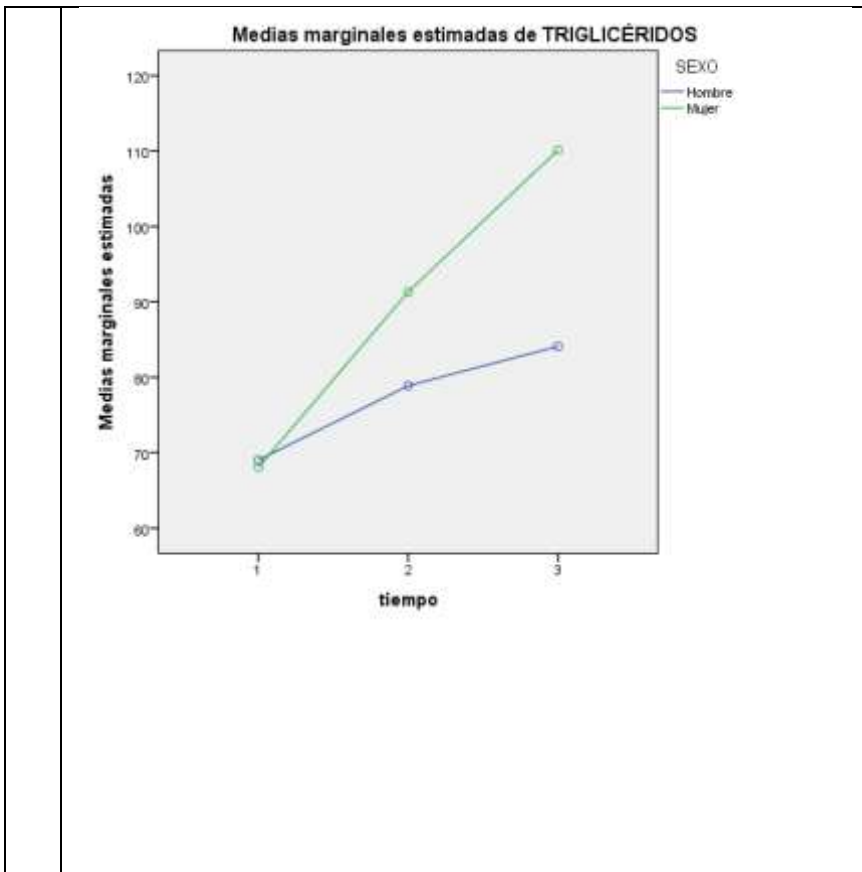
Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*sexo, por lo que la evolución del colesterol LDL en ambos sexos es similar.  
*Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

**4. SEXO \* tiempo**

Medida: LDL

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Hombre	1	95,560	2,952	89,696	101,424
	2	106,880	3,295	100,335	113,425
	3	104,600	3,267	98,111	111,089
Mujer	1	110,233	3,183	103,910	116,555
	2	121,465	3,553	114,408	128,523
	3	123,279	3,522	116,282	130,276

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)



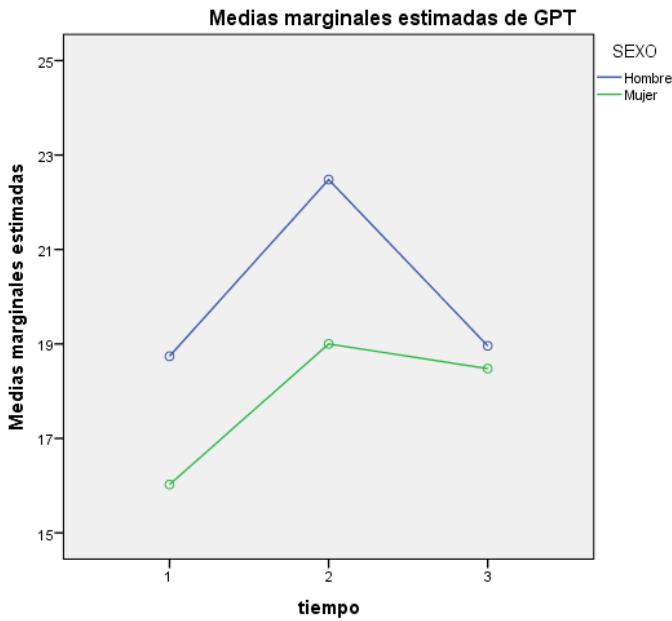
Las líneas no paralelas indican que hay efecto tiempo\*sexo. Por tanto, la evolución de los triglicéridos es diferente en ambos sexos. Se observa cómo el aumento de los triglicéridos es significativamente superior en las mujeres que en los hombres.

**4. sexo \* tiempo**

Medida: TRIGLICÉRIDOS

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Hombre	1	69,020	3,774	61,525	76,515
	2	78,880	5,695	67,570	90,190
	3	84,100	5,912	72,357	95,843
Mujer	1	68,068	4,023	60,079	76,058
	2	91,318	6,071	79,261	103,375
	3	110,114	6,303	97,596	122,631

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)



Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*sexo, por lo que la evolución de GPT en ambos sexos es similar.

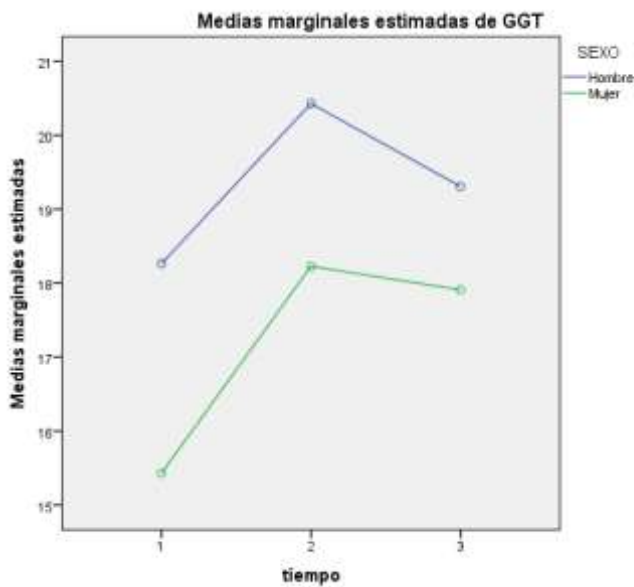
*Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

#### 4. SEXO \* tiempo

Medida: GPT

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Hombre	1	18,740	1,139	16,478	21,002
	2	22,480	1,888	18,730	26,230
	3	18,960	1,354	16,270	21,650
Mujer	1	16,023	1,214	13,611	18,434
	2	19,000	2,013	15,002	22,998
	3	18,477	1,444	15,610	21,345

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)



Las líneas casi paralelas indican que no hay efecto tiempo\*sexo, por lo que la evolución de GGT en ambos sexos es similar.

*Cualquier desviación observada respecto al paralelismo de las rectas se debe al azar.*

#### 4. SEXO \* tiempo

Medida: GGT

GRUPO	tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Hombre	1	18,265	,918	16,443	20,088
	2	20,429	1,173	18,098	22,759
	3	19,306	1,051	17,217	21,395
Mujer	1	15,432	,968	13,508	17,355
	2	18,227	1,238	15,768	20,687
	3	17,909	1,110	15,705	20,113

T1 (inicio del tratamiento) T2 (a los 2 meses) T3 (a los 6 meses, fin del tratamiento)

- **Análisis cualitativo**

La segunda manera de analizar la evolución de los parámetros analíticos es mediante la escala de rangos: NORMAL, ELEVADO, DISMINUIDO.

Tomaremos como valores de referencia los siguientes rangos de normalidad:

<b>ESTUDIO DE LÍPIDOS</b>	<b>PERFIL HEPÁTICO</b>
Colesterol total: 140-200 mgr/dL	GPT: 0-47 U/L
Colesterol HDL: 45-100 mgr/dL	GGT: 7-30 U/L
Colesterol LDL: 0-180 mg/dL	
Triglicéridos: 40-180 mgr/dL	

En cada uno de los parámetros del perfil lipídico y del perfil hepático, se analizará la evolución de dicha escala entre el instante basal (al inicio del tratamiento) y el instante final (a los 6 meses de iniciar el tratamiento).

Para ello se utilizará la prueba de McNemar-Bowker, que es útil para detectar cambios en las respuestas causadas por la intervención experimental en los diseños del tipo "antes-después". Analizaremos cada grupo por separado, en función de la dosis de isotretinoína recibida.

Los p-valores de esta prueba para los parámetros analizados son:

	<b>p-valor McNemar-Bowker</b>	
	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>
COLESTEROL	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>
TRIGLICÉRIDOS	0.319	-----
HDL	1.000	-----
LDL	0.219	<b>0.012</b>
GPT	0.500	0.219
GGT	-----	0.500

En el grupo de los hombres, existe una evolución significativa de los niveles de colesterol total (p valor 0.002), entre el inicio y final del tratamiento. En el grupo de las mujeres, existe una evolución significativa de los niveles de colesterol total (p valor 0.004) y de los niveles de colesterol LDL (p valor 0.012), entre el inicio y el final del tratamiento.

- VARONES

Tabla 37. Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol total entre el inicio y el final del tratamiento en el grupo de hombres

Tabulación cruzada colesterol total inicial*colesterol total final						
		Rango Colesterol total inicial				Total
		NORMAL	ELEVADO	DISMINUIDO		
Rango colesterol total final	NORMAL	Recuento	27	0	9	36
		% dentro de Colesterol inicial	90,0%	0,0%	50,0%	72,0%
	ELEVADO	Recuento	3	2	0	5
		% dentro de Colesterol inicial	10,0%	100,0%	0,0%	10,0%
	DISMINUIDO	Recuento	0	0	9	9
		% dentro de Colesterol inicial	0,0%	0,0%	50,0%	18,0%
Total	Recuento	30	2	18	50	
	% dentro de Colesterol inicial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

El 10% de los hombres que han comenzado con niveles de colesterol total normales, han finalizado el tratamiento con niveles por encima del rango de la normalidad. El 50% de los varones que comenzaron con niveles disminuidos de colesterol total, han acabado elevando los niveles hasta situarlos dentro de la normalidad.



- MUJERES

Tabla 38. Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol total entre el inicio y el final del tratamiento en el grupo de mujeres

Tabulación cruzada colesterol total inicial*colesterol total final						
			Rango Colesterol total inicial			
			NORMAL	ELEVADO	DISMINUIDO	Total
Rango colesterol total final	NORMAL	Recuento	22	2	1	25
		% dentro de Colesterol inicial	56,4%	22,2%	50,0%	50,0%
	ELEVADO	Recuento	16	7	0	23
		% dentro de Colesterol inicial	41,0%	77,8%	0,0%	46,0%
	DISMINUIDO	Recuento	1	0	1	2
		% dentro de Colesterol inicial	2,6%	0,0%	50,0%	4,0%
<b>Total</b>	Recuento	39	9	2	50	
	% dentro de Colesterol inicial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

El 41 % de las mujeres que comienzan con niveles normales de colesterol total, acaban el tratamiento con niveles elevados por encima del rango de la normalidad.

Tabla 39. Tabulación cruzada que relaciona la evolución del colesterol LDL entre el inicio y el final del tratamiento en el grupo de mujeres

Tabulación cruzada colesterol LDL inicial*colesterol LDL final					
			Rango LDL inicial		
			NORMAL	ELEVADO	Total
Rango LDL final	NORMAL	Recuento	28	1	29
		% dentro de LDL inicial	73,7%	16,7%	65,9%
	ELEVADO	Recuento	10	5	15
		% dentro de LDL inicial	26,3%	83,3%	34,1%
	<b>Total</b>	Recuento	38	6	44
		% dentro de LDL inicial	100,0%	100,0%	100,0%

El 26,3% de las mujeres que comienzan con niveles normales de colesterol LDL, acaban elevando sus niveles por encima del rango normal, al finalizar el tratamiento.

#### IV.3.4. Análisis hormonal según el sexo

En este apartado analizaremos si al inicio del tratamiento, existen diferencias significativas en los niveles hormonales de los pacientes, entre el grupo de los varones y el de las mujeres. Tendremos en cuenta los niveles de cortisol, FSH, LH, prolactina, testosterona, 17-OH-progesterona y S-DHEA en los distintos grupos.

Tabla 40. Niveles hormonales en ambos sexos

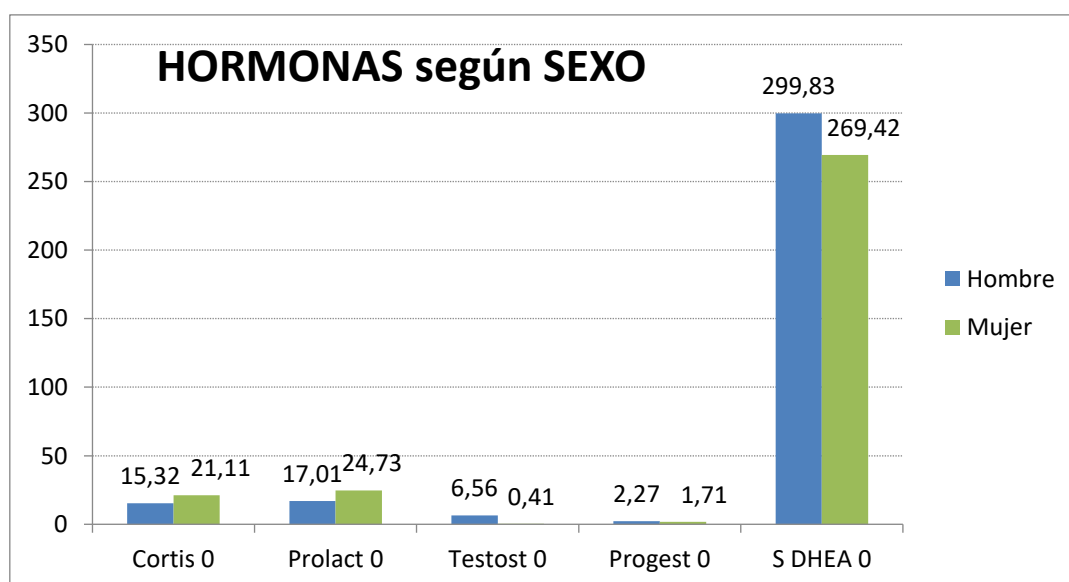
		SEXO		
		Total	Hombre	Mujer
<b>Cortisol</b>	N válido	86	41	45
	Media	18,35	15,32	21,11
	Desviación estándar	7,27	4,26	8,32
<b>FSH</b>	N válido	48	0	48
	Media	5,08	.	5,08
	Desviación estándar	2,73	.	2,73
<b>LH</b>	N válido	48	0	48
	Media	7,11	.	7,11
	Desviación estándar	5,11	.	5,11
<b>Prolactina</b>	N válido	91	43	48
	Media	21,08	17,01	24,73
	Desviación estándar	12,96	7,47	15,59
<b>Testosterona</b>	N válido	91	43	48
	Media	3,31	6,56	,41
	Desviación estándar	3,32	1,80	,15
<b>17-OH-Progesterona</b>	N válido	89	43	46
	Media	1,98	2,27	1,71
	Desviación estándar	1,06	0,94	1,11
<b>S DHEA</b>	N válido	90	43	47
	Media	283,95	299,83	269,42
	Desviación estándar	97,66	85,99	106,07

Para comprobar las diferencias entre grupos se aplicarán las pruebas paramétricas de t-student de comparación de medias:

Hormona vs. Grupo	p-valor t-student
Cortisol	<b>0.000</b>
FSH	-----
LH	-----
Prolactina	<b>0.004</b>
Testosterona	<b>0.000</b>
Progesterona	0.112
S DHEA	0.141

Se observa cómo para las hormonas cortisol, prolactina y testosterona los p-valores son menores de 0.05, lo que indica diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. Los niveles de cortisol y prolactina son superiores en las mujeres, mientras que los niveles de testosterona son superiores en los hombres.

**Figura 16. Niveles hormonales en ambos sexos**



Analizaremos también los niveles hormonales según la escala de rangos: NORMAL, ELEVADO, DISMINUIDO.

Tomaremos como valores de referencia los siguientes rangos de normalidad:

HORMONA	VALOR DE REFERENCIA
<b>Cortisol</b>	6,2 – 19,4 picogramos/dL
<b>FSH</b>	3,5 – 12,5 mUI/mL
<b>LH</b>	2,4 – 12,6 mUI/mL
<b>Prolactina</b>	6,0 – 29,9 ng/mL
<b>Testosterona</b>	Mujeres: 0,12 – 0,50 ng/mL Hombres: 2,19 – 7,78 ng/mL
<b>17-OH-Progesterona</b>	0,3 - 2,9 ng/mL
<b>S-DHEA</b>	Mujeres: 65,1 – 368,0 picogramos/dL Hombres: 70,2- 492,0 picogramos/dL

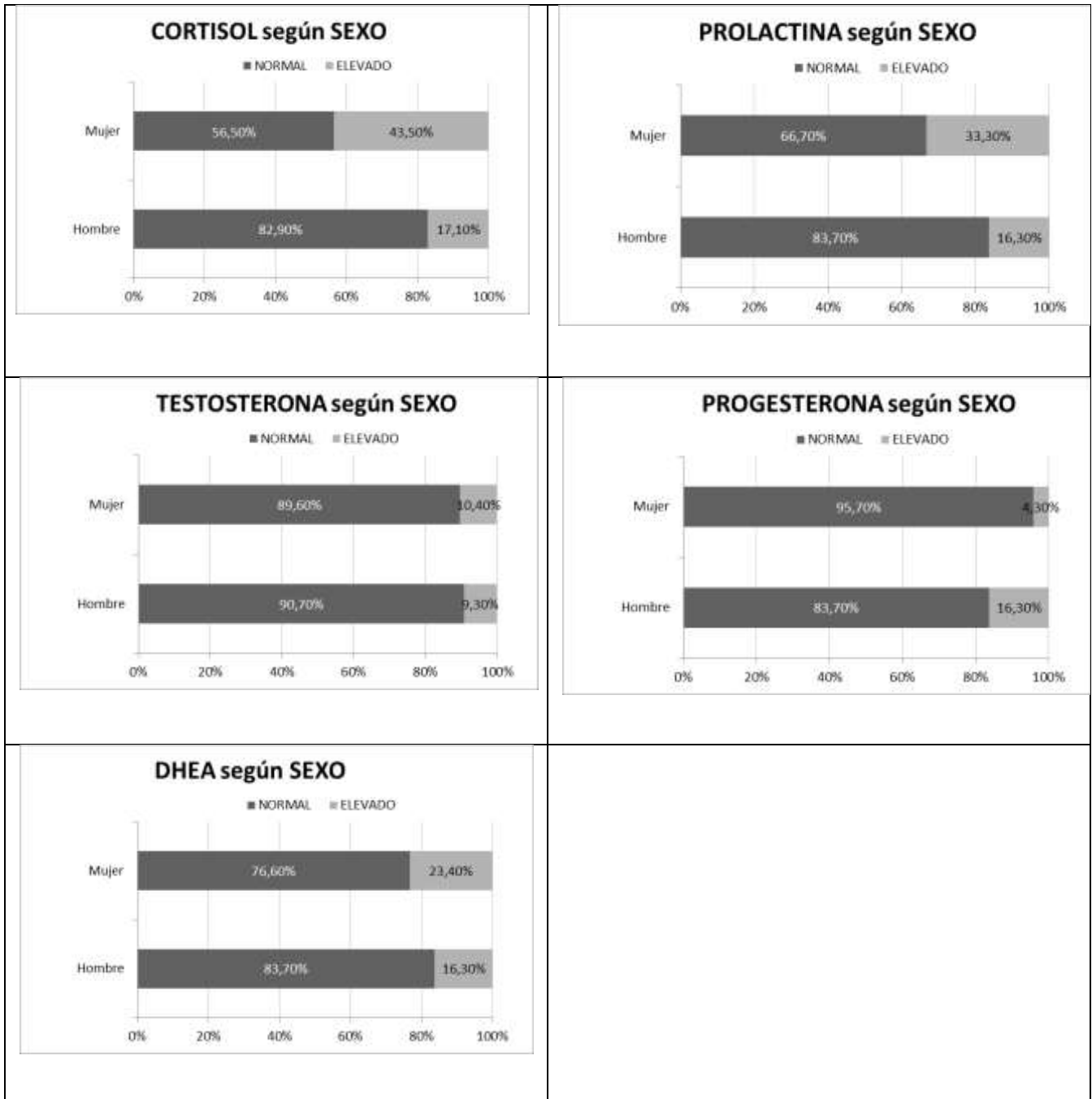
Para comprobar si las variables de la escala NORMAL, ELEVADO, DISMINUIDO, difieren entre ambos grupos se aplicarán pruebas de comparación de proporciones de Chi<sup>2</sup>:

Hormona vs. Grupo	p-valor Chi <sup>2</sup>
Cortisol	<b>0.008</b>
FSH	-----
LH	-----
Prolactina	0.062
Testosterona	0.571
17-OH-Progesterona	0.060
S DHEA	0.399

El p-valor del cortisol es menor de 0.05, lo que indica una diferencia significativa entre ambos sexos, siendo superior el porcentaje de mujeres con los niveles de cortisol por encima del rango de la normalidad.

El p-valor de la prolactina es 0,062, lo que indica una tendencia a que la proporción de pacientes con niveles elevados de prolactina sea superior en el grupo de las mujeres, que en el grupo de los hombres

**Figura 17. Rango de normalidad de las hormonas en ambos sexos.** En las siguientes gráficas vemos representadas, en el grupo de las mujeres y en el grupo de los varones, el porcentaje de pacientes que presentan al inicio del tratamiento niveles normales o elevados de las distintas hormonas.



El 43% de las mujeres presentan unos niveles de cortisol por encima del rango de la normalidad frente al 17,10 % de los hombres. El 33,3% de las mujeres muestran unos niveles de prolactina elevados frente al 16,30% de los hombres.

#### IV.3.4. Análisis de las recidivas según el sexo

Todos los pacientes que completaron el tratamiento con la isotretinoína oral, fueron evaluados a los 6 meses tras finalizar la terapia, con el objetivo de determinar la incidencia de recidivas del acné en los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 42. Incidencia de recidivas a los 6 meses de finalizar el tratamiento en ambos sexos**

		SEXO					
		Total		Hombre		Mujer	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
<b>Recidiva</b>	Total	96	100,0%	50	100,0%	46	100,0%
	No	83	86,5%	44	88,0%	39	84,8%
	Sí	13	13,5%	6	12,0%	7	15,2%

En el grupo de los hombres, a los 6 meses de finalizar el tratamiento con la isotretinoína, recidivaron un 12 % de los mismos, mientras que en el grupo de las mujeres recidivaron un 15,2 %.

No existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de recidivas entre el grupo de las mujeres y el grupo de los varones (p-valor del test Chi<sup>2</sup>, 0,645).

# DISCUSIÓN





## V. DISCUSIÓN

---

Se considerará, para facilitar la redacción de la discusión, que el grupo de pacientes que recibió la dosis de isotretinoína  $\geq 0,5\text{mg/kg/día}$  corresponde al grupo de dosis habituales, mientras que el grupo de pacientes que recibió la dosis de isotretinoína  $< 0,5\text{ mg/kg/día}$  corresponde al grupo de dosis bajas.

### V.1. Análisis descriptivo de la muestra

---

La prevalencia del acné es distinta en función de los países y de los grupos socioeconómicos estudiados, pero se considera que globalmente representa la enfermedad cutánea más frecuente y una de las patologías de mayor prevalencia en la población mundial<sup>71</sup>.

Cualquier individuo puede padecer el acné en la adolescencia o en la edad adulta<sup>72</sup>, aunque según diferentes estudios, la adolescencia representa un factor de riesgo para el desarrollo de acné<sup>73</sup>.

En nuestro estudio fueron incluidos 100 pacientes con un rango de edad comprendido entre los 13 y los 38 años, resultando el promedio de edad de 18,73 años, con una desviación estándar de 5,48.

En España, la prevalencia de acné entre la población escolar de entre 12 y 18 años es de un 74%, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo. La edad de máxima prevalencia se sitúa entre los 14 y los 16 años de edad<sup>74</sup>.

Aunque el acné se considera habitualmente como un problema de la adolescencia, cada vez aumenta el número de pacientes mayores de 25 años que consultan por acné, sobre todo mujeres<sup>75,76</sup>.

La prevalencia del acné en los adultos es de un 3 % en los varones y se sitúa entre un 11-12 % en las mujeres<sup>77,78</sup>, disminuyendo significativamente a partir de los 45 años. Las mujeres suelen tener un acné más prolongado que los varones, y también presentan un inicio más precoz<sup>79</sup>.

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio son de raza caucásica. Aunque las opiniones son desiguales en diferentes publicaciones, se considera que el acné tiene mayor incidencia en la raza caucásica y menor en la raza amarilla y negra<sup>80</sup>. Pueden influir otros elementos como la forma de vida, los factores ambientales o el tipo de dieta. Hay estudios que consideran el acné como la enfermedad con mayor prevalencia en el mundo occidental<sup>81</sup>.

En nuestro estudio el peso medio de los pacientes incluidos en el grupo de dosis habituales era superior al peso medio de los pacientes del grupo de dosis bajas, pero consideramos que la valoración del peso por sí solo no se puede relacionar directamente con la severidad del acné, pues debe considerarse este factor en relación a la estatura de los individuos.

En nuestro estudio, el IMC medio de los pacientes reclutados fue de 21,29. El índice de masa corporal es un método utilizado para estimar la cantidad de grasa corporal que tiene una persona, y determinar por tanto si el peso está dentro del rango normal o por el contrario, se tiene sobrepeso, normopeso o delgadez. Para ello, se pone en relación la estatura y el peso del individuo, considerando normal un IMC entre 18,5 y 24,9.

La relación del IMC con el acné es un tema controvertido, con publicaciones que ofrecen conclusiones que difieren. En 2019 se publicó un artículo<sup>82</sup> donde se reclutaron a 143 adolescentes entre los 12 y los 18 años, determinando su peso y su altura, valorando el tipo y la severidad del acné en caso de presentarlo. El 86% de los adolescentes presentaban alguna forma de acné, con mayor prevalencia por encima de los 15 años. La prevalencia del acné no difería de forma significativa entre los adolescentes con diferente IMC. Sin embargo, evidenciaron que los adolescentes con sobrepeso u obesidad presentaban formas más agresivas de acné comparado con los que presentaban IMC bajos o normales, estableciendo una asociación entre el sobrepeso y la severidad del acné.

En nuestro estudio solamente 4 pacientes presentaban un IMC superior a 24,9, indicando una situación de sobrepeso. De los 4 pacientes con sobrepeso, 3 presentaban un acné pápulo-pustuloso leve y solamente uno de ellos presentaba un acné nodular moderado. Esto podría ir en la línea de otro estudio al respecto<sup>83</sup>, con

una muestra de 1079 estudiantes con edades comprendidas entre los 9 y los 20 años, donde concluyeron que los adolescentes con un IMC elevado tenían más predisposición a presentar acné facial, pero la severidad del acné era independiente del IMC.

En lo que se refiere al tipo de acné de los pacientes incluidos en nuestro estudio, el 52% presentaban un acné pápulo-pustuloso leve a moderado, el 45% sufrían un acné pápulo-pustuloso severo o nodular moderado y el 2% presentaban un acné nódulo-quístico severo o acné cicatricial. Por tanto, estos datos se ajustan a lo publicado en la literatura, donde los estudios muestran que la mayoría de los casos de pacientes con acné corresponden a formas leves, una pequeña parte en la que predominan los varones corresponde a un acné grave y el resto representa un acné moderado<sup>74</sup>.

En el grupo de dosis bajas de isotretinoína, solamente un paciente presentaba acné de predominio comedoniano, el 68% presentaba un acné pápulo-pustuloso leve a moderado, y el 30% resultó con un acné pápulo-pustuloso severo-nodular moderado.

En el grupo de dosis habituales el 36% presentaba un acné pápulo-pustuloso leve a moderado, el 66,7 % mostraba un acné pápulo-pustuloso severo-nodular moderado y únicamente el 4% correspondía a un acné nódulo-quístico severo o acné cicatricial.

Estos datos reflejan que en el grupo de dosis habituales de isotretinoína se incluyeron un mayor porcentaje de pacientes con formas más severas de acné. La incidencia de acné pápulo-pustuloso severo-acné nodular moderado era el doble en el grupo tratado con dosis altas. Recordemos que en nuestro estudio la asignación de los pacientes a una estrategia terapéutica concreta estuvo determinada por la práctica clínica habitual, de forma que los pacientes con formas más severas de acné recibieron las dosis habituales de isotretinoína. A los pacientes con formas moderadas se les explicó las posibles ventajas y desventajas de las dosis habituales y de las dosis bajas, así que la asignación a uno de los grupos fue consensuada. Por ello en el grupo de dosis habituales existe un mayor porcentaje de formas más graves de acné.

## V.2. Análisis de las variables a estudio según la dosis de isotretinoína recibida

---

### V.2.1. Análisis de la calidad de vida en función de la dosis de isotretinoína recibida

El acné es una patología que afecta de forma significativa a la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. Establecer en qué medida una determinada patología influye en la calidad de vida de las personas es un factor esencial. Considerar la calidad de vida del paciente permite alcanzar una dimensión global de la patología y aumentar la probabilidad del éxito terapéutico<sup>84,85</sup>.

El estudio de Chernyshov y colaboradores publicado en 2018, se refleja el interés de la Academia Europea de Dermatología y Venereología en el uso de herramientas que permitan establecer mediciones de la calidad de vida en los pacientes con acné<sup>86</sup>. Realizan una revisión sistemática de la literatura y recogen todos los instrumentos de medida de impacto en la calidad de vida usados en los pacientes con acné. Aportan una información detallada de los instrumentos de medida empleados y consideraciones en cuanto a sus indicaciones de uso, posibles limitaciones y errores. Esta información debería asistir a los dermatólogos para elegir los instrumentos adecuados de medición de la calidad de vida y facilitar el uso de escalas homologadas internacionalmente.

Uno de los instrumentos más usados en los ensayos clínicos que estudian el impacto en la calidad de vida de los pacientes con acné es el DLQI<sup>87</sup>.

De hecho, según una revisión de la literatura realizada por la Academia Europea de Dermatología y Venereología el DLQI es el índice de calidad de vida específico en Dermatología más utilizado en todos los estudios publicados hasta la fecha que miden el impacto del acné en la calidad de vida de los pacientes<sup>88</sup>.

Nosotros elegimos medir el impacto en la calidad de vida de los pacientes con formas moderadas y severas de acné mediante el DLQI. Este índice consiste en un cuestionario que fue desarrollado en Gran Bretaña para disponer de un instrumento de calidad de vida específico para pacientes de Dermatología.

Se realizó una adaptación transcultural al castellano para disponer de una versión española del DQLI<sup>89</sup>.

Este cuestionario demostró una mayor sensibilidad para medir el éxito del tratamiento, en cuanto a la mejora de la calidad de vida de los pacientes, que otros cuestionarios genéricos<sup>87,90</sup>.

Una de las razones por las que elegimos el DLQI en nuestro estudio fue la rapidez y la facilidad con la que se contesta. La versión española consta de 10 ítems, abarcando distintas esferas de la vida de la persona, remitiendo en cada pregunta a un periodo previo de una semana. En la mayor parte de los casos el cuestionario fue rellenado en menos de 5 minutos. Por tanto, es un instrumento ideal para usarlo en la práctica clínica habitual, donde la sobrecarga asistencial limita el tiempo que se puede dedicar a cada paciente.

Además, es un cuestionario que por su sencillez puede ser utilizado tanto en adultos como en adolescentes<sup>91</sup>.

Existen estudios donde el DLQ se usó incluso en menores por debajo de los 15 años<sup>92,93,94</sup>.

---

El acné tiene un impacto en la calidad de vida de los pacientes comparable a otras enfermedades dermatológicas como la psoriasis, el vitíligo, la dermatitis atópica o la urticaria<sup>95,96</sup>.

También se compara el impacto en la calidad de vida de los pacientes con acné, con otras enfermedades no dermatológicas como el asma, la epilepsia, la diabetes, la lumbalgia o la artritis<sup>97</sup>.

En el estudio publicado por Sampogna et al. las únicas enfermedades cutáneas que tenían mayor repercusión psicosocial que el acné fueron la hiperhidrosis, el hirsutismo y las enfermedades ampollosas<sup>98</sup>.

La puntuación media del DLQI en el conjunto de los pacientes de nuestro estudio, al inicio del tratamiento, fue de 3,944. Este valor se corresponde con una afectación leve de la calidad de vida.

Nos llama la atención este valor, que resulta más bajo del esperado, teniendo en cuenta las extensas publicaciones que ponen de manifiesto el impacto del acné en la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, si analizamos de una forma más personalizada las puntuaciones iniciales del DLQI, observamos que en nuestro estudio el 53% de los pacientes, presentan algún grado de afectación de la calidad de vida. El 21% de los pacientes con acné muestran una afectación moderada o severa de su calidad de vida. Por tanto, se trata de un porcentaje importante de pacientes con afectación significativa de su calidad de vida, como consecuencia directa de padecer el acné.

En un artículo publicado en 2005, explican que la prevalencia de las alteraciones psiquiátricas es elevada en los pacientes con enfermedades cutáneas<sup>99</sup>. Los problemas psiquiátricos son también detectados en los pacientes con acné, afectando a personas jóvenes en particular. Este estudio evaluó el efecto del acné en la calidad de vida social, escolar y personal de los estudiantes universitarios. Para ello pasaron unos cuestionarios de calidad de vida, uno de ellos el DLQI, a 108 estudiantes con acné y a 100 controles. Las puntuaciones del DLQI fueron significativamente más altas en los pacientes con acné que en el grupo control. Sin embargo, los autores no detectaron una relación significativa entre la severidad del acné y la puntuación del DLQI. Los pacientes con formas más severas de acné no presentaban necesariamente puntuaciones más elevadas del DLQI que aquellos con formas leves.

Esto coincide con lo que detectamos en nuestro estudio. Al analizar las características de los 9 pacientes que presentaban una afectación severa de la calidad de vida, detectamos que 6 de ellos se correspondían con formas leves de acné, y solamente 3 presentaban formas moderadas de acné. Por tanto, los pacientes con formas clínicas de acné menos severas, pueden presentar igual o mayor impacto en su calidad de vida que los pacientes con formas más graves.

Algunos autores consideran que la calidad de vida de los pacientes con acné puede afectarse por otras razones que la propia severidad del acné o la presencia de cicatrices.

Por esto concluyen que la calidad de vida de estos pacientes debería ser evaluada, no solamente con índices específicos en Dermatología como el DLQI, sino que también debería evaluarse con otros test psiquiátricos<sup>99</sup>.

Tan y colaboradores observaron que otros factores como la edad y la duración del acné tenían una gran influencia en la calidad de vida de los pacientes con acné, especialmente en las mujeres<sup>100</sup>.

Nosotros detectamos que de los 9 pacientes con una afectación severa de la calidad de vida 7 son adultos con edades comprendidas entre los 18 y los 31 años. Por tanto, en nuestro estudio la edad también se revela como un factor a tener en cuenta, pues los adultos con acné podrían tener mayor repercusión psicológica incluso que los propios adolescentes.

En un estudio multicéntrico realizado en 13 países europeos. incluyeron a 213 pacientes con acné y a 213 controles. Se pasó a todos los pacientes y controles escalas de depresión como la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y cuestionarios de calidad de vida como el DLQI. Los pacientes con acné presentaron unas puntuaciones más elevadas en el HADS para ansiedad y depresión que los controles. Este estudio subraya la importancia de un acercamiento psicoterapéutico al paciente con acné, con el objetivo de detectar las alteraciones psicológicas y el impacto en la calidad de vida de estos pacientes, optimizando el tratamiento<sup>101</sup>.

En nuestro estudio, al analizar las puntuaciones en cada una de las 6 dimensiones que abarca el DLQI, observamos que la dimensión más afectada es la dimensión 1, en relación con el área de síntomas y sentimientos. Al intentar interpretar y contrastar estos resultados con las referencias bibliográficas, observamos que ninguna de las publicaciones científicas que analizan el DLQI en pacientes con acné, ofrece en sus resultados las puntuaciones del DLQI estratificadas en función de las 6 dimensiones que abarca.

En nuestros pacientes, las 2 preguntas que constituyen la dimensión con mayor puntuación, están en relación con los síntomas clínicos del acné en forma de picor, dolor o escozor de la piel; y en relación con síntomas psicológicos como la incomodidad o el sentimiento de vergüenza debido al acné.

En cuanto a los síntomas psicológicos, son muchas las publicaciones que vinculan directamente el acné con un riesgo mayor de padecer ansiedad o depresión.

Yazici y colaboradores publicaron un estudio donde evaluaban la relación entre la severidad del acné, la ansiedad, la depresión y el impacto en la calidad de vida de los pacientes con acné. Incluyeron en el estudio un total de 61 pacientes con acné y 38 controles sanos. Todos los pacientes completaron escalas como la HADS o el DLQI, mientras que los controles completaron la HADS. La proporción de sujetos en riesgo de ansiedad y depresión fue significativamente superior en el grupo de pacientes con acné. Concluyeron que el acné afecta negativamente a la calidad de vida y cuanto mayor es la afectación en la calidad de vida, mayor es el nivel de ansiedad y depresión<sup>102</sup>.

Sin embargo, aún no están completamente dilucidados los factores psicológicos que afectan a la calidad de vida de los pacientes con acné. Un estudio reciente publicado en Turquía, colaborando conjuntamente departamentos de psiquiatría y dermatología, introduce el concepto de “dificultades en la regulación emocional”, como un factor que predice el impacto en la calidad de vida de los pacientes con acné y examina la relación entre acné vulgar y psicopatologías comunes como la ansiedad y la depresión. Para ello un total de 141 pacientes y 102 controles completaron una escala de dificultades en la regulación emocional (DERS-Brief form), el HADS y una escala de calidad de vida en acné (AQOL). Obtuvieron unos resultados que evidencian que los pacientes con acné vulgar presentan mayores dificultades en la regulación emocional, y estas dificultades ayudan a predecir de una forma más precisa el impacto en la calidad de vida del paciente, que la propia severidad del acné<sup>103</sup>.

Otro aspecto importante a considerar es en qué medida el propio tratamiento con isotretinoína puede influir en la calidad de vida de los pacientes con acné. Las guías europeas recomiendan realizar cuestionarios de calidad de vida al inicio y al final del tratamiento, para medir el impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes<sup>88,90</sup>.



Revisando la literatura, se puede concluir que existe un número limitado de estudios de alta calidad del tratamiento del acné, donde se hayan utilizado índices de calidad de vida para medir el impacto del tratamiento en los mismos.

Siguiendo las recomendaciones de la Academia Europea de Dermatología, en la metodología de nuestro estudio, todos los pacientes incluidos respondieron al DLQI al inicio y al finalizar el tratamiento con isotretinoína.

Chernyshov y colaboradores publicaron en 2018 un estudio en el que analizaban qué tratamiento tiene la mejor influencia en la calidad de vida de los pacientes con acné. Realizaron una revisión sistemática de los estudios publicados, y registraron un total de 187 artículos que relacionaban el acné con la calidad de vida. Finalmente incluyeron en el análisis 37 artículos. El resto fueron excluidos por varias razones; entre ellas la más frecuente, que estos estudios no analizaban el impacto del tratamiento en la calidad de vida, u otros motivos como que aportaban datos dudosos en cuanto al tratamiento o la calidad de vida, o incluso por utilizar escalas no homologadas. Concluyeron que de todos los tratamientos tópicos y orales para el acné, la isotretinoína oral tuvo la mejor influencia en la calidad de vida de los pacientes<sup>88</sup>.

Recordamos que en nuestro estudio el 96% de los pacientes había realizado durante los 3 meses previos algún tratamiento tópico para el acné, el 45% recibió alguna pauta de antibioterapia oral, mientras que el 28% recibió tratamiento con anticonceptivos orales. A pesar de estos tratamientos tópicos y orales, la falta de mejoría o resolución del acné supuso una indicación para iniciar la pauta de isotretinoína oral.

Al analizar en nuestro estudio las puntuaciones del DLQI, al inicio y al final del tratamiento con isotretinoína, apreciamos en el conjunto de los pacientes con acné una reducción significativa del score, pasando de 3,944 a 1,344. Esta reducción de 2,6 puntos en el DLQI indica que la isotretinoína mejora la calidad de vida de los pacientes con acné.

Un artículo publicado por McGrath y colaboradores en 2010, examina los efectos de la isotretinoína en la calidad de vida de los pacientes afectados de acné.

Para ello reclutaron 69 pacientes con acné que recibieron una pauta de isotretinoína oral, 31 pacientes con acné que recibieron antibioterapia oral y 94 controles sin acné. Los pacientes tratados con isotretinoína presentaron una mejoría superior de su calidad de vida, principalmente en la esfera social, en comparación con los otros grupos del estudio. De forma remarcable, aquellos pacientes con una marcada afectación psicológica por el acné presentaron mejorías importantes de su calidad de vida psicológica, física y social<sup>104</sup>.

Son muchos los estudios que describen el impacto positivo que la isotretinoína oral tiene en los pacientes con acné<sup>105,106,107</sup> y que coinciden con los resultados obtenidos en nuestro estudio al respecto.

Por último, nos planteamos como el objetivo principal de nuestro estudio, evaluar si existen diferencias en la calidad de vida de los pacientes con acné en función de la dosis de isotretinoína recibida. No existe ningún estudio publicado en la literatura donde se evalúe el impacto de la isotretinoína en la calidad de vida de los pacientes con acné en función de las dosis recibidas, circunstancia que merece la pena ser analizada ya que podría justificar el empleo de dosis bajas en casos seleccionados.

A priori, sería de esperar que las dosis habituales puedan tener un mayor beneficio en la calidad de vida, si tuvieran mayor efectividad que las dosis bajas en cuanto a la resolución del acné. Esta circunstancia la analizaremos con detalle en el siguiente apartado de la discusión, donde nos centraremos en comparar la efectividad del tratamiento en función de las dosis de isotretinoína recibida.

Por otro lado, se podría considerar que las dosis habituales podrían tener un mayor impacto negativo en la calidad de vida que las dosis bajas, al presentar mayor incidencia de efectos adversos clínicos y analíticos.

Según nuestros resultados, al comparar en ambos grupos la evolución del DLQI al inicio y al final del tratamiento, observamos como la puntuación del DLQI se reduce de forma análoga en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales de isotretinoína, por lo que no hemos detectado ninguna diferencia significativa en el impacto en la calidad de vida.

La isotretinoína es una medicación que se ha estigmatizado en ocasiones, por vincularla con mayor riesgo de provocar ansiedad y depresión. Sin embargo, son muchos los autores que niegan esta asociación y han publicado estudios en este sentido<sup>105,106,107</sup>.

En 2009 Kaymak y colaboradores realizaron un estudio en el que trataban de determinar si los pacientes con acné que fueron tratados con isotretinoína (n:37) experimentaron un incremento significativo de síntomas psiquiátricos, comparando con pacientes que recibieron tratamiento tópico (n:41). No observaron mayor riesgo de síntomas depresivos o de ansiedad en los pacientes tratados con isotretinoína, respecto a los que recibieron tratamiento tópico. Por el contrario, en los pacientes tratados con isotretinoína disminuían más los síntomas depresivos y la ansiedad, teniendo un mayor impacto en mejorar la calidad de vida<sup>108</sup>.

Sin embargo, aunque no esté demostrada la asociación de la isotretinoína con los síntomas depresivos, el médico siempre ha de estar alerta ante este posible efecto secundario y no se puede descartar de manera tajante que algún paciente presente estas manifestaciones<sup>104</sup>.

En esta línea, ninguno de nuestros pacientes reflejó síntomas depresivos o cambios significativos en el estado de ánimo en las sucesivas visitas clínicas. Por tanto, en ningún caso se tuvo que plantear la retirada del fármaco por esta circunstancia. Aun así, en cada visita de control, preguntamos específicamente a todos los pacientes por los posibles efectos adversos de la medicación.

#### V.2.2. Análisis de la efectividad del tratamiento en función de la dosis recibida

Existen diferentes opciones terapéuticas para el acné vulgar basadas en la severidad de las lesiones. A pesar de todas las opciones convencionales y modernas, los retinoides orales siguen representando el tratamiento más eficaz para las formas severas de acné<sup>109</sup>.

En la década de los 80, la administración de isotretinoína oral estaba limitada a pacientes con acné nódulo-quístico. Sin embargo, el uso de la isotretinoína oral se fue ampliando a medida que aumentaba la experiencia en su uso<sup>110</sup>.

Se comenzó a prescribir en pacientes con formas moderadas de acné, que no respondían de manera satisfactoria a los tratamientos convencionales, incluyendo pautas de antibioterapia oral<sup>111,112</sup>.

Pacientes con acné moderado, con lesiones cicatriciales o con gran impacto en su calidad de vida, se convirtieron también en candidatos a ser tratados con isotretinoína oral<sup>110,113</sup>.

La eficacia de la isotretinoína ha sido documentada ampliamente en multitud de publicaciones científicas y representa un fármaco extensamente utilizado por los dermatólogos en su práctica clínica habitual<sup>110,114,115,116</sup>.

Nosotros valoramos en nuestro estudio la efectividad del tratamiento con isotretinoína, en base a la reducción del acné score que presentaron los pacientes a lo largo del tratamiento. Al inicio del tratamiento, la puntuación media del acné score en el conjunto de los pacientes a estudio fue de 17,204. A los 6 meses de tratamiento con isotretinoína, el acné score se redujo a 0,787. Esta reducción estadísticamente significativa ( $p$  valor  $< 0,0001$ ), indica que la isotretinoína ha resultado un tratamiento efectivo para la resolución del acné. Por tanto, nuestros resultados sobre la eficacia de la isotretinoína en pacientes con acné moderado y severo, siguen la línea de las extensas publicaciones científicas al respecto.

En las pautas convencionales, se recomiendan las dosis diarias de isotretinoína oral entre 0,5 y 1 mg/kg<sup>115,117</sup>, alcanzando una dosis total acumulada de 120-150 mg/kg<sup>118</sup>.

Sin embargo, algunos estudios han demostrado que incluso dosis totales acumuladas de 30 mg/kg tienen una eficacia similar a dosis superiores en el tratamiento del acné moderado<sup>119,120</sup>.

En nuestro estudio, en el grupo de pacientes que recibió dosis inferiores a 0.5 mg/kg/día, ninguno de ellos recibió una dosis total acumulada inferior a 30 mg/kg; considerando que la mayoría de estos pacientes recibieron una dosis total acumulada entre 50 mg/kg y 80 mg/kg.

En el grupo de pacientes que recibieron dosis  $\geq 0.5$  mg/kg/día, ninguno de ellos recibió una dosis total acumulada superior a 150 mg/kg, pues se ha demostrado que dosis superiores a este valor no suponen ningún beneficio terapéutico<sup>113</sup>.

La isotretinoína oral es una medicación que requiere un control estricto por parte del dermatólogo, debido a los potenciales efectos adversos clínicos y analíticos que puede provocar. Estos efectos adversos son dependientes de la dosis; por tanto, las dosis altas próximas a 1 mg/kg/día presentan mayor riesgo de causar diversos efectos adversos<sup>121</sup>. Por esta razón, se han propuesto esquemas terapéuticos alternativos a las dosis habituales, que sean efectivos y con una menor incidencia de efectos adversos.

En 1997, Goulden y colaboradores publicaron los resultados de un estudio<sup>122</sup> con 80 pacientes con acné (58 mujeres y 22 hombres) tratados con dosis de isotretinoína de 0,5 mg/kg/día durante 7 días consecutivos, seguidos de 3 semanas de descanso. Este régimen terapéutico se continuó durante 6 meses. En los 75 individuos que finalizaron el tratamiento, se observó una reducción significativa ( $p < 0,0001$ ) del acné según la escala de Leeds. En un periodo de 12 meses de observación tras finalizar el tratamiento, se observaron recurrencias en un 39% de los sujetos, principalmente aquellos con lesiones en el tronco. Los autores concluyeron que el tratamiento con dosis bajas resultó una alternativa efectiva a la terapia tradicional con isotretinoína, en un grupo seleccionado de pacientes que presentaron lesiones localizadas preferentemente a nivel facial y con un número de lesiones inflamatorias inferior a 20.

La efectividad de la terapia intermitente también fue confirmada con los resultados publicados por Kaymak y colaboradores en 2006. En este estudio<sup>123</sup>, a 60 pacientes con acné (34 mujeres y 26 hombres, con edades entre los 18 años y los 33 años), se les administró isotretinoína durante 7 días seguido de un periodo de descanso de 3 semanas, con una duración total de esta pauta intermitente de 6 meses. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos según la severidad del acné utilizando la escala Leeds; de manera que los pacientes con acné moderado-severo (grupo 1) recibieron dosis de 0,75 mg/kg/día, los pacientes con acné moderado (grupo 2) recibieron dosis de 0,6 mg/kg/día y finalmente aquellos con acné leve (grupo 3)

recibieron dosis de 0,5 mg/kg/día. La resolución completa del acné se observó en el 82,9% de los pacientes del estudio. Basándose en los resultados obtenidos, los autores concluyeron que la terapia intermitente con isotretinoína es un método efectivo y seguro de tratamiento en pacientes con acné leve y moderado.

Rademaker y colaboradores publicaron un estudio<sup>124</sup> donde proponían una terapia alternativa en sus pacientes con acné crónico. Desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado, a doble-ciego, con un total de 60 pacientes entre 22 y 55 años. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos según la pauta de isotretinoína oral recibida: grupo I, con dosis de isotretinoína de 5 mg/día durante 32 semanas; grupo 2, con pacientes a los que se administró un placebo durante las primeras 16 semanas, seguido de isotretinoína 5 mg/día las 16 semanas siguientes. Encontraron diferencias significativas ( $p < 0,00001$ ) en la mejoría del acné a las 16 semanas de iniciar el tratamiento con isotretinoína, comparado con los pacientes que recibieron el placebo. Los pacientes del grupo placebo, presentaron una reducción significativa de las lesiones cutáneas a partir de la semana 20, es decir, 4 semanas después de comenzar con la toma de isotretinoína. Se consiguió un aclaramiento total de las lesiones en el 62% de los pacientes incluidos en el estudio.

En 2006, Amichai y colaboradores presentaron los resultados de un estudio<sup>125</sup> con 638 pacientes con acné que fueron tratados con dosis de 20 mg/día (0,3-04 mg/kg/día), durante 6 meses. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos en función de la edad: el grupo I incluía pacientes entre 12 y 20 años y el grupo II entre 21 y 35 años. Una mejoría significativa de las lesiones se observó en el 94,8% del grupo I, y en el 92,6% del grupo II. Los autores concluyeron que en pacientes con acné moderado, las dosis bajas de isotretinoína son efectivas, los efectos adversos son poco frecuentes y el coste del tratamiento es más bajo que con las dosis convencionales.

Un régimen terapéutico parecido fue empleado por Sardana y colaboradores, llevaron a cabo un estudio<sup>126</sup> prospectivo con 320 pacientes diagnosticados de acné moderado y severo, a los que administraron durante 6 meses dosis de isotretinoína de 20 mg/día (entre 0,15-0,28 mg/kg/día) a días alternos, combinando con la aplicación tópica de clindamicina 1%. La dosis total acumulada media en los

pacientes a estudio fue de 38,4 mg/kg. Los resultados en cuanto a la mejoría del acné fueron excelentes en el 68,2% de los pacientes, el 19,34% presentaron una mejoría moderada y un 12,46% no mejoraron la sintomatología del acné.

En 2014 se publicó un estudio<sup>127</sup> en la India, que incluía a 50 pacientes con acné moderado y severo, tratados con dosis bajas de isotretinoína de 20 mg/día (aproximadamente entre 0,3-0,4 mg/kg/día), durante un periodo de 3 meses. Los pacientes fueron controlados clínica y analíticamente al mes y a los 3 meses de tratamiento. Al finalizar el tratamiento, se consiguieron mejorías del acné en el 90% de los participantes, concluyendo estos autores que las dosis bajas son efectivas y representan un coste económico menor que las dosis habituales.

Sin embargo, al realizar esta revisión sistemática de la literatura, hemos advertido que son pocas las publicaciones en las que se haya diseñado un estudio comparativo entre las dosis convencionales y las dosis bajas.

Destacamos un estudio<sup>128</sup> publicado por Agarwal en 2011, donde comparaban la eficacia de la isotretinoína oral a dosis habituales, a dosis bajas y en pauta intermitente. Realizaron un estudio aleatorizado con 120 pacientes con acné, distribuyendo a los mismos en 4 grupos con diferentes pautas terapéuticas; grupo A (dosis altas de isotretinoína de 1 mg/kg/día), grupo B (1 mg/kg a días alternos), grupo C (1 mg/kg/día durante 1 semana seguido de 4 semanas de descanso) y grupo D (20 mg a días alternos). Mantuvieron estas pautas durante 16 semanas, de manera que al final del tratamiento los resultados de eficacia fueron comparables en los grupos A, B y D. Al analizar por subgrupos según la gravedad del acné, observaron que los pacientes con acné severo mejoraron más en el grupo A que en el resto de grupos. Sin embargo, los pacientes con formas leves y moderadas de acné mostraron unos resultados similares en los grupos A, B y D. Las conclusiones de este estudio fueron que en el acné severo se deben emplear las dosis convencionales de isotretinoína, mientras que en las formas leves o moderadas deben considerarse las dosis bajas como una opción terapéutica efectiva y segura.

Al igual que estos autores, nosotros también consideramos que las formas severas de acné deben ser tratadas con las dosis convencionales de isotretinoína, para garantizar la resolución del acné y disminuir el riesgo de recurrencias.

Por este motivo, todos aquellos pacientes con acné severo que fueron incluidos en nuestro estudio, recibieron dosis de isotretinoína iguales o superiores a 0,5 mg/kg/día.

Nos parece interesante otro artículo<sup>129</sup> publicado en 201 que describe un estudio aleatorizado y controlado donde comparaban el tratamiento convencional con isotretinoína, la terapia con dosis bajas y la terapia intermitente. 60 pacientes con acné moderado se incluyeron en el estudio. Los sujetos fueron divididos en 3 grupos según la pauta recibida de isotretinoína, grupo A (dosis convencionales de 0,5-0,7 mg/kg/día durante 6 meses), grupo B (dosis bajas de 0,25-0,4 mg/kg/día durante 6 meses), grupo C (pauta intermitente de 0,5-0,7 mg/kg/día durante 7 días seguido de un descanso de 3 semanas, durante 6 meses). No hubo diferencias significativas en cuanto a la eficacia del tratamiento, entre el grupo A y B, por lo que las dosis bajas y las dosis convencionales fueron igualmente efectivas. La pauta intermitente resultó ser menos efectiva que las otras dos. Como conclusión, los autores recomendaron las dosis bajas para el tratamiento de las formas moderadas de acné.

En nuestro estudio, decidimos comparar la efectividad de las dosis convencionales y de las dosis bajas de isotretinoína oral, en formas moderadas de acné. Por esto realizamos un análisis de subgrupos, seleccionando en el grupo de dosis bajas y en el grupo de dosis habituales, aquellos pacientes con un acné score inicial entre 11 y 20, que se encontraran, por tanto, dentro del rango de la afectación moderada del acné. De esta manera eliminamos aquellos pacientes con formas más leves y severas de acné, consiguiendo grupos homogéneos y obteniendo resultados de manera fiable.

Recordamos qué en el subgrupo de dosis bajas, la puntuación media del acné score al inicio del tratamiento fue de 14,806, reduciendo a 8,29 a los 2 meses de tratamiento (T2) y disminuyendo a 0,419 a los 6 meses de tratamiento (T3). En el subgrupo de dosis habituales, la puntuación media del acné score al inicio del tratamiento fue de 16,231, reduciendo a 9,731 a los 2 meses de tratamiento (T2) y disminuyendo a 0,308 a los 6 meses de tratamiento (T3).



No detectamos diferencias estadísticamente significativas (p valor 0,114) en la reducción del acné score al comparar ambos subgrupos de tratamiento. Por tanto, observamos que la evolución del acné score a lo largo de los 6 meses de tratamiento sigue un patrón análogo en ambos subgrupos de pacientes.

Además, la prueba t-student de comparación de medias, indica que las puntuaciones del acné score al finalizar el tratamiento (a los 6 meses de iniciar la toma de isotretinoína) son estadísticamente iguales (p-valor 0.709) en ambos grupos (0.419 puntos en el subgrupo de dosis bajas y 0.308 puntos en el subgrupo de dosis habituales).

Por tanto, en las formas moderadas de acné, no detectamos diferencias significativas en la efectividad del tratamiento entre el grupo de dosis bajas y el grupo de dosis habituales de isotretinoína oral, ni a lo largo del tratamiento ni en el momento de finalizarlo. Estos resultados coinciden con las conclusiones de los artículos anteriormente comentados, en los que las dosis bajas de isotretinoína oral se postulan como una alternativa terapéutica efectiva y segura para las formas moderadas de acné.

### V.2.3. Análisis de los efectos adversos en función de la dosis de isotretinoína recibida

El tratamiento con isotretinoína puede causar diversos efectos adversos clínicos y analíticos<sup>130,131,132</sup>. Los efectos adversos más comunes incluyen sequedad de piel y mucosas, queilitis labial, blefaroconjuntivitis, artromialgias, fatiga y alteraciones analíticas del perfil de los lípidos sanguíneos y del perfil hepático

Desde su uso a principios de la década de los 80, se han publicado cientos de artículos en relación a los efectos adversos relacionados con el uso de la isotretinoína oral. Sin embargo, era necesaria una revisión sistemática de calidad de la literatura, como la realizada en 2018 por Vallerand y colaboradores, que publicaron en Canadá un artículo<sup>133</sup> en el que revisaban los efectos adversos de la isotretinoína. Incluyeron un total de 11 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo u otro tratamiento para el acné, con un total de 760 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 48 años, presentando en su mayoría formas moderadas y severas de acné. Observaron que la frecuencia total de efectos adversos fue el doble en los grupos tratados con isotretinoína que en los grupos controles.

De todos los efectos adversos reportados, los más frecuentes fueron los dermatológicos; principalmente la xerosis mucocutánea y la queilitis labial. En cuanto a las alteraciones analíticas, fueron más frecuentes en los grupos tratados con isotretinoína que en los controles, siendo las más comunes la elevación de los lípidos sanguíneos y la elevación de las enzimas hepáticas.

En nuestro estudio, el efecto adverso más frecuente fue la xerosis mucocutánea. El 99% de los pacientes, presentaron algún grado de sequedad en piel o mucosas, a lo largo del tratamiento, mientras que el 81,6% de los pacientes presentaron algún grado de dolor osteomuscular.

En 2010 Rademaker publicó un estudio<sup>121</sup>, donde revisaba de forma retrospectiva los efectos adversos experimentados por 1743 pacientes que habían recibido tratamiento con isotretinoína. Solamente un 18,5% de los pacientes no presentaron ningún efecto adverso. La queilitis afectó al 78% de los pacientes y resultó el efecto más común, seguido de los eccemas. Un total de 24 pacientes interrumpieron el tratamiento con la isotretinoína debido a los efectos adversos, siendo la causa más frecuente del abandono la xerosis mucocutánea. Sin embargo, no se detectaron efectos adversos que pusieran en riesgo a los pacientes, concluyendo los autores que la isotretinoína es una medicación muy efectiva para la resolución del acné, con menor incidencia de efectos secundarios cuando se administra a dosis bajas.

En nuestro estudio, fueron cuatro los pacientes que no finalizaron el tratamiento con la isotretinoína; la causa en todos ellos fue no tolerar el grado de xerosis mucocutánea provocado por la medicación.

La isotretinoína es una medicación excelente para el tratamiento del acné, pero requiere un control periódico por parte del dermatólogo que lo prescribe. Normalmente se realizan varias revisiones clínicas de los pacientes a lo largo del tratamiento, acompañadas de analíticas sanguíneas para controlar diversos marcadores, especialmente los relacionados con el perfil de los lípidos y con el perfil hepático.

Un meta-análisis<sup>134</sup> publicado en 2016, incluyó un total de 26 ensayos clínicos, que incluyeran un número de pacientes con acné vulgar superior a 10, donde se administraran dosis convencionales de isotretinoína oral, durante al menos 4 semanas. Se evaluaron los valores de los lípidos sanguíneos y del perfil hepático. Los valores medios durante el tratamiento para el colesterol total fueron de 184,74 mg/dl, para el colesterol LDL de 109,23 mg/dl, para el colesterol HDL de 42,80 mg/dl, para los triglicéridos de 119,98 mg/dl, para la GPT de 21,77 U/L. Este meta-análisis evidenció que la isotretinoína provoca una alteración significativa de los niveles de varios marcadores de los lípidos sanguíneos y de las enzimas hepáticas. Sin embargo, estas alteraciones no representaron un riesgo elevado para los pacientes y el porcentaje de sujetos que presentaron estas alteraciones analíticas fue bajo.

Los datos obtenidos en nuestro estudio coinciden con las conclusiones del meta-análisis. Se produce una elevación estadísticamente significativa de los niveles del colesterol total, del colesterol LDL, de los triglicéridos, de GPT y de GGT, a lo largo del tiempo de tratamiento con la isotretinoína, en el conjunto de los pacientes a estudio.

Nosotros detectamos una elevación significativa (p-valor 0.000) del colesterol total en las primeras 8 semanas de tratamiento, pasando de unos niveles medios de 159,72 mg/dl al inicio del tratamiento a 178,05 mg/dl a los 2 meses. De igual forma, se produce una elevación significativa (p-valor 0.000) del colesterol LDL pasando de 102,26 mg/dl al inicio a 113,52 mg/dl a los 2 meses de tratamiento. Los triglicéridos presentan una elevación significativa (p-valor 0.000) de 16 puntos en los primeros 2 meses de tratamiento, pasando de 68,50 mg/dl al inicio a 84,58 mg/dl a las 8 semanas, con otra elevación significativa (p-valor 0.017) de casi 12 puntos entre los 2 meses y la finalización del tratamiento, con unos niveles medios de 96,21 mg/dl. En cuanto al perfil hepático, existe una elevación significativa (p-valor 0.000) de GPT en los primeros meses de tratamiento, pasando de unos niveles medios de 17,45 mg/dl al inicio a 20,81 mg/dl a los 2 meses de tratamiento. Finalmente, la GGT también muestra una elevación significativa (p-valor 0.000) en las primeras semanas de tratamiento, con un incremento de casi 2,5 puntos entre el inicio del tratamiento (16,92 mg/dl) y los 2 primeros meses (19,39).

Sin embargo, en nuestro estudio, nos parece interesante no solamente tener en cuenta el análisis cuantitativo de estos parámetros de los lípidos sanguíneos y de las enzimas hepáticas, sino también analizarlo desde un punto de vista cualitativo. Por esto utilizamos una escala de rangos para considerar cada valor analítico como normal, elevado o disminuido.

De esta forma encontramos que en el grupo de dosis bajas de isotretinoína, el 32,4% de los pacientes que comenzaron con niveles normales de colesterol total acabaron al final del tratamiento con niveles elevados. Se aprecia que el 19% de los pacientes que comenzaron con niveles de colesterol LDL normales, finalizaron con valores por encima del rango de la normalidad. La mayoría de los pacientes que comenzaron con niveles normales de triglicéridos, permanecieron dentro del rango de la normalidad al finalizar el tratamiento y solamente un 10,3% acabaron con los triglicéridos elevados. En cuanto al perfil hepático, no se detectaron elevaciones significativas de los niveles de GPT y GGT, por encima del rango de la normalidad.

Al analizar de esta manera los niveles de los lípidos sanguíneos y del perfil hepático en el grupo de dosis habituales, encontramos unos datos parecidos. De los pacientes que comenzaron con niveles normales de colesterol total, el 23,5% acabaron al final del tratamiento con niveles elevados. La mayoría de los pacientes que comenzaron con niveles normales de colesterol LDL, finalizaron el tratamiento con valores dentro de la normalidad y solamente un 15,9% de estos pacientes acabaron con niveles elevados. La mayoría de los pacientes que comenzaron con niveles normales de triglicéridos, permanecieron normales al finalizar el tratamiento y únicamente el 15,2% de estos pacientes acabaron elevando sus niveles de triglicéridos por encima del rango de la normalidad. En cuanto al perfil hepático, no se detectaron elevaciones significativas de los niveles de GPT y GGT, por encima del rango de la normalidad.

Estos resultados nos sugieren que los lípidos se podrían ver más afectados que las enzimas hepáticas durante el tratamiento con la isotretinoína oral.

En un estudio<sup>135</sup> retrospectivo publicado por Kızılyel y colaboradores, analizaban los niveles de los lípidos y de las enzimas hepáticas en un total de 322 pacientes con acné. Comparaban los niveles basales con los valores obtenidos a los 3 y a los 6 meses de iniciar el tratamiento con isotretinoína oral. Detectaron incrementos significativos de los niveles del colesterol LDL y de los triglicéridos, sin evidenciar cambios significativos en las enzimas hepáticas. Por tanto, en este estudio apreciaban mayor afectación lipídica que hepática.

De nuestro estudio se desprende que, aunque se produce una elevación cuantitativa de los niveles de los lípidos sanguíneos y de las enzimas hepáticas a lo largo del tratamiento con la isotretinoína, la mayoría de estos parámetros analíticos se mantienen dentro del rango de la normalidad. Además, cuando estas elevaciones se sitúan por encima de la normalidad, no han representado un riesgo para la vida de los pacientes incluidos en nuestro estudio. De hecho, en los pacientes que han presentado estas elevaciones analíticas, no hemos necesitado interrumpir o retirar la medicación; aunque por supuesto hemos mantenido estrechamente el control clínico y analítico de estos pacientes y hemos remarcado la importancia de mantener unos hábitos de vida saludables y una dieta equilibrada.

En una revisión sistemática<sup>136</sup> publicada por Costa en 2018, analizaron 31 ensayos clínicos, con un total de 3836 pacientes con acné moderado y severo, comparando la efectividad y los efectos adversos de la isotretinoína oral en diferentes dosis y regímenes terapéuticos. Solamente fue reportado un caso de efecto adverso severo que supuso un riesgo vital, en un paciente que presentó un Síndrome de Stevens-Johnson. El resto representaron efectos adversos clínicos y analíticos, perfectamente manejables y que no implicaron un riesgo potencialmente grave para los pacientes. Aun así, el tratamiento con isotretinoína implica una serie de efectos adversos, especialmente dermatológicos, que pueden ser mal tolerados por los pacientes.

La incidencia de efectos adversos relacionados con las dosis convencionales de isotretinoína, condujeron a la búsqueda de regímenes terapéuticos alternativos asociados al uso de bajas dosis del fármaco<sup>137,138,139,140</sup>.

En los últimos años comenzaron a publicarse artículos en los que se evaluaba la efectividad y la tolerabilidad de las dosis bajas de isotretinoína. Sin embargo, muchas de estas publicaciones no son estudios comparativos que contrasten los resultados de las dosis bajas con pacientes que recibieran las dosis convencionales, sino que mostraban los resultados en pacientes que recibían selectivamente unas dosis bajas de isotretinoína. No han sido tantas las publicaciones científicas en las que se haya diseñado un estudio comparativo entre las dosis habituales y las dosis bajas de isotretinoína oral, evaluando la incidencia de efectos adversos.

El estudio<sup>129</sup> publicado por Lee y colaboradores, comparaba el tratamiento convencional con isotretinoína, la terapia con dosis bajas y la terapia intermitente. Los 60 pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en 3 grupos según la pauta de isotretinoína recibida, grupo A (dosis convencionales de 0,5-0,7 mg/kg/día durante 6 meses), grupo B (dosis bajas de 0,25-0,4 mg/kg/día durante 6 meses), grupo C (pauta intermitente de 0,5-0,7 mg/kg/día durante 7 días seguidas de un descanso de 3 semanas, durante 6 meses). Los efectos adversos ocurrieron más frecuentemente en los pacientes tratados con las dosis convencionales de isotretinoína. El efecto adverso más frecuente fue la sequedad labial (94% en el grupo A, 65% en el grupo B). En cuanto a las alteraciones analíticas, solamente en el grupo de dosis habituales se detectó un caso con elevación de los triglicéridos y un caso con alteración del perfil hepático.

Agarwal publicó un estudio<sup>141</sup> donde comparaba la eficacia y la tolerabilidad de la isotretinoína oral a dosis habituales, a dosis bajas y en una pauta intermitente. En este estudio aleatorizado con 120 pacientes con acné, distribuyeron a los mismos en 4 grupos con diferentes pautas terapéuticas; grupo A (dosis altas de isotretinoína de 1 mg/kg/día), grupo B (pauta intermitente de 1 mg/kg a días alternos), grupo C (pauta intermitente de 1 mg/kg/día durante 1 semana seguido de 4 semanas de descanso) y grupo D (dosis bajas de 20 mg a días alternos). Mantuvieron estas pautas durante 16 semanas, y a lo largo del tratamiento evidenciaron que la frecuencia y la severidad de los efectos adversos fue significativamente superior en el grupo de las dosis altas. Los efectos adversos mucocutáneos aparecieron antes en el grupo A que en el resto de los grupos, y fueron empeorando progresivamente, especialmente la queilitis y la sequedad mucocutánea.

En cuanto a las alteraciones analíticas de los lípidos sanguíneos y de las enzimas hepáticas, no se apreciaron diferencias significativas entre los distintos grupos.

En nuestro estudio, no hemos detectado diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos analíticos entre el grupo de dosis bajas y el grupo de dosis habituales de isotretinoína. Para encontrar una explicación, debemos tener en cuenta, que la mayoría de los pacientes que fueron tratados con dosis bajas, se encuentran dentro del rango 0,3-0,4 mg/kg/día, mientras en el grupo de dosis habituales, la mayoría de los pacientes recibieron dosis de isotretinoína en un rango entre 0,5-0,7 mg/kg/día. Por tanto, estas dosis se alejan de las dosis altas, próximas a 1 mg/kg/día, que presentan mayor riesgo de producir alteraciones analíticas de los lípidos y de las enzimas hepáticas.

De hecho, en los artículos revisados, los estudios<sup>142,143,144</sup> que reportaron las mayores incidencias de alteraciones analíticas, fueron los que usaron las dosis más altas de isotretinoína (1 mg/kg/día).

Sin embargo, detectamos diferencias significativas entre ambos grupos, en cuanto a los efectos adversos clínicos. El grupo de pacientes tratados con dosis bajas de isotretinoína, presenta menor grado de xerosis mucocutánea y de dolores osteomusculares, que el grupo de pacientes tratados con dosis habituales. Por tanto, las dosis bajas de isotretinoína son mejor toleradas y esto podría justificar su empleo como alternativa a las dosis convencionales, en determinados casos seleccionados de pacientes con acné.

#### V.2.4. Análisis hormonal según la dosis de isotretinoína recibida

Uno de los mecanismos patogénicos esenciales en el acné es el factor hormonal<sup>145</sup>.

La piel se considera un órgano endocrino con receptores para diversas hormonas. La glándula sebácea representa un papel central en la síntesis hormonal, especialmente de los andrógenos, pues tiene lugar la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona por medio de la enzima 5-alfa-reductasa tipo I.

Los andrógenos influyen de forma significativa en la secreción sebácea, regulando el tamaño y la producción glandular del sebo. Una mayor actividad de la glándula sebácea y la hiperproducción de sebo correspondiente, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de las lesiones del acné. Los andrógenos no solamente regulan la producción del sebo, sino que influyen de forma significativa en la reacción inflamatoria asociada al acné<sup>146</sup>.

Otras hormonas sexuales como los estrógenos también influyen en la secreción glandular del sebo. Algunas mujeres sometidas a elevadas dosis de estrógenos, como ocurre durante el embarazo, empeoran su acné<sup>146</sup>. Sin duda, se requieren más estudios para entender los efectos de los estrógenos y de la progesterona sobre la glándula sebácea y su papel en la comedogénesis, teniendo en cuenta los cambios que se producen en el embarazo y el acné postmenopaúsico.

Alrededor de un tercio de las mujeres presenta manifestaciones de hiperandrogenicidad (hirsutismo, alopecia o alteraciones menstruales). Estas pacientes y aquellas con acné de comienzo tardío pueden representar un subgrupo con alteraciones ováricas, adrenales o del metabolismo periférico de los andrógenos y requieren una investigación especial<sup>147,148,149</sup>.

Los glucocorticoides son esenciales en la proliferación y diferenciación del sebocito e intervienen en la patogenia del acné. En situaciones de estrés se incrementan los niveles de cortisol plasmático, por este motivo las situaciones personales que implican estrés físico o emocional pueden desencadenar o agravar el acné<sup>150</sup>.

En un estudio reciente publicado por Azanbayeva y colaboradores, analizan la incidencia de hiperprolactinemia en pacientes con acné<sup>151</sup>. Llevaron a cabo un estudio caso-control, donde incluyeron a 267 pacientes con distintas formas de acné, determinando en todos ellos los niveles plasmáticos de prolactina. Encontraron que la hiperprolactinemia, asociada o no con un adenoma hipofisario, puede actuar como un factor primario en la patogenia del acné. Por ello concluyen que en los pacientes diagnosticados de acné vulgar es recomendable realizar un estudio hormonal completo que incluya los niveles de prolactina, especialmente en las formas de acné tardío o resistente a los tratamientos convencionales.



Siguiendo estas recomendaciones, nosotros solicitamos un análisis hormonal a todos los pacientes incluidos en el estudio. Decidimos determinar los niveles plasmáticos de cortisol, prolactina, FSH, LH, testosterona, S-DHEA, 17-0H-Progesterona, y analizar si existen diferencias significativas en los niveles hormonales entre el grupo de dosis bajas y el grupo de dosis habituales, para descartar que el factor hormonal pudiera representar un factor de confusión a la hora de comparar e interpretar los resultados obtenidos en ambos grupos de pacientes.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los niveles plasmáticos de las hormonas analizadas entre el grupo de dosis habituales y el grupo de dosis bajas.

Al analizar desde un punto de vista cualitativo, si estos valores se encuentran dentro del rango de la normalidad, o están elevados, observamos que la mayor parte de los pacientes presentan unos niveles hormonales normales. Aun así, detectamos un porcentaje de pacientes con niveles elevados de cortisol (30,4 % en el grupo de dosis habituales, 31,70% en el grupo de dosis bajas), niveles elevados de prolactina (22,40 % en el grupo de dosis habituales, 28,60 % en el grupo de dosis bajas), niveles elevados de testosterona (6,10 % en el grupo de dosis habituales, 14,30 % en el grupo de dosis bajas), niveles elevados de progesterona ( 6,30 % en el grupo de dosis habituales, 14,30 % en el grupo de dosis bajas) y niveles elevados de DHEA (18,80 % en el grupo de dosis habituales, 21,40% en el grupo de dosis bajas).

Para valorar si son significativos estos porcentajes de pacientes con acné que presentan niveles hormonales elevados, se podría abrir una línea de investigación y diseñar un estudio comparativo con un grupo control de pacientes sin acné. También sería interesante valorar si el tratamiento con isotretinoína puede alterar los niveles hormonales, tal y como sugieren algunos estudios<sup>152,153</sup>, que evidencian un descenso de los niveles de la testosterona, de la dihidrotestosterona o de la prolactina, con un aumento de los niveles de DHEA, a lo largo del tratamiento con los retinoides orales.

### V.2.5. Análisis de las recidivas en función de la dosis de isotretinoína recibida

La isotretinoína representa el tratamiento más efectivo para las formas moderadas y severas de acné. Sin embargo, no se puede garantizar que sea un tratamiento curativo en todos los pacientes, pues existe un porcentaje de casos que recidivan al finalizar el tratamiento, requiriendo incluso nuevos ciclos de isotretinoína para el control de la enfermedad.

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 (1mg/kg/día), a las 16 semanas después de suspender el tratamiento<sup>154</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 recidiva es mayor cuando el tiempo de seguimiento se incrementa<sup>155,156</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 recidiva 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>157</sup>.

En una revisión sistemática<sup>158</sup> de la literatura publicada por Tan y colaboradores en 2016, concluyeron que existe una gran heterogeneidad en los diseños de los estudios publicados, especialmente en las características de la población a estudio, los regímenes de isotretinoína oral empleados y diferentes medidas clínicas. Además, los criterios para definir una recidiva del acné y los tiempos de seguimiento de los pacientes, fueron muy variados entre los estudios. Esta diversidad dificulta la comparación de los distintos estudios, que incluso ofrecen datos contradictorios.

Por esto consideramos la importancia de realizar ensayos clínicos estandarizados en base a protocolos y a guías clínicas consolidadas. De esta manera mejorará la calidad de los trabajos publicados y permitirá extraer conclusiones firmes.

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<sup>159</sup>.

En nuestro estudio, de los 96 pacientes que finalizaron el tratamiento con la isotretinoína, solamente el 13,5% de los mismos presentaron una recidiva del acné. En todos los pacientes en los que el acné rebrotó, lo hizo con menor intensidad que antes de iniciar el tratamiento con la isotretinoína, representando formas leves de acné, que se pudieron manejar con tratamientos tópicos.

La asociación entre las dosis bajas de isotretinoína oral y las recidivas del acné ya había sido planteada en diferentes estudios, tanto en pacientes que recibieron dosis inferiores a 1 mg/kg/día<sup>160</sup>, como en pacientes que recibieron dosis inferiores a 0,5 mg/kg/día<sup>161,162,163</sup>.

En nuestro estudio, en el grupo de dosis bajas de isotretinoína, recidivaron el 14,9% de los pacientes que finalizaron el tratamiento, mientras en el grupo de dosis habituales, el 12,2% de los pacientes presentaron una recidiva del acné, a los 6 meses de finalizar el tratamiento. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de recidivas entre el grupo de dosis habituales y el grupo de dosis bajas (p-valor 0,705).

Esto coincide con los resultados obtenidos en diferentes estudios donde el porcentaje de recidivas fue similar en los pacientes que tomaron dosis bajas de isotretinoína (0,25–0,4mg/kg/día) y dosis habituales<sup>129,164,165</sup>.

### V.3. Análisis de las variables a estudio según el sexo

---

Aunque la incidencia del acné es similar en los adolescentes, en la edad adulta existe una mayor prevalencia de acné en las mujeres que en los hombres<sup>166</sup>.

El hecho de que el acné de las mujeres adultas sea significativamente superior al de los hombres adultos, se ha relacionado con factores hormonales, siendo necesario evaluar posibles estados de hiperandrogenismo asociados al acné<sup>167</sup>.

El acné en las mujeres es un desorden particularmente sensible a los cambios hormonales durante el ciclo menstrual, casi un 70% de las mujeres pueden presentar brotes o empeoramiento de las lesiones durante el periodo premenstrual<sup>168</sup>.

El impacto del acné en la calidad de vida puede ser mayor en las mujeres que en los hombres, tal y como concluyen diversos estudios al respecto<sup>169,170,171</sup>.

Por tanto, la diferencia de sexo puede desempeñar un rol importante en cómo afecta el acné a la calidad de vida de quien lo padece. En un estudio<sup>172</sup> publicado por Berg y colaboradores en 2011, incluyeron a un total de 143 mujeres y 68 varones con acné. En la primera visita completaron un cuestionario de calidad de vida (DLQI), que también respondieron a la finalización del tratamiento. Se observó como en la primera visita, las mujeres presentaron mayores puntuaciones en el DLQI que los varones (9,41 vs 6,75), por lo que el impacto del acné en su calidad de vida era significativamente superior, sin que estuviera correlacionado con la severidad del acné.

Esto coincide con los resultados de nuestro estudio, donde las mujeres presentan una puntuación media inicial del DLQI de 5,239, mientras que los varones puntúan inicialmente un DLQI de 2,76. Por tanto en nuestro estudio, observamos también como el acné tiene un impacto superior en la calidad de vida de las mujeres que en la de los hombres.

Hemos observado en nuestros pacientes que la puntuación global del DLQI sufre una reducción de 1,82 puntos desde el momento basal hasta el final del tratamiento en los varones, mientras que la reducción global del DLQI en las mujeres se sitúa en 3,45 puntos. Por tanto, el índice de Calidad de Vida en Dermatología se reduce casi el doble en las mujeres que en los hombres tras finalizar el tratamiento con la isotretinoína. Esto implica que el impacto que tiene el tratamiento con isotretinoína en la calidad de vida, es significativamente superior (p-valor 0,043) en las mujeres que en los hombres.

Además, hemos realizado un análisis de las puntuaciones del DLQI en cada una de sus dimensiones. Los p-valores menores de 0.05 indican que existen diferencias significativas en las variaciones que sufren las dimensiones 2 y 3 del DLQI, al comparar los hombres y las mujeres. Para el resto de dimensiones, se puede concluir que tanto los hombres como las mujeres reducen las puntuaciones del DLQI en la misma magnitud.

Por tanto, las áreas del DLQI que sufren un impacto significativamente mayor en las mujeres que en los hombres, al finalizar el tratamiento del acné con la isotretinoína oral, tienen que ver con las actividades cotidianas y el ocio.

No hemos encontrado ningún estudio publicado en la literatura que haya realizado este análisis específico de cada una de las esferas del DLQI.

Tanghetti y colaboradores llevaron a cabo un estudio<sup>173</sup> en 2014, sobre el impacto del acné en la calidad de vida de las mujeres. Un total de 208 mujeres con acné completaron cuestionarios de calidad de vida, observando cómo esta patología es percibida como un problema que daña la confianza de la persona en sí misma. La mayoría de las mujeres empleaban maquillajes y cosméticos para disimular el acné, y se asoció con síntomas de ansiedad y depresión.

A cualquier edad el acné puede generar alteraciones psicológicas y causar una percepción negativa de la imagen corporal, disminuyendo la autoestima con las consecuencias que esto implica a todos los niveles personales y sociales<sup>174</sup>.

Por este motivo, el dermatólogo debe abordar el acné desde una perspectiva amplia, teniendo en cuenta la repercusión psicológica que puede tener en algunos pacientes. De hecho, este impacto psicológico puede ser un factor a tener en cuenta a la hora de decidir instaurar un tratamiento con isotretinoína oral. En el estudio<sup>172</sup> anteriormente mencionado de Berg y colaboradores constataron que hubo diferencias significativas entre ambos sexos a la hora de elegir la isotretinoína como tratamiento para el acné. Un 32% de las mujeres recibieron tratamiento con isotretinoína, mientras que los retinoides orales fueron el tratamiento de elección en un 23% de los varones, sin que estas variaciones se pudieran justificar por diferencias en la severidad clínica del acné. Lo relacionaron con que las mujeres presentaban en la primera visita un mayor impacto en su calidad de vida que los hombres y esta repercusión psicológica influyó como un factor determinante a la hora de elegir la isotretinoína oral como la mejor opción terapéutica.

Al valorar si existen diferencias significativas entre ambos sexos, en cuanto a la efectividad de la isotretinoína oral, no hemos encontrado ningún estudio publicado en la literatura donde se haya realizado esta comparación.

En nuestro estudio, la reducción global que presenta el acné score, a lo largo de los 6 meses de tratamiento, no es análoga entre ambos grupos, siendo de 18,32 puntos en el grupo de los varones y de 14.4 puntos en el grupo de las mujeres.

Por tanto, la reducción global del acné score es significativamente mayor (p valor 0,04) en el grupo de los hombres. Sin embargo, debemos interpretar estos resultados teniendo en cuenta que en el grupo de los varones la puntuación media del acné score al inicio del tratamiento es de 19,28, mientras que en el grupo de las mujeres es de 15,043. A los 6 meses, el acné score se reduce a 0,96 en el grupo de los varones y a 0,609 en el grupo de las mujeres. Esto implica que en el grupo masculino existen formas más severas de acné que en el grupo femenino; por ello parte de un valor más elevado del acné score y la reducción global a lo largo del tratamiento es mayor, resultando esta significación estadística. El hecho de que los grupos no sean homogéneos en cuanto a la severidad del acné, representa un factor de confusión a tener en cuenta para evitar conclusiones erróneas.

Al interpretar los resultados de nuestro estudio desde esta perspectiva, no podemos concluir que existan diferencias significativas en cuanto a la eficacia del tratamiento al comparar hombres y mujeres.

Al analizar los efectos adversos de la isotretinoína en función del sexo, no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la incidencia de xerosis mucocutánea o dolor osteomuscular. Sin embargo, hemos encontrado que los niveles de los triglicéridos evolucionan, a lo largo del tratamiento con la isotretinoína, de manera diferente en el grupo de las mujeres y de los hombres. Se observa cómo el aumento de los triglicéridos es significativamente superior (p-valor 0,007) en las mujeres que en los hombres, mientras que para el resto de marcadores lipídicos y hepáticos la evolución es análoga en ambos grupos.

Para encontrar una explicación a estas diferencias en los triglicéridos en ambos grupos de pacientes, debemos tener en cuenta que todas las mujeres que fueron incluidas en el estudio, recibieron tratamiento con anticonceptivos hormonales orales, debido al potencial riesgo teratogénico<sup>175</sup> de la isotretinoína oral.

Por ello, todas las pacientes incluidas en nuestro estudio, fueron derivadas a ginecología para una revisión previa al inicio del tratamiento con la isotretinoína, instaurando el tratamiento anticonceptivo al menos un mes antes que los retinoides orales.

En general, las acciones de los anticonceptivos hormonales sobre el metabolismo lipídico son muy diferentes, dependiendo de la dosis y del tipo de estrógenos y gestágenos empleados de manera aislada o combinada<sup>176</sup>.

El etinilestradiol, que representa el componente estrogénico más frecuente de los anticonceptivos orales, incrementa los niveles plasmáticos del colesterol HDL y de los triglicéridos, mientras que reduce los niveles del colesterol LDL. Los gestágenos en general, reducen los niveles plasmáticos del colesterol HDL y elevan los niveles del colesterol LDL. En consecuencia, el efecto global de los anticonceptivos va a depender, teóricamente, de la dosis de etinilestradiol y del gestágeno empleado, de tal manera que la potencia relativa del estrógeno y del gestágeno determinarán el resultado neto<sup>177</sup>.

Uno de los aspectos del metabolismo lipídico más influido por la acción de los anticonceptivos orales es el de los triglicéridos. La mayor parte de los estudios detectan un incremento de los niveles plasmáticos de los triglicéridos en los preparados eminentemente estrogénicos, como resultado del incremento de la producción de lipoproteínas de muy alta densidad (vLDL) y una reducción de su aclaramiento inducidos por el etinilestradiol<sup>178</sup>.

Recordamos que la producción de sebo es estimulada hormonalmente por los andrógenos, siendo este uno de los factores etiopatogénicos centrales en el desarrollo del acné. Sin embargo, en la mayoría de los casos de acné leve y moderado, los niveles plasmáticos de los andrógenos se sitúan dentro del rango de la normalidad, lo que lleva a pensar que pueda existir una mayor producción local de andrógenos en la propia glándula sebácea, que estimula la secreción del sebo. Algunos estudios apuntan a que en los pacientes con acné existe una mayor sensibilidad a los andrógenos en las glándulas sebáceas de las zonas afectadas que en las de otras partes del cuerpo sin acné<sup>179,180</sup>.

En nuestro estudio, la mayoría de los hombres y mujeres presentan unos valores de andrógenos plasmáticos dentro del rango de la normalidad. Como cabe esperar, los hombres presentan unos niveles significativamente superiores de testosterona al de las mujeres, por una cuestión fisiológica.

Hemos detectado una diferencia significativa (p-valor < 0,05) en cuanto a los niveles de cortisol entre ambos sexos, siendo superior el porcentaje de mujeres con niveles de cortisol por encima del rango de la normalidad. En cuanto a los valores de prolactina, existe una tendencia (p-valor de 0,062) a que la proporción de pacientes con niveles elevados de prolactina sea superior en el grupo de las mujeres, que en el grupo de los hombres.

El 43% de las mujeres de nuestro estudio presentan al inicio del tratamiento niveles de cortisol por encima del rango de la normalidad frente al 17,10 % de los hombres. El 33,3% de las mujeres muestran unos niveles de prolactina elevados frente al 16,30% de los hombres.



No hemos encontrado en la literatura artículos publicados en los que se hayan analizado los niveles de cortisol y prolactina en pacientes con acné, comparando específicamente entre hombres y mujeres. Por tanto, podría ser interesante en el futuro abrir nuevas líneas de investigación al respecto.

En nuestro estudio, ninguno de los pacientes que presentó niveles de prolactina por encima del rango de la normalidad se situó por encima de 100 ng/mL. De hecho, excepto 2 pacientes con niveles de 92 ng/ml y 55,5 ng/ml respectivamente, el resto fueron elevaciones moderadas entre 20 ng/ml y 50 ng/ml.

En un estudio sobre la prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres premenopáusicas sanas<sup>181</sup>, se determinaron los niveles plasmáticos de prolactina en 393 mujeres, de las cuales solamente un 4,1% presentaron hiperprolactinemia. Concluyeron que la prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres sanas es baja y no está influenciada por el uso de anticonceptivos hormonales, siendo la causa más frecuente la hiperprolactinemia asociada al estrés.

Estos porcentajes bajos de hiperprolactinemia contrastan con los resultados de nuestro estudio, en los que el 33,3% de las mujeres con acné presentan hiperprolactinemia. Por tanto, se podría pensar que en las pacientes con acné existe una relación con los niveles elevados de prolactina. De todas formas, se necesitan más estudios al respecto para llegar a conclusiones firmes y poder clarificar la influencia de la prolactina en el acné, especialmente en el sexo femenino.

En cuanto al riesgo de recidiva del acné en función del sexo, en el estudio<sup>159</sup> publicado por Morales y Sánchez-Vanegas se evidenció un riesgo superior de recurrencia en los hombres y lo relacionaron con el efecto protector que tendría en las mujeres el tratamiento de mantenimiento con anticonceptivos. De hecho, evidenciaron que el riesgo de recaída para las mujeres que no mantuvieron el tratamiento hormonal antiandrógeno al finalizar la isotretinoína oral fue 3,5 veces superior que en las mujeres que mantuvieron el tratamiento anticonceptivo. Esto sugiere que tomar el tratamiento antiandrógeno de mantenimiento es un factor protector para la recidiva en las mujeres<sup>182</sup>.

Los resultados de nuestro estudio al respecto ofrecen que el acné recidivó en el 12% de los hombres y en el 15,2% de las mujeres, a los 6 meses de finalizar el tratamiento con la isotretinoína oral, sin existir diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0,645) entre ambos grupos.

Todas las mujeres incluidas en nuestro estudio, mantuvieron el tratamiento con anticonceptivos al menos un mes tras finalizar la isotretinoína, tal y como se recomienda para evitar los riesgos teratogénicos. La mayoría de las mujeres retiraron el tratamiento hormonal pasado este mes, solamente 5 mujeres continuaron tomando los anticonceptivos orales en el momento de valorar las posibles recidivas a los 6 meses. Por tanto, consideramos qué si el porcentaje de mujeres que continuaron el tratamiento hormonal al finalizar la isotretinoína oral hubiera sido superior, el porcentaje de recidivas en este grupo probablemente hubiera sido inferior al 15,2% registrado.

## VI. LIMITACIONES

---

Hemos diseñado un estudio postautorización observacional de seguimiento prospectivo con uso de medicamentos. El hecho de que no sea un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, podría afectar a la validez externa de los resultados obtenidos. Sin embargo, nuestra pretensión no ha sido realizar un ensayo clínico en relación a la isotretinoína oral, pues ya se han realizado este tipo de estudios donde ha quedado ampliamente probada la eficacia y la seguridad del fármaco. Hemos llevado a cabo un estudio enmarcado en la práctica clínica habitual, en el servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Haber utilizado un índice de calidad de vida específico (DLQI), y no haberlo complementado con un test genérico, puede haber infravalorado la repercusión real de la calidad de vida de los pacientes con acné de nuestro estudio.

Haber valorado la efectividad del tratamiento en base a la reducción del “acné score”, que no es una escala homologada internacionalmente, podría afectar a la validez externa de los resultados. No obstante, tomamos como referencia la clasificación propuesta por las Guías Europeas para la gravedad del acné, pero decidimos tener en cuenta también la extensión de las lesiones. Esto nos permitió otorgar a cada paciente con acné un valor numérico, que nos resultó muy útil para valorar la efectividad del tratamiento, en base a la reducción de este valor numérico a lo largo de la terapia.

Haber realizado un seguimiento de los pacientes a corto plazo, con una revisión clínica a los 6 meses tras finalizar el tratamiento con la isotretinoína, podría haber infravalorado la incidencia real de recidivas del acné, al no detectar las recurrencias que se podrían haber producido más allá de los 6 meses tras finalizar el tratamiento.



## VII. CONCLUSIONES

---

1. El acné tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen.
2. El tratamiento con isotretinoína oral tiene un impacto positivo en mejorar la calidad de vida de los pacientes con acné; sin embargo, no existen diferencias significativas en función de la dosis de isotretinoína recibida.
3. Al analizar los pacientes con formas moderadas de acné, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la efectividad del tratamiento en función de la dosis de isotretinoína recibida.
4. El tratamiento con isotretinoína oral implica potenciales efectos adversos, siendo los más frecuentes los dermatológicos, especialmente la xerosis mucocutánea.
5. Durante el tratamiento con isotretinoína oral, la elevación sanguínea de los lípidos y de las transaminasas hepáticas por encima del rango de la normalidad es poco frecuente y cuando se produce no suele representar un riesgo vital.
6. En este estudio no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos analíticos entre los grupos tratados con dosis bajas y con dosis habituales de isotretinoína.
7. El grupo de pacientes tratado con dosis bajas de isotretinoína presenta un menor grado de xerosis mucocutánea y de dolores osteomusculares que el grupo tratado con dosis habituales. Por tanto, las dosis bajas de isotretinoína son mejor toleradas y esto podría justificar su empleo como alternativa a las dosis convencionales, en un determinado perfil de pacientes con formas moderadas de acné.

8. En este estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de recidivas entre el grupo tratado con dosis habituales de isotretinoína y el grupo tratado con dosis bajas.
9. El acné tiene un impacto superior en la calidad de vida de las mujeres que en la de los hombres. Así mismo, el impacto beneficioso que tiene la isotretinoína en la calidad de vida es significativamente superior en el sexo femenino.
10. En este estudio se ha detectado que a lo largo del tratamiento con isotretinoína el aumento de los niveles de los triglicéridos es significativamente superior en las mujeres que en los hombres.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

---

1. James, William D.; Berger, Timothy; Elston, Dirk M. (2006). *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. Saunders Elsevier. p. 7. ISBN 978-0-7216-2921-6.
2. Young, Barbra; Lowe, James S; Stevens, Alan; Heath, John W; Deakin, Philip J (marzo de 2006). *Wheater's Functional Histology* (5 edición). Elsevier Health Sciences. pp. 175-178. ISBN 978-0-443-06850-8.
3. John K. Amory, Bradley D. Anawalt, Alvin M. Matsumoto. The Effect of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibition with Dutasteride and Finasteride on Bone Mineral Density, Serum Lipoproteins, Hemoglobin, Prostate Specific Antigen and Sexual Function in Healthy Young Men. *J Urol*. 2008; 179: 2333–8.
4. Uysal G, Sahin Y, Unluhizarci K et al. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 211:21-25.
5. V. Goulden, S.M. Clark, W.J. Cunliffe. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*, 1997; 136:66-70.
6. Cju Q, Tao T, Hu T. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol*. 2017; 35:130-7.
7. Saleh BO. Role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in hyperandrogenism and the severity of acne vulgaris in young males. *Saudi Med J*. 2012; 33:1196-200.
8. Jović A, Marinović B, Kostović K et al. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017; 25:1133-41.
9. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. In: Burns T, Breathnaeh S, Cox N, Griffiths CH, editors. *Rook Textbook of Dermatology*. 7th ed. Blackwell Science: Massachusetts; 2004. pp. 17–43.
10. Bellew S, Thiboutot D, Del Rosso JQ. Pathogenesis of acne vulgaris: what's new, what's interesting and what may be clinically relevant *J Drugs Dermatol*. 2011; 10:582-5.
11. Szabó K, Kemény L. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Hum Immunol*. 2011; 72:766-73.
12. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003; 121:20-7.

13. Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg.* 2005; 24:79-83.
14. Liu PF, Hsieh YD, Lin YC, et al. Propionibacterium acnes in the pathogenesis and immunotherapy of acne vulgaris. *Curr Drug Metab.* 2015; 16:245-54.
15. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology.* 2005; 211:193-8.
16. Jappe U, Ingham E, Henwood J, et al. Propionibacterium acnes and inflammation in acne; P. acnes has T-cell mitogenic activity. *Br J Dermatol.* 2002; 146:202-9.
17. Ozdarska K, Osucha K, Savitskyi S. Diet in pathogenesis of acne vulgaris. *Pol Merkur Lekarski.* 2017; 43:186-9.
18. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol.* 2018; 36:29-40.
19. Melnik BC. Evidence for acne-promoting effects of milk and other insulinotropic dairy products. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2011; 67:131-45.
20. Jović A, Marinović B, Kostović K. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017; 25:1133-41.
21. Yang YS, Lim HK, Hong KK, et al. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol.* 2014; 26:11-6.
22. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21:326-33.
23. Gollnick HP, Dreno B. Pathophysiology and management of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jun;29 Suppl 4:1-2 Degitz K, Placzek M, Borelli C, et al. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 200; 5:316-23.
24. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, et al. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:231-40.
25. Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M. Establishment of grading criteria for acne severity, *J Dermatol.* 2008; 35:255-60.



26. O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatol Treat.* 1998; 9:215-20.
27. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:S1-37.
28. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 Suppl 1:1-29.
29. Dreno B, Poli F, Pawn H, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:43-8.
30. L. Puig, A. Guerra-Tapia, J. Conejo-Mir, et al. Validation of the Spanish Acne Severity Scale (Escala de Gravedad del Acne Española-EGAE). *Eur J Dermatol.* 2013; 23:233-40.
31. Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain. J.L. López-Esteban, P. Herranz-Pinto, B. Dréno. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108:120-31.
32. Guerra Tapia A, Camacho FM. Aspectos psíquicos del acné. Influencia terapéutica. *Monogr Dermatol* 2008; 21:11-123.
33. Lukaviciute L, Navickas P, Navickas A, et al. Quality of life, anxiety prevalence, depression symptomatology and suicidal ideation among acne patients in Lithuania. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31:1900-6.
34. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1999; 140:273-82.
35. Mallon E, Newton JN, Klassen A, et al. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol.* 1999; 40: 672-6.
36. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998; 39:846-50.
37. Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol.* 1998; 134:454-8.

38. Krejci-Manwaring J, Kerchner K, Feldman SR, et al. Social sensitivity and acne: the role of capersonality in negative social consequences and quality of life. *Int J Psychiatry Med.* 2006; 36:121-30.
39. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European Dermatology Forum. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 102:121-31.
40. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 651-663.
41. Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 73-81.
42. Tschen EH, Katz HI, Jones TM, Monroe EW, Kraus SJ, Connolly MA et al. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. *Cutis.* 2001; 67: 165-9.
43. Blaney DJ, Cook CH. Topical use of tetracycline in the treatment of acne: a double-blind study comparing topical and oral tetracycline therapy and placebo. *Arch Dermatol.* 1976; 112: 971-3.
44. Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW et al. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82: 260-5
45. Keri J, Shiman M. An update on the management of acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009; 2:105-10.
46. Sato T, Shirane T, Noguchi N, Sasatsu M, et al. Novel anti-acne actions of nadifloxacin and clindamycin that inhibit the production of sebum, prostaglandin E(2) and promatrix metalloproteinase-2 in hamster sebocytes. *J Dermatol.* 2012; 39: 774-778.
47. Tan J. Dapsone 5% gel: a new option in topical therapy for acne. *Skin Therapy Lett.* 2012; 17: 1-3.
48. Sorg O, Antille C, Kaya G, Saurat JH, Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy.* 2006; 19: 289-296.

49. Soria Gili X, Ribera Pibernat M. Biology of retinoid receptors. *Piel*. 2005; 20: 68-73.
50. Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006; 4: 293-300.
51. Bowe WP, Shalita AR. Effective over-the-counter acne treatments. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27: 170-176.
52. Stein Gold L, Baldwin HE, Lin T. Management of Severe Acne Vulgaris With Topical Therapy. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16:1134-8.
53. Fakhouri T, Yentzer BA, Feldman SR. Advancement in benzoyl peroxide-based acne treatment: methods to increase both efficacy and tolerability. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8: 657-61.
54. Arif T. Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8:455-61.
55. Gamble R, Dunn J, Dawson A, Petersen B, McLaughlin L, Small A, Kindle S, Dellavalle RP. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2012; 13:141-52.
56. Van Scott EJ, Yu RJ. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11: 867-79.
57. Tung RC, Bergfeld WF, Vidimos AT, Remzi BK. Alpha-hydroxy acid-based cosmetic procedures. Guidelines for patient management. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1: 81-8.
58. Hoffman LK, Del Rosso JQ, Kircik LH. The Efficacy and Safety of Azelaic Acid 15% Foam in the Treatment of Truncal Acne Vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16:534-8.
59. Gollnick H, Cunliffe W, Berson DDreno B, Finlay A, Leyden JJ et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: S1-38.
60. Katsambas A, Stefanaki C, Cunliffe W. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 439-44.
61. Eichenfield LF, Fowler JF Jr, Fried RG, Friedlander SF, Levy ML, Webster GF. Perspectives on therapeutic options for acne: an update. *Semin Cutan Med Surg*. 2010; 29:13-6.

62. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, Katsambas AD. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26:373-80.
63. Ochsendorf F. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11:327-41.
64. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:S1-50.
65. Hasibur MR, Meraj Z. Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azitromycin for maximizing efficacy of acne treatment. *Mymensingh Med J*. 2013; 22:42-8.
66. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28:17-23.
67. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28:24-30.
68. Trapasso E, Cosco D, Celia C, Fresta M, Paolino D. Retinoids: new use by innovative drug-delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009; 6:465-83.
69. Merritt B, Burkhart CN, Morrell DS. Use of isotretinoin for acne vulgaris. *Pediatr Ann*. 2009; 38:311-20.
70. Sardana K, Garg VK. Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76:7-13.
71. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015; 172:3-12.
72. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC et al. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32:298-306.
73. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020; 10:5754.
74. Guerra Tapia A. Estudio epidemiológico descriptivo transversal sobre la prevalencia del acné en la población adolescente española. *Actualidad dermatológica*. 2001; 11:223-4.

75. R. Rivera, A. Guerra. Management of acne in women over 25 years of age. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100:33-7.
76. Holzmann R, Shakery K. Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014; 27:3-8.
77. V. Goulden, G.I. Stables, W.J. Cunliffe. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 577-80.
78. G.M. White. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39:34-7.
79. Friedlander SF, Eichenfield LF, Fowler JF, Fried RG, Levy ML, Webster GF. Acne epidemiology and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg.* 2010; 29:2-4.
80. Alexis AF. Acne in patients with skin of color. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10:13-6.
81. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western Civilization. *Arch Dermatol.* 2002.; 138:1584-90.
82. Sas K, Reich A. High Body Mass Index is a Risk Factor for Acne Severity in Adolescents: A Preliminary Report. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2019; 2:81-5.
83. Anaba LE, Ogunbiyi OA, George OA. Adolescent Facial Acne Vulgaris and Body Mass Index: Any Relationship? *West Afr J Med.* 2019; 36:29-132.
84. Ring J. Quality of life; an essential parameter for dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31:573.
85. Finlay AY, Salek MS, Abeni D et al. Why quality of life measurement is important in dermatology clinical practice: an expert-based opinion statement by the EADV Task Force on Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 424-31.
86. Chernyshov PV, Zouboulis CC, Tomas-Aragones L, et al. Quality of life measurement in acne. Position Paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes and Acne, Rosacea and Hidradenitis Suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32:194-208.
87. Klassen AF, Newton JN, Mallon E. Measuring quality of life in people referred for specialist care of acne: comparing generic and disease-specific measures. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 229-33.

88. Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Manolache L, et al. Which acne treatment has the best influence on health-related quality of life? Literature review by the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32:1410–19.
89. Adolfo G. de Tiedra, Joan Mercadal, Xavier Badía, et al. Transcultural adaptation of the questionnaire Dermatology Life Quality Index (DLQI): El Índice de Calidad de Vida en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 1998; 89:692-700.
90. Chernyshov P, de Korte J, Tomas-Aragones L, Lewis-Jones S. EADV quality of life task force. EADV Taskforce's recommendations on measurement of health-related quality of life in paediatric dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2306–16.
91. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19:210–6.
92. El-Khateeb EA, Khafagy NH, Abd Elaziz KM, Shedid AM. Acne vulgaris: prevalence, beliefs, patients' attitudes, severity and impact on quality of life in Egypt. *Public Health.* 2014; 128: 576–8.
93. Angelova-Fischer I, Rippke F, Fischer TW, Neufang G, Zillikens D. A double-blind, randomized, vehicle-controlled efficacy assessment study of a skin care formulation for improvement of mild to moderately severe acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 6–11.
94. Karsai S, Schmitt L, Raulin C. The pulsed-dye laser as an adjuvant treatment modality in acne vulgaris: a randomized controlled single-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 395–401.
95. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 145–51.
96. Tejada Cdos S, Mendoza-Sassi RA, Almeida HL Jr, Figueiredo PN, Tejada VF. Impact on the quality of life of dermatological patients in southern Brazil. *An Bras Dermatol.* 2011; 86: 1113–21.
97. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 672–6.

98. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Impact of different skin conditions on quality of life. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013; 148: 255–61.
99. Ilgen E., Derya A. There is no correlation between acne severity and AQOLS/DLQI scores. *J Dermatol.* 2005; 32:705-10.
100. Tan JK, Li Y, Fung K et al. Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne. *J Cutan Med Surg.* 2008; 12: 235–42.
101. Altunay IK, Özkur E, Dalgard FJ, et al. Psychosocial Aspects of Adult Acne: Data from 13 European Countries. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100:51.
102. Yazici K, Baz K, Yazici AE, et al. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18:435-9.
103. Cengiz GF, Gürel G. Difficulties in emotion regulation and quality of life in patients with acne. *Qual Life Res.* 2020; 29:431-8.
104. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, et al. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1323–9.
105. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 701–6.
106. Karadag AS, Bilgili SG, Selvi Y et al. Effects of isotretinoin treatment on general psychiatric symptoms, quality of life and social phobia in acne vulgaris patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 260–1.
107. Yesilova Y, Bez Y, Ari M, Turan E. Effects of isotretinoin on social anxiety and quality of life in patients with acne vulgaris: a prospective trial. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012; 20:80–3.
108. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol.* 2009; 48:41-6.
109. Layton AM. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinology.* 2009; 1:62-9.
110. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R. et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology.* 1997; 194:351-7.

111. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467-78.
112. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, et al. Antibiotic-resistant of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2006; 17: 217-21.
113. Rademaker M. Isotretinoin dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol*. 2013; 54: 157-62.
114. Layton AM, Knaggs HE, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris – 10 years later. A save and successful treatment. *Br J Dermatol*. 1993; 129: 292-6.
115. Layton AM, Dreno B, Gollnick HP, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 773-6.
116. Layton AM. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinology*. 2009; 1: 162-9.
117. G. Faghihi, F. Mokhtari, N. M. Fard, et al. Comparing the Efficacy of Low Dose and Conventional Dose of Oral Isotretinoin in Treatment of Moderate and Severe Acne Vulgaris. *J Res Pharm Pract*. 2017; 6: 233–8.
118. Tan J, Knezevic S, Boyal S, et al. Evaluation of Evidence for Acne Remission With Oral Isotretinoin Cumulative Dosing of 120-150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*. 2016;20: 13-20.
119. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S. et al. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25:1094-8.
120. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN. et al. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 200; 23:556-60.
121. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol*. 2010; 51: 248-53.
122. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997; 137: 106-8.
123. Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 1256-60.



124. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne – a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J EADV* 2014; 28: 747-54.
125. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 644-6.
126. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN, et al. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 556-60.
127. Rao PK, Bhat RM, Nandakishore B, Dandakeri S, Martis J, Kamath GH. Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Indian J Dermatol.* 2014; 59:316.
128. Agarwal US, Besarwal RK, Bhola K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011; 77:688-94.
129. Lee JW, Yoo KH, Park KY, 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.
130. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2010; 51: 248-53.
131. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf.* 2004; 3:119–29.
132. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004; 292: 726–35.
133. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018; 178:76-85.
134. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, et al. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016; 152:35-44.
135. Kızılyel O, Metin MS, Elmas ÖF, et al. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis.* 2014; 94:234-8.
136. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 24:11.
137. Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:1256–60.

138. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54:644–6.
139. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A et al. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2003; 23: 41–6.
140. Akman A, Durusoy C, Senturk M et al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res.* 2007; 299:467–73.
141. Agarwal US, Besarwal RK, Bhola K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011; 77:688-94.
142. Goldstein JA, Socha-Szott A, Thomsen RJ et al. Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 6:760–5.
143. RS, Schachter GD, Light MJ. Isotretinoin and tetracycline in the management of severe nodulocystic acne. *Int J Dermatol.* 1985; 24:252–7.
144. Tan J, Humphrey S, Vender R et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol.* 2014; 171:1508–16.
145. Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis A, et al. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation. *Semin Cutan Med Surg.* 2018; 37:60-2.
146. Ju Q, Tao T, Hu T, Karadağ AS. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol.* 2017; 35:130-7.
147. V. Goulden, S.M. Clark, W.J. Cunliffe. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol.* 1997; 136:66-70.
148. Franik G, Bizoń A, Włoch S, et al. Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22:4411-8.
149. Wang YY, Li SW, Luo S, et al. How to Evaluate Acne in Reproductive-Age Women: An Epidemiological Study in Chinese Communities. *Biomed Res Int.* 2019; 3:6126808
150. Jović A, Marinović B, Kostović K et al. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017; 25:1133-41.

151. Azanbayeva D, Batpenova G, Tarkina T, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with adolescence acne and acne tarda. *Georgian med news*. 2018; 35:103-6.
152. Amir Feily, Tahere Taheri, Barbara Meier-Schiesser, et al. The Effect of Low-Dose Isotretinoin Therapy on Serum Androgen Levels in Women with Acne Vulgaris. *Int J Womens Dermatol*. 2019; 6:102-4
153. Karadag AS, Ertugrul DT, Tural E, et al. Isotretinoin influences pituitary hormone levels in acne patients. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91:31-4.
154. R. Hennes, A. Mack, H. Schell, H.J. Vogt. 13-cis-retinoic acid in conglobate acne. A follow-up study of 14 trial centers. *Arch Dermatol Res*. 1984; 276: 209-15.
155. M. Harms, I. Masouye, B. Radeff. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study. *Dermatologica*. 1986; 172:148-53.
156. D. Lehucher-Ceyrac, P. De La Salmoniere, C. Chastang, et al. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients. *Dermatology*. 1999; 198:278-83.
157. C.C. Zouboulis. The truth behind this undeniable efficacy-recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology*. 2006; 212:168-76.
158. TH Tan, R. Hallett, PD Yesudian. Efficacy and Relapse Rates of Different Isotretinoin Dosages in Treating Acne Vulgaris: Systemic Review. *Clin Med (Lond)*. 2016; 16:34.
159. C A Morales-Cardona, G Sánchez-Vanegas. Acne Relapse Rate and Predictors of Relapse Following Treatment with Oral Isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104:61-6.
160. G.M. White, W. Chen, J. Yao, G. Wolde-Tsadik. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol*. 1998; 134:376-8.
161. A.M. Layton, H. Knaggs, J. Taylor, W.J. Cunliffe. Isotretinoin for acne vulgaris—10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol*. 1993; 129:292-6.
162. Leyden, J.J. Leyden. Oral isotretinoin. How can we treat difficult acne patients?. *Dermatology*. 1997; 195:29-33.

163. D.H. Jones, W.J. Cunliffe. Remission rates in acne patients treated with various doses of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *Br J Dermatol.* 1984; 111:123-5.
164. A. Borghi, L. Mantovani, S. Minghetti, et al. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:1094-8
165. K. Sardana, V.K. Garg. Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010; 76:7-13.
166. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:56-9.
167. Franik G, Bizoń A, Włoch S, et al. Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22: 4411-8.
168. Ramos-e-Silva M, Ramos-e-Silva S, Carneiro S. Acne in women. *Br J Dermatol.* 2015; 172:20-6.
169. Shahzad N, Nasir J, Ikram U, et al. Frequency and psychosocial impact of acne on university and college students. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011; 21: 442-3.
170. Pawin H, Chivot M, Beylot C et al. Living with acne. A study of adolescents' personal experiences. *Dermatology.* 2007; 215: 308-14.
171. Tan JK, Li Y, Fung K, et al. Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne. *J Cutan Med Surg.* 2008; 12: 235-42.
172. Berg M, Lindberg M. Possible gender differences in the quality of life and choice of therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 969-72.
173. Tanghetti A, Kawata A, Daniels S, et al. Understanding the burden of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014; 7:22-30.
174. Zaraa I, Belghitj I, Ben Alaya N, et al. Severity of acne and its impact on quality of life. *Skinmed.* 2013; 11: 148-53.
175. Holst H, Muhari-Stark E, Lava SA. Teratogenicity of systemic isotretinoin. *Minerva Pediatr.* 2018; 70:107-9.
176. K Fotherby. Oral Contraceptives and Lipids. *BMJ.* 1989, 298:1049-50.

177. Beasley A, Estes C, Guerrero J, et. The effect of obesity and low-dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism. *Contraception*. 2012; 85:446-52.
178. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 12:779-87.
179. L Khondker, S I Khan. Acne Vulgaris Related to Androgens - A Review. *Mymensingh Med J*. 2014; 23:181-5.
180. C C Zouboulis. Acne Vulgaris. The Role of Hormones. *Hautarzt*. 2010; 61:107-8, 110-4.
181. M. Alpañés, R. Sanchón, MA Martínez-García, et al. Prevalence of Hyperprolactinaemia in Female Premenopausal Blood Donors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79:545-9.
182. L. Azoulay, D. Oraichi, A. Bérard. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol*. 2007; 157:1240-8.



## IX. ANEXOS

---

### A. Certificado de aprobación del Comité Científico Interno del INCLIVA



En Valencia, a 10 de junio de 2016

D. Josep Redón i Más, Presidente del **Comité Científico Interno** de la Fundación de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia – Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA

### CERTIFICA

Que el proyecto con título “Diferencias en la eficacia del tratamiento y en la calidad de vida de pacientes con acné moderado y severo comparando distintas dosis de isotretinoína”, presentado por José María Martín Hernández perteneciente a esta institución, ha sido evaluado por este Comité en su reunión del día 19 de mayo de 2016, encontrándolo conforme con los requisitos de capacitación del solicitante, la adecuación del proyecto a los medios existentes, la adecuación de la memoria y el interés de los resultados del proyecto para el área de salud.

Y para que conste, se firma en la ciudad y fecha arriba indicadas

A handwritten signature in black ink, appearing to be "JRM.", written over a horizontal line.

Fdo.: Dr. Josep Redón i Más  
Presidente del Comité

## B. Informe de aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica

### INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

D. Antonio Peláez Hernández, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitario de Valencia

#### CERTIFICA

**Código de protocolo del promotor:** DAA-ISO-2016-01

**Versión/fecha del protocolo:** Versión 2.0, de fecha 19 de octubre de 2016

**Hoja de información al paciente/sujeto (versión/fecha):** Versión 2.0, de fecha 19 de octubre de 2016; HIP Menores (14-18), Versión 2.0, de fecha 19 de octubre de 2016.

**Título:** DIFERENCIAS EN LA CALIDAD DE VIDA Y EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ACNÉ MODERADO Y SEVERO COMPARANDO DISTINTAS DOSIS DE ISOTRETINOÍNA

**Promotor:** Dr. José María Martín Hernández

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitario de Valencia en su reunión de fecha 27 de octubre de 2016, acta nº 319, tras la evaluación realizada de la propuesta del promotor relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y de sus colaboradores
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del estudio y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato firmado.
4. Consideraciones generales del estudio.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización de dicho estudio este centro\*.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la solicitud de autorización del estudio, de acuerdo con lo previsto en la Orden SAS/3470/2009.

Que el CEIm del Hospital Clínic Universitario de Valencia, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Clínic Universitario de Valencia es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio.

\* Este dictamen quedará condicionado a la aprobación del estudio por parte de la Conselleria de Sanidad

Lo que firmo en Valencia a 27 de octubre de 2016.

Fdo.: D. Antonio Peláez Hernández  
Presidente del Comité Ético

F-CE-GEva -14 v1.2 (3-octubre-2016)

Dictamen estudio



## C. Clasificación del Estudio Clínico por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios



**ASUNTO:** PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

**DESTINATARIO:** D. DAVID AYALA ALCÁZAR

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **14 de abril de 2016**, por D. DAVID. AYALA ALCÁZAR, para la clasificación del estudio titulado **"Diferencias en la eficacia del tratamiento y en la calidad de vida de pacientes con acné moderado y severo comparando distintas dosis de isotretinoína."**, con código DAA-ISO-2016-01, y cuyo promotores **"DAVID AYALA ALCÁZAR, JOSE MARÍA MARTÍN HERNÁNDEZ Y ESPERANZA JORDÁ CUEVAS"**, se emite propuesta de resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente propuesta de resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **19 de abril y 3 de mayo de 2016**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **14 y 20 de abril de 2016**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables<sup>(1)</sup>, propone clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (abreviado como EPA-SP)**

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o los que a su derecho convenga.

Madrid, a 3 de mayo de 2016

La Jefe de División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

María Dolores Montero Corominas

## D. Resolución de autorización de la Conselleria de Sanitat



Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

NºRef: DGFPS/SGOI/SPFD/CAVIME/ol

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
A/A Dr. José María Martín Hernández**

Avenida Blasco Ibáñez nº 17  
46010 Valencia



Data 14 FEB. 2017

EIXIDA 7048

Adjunto remito resolución de autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para la realización del estudio titulado *Diferencias en la eficacia del tratamiento y en la calidad de vida de pacientes con acné moderado y severo comparando distintas dosis de Isotretinoína*, con código: DAA-ISO-2016-01.

Valencia, 7 de febrero de 2017  
EL SUBDIRECTOR GENERAL DE  
OPTIMIZACIÓN E INTEGRACIÓN

José Manuel Ventura Cerdá

Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

De conformidad con ello, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

### RESUELVE

1º- **AUTORIZAR** la realización del estudio:

**Título:** Diferencias en la eficacia del tratamiento y en la calidad de vida de pacientes con acné moderado y severo comparando distintas dosis de Isotretinoína. Protocolo versión 3.0 de fecha 6 de enero de 2017. HIP/CI versión 2.0 de 19 de octubre de 2016. HIP/CI versión 2.0 de 19 de octubre de 2016 menores. CRD versión 2.0 de 6 de enero de 2017.

**Código:** DAA-ISO-2016-01

en el centro sanitario propuesto en la solicitud:

<b>CENTROS</b>	<b>INVESTIGADORES</b>
Hospital Clínico Valencia	Dr. Martín Hernández

2º- La realización del estudio en el centro está condicionada a que el Gerente del Departamento dé el visto bueno para su realización y firme el correspondiente contrato con el promotor.

3º- El promotor deberá comunicar a esta Dirección General la fecha efectiva de comienzo del estudio en el centro. Asimismo, enviará el informe de seguimiento anual y deberá comunicar cualquier incidencia relevante de forma inmediata. Tras la finalización de la recopilación de los datos, presentará el informe final del estudio antes de doce meses.

Contra esta Resolución, que no pone fin a la vía administrativa, podrá interponerse Recurso de Alzada ante la Secretaría Autonómica de Salud Pública y del Sistema Sanitario Público en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente al de la recepción de la presente notificación.

Valencia , 7 de febrero de 2017  
**LA DIRECTORA GENERAL DE FARMACIA  
Y PRODUCTOS SANITARIOS**

  
**Patricia Lacruz Gimeno**

## **E. Hoja de información y Consentimiento informado de los pacientes**

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado “Diferencias en la eficacia del tratamiento y en la calidad de vida de pacientes con acné moderado y severo comparando distintas dosis de isotretinoína” que está siendo realizado por el Dr. José María Martín Hernández y el Dr. David Ayala Alcázar del Servicio de Dermatología Médico-quirúrgica y Venereología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

#### **Antecedentes**

El acné es una enfermedad inflamatoria que se produce como consecuencia de una alteración androgénica de los folículos pilosebáceos. En su patogenia están implicados diversos factores, que interactúan para producir las lesiones, entre los que destacan el aumento de producción de sebo por la glándula sebácea, la alteración en el proceso de queratinización del folículo piloso, la colonización folicular por *Propionibacterium acnes* y la liberación de distintas citoquinas inflamatorias.

Aunque es una enfermedad que afecta fundamentalmente a adolescentes, puede persistir más allá de esta edad en una proporción significativa de personas. Por otro lado, son innegables la repercusión psicológica y en la calidad de vida, así como las implicaciones laborales y financieras que el manejo de esta patología acarrea a los pacientes y al sistema sanitario.

El objetivo final del manejo de las distintas formas de acné debería garantizar en última instancia que los pacientes reciben el mejor tratamiento posible y evitar o minimizar las posibles secuelas como las cicatrices secundarias. Entre las distintas opciones terapéuticas disponibles para el manejo de formas moderadas y severas de acné, la más resolutiva es la isotretinoína oral.

La isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) es un derivado de la vitamina A, efectivo en el tratamiento por vía oral del acné debido a sus propiedades queratolíticas, antiinflamatorias y seboreguladoras. A dosis habituales de 0.5 mg/kg/día, provoca potenciales efectos adversos, fundamentalmente la sequedad extrema, la elevación de transaminasas o la alteración del perfil lipídico. El empleo de dosis bajas < 0.3 mg/kg/día podría ser una alternativa a las dosis habituales, con el objetivo de reducir la incidencia y gravedad de los efectos adversos, manteniendo su efectividad en la resolución del acné.

### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

Evaluar si existen diferencias en relación a la efectividad (evaluada por el médico), calidad de vida relacionada con la salud (evaluada mediante escalas homologadas internacionalmente) e incidencia de efectos adversos en pacientes sometidos a tratamientos con isotretinoína a dosis habituales (0,5-1 mg/kg/día) y a dosis bajas (<0,5 mg/Kg/día).

### **¿Por qué se le ha pedido que participe?**

Se le pide su participación en este estudio ya que ha sido diagnosticado de acné con indicación de iniciar tratamiento con isotretinoína oral.

### **¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?**

Se le solicita permiso para utilizar con fines científicos los datos clínicos y analíticos que se recopilen durante el tratamiento con isotretinoína oral, así como en los controles posteriores una vez finalizado el tratamiento. La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando ni del tratamiento que se le pueda administrar a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen, siempre bajo criterio médico.

### **¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?**

No se prevee ningún riesgo adicional para usted ya que utilizaremos para el estudio una dosis de isotretinoína oral a valorar conjuntamente entre usted y el investigador principal del estudio, en función del grado de severidad del acné y sus condiciones personales.

Durante los meses de tratamiento se realizarán los controles analíticos y clínicos que se realizan en la práctica clínica habitual. La participación en este estudio no implica controles añadidos a los que se realizarían habitualmente.

### **¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?**

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para usted, pero podrá ayudar a mejorar el manejo terapéutico de futuros pacientes.

### **¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

### **¿A quién puedo preguntar en caso de duda?**

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, el Dr. Jose María Martín Hernández, en el teléfono 961973500 extensión Dermatología.

**Confidencialidad:**

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

**¿Qué pasará con las muestras biológicas obtenidas durante la investigación?**

Durante su participación en este estudio, se le extraerán muestras de sangre para realizar el seguimiento habitual y los controles analíticos pertinentes, valorando especialmente las posibles alteraciones del perfil lipídico y de los marcadores hepáticos. Tras la realización de estos análisis la muestra será destruida según los protocolos del centro.

Además, este material no será bajo ningún concepto ni en ningún momento motivo de lucro, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del Proyecto titulado: Diferencias en la eficacia del tratamiento y en la calidad de vida de pacientes con acné moderado y severo comparando distintas dosis de isotretinoína.

Investigador principal: Dr. José María Martín Hernández

Investigador Colaborador: Dr. David Ayala Alcázar

Servicio: Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Clínico Universitario De Valencia

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por el Dr. \_\_\_\_\_, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Fecha:

Fecha



## E. Cuaderno de recogida de datos

### HISTORIA CLÍNICA- PRIMERA VISITA

#### *Datos Generales:*

Código Paciente:

Edad:                      Sexo:

Peso (kg):                Altura (m):                IMC:

#### *Tratamientos previos:*

A) Tratamientos distintos a la isotretinoína (simultáneos o los tres meses previos)

- Antibióticos orales:    NO    SÍ (cuáles:                      )
- Anticonceptivos:        NO    SÍ (cuáles:                      )
- Otros antiandrógenos: NO    SÍ (cuáles:                      )
- Tratamientos tópicos: NO    SÍ (cuáles:                      )

B) Tratamiento previo con isotretinoína: NO

SÍ dosis:

duración:

tiempo transcurrido desde la finalización:

#### *Tratamiento actual con isotretinoína oral:*

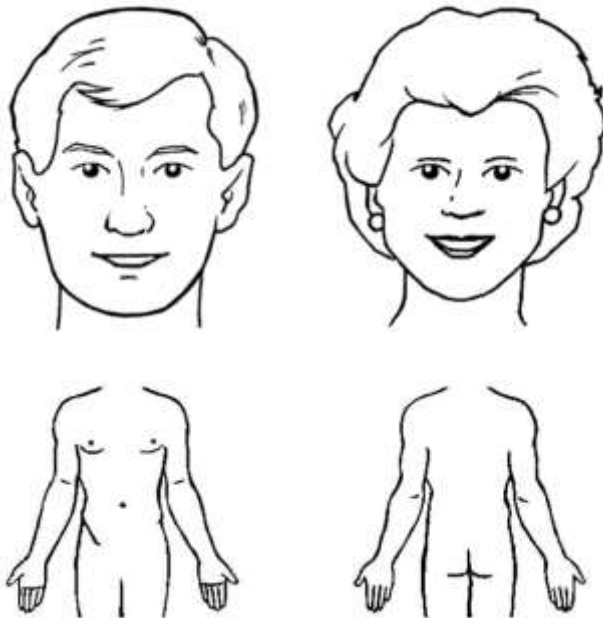
- Nombre comercial:
- Fecha de inicio:
- Dosis diaria:
- Dosis en función del peso:

#### *Forma de acné* (según la recomendación de las Guías Europeas):

- Acné comedoniano.
- Acné papulopustular leve-moderado.
- Acné papulopustular grave, acné nodular moderado.
- Acné nodular grave, acné conglobata.


**Localización:**

- Frente            1     2
- Mejillas        1     2
- Nariz            1
- Perioral        1
- Cuello          1     2
- Tórax            2
- Espalda        2



**Acné score:** basal     2 meses     6 meses

<b>Resultados de analítica sanguínea</b>	<b>BASAL</b>	<b>2 MESES</b>	<b>6 MESES</b>
HEMATÍES			
HEMOGLOBINA			
GLUCOSA			
GOT			
GPT			
GGT			
LDH			
BILIRRUBINA TOTAL			
UREA			
CREATININA			
COLESTEROL TOTAL			
HDL COLESTEROL			
LDL COLESTEROL			
TRIGLICÉRIDOS			
<b>Testosterona</b>			
<b>Androstendiona</b>			
<b>S-DHEA</b>			
<b>17 OH progesterona</b>			
<b>Cortisol</b>			
<b>Prolactina</b>			
<b>FSH</b>			
<b>LH</b>			

## REVISIÓN A LOS 2 MESES

*Forma de acné* (según la recomendación de las Guías Europeas):

- Acné comedoniano.
- Acné papulopustular leve-moderado.
- Acné papulopustular grave, acné nodular moderado.
- Acné nodular grave, acné conglobata.


### **Localización:**

- Frente            1        2
- Mejillas         1        2
- Nariz             1
- Perioral         1
- Cuello            1        2
- Tórax             2
- Espalda          2

**Acné score:** basal      2 meses      6 meses

### **EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS:**

Cutáneomucosos: NO    SÍ (cuáles:                                  )

Grado de xerosis: - Nada   - Leve   - Moderada   - Severa

Osteomusculares: NO    SÍ

Grado de dolor osteomuscular: -Nada   - Leve   - Moderado   -Severo

Otros: SÍ (cuáles:                                  )

Alteraciones analíticas:

- Alteración del perfil lipídico: NO    SÍ (colesterol total:    HDL:    LDL:  
Triglicéridos: )

- Elevación de las enzimas hepáticas: NO    SÍ (GOT:    GPT:    GGT:    )

## REVISIÓN A LOS 6 MESES

**Forma de acné** (según la recomendación de las Guías Europeas):

- Acné comedoniano.
- Acné papulopustular leve-moderado.
- Acné papulopustular grave, acné nodular moderado.
- Acné nodular grave, acné conglobata.


**Localización:**

- Frente 1 2
- Mejillas 1 2
- Nariz 1
- Perioral 1
- Cuello 1 2
- Tórax 2
- Espalda 2

**Acné score:** basal  2 meses  6 meses

### EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS:

Cutáneomucosos: NO SÍ (cuáles: )

Grado de xerosis: - Nada - Leve - Moderada - Severa

Osteomusculares: NO SÍ

Grado de dolor osteomuscular: -Nada - Leve - Moderado -Severo

Otros: SÍ (cuáles: )

Alteraciones analíticas:

- Alteración del perfil lipídico: NO SÍ (colesterol total: HDL: LDL: Triglicéridos: )

- Elevación de las enzimas hepáticas: NO SÍ (GOT: GPT: GGT: )

## EVALUACIÓN DE LAS RECIDIVAS A LOS 6 MESES TRAS FINALIZAR EL TRATAMIENTO

### RECIDIVA:

- NO

- SI

### *Forma de acné* (según la recomendación de las Guías Europeas):

- Acné comedoniano.
- Acné papulopustular leve-moderado.
- Acné papulopustular grave, acné nodular moderado.
- Acné nodular grave, acné conglobata.


### *Localización:*

- Frente            1     2
- Mejillas        1     2
- Nariz            1
- Perioral        1
- Cuello           1     2
- Tórax            2
- Espalda         2

Acné score (recidiva)

## F. Dermatology Quality Life Index (DLQI)

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida **DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA**.

Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

1.	Durante la última semana, ¿ha notado <b>picor, dolor o ardor</b> en la piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
2.	Durante la última semana, ¿se ha sentido <b>avergonzado/a o cohibido/a</b> debido al problema de su piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
3.	Durante la última semana, ¿le ha molestado su problema de la piel para hacer las <b>compras</b> u ocuparse de la <b>casa</b> o el <b>jardín</b> ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>
4.	Durante la última semana, ¿ha influido su problema de la piel en la elección de la <b>ropa/calzado</b> que lleva?	Muchísimo Mucho Un poco Nad	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>
5.	Durante la última semana, ¿ha influido su problema de la piel en alguna actividad <b>social</b> o <b>recreativa</b> ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>
6.	Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar <b>deportes</b> debido a su problema de la piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>

7.	Durante la última semana, ¿le ha impedido su problema de la piel <b>trabajar</b> o <b>estudiar</b> ?	Si No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>
	Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ocasiona su problema de la piel en el <b>trabajo</b> o en sus <b>estudios</b> ?	Mucho Un poco	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
8.	Durante la última semana, ¿su problema de la piel le ha ocasionado dificultades con su <b>pareja</b> , <b>amigos íntimos</b> o <b>familiares</b> ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>
9.	Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su problema de la piel en su <b>vida sexual</b> ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>
10.	Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su <b>tratamiento</b> de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>

Por favor verifique que ha contestado a **TODAS** las preguntas. **MUCHAS GRACIAS.**



**G. Premio “Pierre Fabré Dermatología en Acné” otorgado por la Academia Española de Dermatología y Venereología**



## **Premio Pierre Fabré Dermatología**

La Academia Española de Dermatología y Venereología ha concedido al trabajo

**DIFERENCIAS EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO Y EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTE  
CON ACNÉ MODERADO Y SEVERO COMPARANDO DISTINTAS DOSIS DE ISOTRETINOINA**

de los autores

**José María Martín, David Ayala, Inés Escandel, Esperanza Jordá, del Hospital Clínico  
Universitario de Valencia**

el Premio “Pierre Fabré Dermatología en Acné” - Proceso asistencial

Sevilla, 16 de mayo de 2015

  
EL PRESIDENTE  
Pedro Jaén Olasoio

  
EL SECRETARIO GENERAL  
Luis Ríos Buceta