

- Pública Mex. 2006;48(2):84-93.
12. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). COVENIN 2670:2001. Materiales Peligrosos. Guía de Respuestas de Emergencia (3ra. Revisión). FONDONORMA 2001; No. 1-408
 13. Canadian Transport Emergency Centre (CANUTEC). Emergency Response GuideBook (ERG 2008). Disponible en: <http://www.tc.gc.ca>
 14. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). COVENIN 3059:2002. Materiales Peligrosos. Hoja de Datos de Seguridad de los Materiales (HDSM) (1ra. Revisión). FONDONORMA 2002; No. 1-11
 15. Aristizabal E, Gómez J, Londoño G. Mapa de riesgo químico y por transporte de sustancias peligrosas en el Valle de Aburrá. Revista Universidad EAFIT 2008;44(150): 64-76.
 16. Discoli C, San Juan G, Martini I, Dicroce L, Melchiori M, Rosenfeld E, et al. Modelo de calidad de vida urbana (MCVU). Estudio de la calidad de los aspectos urbano-ambientales. Avances en energías renovables y medio ambiente 2007;11. Impreso en la Argentina. ISSN 0329-5184
 17. Espinosa G, Yeras I, Beltrán M, Aparicio G, Valdés M, Hernández E. Utilidad del mapa de riesgo laboral en el diagnóstico de salud de las empresas. Rev Cubana Med Gen Integr v.20 n.2 Ciudad de La Habana mar-abr. 2004 version on-line ISSN1561-3038
 18. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). COVENIN 2226-90. Guía para la elaboración de planes para el control de emergencias. FONDONORMA 1990; No. 1-14
 19. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). COVENIN 187:2003. Colores, símbolos y dimensiones de señales de seguridad. (2da. Revisión). FONDONORMA 2001; No. 1-21

Gac Méd Caracas 2013;121(3):234-240

Lípidos séricos y enzimas hepáticas en pacientes tratados con isotretinoína oral

MSc. Aura Palencia*, MSc. Gabriela Romero*, Lcda. Yoxsimar Silva*, MSc. Maritza Vargas*, Dra. Vivian Palacios**, Dra. Hortensia García***

e-mail: biotox11@yahoo.com

RESUMEN

La isotretinoína es un retinoide empleado en el tratamiento del acné. El objetivo de este estudio fue determinar colesterol, triglicéridos, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica y fosfatasa alcalina, pretratamiento, trimestralmente durante el tratamiento y postratamiento en pacientes

tratados con isotretinoína oral procedentes de consultas dermatológicas del Estado Carabobo. La edad promedio de la muestra estudiada fue (19,4 ± 4,7 años), los valores de colesterol mostraron variación estadísticamente significativa para el primer trimestre (P=0,044). Los triglicéridos se incrementaron en el segundo trimestre (P=0,036) para ambos géneros, mientras que para el

*Unidad de Investigación en Toxicología Molecular, Escuela de Bioanálisis, Universidad de Carabobo.

** Médico Dermatólogo. Docente Agregado de la Cátedra de

Ciencias Biomédicas de la Escuela de Educación.
***Médico Dermatólogo.

tercer trimestre solo el género masculino experimentó incremento. Transaminasa glutámico oxalacética en el primer trimestre se incrementó en el género femenino, sin embargo, no fue estadísticamente significativo. En los demás trimestres los valores de las enzimas hepáticas no superaron los valores de referencia. No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los niveles del pretratamiento y postratamiento. Es recomendable monitorear los lípidos séricos y transaminasas durante el primer trimestre de tratamiento aunque los cambios observados fueron discretos en la mayoría de los pacientes.

Palabras clave: Isotretinoína. Lípidos. Transaminasa glutámico oxalacética. transaminasa glutámico pirúvica. Fosfatasa alcalina.

SUMMARY

Isotretinoin is a retinoid used to treat acne. The aim of this study was to determine cholesterol, triglyceride, seric glutami oxalacetic transaminase, seric glutami pyruvic transaminase and alkaline phosphatase pretreatment, quarterly during treatment and post-treatment in patients treated with oral isotretinoin dermatological consultations from Carabobo State. The average age of the sample was (19.4 ± 4.7 years), cholesterol values showed statistically significant variation in the first quarter (P = 0.044). Triglycerides increased in the second quarter (P = 0.036) for both genders, while for the third quarter only increase in male. Seric glutami oxalacetic transaminase in the first quarter increased in females, but was not statistically significant. In other quarters the liver enzyme values did not exceed reference values. No statistically significant differences are evident between the levels of pretreatment and posttreatment. It is advisable to monitor serum lipids and transaminases during the first quarter of treatment although the observed changes were discrete in most patients.

Keywords: Isotretinoin. Lipids. Seric glutami oxalacetic transaminase. Seric glutami pyruvic transaminase. Alkaline phosphatase.

INTRODUCCIÓN

Los retinoides son derivados naturales o sintéticos de la vitamina A, efectivos en la modulación de la diferenciación epitelial, suprimen la queratinización de la piel y han demostrado una habilidad en inhibir la transformación neoplásica en varios sistemas experimentales (1). La isotretinoína, es un retinoide, isómero del ácido 13-cis-trans-retinoico y derivado de la vitamina A, su principal metabolito es la 4-oxo-isotretinoína. Es un fármaco aprobado por

la Administración de drogas y alimentos (FDA) de Estados Unidos de Norteamérica en 1982, indicado en el acné nodular y en el acné resistente a antibióticos debido a que inhibe la diferenciación de las glándulas sebáceas, corrige el defecto de la queratinización del folículo, y también tiene actividad anti-inflamatoria (2,3).

El mecanismo de acción de este retinoide se fundamenta en la marcada actividad sebosupresora hasta un 90 %, modificación de la composición de los lípidos cutáneos, aumento de los esteroides libres y ceramidas, disminución de los glicéridos y ácidos grasos libres, disminución del tamaño de las glándulas sebáceas e inhibición de la proliferación de sebocitos, además provoca la disminución de la queratosis folicular y la comedogénesis. En cuanto a su farmacocinética, la droga se absorbe mejor en el intestino delgado poco tiempo después de comer, aparece en sangre 30 minutos después de su administración y su máxima concentración plasmática se alcanza 2 a 3 horas después, aparentemente en relación lineal a la dosis. La isotretinoína transportada en suero está unida casi exclusivamente a las proteínas del plasma con las cuales tiene gran afinidad, cuando se administra regularmente alcanza niveles sanguíneos estables a los 6 días; no se almacena en tejido graso y en piel se detectan concentraciones hasta el 60 % de los niveles encontrados en la sangre. La vida media de eliminación de sus metabolitos es de 20 a 30 horas en algunos casos y 11 a 50 horas en otros (2,4,5).

La toxicidad sistémica de los retinoides puede afectar músculos, huesos, sistema gastrointestinal, sistema nervioso central, ojos, oídos, tiroides y riñón (4,6). Específicamente, las reacciones cutáneas más frecuentes son: resequedad labial, queilitis, sequedad de la mucosa nasal, oral y ocular, eritema y/o dermatitis facial, epistaxis, fotosensibilidad, prurito, efluvio telógeno, conjuntivitis, opacidad corneal, disminución de la visión nocturna y dermatitis asteatótica. Sin embargo, su mayor complicación es la teratogenicidad asociada con alta tasa de abortos y malformaciones congénitas, por lo cual este medicamento está estrictamente contraindicado en el embarazo y la lactancia (4,6,7). Aunque la isotretinoína es considerada un fármaco razonablemente seguro, adicional a las reacciones adversas sistémicas y mucocutáneas antes descritas, se han reportado alteraciones de parámetros de laboratorio tales como el perfil lipídico y de las enzimas hepáticas (8).

En este sentido, a nivel mundial diversos estudios han descrito durante el tratamiento con isotretinoína,

un aumento transitorio en los niveles séricos de triglicéridos (9-14), y colesterol total (10,11,13,14). Además de esto, algunos autores han reportado un aumento significativo en las transaminasas (10,13,14). Dichas alteraciones parecen depender de la dosis y duración del tratamiento y se ha descrito que generalmente comienzan durante las primeras 6 semanas del mismo (6). Por esta razón las investigaciones sugieren que los pacientes tratados con isotretinoína deberían ser monitoreados de forma rutinaria, con pruebas que incluyan perfil lipídico y hepático, y en el caso de las mujeres asegurarse de que no están embarazadas (3).

El incremento en los valores lipídicos puede ser el resultado tanto de un aumento en la síntesis hepática de lipoproteínas, como de una disminución del catabolismo de las lipoproteínas circulantes. El mecanismo molecular por el cual la isotretinoína ejerce este efecto es desconocido, aunque podría ser a través de la regulación transcripcional de genes diana implicados en el metabolismo lipídico y glucídico mediada por los receptores de AR (ácido retinoico) (RAR*, β y *) y los receptores X retinoides (RXR*, β y *) (11) y que es dependiente del ligando. Algunos estudios señalan que esta predisposición genética a desarrollar síndrome metabólico podría explicar las alteraciones lipídicas observadas en ciertos pacientes tratados con isotretinoína (15).

El impacto psicosocial que sufren los portadores de acné severo y sus cicatrices hace imprescindible establecer un tratamiento precoz, seguro y eficiente, para mejorar su calidad de vida. Sin embargo, existen discrepancias entre los resultados obtenidos en las investigaciones que han evaluado el comportamiento de diversas pruebas de laboratorio en pacientes tratados con isotretinoína, de allí que el presente estudio evaluó los lípidos séricos y enzimas hepáticas en pacientes tratados con isotretinoína oral procedentes de consultas dermatológicas de los municipios Naguanagua y Valencia, Estado Carabobo.

PACIENTES Y MÉTODOS

En esta investigación el diseño fue no experimental de tipo descriptivo y longitudinal. La población estuvo representada por sujetos que presentaban acné tratados con isotretinoína oral, en los municipios Naguanagua y Valencia en el período 2011-2012. La muestra estuvo conformada por 31 pacientes que voluntariamente accedieron a participar en la investigación. Cabe resaltar que no todos los

pacientes acudieron a todas las tomas de muestras por lo que se incluyeron aquellos que cumplieron con al menos una evaluación después del análisis pretratamiento, quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes con acné tratados con isotretinoína oral, con edades comprendidas entre 13 y 40 años, que no presentaran patologías de base tales como: diabetes mellitus, hipertensión, enfermedades hepáticas y renales.

Para iniciar la investigación, se contactaron dermatólogos de los municipios Naguanagua y Valencia, a quienes se les entregó un consentimiento informado, explicando el objetivo de la investigación, solicitando su colaboración para el estudio, de tal forma que informaran a sus pacientes o representantes (en caso de menores de edad) de la investigación y autorizaran además la revisión de sus historias clínicas.

Se obtuvo información a través de las historias clínicas, así como de una encuesta donde se indagaba acerca del hábito tabáquico, consumo de alcohol, de infecciones virales recientes, tratamiento con fármacos y otros datos de interés clínico, tales como la marca comercial de isotretinoína (las cuales se categorizaron como A, B y C) y la dosis (mg/24h) prescrita por el dermatólogo.

Se realizó la toma de muestra en condiciones de ayuno, para la determinación de triglicéridos, colesterol total, transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y fosfatasa alcalina, antes de iniciar el tratamiento indicado por el especialista, trimestralmente durante el tratamiento, y después de finalizar el mismo. El colesterol total y los triglicéridos se analizaron por reacciones enzimáticas colorimétricas, mientras que las enzimas hepáticas se determinaron mediante técnica cinética. Los valores empleados para los lípidos séricos como criterios de normalidad fueron los descritos por el Consenso Venezolano de lípidos (16), para el colesterol se consideró normal ≤ 170 mg.dL⁻¹, y para triglicéridos ≤ 140 mg.dL⁻¹. En cuanto a las enzimas hepáticas los valores utilizados son los referidos por los kits de la casa comercial (Wiener Lab), TGO en hombres hasta 38 U.L⁻¹ y en mujeres hasta 32 U.L⁻¹ TGP en hombres hasta 41 U.L⁻¹ y en mujeres hasta 31 U.L⁻¹ y la fosfatasa alcalina de 68 a 240 U.L⁻¹ para adultos mientras que en los adolescentes 140 - 400 U.L⁻¹.

Análisis de los datos

Los valores se presentan expresados en frecuencias,

medias y desviación estándar. Para comparar las variables pretratamiento con los diferentes trimestres y postratamiento se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon con un nivel de confianza de 95 %. Se empleó el programa PASW Statistics 18.

RESULTADOS

La distribución de la muestra según género, marca prescrita y dosis de tratamiento se presenta en el Cuadro 1. Todos los participantes tenían como diagnóstico clínico acné en diferentes grados, y la edad promedio fue $19,4 \pm 4,7$ años en la muestra estudiada. En cuanto a la marca prescrita para el tratamiento se observó que un alto porcentaje correspondía a la marca A y la dosis prescrita con mayor frecuencia fue 20 mg/24 h.

Con respecto a los valores de colesterol y triglicéridos de la muestra en estudio (Cuadro 2) se evidencia que la media para ambos géneros antes de iniciar el tratamiento se encuentra dentro del rango establecido por el Consenso Venezolano de lípidos para dicho grupo etario (16). Posteriormente, los valores de colesterol se incrementaron durante el

primer y segundo trimestre de tratamiento, siendo mayores en el género femenino. Por su parte, los triglicéridos aumentaron significativamente en el segundo trimestre ($P=0,036$) para ambos géneros, mientras que en el tercer trimestre solo el género masculino experimentó incremento. Sin embargo, en el presente estudio la variación entre los niveles de colesterol solo es estadísticamente significativa para el primer trimestre $P=0,044$, no evidenciándose diferencias entre los niveles pre y postratamiento.

Cuando los valores de colesterol se discriminaron según la marca del fármaco empleado (Cuadro 3) se evidencia que el grupo de pacientes tratados con "C" presentó mayor nivel promedio que los tratados con las otras marcas. Sin embargo, no se observó diferencias significativas en cuanto a la dosis.

Con respecto a los valores de enzimas hepáticas en la muestra en estudio (Cuadro 4) se evidencia que la media en ambos géneros antes de iniciar el tratamiento se encuentra dentro del rango normal. Solo en el primer trimestre de tratamiento los valores de TGO se incrementaron en el género femenino por encima de su valor normal, y al discriminar según el fármaco empleado se evidencia que los valores más

Cuadro 1. Distribución de los pacientes tratados con isotretinoína según género, marca y dosis de tratamiento.

| | Género | | Total | Marca | | | Dosis mg/24h | | |
|------------|----------|-----------|-------|-------|------|------|--------------|------|-----|
| | Femenino | Masculino | | A | B | C | 10 | 20 | 30 |
| Frecuencia | 14 | 17 | 31 | 19 | 6 | 6 | 5 | 24 | 2 |
| Porcentaje | 45,2 | 54,8 | 100 | 61,3 | 19,4 | 19,4 | 16,1 | 77,4 | 6,5 |

Cuadro 2. Valores promedio de colesterol y triglicéridos según género en la muestra en estudio.

| Género | Colesterol mg.dL ⁻¹ | | Triglicéridos mg.dL ⁻¹ | |
|-------------------|--------------------------------|---------|-----------------------------------|-----------|
| | F | M | F | M |
| | X ± SD | | X ± SD | |
| Pre tratamiento | 155±27 | 153±30 | 87±42 | 98±43 |
| Primer trimestre | 162±18* | 155±17* | 81±21** | 76±45** |
| Segundo trimestre | 196±21 | 158±24 | 167±80*** | 123±41*** |
| Tercer trimestre | 128±29 | 170±35 | 71±23 | 144±57 |
| Pos tratamiento | 156±8 | 148±21 | 84±24 | 104±70 |

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon * $P=0,044$ (colesterol).

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon ** $P=0,016$, *** $P=0,036$ (triglicéridos).

LÍPIDOS SÉRICOS Y ENZIMAS HEPÁTICAS

Cuadro 3. Valores promedios de colesterol, triglicéridos, TGO, TGP y fosfatasa alcalina según la marca y dosis prescrita en la muestra en estudio.

| | A | Marca | C | Dosis mg/24h | |
|--------------------------------------|----------|----------|-----------|--------------|-----------|
| | | B | | 10 | 20 |
| | | X ± SD | | X ± SD | |
| Colesterol | 156±27 | 165±33 | 176±25 | 150±2 | 159±14 |
| Triglicéridos | 108±64 | 109±56 | 88±50 | 80±28 | 77±40 |
| TGO U.L ⁻¹ | 19,8±7,7 | 18±5,6 | 39,7± 29 | 17,0±5,7 | 26,3±25,3 |
| TGP U.L ⁻¹ | 19,4±9,4 | 18,7±2,5 | 20,7±11,9 | 12,8±1,1 | 19,5±9,1 |
| Fosfatasa alcalina U.L ⁻¹ | 104±74 | | 75±40 | 95±37 | 102±56 |

Cuadro 4. Valores promedio de TGO, TGP y fosfatasa alcalina en pacientes según el género.

| Género | TGO U.L ⁻¹ | | TGP U.L ⁻¹ | | Fosfatasa alcalina U.L ⁻¹ | |
|-------------------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|--------------------------------------|---------|
| | F | M | F | M | F | M |
| | X ± SD | | X ± SD | | X ± SD | |
| Pre tratamiento | 14,2± 6,1 | 29,4±12,8 | 17,5±9,5 | 25,2±8,9 | 108±69 | 130±115 |
| Primer trimestre | 37,1±37,6 | 17,4±3,4 | 21,9±13,6 | 16,2±4,0 | 100±60 | 95±68 |
| Segundo trimestre | 17,4±5,5 | 24,2±10,7 | 15,7±6,7 | 22,0±8,1 | 91±35 | 88±44 |
| Tercer trimestre | 19,5±3,7 | 23,9±13,9 | 22,7±6,4 | 25,5±11,7 | 132±87 | 189±141 |
| Pos tratamiento | 21,0±15,7 | 24,0±3,6 | 26,5±20,8 | 20,0±8,0 | 106±29 | 158±53 |

altos estuvieron asociados a la marca categorizada como "C". En los siguientes trimestres se observa incrementos pero sin superar los valores normales en el caso de las transaminasas. La fosfatasa alcalina mostró ligeros incrementos durante el tercer trimestre pero no de manera significativa. Tampoco se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los niveles del pretratamiento y postratamiento para las enzimas evaluadas ($P > 0,05$).

DISCUSIÓN

La isotretinoína oral se ha asociado a alteraciones de parámetros de laboratorio en cierto número de pacientes, de allí que en diferentes países se han implementado programas de farmacovigilancia para este retinoide especialmente por su teratogenicidad (17). Aunado a esto, se ha reportado un incremento en la prescripción del fármaco en algunos países

en los últimos años (11,18,19), especialmente en adolescentes y adultos jóvenes, en esta investigación se pudo evidenciar que este fue el grupo etario predominante, aunque Borges y col. (14) señala en su investigación una edad promedio mayor (21,2 años).

El mecanismo por el cual el colesterol y los triglicéridos se alteran en pacientes tratados con isotretinoína aún no está claro, algunos autores sugieren que existe una base genética donde este fármaco exacerbaría la expresión fenotípica de un gen relacionado con la hiperlipidemia familiar y la predisposición al síndrome metabólico (20). También se ha señalado que los receptores de retinoides X (RXR) juegan un papel importante en el metabolismo celular y se han relacionado con el síndrome metabólico (15). En otros casos, se ha descrito que la hiperlipidemia inducida por retinoides se debe a una reducción en la actividad de la lipoproteína lipasa (10).

Los niveles pretratamiento de los lípidos evaluados

en el presente estudio coinciden con los reportados por otros autores (6,10,13,14). Asimismo, los valores de colesterol observados durante el primer trimestre concuerdan con lo descrito en otros estudios donde señalan incremento en un rango de 11,82 a 23 mg.dL⁻¹ alrededor de la semana dieciséis (11,14). De igual modo, el incremento en los triglicéridos durante el segundo trimestre ha sido descrito por Kaymak y col. (21), y Borges y col. (14) quien señala específicamente un incremento en el valor promedio de 26,11 mg.dL⁻¹.

Cabe resaltar que otros autores han observado una asociación entre el aumento de los lípidos y el género femenino (22) en edades mayores a los 17 años, en este sentido sería necesario evaluar en futuras investigaciones el uso de anticonceptivos orales como factor interviniente, ya que se ha señalado en otras investigaciones (23) dislipidemia a expensas del colesterol o triglicéridos en 25 % de la población sana que emplea anticonceptivos. Por otra parte, en este estudio las concentraciones del colesterol durante el segundo y tercer trimestre pudieron estar influenciadas por la prescripción de fármacos hipolipemiantes en aquellos pacientes que presentaron un incremento de sus niveles en el primer trimestre.

En otro orden de ideas, Taylor y col. (24) y Guimaraes y col. (25) señalan diferencias en la calidad farmacéutica y bioequivalencia entre diversas formulaciones, lo cual puede influir tanto en la eficacia como en los efectos adversos de las mismas, por esta razón se decidió considerar la marca del fármaco que recibían los pacientes en el presente estudio, para determinar si existía alguna asociación con las alteraciones de las pruebas de laboratorio, la cual no se evidenció. Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la dosis, lo que contrasta con lo reportado en la literatura donde se afirma que las alteraciones en los parámetros de laboratorio son dosis dependientes (10).

En cuanto a las transaminasas, los valores hallados en esta investigación concuerdan con los reportados por De Marchi y col. (10) quienes señalan incrementos pero sin superar los valores normales. Asimismo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles del pretratamiento y postratamiento, esto coincide con lo que algunos autores señalan como alteraciones transitorias durante las primeras semanas y que obedecen a un mecanismo de adaptación hepática. En cuanto a los niveles de fosfatasa alcalina, Tekin y col. (26) tampoco obtuvieron diferencias pre y postratamiento, aun cuando otros autores han descrito cambios en

los marcadores de remodelamiento óseo y efectos adversos sobre la densidad mineral ósea (27), sin embargo, estos cambios parecen estar asociados a altas dosis del fármaco durante tratamientos prolongados, el cual no es el caso de los pacientes en el presente estudio.

En conclusión, los niveles pretratamiento de colesterol, triglicéridos y enzimas hepáticas estaban dentro del rango normal, condición necesaria para iniciar el tratamiento con isotretinoína oral. El colesterol y los triglicéridos presentaron incrementos significativos en el primer trimestre de tratamiento, especialmente en el género femenino para el caso del colesterol. Las enzimas hepáticas se incrementaron durante el tratamiento con respecto al nivel basal pero no de manera significativa. No hubo diferencias entre los parámetros evaluados pre y postratamiento.

Es recomendable monitorear los lípidos séricos y transaminasas durante el primer trimestre de tratamiento con isotretinoína, pues aunque los cambios observados fueron discretos en la mayoría de los pacientes algunos casos presentaron incrementos que ameritan bien sea ajuste de la dosis o prescripción de hipolipemiantes.

Agradecimiento

Financiado: Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo. Subvención CDCH-AM-019-12.

REFERENCIAS

1. De Hoyoz López MC, Pascual Perez JM. Acné: orientación diagnóstico-terapéutica. *Pediatría Integral*. 2004;8(3):235-242.
2. Poblete C, Herskovic V, Eva P. Crisis de pánico en un paciente con acné tratado con isotretinoína. Caso clínico. *Rev Méd Chile*. 2006;134:1565-1567.
3. Webster G. Acné Vulgaris. Department of Dermatology, Jefferson Medical College, Philadelphia. 2002; 325:475-479.
4. Piquero J. Isotretinoína: su uso en el acné del adolescente. *Dermatol Pediatr Lat* 2004;2 1):72-81.
5. Layton A. The use of isotretinoína in acne. *Dermato-Endocrinology*. 2009;1(3):162-169.
6. De Medeiros MF, Souza JC, Belo J, Sant'Anna IP, Pessoa LH. Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoína. *An Bras Dermatol*.

- 2010;85(3):331-336.
7. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Kaya C, Soyuturk D, Alpsoy E. Treatment of acné with intermittent and conventional isotretinoin: A randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:467-473.
 8. Bharmal R, Anderson S. Exacerbation of inflammatory bowel disease with isotretinoin. *J R Soc Med Sh Rep.* 2010;1:58.
 9. Alcalay J, Landau M, Zucker A. Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: Is there really a need to perform routine laboratory tests? *J Dermatolog Treat.* 2001;12(1):9-12.
 10. De Marchi M, Maranhao R, Brandizzi L, Souza D. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acné. *Arch Dermatol Res.* 2006;297:403-408.
 11. Tamayo M, Cuellar I. Frecuencia de solicitud de pruebas de laboratorio, comportamiento en los resultados y conducta consecuenta con los mismos, en pacientes con diagnóstico de acné quístico y quístico conglobata, tratados con isotretinoína oral, en el centro dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E. *Boletín CRIEI* 2006;2:5-8.
 12. Heliövaara MK, Remitz A, Reitamo S, Teppo AM, Karonen SL, Ebeling P. 13-cis-retinoic acid therapy induces insulin resistance, regulates inflammatory parameters, and paradoxically increases serum adiponectin concentration. *Metabolism.* 2007;56(6):786-791.
 13. Ertugrul DT, Karadag AS, Tural E, Akin KO. Isotretinoin does not induce insulin resistance in patients with acne. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(2):124-128.
 14. Borges MB, Barbosa RK, Pereira da Costa FP, Cavalcante JC. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral. *Rev Bras Clin Med.* 2011;9(6):397-402.
 15. Salazar J, Camacho M, Masana L, Vila L, Ribalta J. Efecto del ácido 13-cis-retinoico sobre el perfil de expresión génica de células HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) determinado por microarray. *Clin Invest Arterioscl.* 2007;19(3):129-135.
 16. Consenso Venezolano de Lípidos. 2004 [Documento en línea]. Acceso 5 de septiembre de 2012. Disponible en <http://es.scribd.com/doc/28344945/Diabetes-Dislipidemias>.
 17. Villalón G. Advertencia sobre isotretinoína y sobre sibutramina. *Noticiero Epidemiológico.* 2010;13(1):1. Doi: www.evidencia.org
 18. Wysowski DK, Swann J, Vega A. Use of isotretinoin (Accutane) in the United States: Rapid increase from 1992 through 2000. *J Am Acad Derm.* 2002;46(4):505-509.
 19. Entezari-Maleki T, Hadjibabaie M, Dousti S, Salamzadeh J. Evaluation and monitoring of isotretinoin use in Iran. *Arch Iran Med.* 2012;15(7):409-412.
 20. Rondoni N, Darioli R, Ramelet A, Holh D, Lenain V, Perdrix J. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: A pharmacogenetic Study. *Ann Intern Med.* 2002;136:582-589.
 21. Kaymak Y, Nilser I. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with *acne vulgaris*. *Dermatology Nursing Dec.* 2006;18(6):576-580.
 22. Schmitt JV, Tavares M, Cerci FB. Mulheres adultas com acne apresentam maior risco de elevação de triglicéridos ao uso de isotretinoína oral. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):807-810.
 23. Cano B, Buelvas J, Brieva E, García D. Comparación de los niveles séricos de lípidos entre hombres y mujeres sanos con aquellos que presentan factores asociados a la alteración del metabolismo lipídico en la ciudad de Cartagena. *Ciencia y Salud.* ISSN: 2145-5333 2009;1(1)8-14.
 24. Taylor P, Keenan M. Pharmaceutical quality of generic isotretinoin products, compared with roaccutane. *Current medicine research and opinion.* 2006;22(3):603-615.
 25. Guimaraes C, Mena F, Mena B, Lebrun I, Quenca-Guillen J, Vatti A, et al. Determination of isotretinoin in pharmaceutical formulations by reversed phase HPLC. *J. Biomedical Science and engineerin.* 2010;3:454-458.
 26. Tekin N, Ozdolap S, Sarikaya S, Keskin S. Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course of isotretinoin for nodulocystic acne. *International Journal of Dermatol.* 2008;47:622-625.
 27. Di Giovanna JJ. Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(Suppl):176-182.