

Isotretinoín y depresión: ¿una realidad?

Amalia Serrano, Lourdes Rodríguez, Mario Linares, Miguel Ángel Muñoz, Águeda Pulpillo y Julián S. Conejo-Mir
Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Resumen.—*Introducción.* El isotretinoín es un fármaco de eficacia probada en el acné nódulo-quístico. En algunos estudios se ha especulado su relación con cuadros de depresión.

Objetivos. Demostrar la posible asociación del isotretinoín con el desarrollo de depresión.

Material y métodos. Se seleccionaron 877 pacientes con acné nódulo-quístico tratados con isotretinoín en el Hospital Virgen del Rocío en un período de tiempo de 10 años (1990-2000), la mayoría (88 %) menores de 30 años. Se dividió a los pacientes en 2 grupos: A) 348 pacientes, tratados de 1990 a 1996, en los que no se excluyó a aquellos con antecedentes de depresión, y B) 529 pacientes, tratados de 1996 al 2000, del que se excluyeron los pacientes con antecedentes de depresión.

Resultados. En el grupo A, el 1,1 % de los pacientes con antecedentes de depresión que tomaban isotretinoín tuvieron una recaída de la enfermedad, pero un 1,1 % de ellos mejoraron de la depresión tras el tratamiento. Así mismo, el 2 % de los que no tenían antecedentes tuvieron depresión tras tomar el fármaco. En el grupo B, el 1,6 % de los pacientes desarrollaron depresión.

Conclusiones. No se demostró relación estadísticamente significativa entre isotretinoín y depresión.

Palabras clave: isotretinoín, efectos secundarios, depresión.

Serrano A, Rodríguez L, Linares M, Muñoz MA, Pulpillo A, Conejo-Mir JS. Isotretinoín y depresión: ¿una realidad? *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(8):535-8.

ISOTRETINOIN AND DEPRESSION: A FACT?

Abstract.—*Introduction.* Isotretinoin is an effective drug for the treatment of nodulocystic acne, but some studies have related it with depression.

Objective. To demonstrate a possible association between isotretinoin and risk of depression.

Material and methods. We study the incidence of depression in 877 patients with nodulocystic acne treated with isotretinoin in the Virgen del Rocío Hospital for a period of ten years (1990-2000), most of the them younger than 30 years. We divided the patients in two groups: Group A: 348 patients who were treated from 1990 to 1996; in this group patients with a history of depression were not excluded. Group B: 529 patients, treated from 1997 to 2000, with exclusion of patients with history of depression.

Results. In the Group A, 1,1 % of the patients with history of depression treated with isotretinoin had a relapse of their illness and 1,1 % of them improved from depression after de treatment. In the same way, 2 % of patients from this group without history of depression experimented it after the therapy. In the Group B, 1,6 % of the patients under treatment with isotretinoin suffered from depression.

Conclusions. It could not be demonstrated a statistically significant relationship between isotretinoin and depression.

Key words: isotretinoin, side-effects, depression.

INTRODUCCIÓN

Aunque los primeros estudios de la eficacia del isotretinoín oral en el acné nódulo-quístico fueron realizados por Peck et al en 1979¹ este fármaco no fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos hasta 1982. Transcurridos más de 20 años de uso en la práctica clínica diaria en España, el isotretinoín está reconocido como un fármaco muy eficaz, que alcanza curaciones definitivas en el 79 % de los casos¹⁻⁴. Por este motivo, su uso para algunos jóvenes con acné intenso o resistente a otros tratamientos representa una auténtica esperanza de curación.

El impacto psicológico del acné es de gran importancia. En más del 50 % de los pacientes se han

encontrado trastornos psicológicos, que en una cifra importante pueden llegar a la depresión. Por otro lado, en los años 1980 se publicaron algunos casos de depresión después del uso de la isotretinoína, que originaron en los últimos años una importante controversia respecto a esta asociación. El objetivo de este estudio es aclarar la relación acné-isotretinoín-depresión en nuestro medio, ya que no existe ninguno publicado en España hasta la fecha.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en 877 pacientes de acné nodular que fueron tratados con isotretinoín oral en el Hospital Universitario Virgen del Rocío entre 1990 y 2000. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: a) 348 pacientes, tratados de 1990 a 1996 (en este grupo no se excluyeron los que tenían antecedentes de depresión), y b) 529 pacientes, tratados de 1996 al

Correspondencia:
Julián S. Conejo-Mir.
Avda. República Argentina, 22 bis, 2.ª 41011 Sevilla. España.
Correo electrónico: julian.sanchez.sspa@juntadeandalucia.es
Aceptado el 4 de julio de 2003.

TABLA 1. EFECTOS ADVERSOS GLOBALES OBSERVADOS EN TODOS LOS CASOS TRATADOS CON ISOTRETINOÍN

	Porcentaje
<i>Cutáneos</i>	
Sequedad labial	100
Sequedad facial	94
Sequedad corporal	65
Dermatitis en manos	32
Dermatitis en extremidades inferiores	5
<i>Analíticos</i>	
Aumento de triglicéridos	67
Aumento de colesterol	32
Aumento de transaminasas	22
Anemia	3
<i>Otros</i>	
Caída del cabello	11
Epistaxis	10
Dolor muscular	10
Erosión con cera	10
Náuseas	4
Dolor abdominal	2
Diarrea	1
Rectorragias	0,2

TABLA 2. EFECTOS ADVERSOS OBSERVADOS EN EL SNC EN LA TOTALIDAD DE LOS PACIENTES TRATADOS CON ISOTRETINOÍN

	N.º casos	Porcentaje
Dolor de cabeza	61	7
Mareos	44	5
Alteraciones de la personalidad	35	4
Astenia	35	4
Alteraciones de la visión	26	3
Depresión	17	1,9
Seudotumor cerebral	3	0,3

SNC: sistema nervioso central.

2000 (se excluyeron los pacientes con antecedentes de depresión).

Según el sexo, existió un claro predominio de mujeres, 635 casos (72%). La mayor parte de los pacientes (88%) eran menores de 30 años; el 51,1% de ellos se situaban entre los 20 y los 30, y el 36,6% entre los 13 y los 22 años. Las dosis empleadas fueron de 0,8-1 mg/kg/día, con una duración media de 20 semanas. Se realizaron controles bioquímicos antes del tratamiento, a los 2 meses y al finalizarlo. El diagnóstico de depresión fue realizado por especialistas de psiquiatría de nuestro hospital, empleando para ello el test de Hamilton, así como los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los

del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV) de la American Psychiatric Association (APA). Para el estudio estadístico se empleó el test de la chi-cuadrado.

RESULTADOS

Resultados globales

Al finalizar el tratamiento, el 96% de los pacientes estaba libre de lesiones. De ellos, el 81% permanecía sin lesiones a los 2 años de seguimiento. Los efectos secundarios observados están referidos en la tabla 1. Los más frecuentes fueron: queilitis (100%), epistaxis (10%), dolores musculares (10%) y gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal, diarrea y rectorragias). En los exámenes de laboratorio se encontró aumento de triglicéridos en un 67% de los casos, de las transaminasas en el 22% y del colesterol en el 32%, en todos ellos de escasa importancia y que retomaron a la normalidad a los 3-4 meses de finalizar el tratamiento. Los efectos secundarios observados en el sistema nervioso central (SNC) fueron: cefalea (7%), sensación de mareo (5%) y cambios en el carácter (4%). En 26 casos (3%) se observaron alteraciones de la visión (nictalopía) y sólo en 3 casos (0,3%) pseudotumor cerebral (tabla 2).

Resultados respecto a la depresión

En el grupo A se comprobó depresión en 7 casos (2%) de los pacientes sin antecedentes previos de depresión y en 4 casos (1,1%) de los pacientes con antecedentes de esta enfermedad. Por otro lado, 4 casos (1,1%) mejoraron de su depresión tras iniciar el tratamiento. En el grupo B se encontró depresión en 6 pacientes (1,13%) (fig. 1).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de depresión entre ambos grupos ($p = 0,17$). Por otro lado, la incidencia global de depresión entre 1990 y 2000 en pacientes sin antecedentes de este trastorno fue de 13 casos (1,49%) sin encontrarse ningún caso de suicidio.

DISCUSIÓN

Desde 1983 se han documentado casos clínicos de depresión inducida por isotretinoín oral²⁻⁷. Aunque el mecanismo por el que se desarrollaría esta depresión es aún desconocido, se ha argumentado que los retinoides son capaces de penetrar en el SNC⁸⁻¹⁰, actuando sobre neuronas dopaminérgicas implicadas en la patogenia de la depresión¹¹⁻¹³. Igualmente, la administración a ratas de experimentación de ácido todo transretinoico, metabolito activo del isotretinoín, produjo una elevación de sus niveles en la sustancia

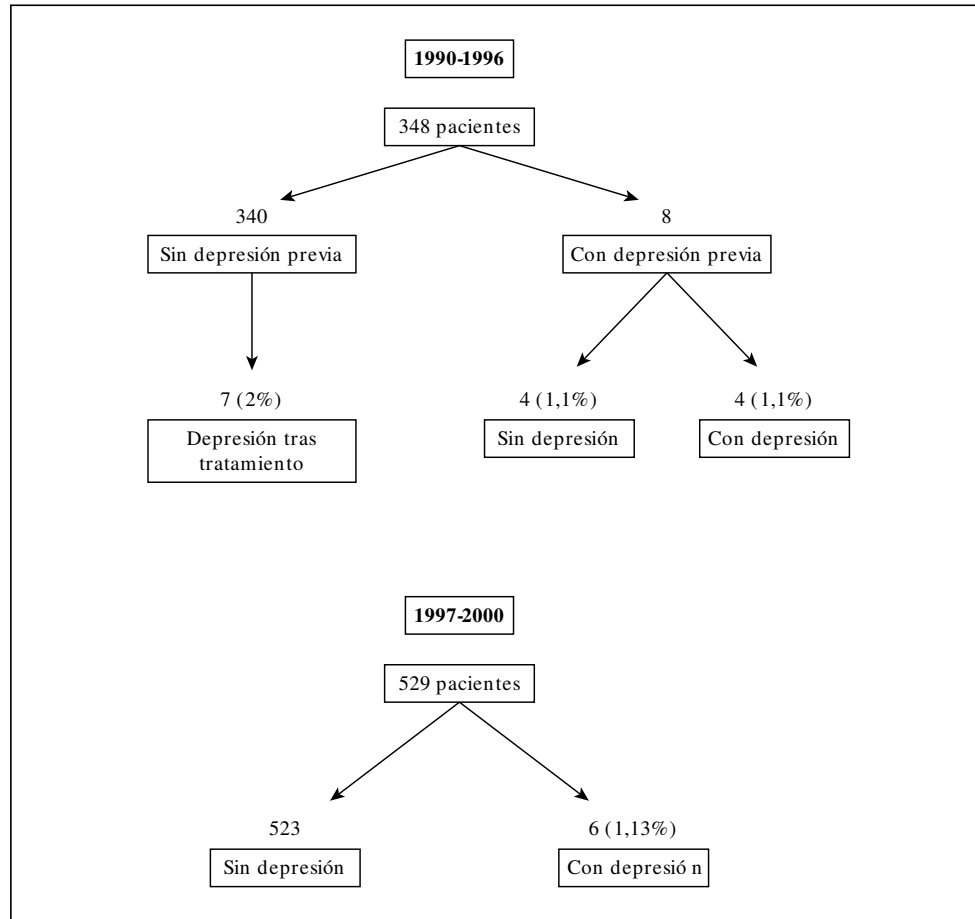


Fig. 1.—Incidencia de depresión en pacientes tratados con isotretinoín.

blanca cerebral 6-7 veces mayor que los niveles en sangre¹², siendo también capaz de inducir el gen *D2* de la dopamina⁹. Sin embargo, todas estas hipótesis no se han confirmado en seres humanos. El único ensayo clínico controlado que analizó la posible relación entre isotretinoín y depresión corresponde a Jick et al¹⁴, que no llegaron a confirmarla.

Por otro lado, el acné es, en sí mismo, un factor de riesgo para el desarrollo de depresión. En el estudio realizado por Gupta et al¹⁵, la media de puntuación para el diagnóstico de depresión en pacientes con acné fue de $11,2 \pm 6,8$ sobre 52 ítems de la escala de Carroll Pating¹⁶, lo que confirma una asociación estadísticamente significativa.

Nuestros hallazgos globales son similares a los referidos en la literatura americana y europea^{2,7}, ya que el 1,1% de nuestros pacientes empeoró de su depresión tras el tratamiento y el 1,49% de aquellos que no tenían depresión la desarrollaron después del tratamiento. Cifras del 5% de depresiones tras la toma de isotretinoín, argumentada por algunos autores detractores del isotretinoín¹⁷, están muy lejos de las encontradas en nuestro estudio. Es importante destacar que cuatro de nuestros 8 pacientes con antecedentes de depresión mejoraron de su cuadro

psiquiátrico tras la toma del fármaco. Por tanto, teniendo en cuenta que el índice de depresión en la población general está próximo al 10%¹⁸, no puede establecerse una relación causal entre el isotretinoín y la depresión.

Un argumento importante esgrimido por los detractores del isotretinoín oral en el acné ha sido su posible capacidad para inducir al suicidio. En la población general, el índice de suicidio es de 0,11/100.000 habitantes/año y el 5,6% de los pacientes con acné tienen ideas suicidas¹⁵. Por otro lado, el número de suicidios inducidos por isotretinoín que fueron comunicados a la FDA de Estados Unidos entre 1991 y 1997 fue de 34 pacientes, cifra muy reducida si se tiene en cuenta que la estimación del número de suicidios en estos pacientes debería haber sido de 192 casos, siguiendo la cifra de la población general¹⁷.

En conclusión, no se han encontrado datos estadísticos que permitan establecer una asociación causa-efecto entre isotretinoín y depresión en la población española estudiada. No obstante, y a la vista de no existir ningún estudio similar en nuestro país y al carecer de un grupo control paralelo, nuestros hallazgos deberán ser ratificados en estudios posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S188-94.
2. Hazen PG, Carney JF, Walker AE. Depression; a side effect of 13-cis retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:278-9.
3. Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW. Adverse effects Isotretinoin Therapy. *Cutis* 1984;33:484-9.
4. Bigby M, Sterns RS. Adverse reactions to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:543-52.
5. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR. Acute depression from isotretinoin. *J Am Acad of Dermatol* 1990;22:1112-4.
6. Aubin S, Lorette G, Muller C, et al. Massive isotretinoin intoxication. *Clin Exp Dermatol* 1995;22:348-50.
7. Wysowski DK, Beitz J. Use of isotretinoin (Accutane) in the United States: Rapid Increase from 1992 through 2000. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:505-9.
8. Chiang MY, Misner D, Kempermann G. An essential role for retinoid receptors RAR beta and RXR gamma in long term potentiation and depression. *Neuron* 1998;21:1353-61.
9. Samad TA, Krezel W, Chambon P, Borrelli E. Regulation of dopaminergic pathways by retinoids: Activation of the D₂ receptor promoter by members of the retinoic acid receptor-retinoid × receptor family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14349-54.
10. McCaffery P, Drager UC. High levels of a retinoic acid-generating dehydrogenase in the meso-telencephalic dopamine system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:7772-6.
11. Crettaz M, Baron A, Siegenthaler. Ligand specificities of recombinant retinoic acid receptors RAR alpha and RAR beta. *Biochem J* 1990;272:391-7.
12. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H. The human sebocyte cultura model provides new insights into development and management of seborrea and acne. *Dermatology* 1998;196:21-31.
13. Tsukada M, Schroder M, Roos TC. 13-cis-retinoic acid exerts its specidic activity on human sebocytes through the selective intracellular isomerization to all-trans retinoic and binding to retinoid acid receptors. *J Invest Dermatol* 2000;115:321-27.
14. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Sacaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symtoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000;136: 1231-6.
15. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:846-50.
16. Carroll BJ, Feinberg M, Smouse P. The Carroll rating scale for depression: I. Development, reability and validation. *Br J Psychiatry* 1981;138:194-200.
17. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:519-9.
18. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zhaos S, Nelson CB. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R Psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51: 8-19.