



Isotretinoína y síntomas de depresión en pacientes con acné severo y recurrente

Leticia Rubio-García,^a Nancy Pulido-Díaz,^a José Luis Jiménez-López^b

Isotretinoin and depressive symptoms in patients with severe and recurrent acne

Background: Since use of isotretinoin for acne management it has been published controversial results about its association with depression. The objective of this study was to know if use of isotretinoin in patients with severe and recurrent acne (SRA) is associated with depression.

Methods: 22 patients with diagnosis of SRA were included from the National Medical Center La Raza's Acne Clinic. They completed the Beck Depression inventory (IDB-II) before, during (2 months) and after treatment with isotretinoin (4 months), calculated at 0.5 mg/kg.

Results: The patients reported low depressive symptoms before treatment that reduced at the end (median = 6 and 0, respectively, $p < 0.001$).

Conclusions: Treatment with isotretinoin in this sample of patients with severe and recurrent acne produced no increase in depressive symptoms, but improvement, due to the best corporal image self-perception.

Keywords Palabras clave

Acne Acné

Isotretinoin Isotretinoína

Depressive symptoms Síntomas depresivos

El acné vulgar es la dermatosis más común a nivel mundial y, por tanto, el diagnóstico dermatológico mayormente realizado por médicos no dermatólogos y dermatólogos.¹

Según datos obtenidos en diversos estudios, se calcula que 57.5 % de los casos de acné que acuden a consulta dermatológica son de tipo inflamatorio moderado y le sigue el tipo inflamatorio leve con un 25 %.² Esta patología es capaz de producir lesiones inflamatorias crónicas en la unidad pilosebácea,^{3,4} lo que conduce a alteraciones en el aspecto exterior del paciente y aunque a simple vista puede parecer una enfermedad intrascendente que involuciona después de los 25 años de edad, las cicatrices y la repercusión psicológica del acné (depresión, ansiedad, angustia, frustración, retraimiento social e incluso ideación suicida), pueden ser tan importantes como las de enfermedades crónicas como la epilepsia, la diabetes, el asma o la artritis.^{5,6}

La terapéutica para esta entidad va desde tópica hasta sistémica, y desde la que ha demostrado ser eficaz,⁷ hasta aquella que aún carece de evidencia científica suficiente para su empleo.⁸ La isotretinoína oral (ácido 13 cis retinoico) es el medicamento oficialmente aprobado para el tratamiento del acné quístico o nodular severo recurrente que no responde a otras formas de tratamiento (nivel de evidencia IA).^{9,10}

La implicación neurobiológica del ácido retinoico en los trastornos afectivos aún no es del todo clara. La investigación en el campo de ácido retinoico en el SNC se ha centrado en el desarrollo del cerebro, considerándose altamente teratogénico; estudios recientes, la mayoría con animales, señalan que puede influir en el cerebro adulto induciendo cambios en el comportamiento e inhibición de la neurogénesis en el hipocampo.¹¹

Existen diversas publicaciones que han asociado este fármaco con alteraciones psiquiátricas como ansiedad, depresión, psicosis, crisis de pánico e ideación suicida.^{12,15} La evidencia es diversa, algunos sostienen que existe dicha asociación entre isotretinoína y depresión en pacientes susceptibles,¹⁷ otros advierten que no existe asociación,¹⁸ o que la diferencia no es significativa, unos más señalan que no es concluyente por deficiencias metodológicas y otros comentan que es contradictoria, como Rubinow quien señaló que el nivel de ansiedad y depresión en pacientes con acné

^aDepartamento de Dermatología

^bDepartamento de Psiquiatría

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Leticia Rubio-García

Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 24085

Correo electrónico: tisharubg@yahoo.com.

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 06/03/2015

Introducción: a partir del uso de isotretinoína para el manejo del acné, se han publicado resultados controversiales en torno a una probable asociación entre esta y depresión. El objetivo de este estudio fue conocer si el uso de isotretinoína en pacientes con acné severo y recurrente (ASR) se asocia a depresión.

Métodos: se incluyeron 22 pacientes con diagnóstico de ASR pertenecientes a la clínica de acné del Centro Médico Nacional La Raza. Se les aplicó el inventario de depresión de Beck (IDB-II) antes, durante (2 meses) y después del tratamiento con isotretinoína (4 meses), calculada a 0.5 mg/kg.

Resultados: en las primeras mediciones se reportaron puntuaciones bajas de síntomas depresivos que disminuyeron aún más al final del tratamiento (mediana = 6.5 antes del tratamiento, 3 a los dos meses y 0 al final, con una $p < 0.001$).

Conclusiones: el tratamiento con isotretinoína en esta muestra de pacientes con acné severo y recurrente no produjo aumento de síntomas depresivos, por el contrario los redujo de manera indirecta al mejorar su imagen corporal.

Resumen

Cuadro I Características de los participantes del estudio

Característica	N = 22
Sexo	
Masculino	16 (72.7)
Femenino	6 (27.3)
Edad, años	
	20.8 ± 5.6
Escolaridad	
Secundaria	2 (9.1)
Preparatoria	9 (40.9)
Licenciatura	10 (45.5)
Posgrado	1 (4.5)
Ocupación	
Estudiante	13 (50.1)
Empleado	4 (18.1)
Otros*	5 (22.8)

Los datos se presentan como número (%) o promedio ± desviación estándar. *Incluye 5 ocupaciones con una frecuencia de uno respectivamente: estilista, hogar, ingeniero, médico y mercadólogo

quístico es menor posterior al tratamiento exitoso con isotretinoína.¹⁹

Finalmente, un estudio semejante por Nevoralová Z en el que se incluyeron 100 pacientes manejados con isotretinoína, buscaba la asociación entre esta y los síntomas depresivos e ideación suicida, concluyendo que no existe asociación y que, contrario a lo esperado, hubo mejoría estadísticamente significativa en los puntajes de la escala de Beck (BDI-II) posterior a su empleo; es decir, disminuyeron los síntomas depresivos.²⁰ Por esta razón, establecer una relación causal entre la isotretinoína, depresión y acné es fundamental, ya que los resultados en diversas publica-

ciones son cuestionables.²¹ Debido a esto, algunos pacientes considerados como candidatos para el manejo con la misma, tienen desconfianza e incluso se rehúsan a recibir dicho manejo.

Métodos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de acné severo y/o recurrente pertenecientes a la clínica de acné, mayores de 16 años de edad, que nunca hubiesen recibido tratamiento con isotretinoína y que aceptaran participar en el estudio. No se incluyeron pacientes que presentaran contraindicaciones para el uso de isotretinoína, ni aquellos con trastornos afectivos al inicio del estudio. Se excluyeron aquellos que durante el tratamiento con isotretinoína desarrollaron trastornos afectivos o que presentaron cifras de colesterol, triglicéridos, bilirrubinas, TGO y TGP tres veces superiores a sus límites normales en cualquiera de las mediciones bimestrales. La vigilancia y seguimiento de los pacientes se realizó de forma mensual.

Cuadro II Puntuaciones de los participantes del estudio en el inventario de depresión de Beck en los diferentes momentos del tratamiento

Característica	N = 22
Puntuación en la escala de depresión de Beck	
Antes del tratamiento	6.5 (3-9)
Durante el tratamiento (2 meses)	3 (0-8)
Después del tratamiento (4 meses)	0 (0-2)

Los datos se presentan como mediana (percentil 25, percentil 75)

Cuadro III Puntuaciones de los ítems en el inventario de depresión de Beck en los diferentes momentos del tratamiento

Subescala	Antes de tratamiento	A los 2 meses de tratamiento	A los 4 meses de tratamiento	P	P ₁	P ₂	P ₃
Tristeza	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.327	0.766	0.015*	0.057
Pesimismo	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.285	0.338	0.025*	0.032*
Fracaso	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.956	0.317	0.317	ND
Insatisfacción	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.146	0.569	0.005*	0.020*
Culpa	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.584	0.317	0.157	0.046*
Castigo	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.668	0.046*	ND	0.046*
Odio a sí mismo	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.956	0.974	0.317	1.000
Autoacusación	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.250	0.706	0.025*	0.014*
Ideación suicida	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.956	1.000	0.317	0.317
Llanto fácil	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.898	0.655	0.180	0.562
Irritabilidad	1 (0-1)	0.5 (0-1)	0 (0-0)	0.010*	0.343	0.001*	0.001*
Aislamiento	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.559	0.257	0.083	0.057
Indecisión	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.489	0.392	0.025*	0.317
Imagen corporal	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.050*	0.007*	0.157	0.002*
Capacidad laboral	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.427	0.414	0.083	0.025*
Trastornos del sueño	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.206	0.480	0.014*	0.046*
Cansancio	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.285	0.414	0.014*	0.103
Pérdida de apetito	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.668	0.166	0.046*	1.000
Pérdida de peso	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.427	0.212	0.157	0.026*
Hipocondría	0.5 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.004*	0.028*	0.014*	0.001*
Disminución de libido	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.731	0.564	0.083	0.046*

Los datos se presentan como mediana (percentil 25, percentil 75)

Valor de *p* mediante prueba de Kruskal-Wallis

P₁: prueba *U* de Mann-Whitney entre las mediciones antes del tratamiento y a los 2 meses del mismo

P₂: prueba *U* de Mann-Whitney entre las mediciones a los 2 y 4 meses del tratamiento

P₃: prueba *U* de Mann-Whitney entre las mediciones antes del tratamiento y a los 4 meses del mismo.

**p* < 0.05.

Cuadro IV Porcentaje de sujetos con puntuaciones mayores a 0 en los ítems de la escala de depresión de Beck

Subescala	Antes de tratamiento	A los 2 meses de tratamiento	A los 4 meses de tratamiento	P	P1	P2	P3
Tristeza	6 (27.3)	6 (27.3)	1 (4.5)	0.062	1.000	0.063	0.125
Pesimismo	7 (31.8)	5 (22.7)	1 (4.5)	0.061	0.727	0.125	0.070
Fracaso	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)	0.368	1.000	1.000	1.000
Insatisfacción	10 (45.5)	9 (40.9)	3 (13.6)	0.028*	0.065	0.031*	1.000
Culpa	4 (18.2)	2 (9.1)	0 (0)	0.091	0.625	0.500	0.125
Castigo	4 (18.2)	1 (4.5)	1 (4.5)	0.050*	0.250	1.000	0.250
Odio a sí mismo	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	0.607	1.000	1.000	1.000
Autoacusación	7 (31.8)	6 (27.3)	1 (4.5)	0.032*	1.000	0.063	0.031*
Ideación suicida	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0)	0.607	1.000	1.000	1.000
Llanto fácil	3 (13.6)	4 (18.2)	4 (18.2)	0.779	1.000	1.000	1.000
Irritabilidad	13 (59.1)	11 (50)	2 (9.1)	0.002*	0.754	0.004*	0.003*
Aislamiento	6 (27.3)	5 (22.7)	2 (9.1)	0.156	1.000	0.250	0.219
Indecisión	3 (13.6)	7 (31.8)	3 (13.6)	0.041*	0.125	0.125	1.000
Imagen corporal	10 (45.5)	3 (13.6)	1 (4.5)	0.001*	0.039*	0.500	0.004*
Capacidad laboral	7 (31.8)	5 (22.7)	2 (9.1)	0.066	0.688	0.250	0.063
Trastornos del sueño	7 (31.8)	8 (36.4)	3 (13.6)	0.072	1.000	0.063	0.125
Cansancio	5 (22.7)	7 (31.8)	1 (4.5)	0.045*	0.688	0.031*	0.219
Pérdida de apetito	1 (4.5)	4 (18.2)	1 (4.5)	0.165	0.375	0.250	1.000
Pérdida de peso	5 (22.7)	2 (9.1)	0 (0)	0.066	0.453	0.500	0.063
Hipocondría	11 (50)	6 (27.3)	1 (4.5)	0.002*	0.180	0.063	0.002*
Disminución de libido	4 (18.2)	3 (13.6)	1 (4.5)	0.097	1.000	0.500	0.250

Los datos se presentan como número (%)

Valor de p mediante prueba Q de Cochran

P₁: prueba McNemar entre las mediciones antes del tratamiento y a los 2 meses del mismo

P₂: prueba McNemar entre las mediciones a los 2 y 4 meses del tratamiento

P₃: prueba McNemar entre las mediciones antes del tratamiento y a los 4 meses del mismo

* $p < 0.05$

Previo firma del consentimiento informado, se les citó a la consulta externa de Dermatología y se les aplicó el IDB-II para valorar la presencia y severidad de síntomas depresivos a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento con isotretinoína. Los pacientes con puntajes mayores a 20 en dicho inventario, en cualquiera de estos momentos, fueron canalizados al servicio de psiquiatría para valoración y manejo especializado. La dosis de isotretinoína se calculó a 0.5 mg/kg/día, debiendo ingerirse en una sola toma.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando Stata versión 12. Se realizó análisis descriptivo de los datos utilizando frecuencias simples y porcentajes para variables, así como medidas de tendencia central para variables cuantitativas (promedio y desviación estándar si la distribución fue normal, o mediana con percentiles 25 y 75 en caso de distribución no normal). Para comparar las diferencias en los puntajes de la escala de depresión de Beck en los tres momentos del estudio, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis mientras que las diferencias entre dos momentos fueron comparadas con la prueba Mann-Whitney.

Los sujetos fueron divididos en grupos de acuerdo a la presencia de puntajes mayores a cero. Para comparar la distribución de las frecuencias entre los tres momentos del estudio se utilizó la prueba Q de Cochran, y para comparar dos momentos la prueba de McNemar. En el caso de los parámetros bioquímicos, se compararon mediante la prueba ANOVA de una vía o *t* de Student. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Un total de 23 sujetos fueron considerados en el estudio, de los cuales uno no fue incluido debido a que presentó un puntaje mayor a 20 en la escala de depresión de Beck. La muestra final quedó integrada por 22 participantes. El 72.7 % fueron hombres, el promedio de edad fue de 20.8 ± 5.6 años. Cerca del 85 % de los sujetos tuvieron escolaridad preparatoria o licenciatura y la ocupación más frecuente fue estudiante (cuadro I).

Las medianas de las puntuaciones globales de la escala de depresión de Beck fueron de 6.5, 3 y 0, para los momentos: antes del tratamiento, a los 2 meses y a los 4 meses; encontrándose diferencia significativa en las puntuaciones al inicio y al final ($p < 0.001$) (cuadro II). Se encontraron diferencias en los tres momentos en irritabilidad, imagen corporal e hipocondría, mismas que disminuyeron o mejoraron (imagen corporal) con el tratamiento; es decir, se mostraron más satisfechos, disminuyeron sus pensamientos de autoacusación, irritabilidad e hipocondría, al tiempo

que tuvieron una mejoría significativa en su imagen corporal (cuadro III). Se encontraron diferencias en la insatisfacción, autoacusación, irritabilidad, imagen corporal e hipocondría, con mejoría durante el tratamiento (cuadro IV). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros bioquímicos (bilirrubina total, colesterol total, triglicéridos, TGO o TGP) en los tres momentos del estudio.

Discusión

La mejoría en las puntuaciones del IDB-II fue significativa, lo cual evidencia que no existe una asociación entre el tratamiento con isotretinoína y la aparición de síntomas depresivos y, por el contrario, tiene un efecto benéfico relacionado con la mejoría obtenida, como señalan Rubinow¹⁹ y Nevoralová.²⁰ Estos hallazgos parecen confirmar lo reportado sobre el desarrollo de depresión en pacientes predispuestos¹⁷ ya que incluimos solo aquellos que presentaban puntajes en la escala de Beck que no calificaban como portadores de depresión. Sin embargo, aunque ninguno presentó depresión durante el estudio, no se investigó sobre los antecedentes familiares ni personales de depresión que podrían aportar riesgo.

Si bien la ausencia de grupo control podría considerarse como una debilidad de nuestro estudio, debemos señalar que el grupo control ideal estaría destinado a no recibir tratamiento o manejarlo únicamente con terapia tópica o antibioticoterapia oral; no obstante, debemos recordar que la característica de nuestra muestra seleccionada es que no hubiesen respondido al manejo con la terapéutica de primera línea. Por lo que no recibir tratamiento o recibir aquel al que no habían respondido por 4 ó 6 meses más con fines de investigación, cuando los sujetos lo que requerían eran soluciones para disminuir la severidad de su dermatosis, no era éticamente posible, y ni siquiera recomendable.

Finalmente, mientras la vigilancia bioquímica nos permite vislumbrar la seguridad en el perfil lipídico y hepático del uso de isotretinoína, el IDB-II es una herramienta útil para detectar a pacientes en riesgo de depresión e intervenir de forma oportuna y especializada en los casos necesarios.

Conclusiones

La isotretinoína, que se constituye como manejo de primera línea en pacientes con acné severo y/o recurrente, mostró ser un fármaco útil para disminuir los síntomas depresivos ocasionados por las repercusiones de la dermatosis en la imagen corporal en pacien-

tes sin predisposición para depresión, además de ser seguro desde el punto de vista bioquímico. Es recomendable la evaluación emocional de los pacientes con acné antes de iniciar y durante el tratamiento con isotretinoína.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Primer Consenso Mexicano para el Manejo del Acné. *Dermatol Rev Mex*. 2003;47(2):98-100.
2. Hanna S, Sharma J, Klotz J. Acne vulgaris: More than skin deep. *Dermatol Online J* 2006;9(3):1-8.
3. Knutsen-Larson, et al. Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment and Needs Assessment. *Dermatol Clin*. 2012;30:99-106
4. Muizzuddin, N.,Giacomoni, P. and Maes, D. Acne – a multifaceted problem. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2008;5(2):e183-188.
5. Eun Do, J. Psychosocial Aspects of Acne Vulgaris: A Community-based Study with Korean Adolescents. *Ann Dermatol*. 2009;21(2):125-9.
6. Fried, R. and Wechsler, A. Psychological problems in the acne patient. *Dermatologic Therapy*. 2006;19: 237-40.
7. Keri, J. and Shiman, M. An update on the management of acne vulgaris. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2009;2:105-10.
8. Tan, J. Dapsone 5% Gel: A New Option in Topical Therapy for Acne. *Skin Therapy Lett* 2012; 17(8):1-3.
9. Simonart, T. Newer Approaches to the Treatment of Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):357-64.
10. Gómez-Flores M., et al. Uso de isotretinoína en acné común. *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2011;49 (3):281-8.
11. Bremner, J and McCaffery, P. The Neurobiology of Retinoic Acid in Affective Disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(2):315-33.
12. Douglas, B, Shearer, Kirsty y McCaffery, P. Retinoic Acid and Affective Disorders: The Evidence for an Association. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(1):37-50.
13. Alcalá, P. Depresión y crisis de pánico en acné tratado con isotretinoína. *Semergen*. 2012;38(3):188-191.
14. Halvorsen, J., et al. Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Impairment Are Increased in Adolescents with Acne: A Population-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131:363-370.
15. Picardi A., et al. Suicide risk in skin disorders. *Clinics in Dermatology*. 2013;31:47-56.
16. Féton-Danou, N. Psychological Impact of Acne Vulgaris. *Annales de dermatologie*. 2010; 137 (5): 15-18.
17. Jacobs, D., Deutsch, N. and Brewer, M. Suicide, depression, and isotretinoin: Is there a causal link?. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:S168-75.
18. Cohen, J., Adams, S. and Patten, S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol*. 2007;14(2): e227-33.
19. Rubinow D. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Dermatol*.1987; 17(1):25-32.
20. Nevovalová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol*. 2013;52 (2):163-8.
21. Rigopoulos, D., Larios, G. and Katsambas, A. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2010;28:24-30.