

LA ENTREVISTA AL EXPERTO

GABRIEL RUBIO VALLADOLID:

isotretinoína y depresión en el tratamiento del acné



Gabriel Rubio Valladolid

Estudió Medicina en la Universidad de Valencia y ha ejercido toda su carrera profesional en Madrid. En el momento actual, es el jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre y catedrático de Psiquiatría de la Universidad Complutense de Madrid. Como investigador, sus proyectos han estado relacionados con las adicciones, especialmente, con el alcoholismo. Pertenece a la Red de Investigación en Atención Primaria de Adicciones (RIAPAd) del Instituto de Salud Carlos III y al Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12). Es autor de alrededor de 300 publicaciones y promotor del programa terapéutico Ayúdate-Ayúdanos, que ha sido galardonado nacional e internacionalmente. Ha impulsado el conocimiento de los grupos de ayuda mutua y, entre ellos, la asociación In Recovery. Es un referente en la dermatología psiquiátrica, habiendo participado en numerosas reuniones conjuntas. Hoy le preguntamos acerca de un tema de interés en ambas especialidades.

¿Desde cuándo preocupa este asunto?

La isotretinoína es un derivado de la vitamina A, muy eficaz en el tratamiento del acné vulgar moderado o grave. Desde su aprobación en Estados Unidos en 1982, la isotretinoína se ha relacionado con la aparición de depresión, suicidio y otros trastornos psiquiátricos, lo que ha dado lugar a una amplia cobertura mediática y a numerosos casos de costosos litigios.

En 1998, se incluyó en el prospecto de la isotretinoína una advertencia sobre los riesgos de depresión y suicidio. Además, la aparición de varios casos de suicidio en la década del año 2000 puso el acento en la seguridad de este medicamento. En estos momentos, siguen apareciendo casos en la literatura médica que mantienen la discusión sobre

si produce o no depresión en los pacientes que la toman.

Cuando se habla de este tipo de efectos adversos, cabe preguntarse si realmente el número de personas que desarrollan depresión durante el tratamiento con isotretinoína es elevado.

La respuesta a esta pregunta no es sencilla, ya que las cifras nos pueden llevar a hacernos a una idea errónea de lo que supone este fenómeno clínico. De un lado, los trabajos de revisión y de metanálisis recientemente publicados señalan que, en pacientes tratados por acné, el porcentaje de estos que desarrollan un cuadro depresivo oscila entre el 0,9 y el 19,5 % de los tratados. Esta horquilla es lo suficientemente amplia como para intuir que nos estamos olvidando de algo, y así es. Cuando se examinan con detalle las investigaciones donde se utilizaban escalas para la evaluación de los síntomas depresivos, lo que se pone de manifiesto es que, al final de los meses de tratamiento, los pacientes tenían de forma significativa menos síntomas depresivos que al inicio del tratamiento. Y, además, también se ha evidenciado que el porcentaje de pacientes con depresión entre los tratados con isotretinoína es similar al de los tratados con antibióticos o con otras alternativas terapéuticas. Por lo tanto, el medicamento no parece ser el inductor del trastorno depresivo. Sin embargo, cuando este aparece, las consecuencias pueden ser graves.

Entonces, lo que cabe preguntarse es si sabemos cómo son estas personas que desarrollan depresión durante el tratamiento.

Considero que en esta pregunta está la clave de este asunto. Veamos. Cuando se analiza la base de datos norteamericana que recoge los efectos adversos producidos durante el tratamiento con isotretinoína notificados desde 1997 hasta 2017, observamos que, de un total de 17 829 casos, no había diferencias entre varones y mujeres; los trastornos depresivos se comunicaron en el 42 % de los pacientes tratados; en un 16 % de los casos, se hacía referencia a la labilidad emocional y, en el 13,5 %, a la ansiedad.

Además, se notificaron un 12,7 % de casos con ideación autolítica y, en el 2,06 %, se informó de suicidio consumado. La media de edad de los casos registrados era de 22,1 años, con una desviación estándar de 8,6 años, de manera que el grupo de sujetos comprendido entre los 10 y los 19 años de edad representaba más del 50 % de la muestra. Además, es en el grupo de 10 a 19 años donde se encontraba el 57 % de los casos en que se produjo una muerte por suicidio. Es decir, los individuos en los que se notifica un trastorno depresivo como efecto adverso, son, en su mayor parte, adolescentes, y es ahí, en mi opinión, donde está una de las claves para explicar la asociación entre este tipo de tratamiento y los síntomas depresivos.

¿Quiere decir que es la adolescencia el factor causal y no el medicamento?

Lo que nos dicen los estudios realizados hasta ahora es que el riesgo de padecer trastornos depresivos por el uso de esta medicación debe considerarse en el contexto de una población donde la imagen es muy importante, en la que la prevalencia de ideas de suicidio es, de por sí, más elevada que en la población adulta y que, además, sufre una enfermedad dermatológica, el acné, que sabemos que ocasiona serias consecuencias que pueden facilitar la aparición de cuadros psiquiátricos. En otras palabras, el acné, independientemente del uso de esta medicación, es un factor lo suficientemente importante como para explicar la aparición de estos cuadros, tanto en adolescentes como en adultos. Si a esto le añadimos que para el adolescente su imagen es un factor de aceptación básico que condiciona de forma consistente su autoestima y que la impulsividad es uno de los rasgos de comportamiento más prevalentes, tenemos la «tormenta perfecta». Es muy ilustrativo el libro del sociólogo Gilles Lipovetsky *Gustar y emocionar*, donde enfatiza el extraordinario papel de la seducción en la sociedad contemporánea y, desde luego, entre los jóvenes, donde los likes recibidos en las redes sociales fundamentan, aunque débilmente, su autoestima.

¿Se puede decir que la presencia de depresión en las personas tratadas con isotretinoína es un artefacto provocado por otras causas?

No. Hay que ser prudentes y no se puede decir que este fármaco no sea capaz de inducir cuadros depresivos. De hecho, las investigaciones de este compuesto, realizadas con animales de experimentación, han puesto de manifiesto que, al ser liposoluble, atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica e interacciona con los receptores retinoides presentes en las neuronas. La isotretinoína interfiere en la neurotransmisión tanto de la dopamina como de la serotonina, ambas implicadas en la fisiopatología de los estados depresivos, y también disminuye la neurogénesis en el hipocampo y afecta a la actividad de la corteza orbitofrontal, lo que podría explicar su asociación a los síntomas depresivos y al riesgo de llevar a cabo la ideación suicida.

¿Hay algún dato clínico que nos permita saber qué pacientes tienen más riesgo?

Las personas con mayor vulnerabilidad a la aparición de cuadros depresivos son aquellas en las que hay antecedentes familiares o personales de depresión. De ahí la necesidad de llevar a cabo una cuidadosa historia clínica, en la que preguntemos adecuadamente sobre estos temas. Soy consciente de que a los médicos nos cuesta preguntar sobre si ha habido suicidios consumados en la familia del paciente o si este ha llevado a cabo alguna tentativa, pero es obligatorio hacerlo en estas situaciones. Otro factor de riesgo deriva de haber sufrido experiencias traumáticas durante la infancia o la adolescencia, como abandonos por parte de los padres o haber sido víctima de acoso escolar o de abusos, ya sean físicos, emocionales o sexuales. También hay que tener en cuenta que los rasgos de personalidad donde predomine la impulsividad, las fluctuaciones emocionales o una obsesiva preocupación por la apariencia física pueden facilitar la presencia de síntomas depresivos.

El hecho de encontrar estos hallazgos en la exploración de uno de nuestros pacientes con acné moderado o grave no contraindica la utilización de

isotretinoína. En estos casos, se le deben explicar al paciente los pros y contras de esta estrategia terapéutica y la necesidad de llevar a cabo una monitorización de los síntomas psiquiátricos.

Nos ha dicho que muchos pacientes que acuden a tratamiento por su acné suelen tener puntuaciones elevadas en las escalas de depresión y que, de hecho, el tratamiento con isotretinoína mejora esos síntomas. Entonces, ¿cómo podemos saber que un paciente está desarrollando un episodio depresivo?

Es importante llevar a cabo una monitorización de los síntomas depresivos en estos pacientes, y así lo recomiendan diferentes publicaciones. Si las manifestaciones clínicas propias de la depresión se ven incrementadas a lo largo de las cuatro primeras semanas de tratamiento, habría que pensar que la isotretinoína puede ser la principal responsable del agravamiento. La experiencia clínica nos dice que los estados depresivos inducidos por drogas o por medicamentos surgen en las primeras semanas de tratamiento y, de hecho, la mayor parte de las descripciones publicadas hasta ahora señalan que el mayor porcentaje de estos trastornos aparece a lo largo de los dos primeros meses de haber iniciado el tratamiento con isotretinoína.

Si aparece una depresión, ¿qué deberíamos hacer?

Lo que aconseja el sentido común es, de un lado, considerar la gravedad de los síntomas depresivos y la presencia o no de ideas de suicidio y, de otro, revisar la dosis de isotretinoína. Los casos publicados de depresión o ideas de suicidio aparecidos tras la introducción de este medicamento señalan que se produjeron con dosis altas de isotretinoína. Con las dosis de 0,5 mg/kg al día, no se suelen producir estos efectos. Este razonamiento, en el contexto de un cuadro depresivo leve o moderado, nos debería llevar a bajar la dosis de isotretinoína y a pautar un antidepresivo del tipo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Dado que estos fármacos tardan en mejorar las manifestaciones depre-

sivas, entre 4 y 6 semanas, lo prudente sería mantener la monitorización del tratamiento hasta evidenciar la mejoría de la clínica depresiva. En el supuesto de que las manifestaciones depresivas fuesen moderadas o graves (con o sin ideas de suicidio), lo aconsejable sería retirar la isotretinoína hasta que se recuperase nuestro paciente de la depresión y volver a considerar, junto con el paciente, la vuelta o no al tratamiento previo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina más aconsejables en estas situaciones serían la fluoxetina, en el caso de que se trata de un adolescente, o la sertralina para los adultos.

Con la pandemia por la COVID-19, estamos asistiendo a un aumento de los trastornos psiquiátricos en jóvenes —precisamente, depresiones—, y al aumento de las tentativas de suicidio. ¿Condiciona la pandemia nuestra opción terapéutica para tratar el acné en los adolescentes?

En mi opinión, sí que la condiciona, ya que estamos atendiendo a jóvenes que consultan por cuadros

depresivos con riesgo de autolesiones y en los cuales no había una historia familiar ni individual de trastornos depresivos previos. Estos jóvenes refieren que la pandemia «les ha quitado dos años de sus vidas; los ha privado de la interacción con sus amigos y han tenido que refugiarse en las redes sociales para aguantar». Estas circunstancias han generado, en muchos de ellos, importantes sentimientos de frustración, a los que las redes sociales no han ayudado, ya que, como he comentado con anterioridad, cuanto más se utilizan esas redes, mayor es el grado de baja autoestima en los jóvenes. Por eso, mi recomendación sería que, en el caso de iniciar un tratamiento para el acné con isotretinoína, aunque no existan elementos de vulnerabilidad en la historia personal o familiar, se lleve a cabo la monitorización de la sintomatología psiquiátrica durante los primeros meses de tratamiento.

Entrevista realizada por: **Aurora Guerra-Tapia**