

## Isotretinoína asociada a riesgo de suicidio

### Isotretinoin associated with risk of suicide

Sr. Director:

La isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) es un retinoide sintético oral indicado en el tratamiento del acné moderado resistente a tratamientos previos y acné grave. Desde su introducción en el mercado en la década de los ochenta, los resultados clínicos obtenidos han sido realmente satisfactorios, ya que hasta la fecha solo existían tratamientos sintomáticos y este modifica el curso de la enfermedad. Las primeras notificaciones asociadas a efectos adversos psiquiátricos del medicamento se recibieron en la FDA entre 1982 y mayo del 2000, informando de 431 casos de depresión, ideación suicida, intento de suicidio y suicidio, en pacientes tratados con isotretinoína. Durante el mismo periodo, este organismo analizó 110 casos de pacientes ingresados por las mismas causas, que estaban en tratamiento con el fármaco o lo habían suspendido recientemente. Tras evaluar los datos, el número de suicidios comunicados no superó la tasa prevista en la población de Estados Unidos pero a pesar de ello, en 1998 la FDA incluyó en la ficha técnica de la isotretinoína una alerta respecto al riesgo de depresión y suicidio<sup>1</sup>. Desde entonces ha habido numerosas publicaciones al respecto, evaluando la relación causa-efecto entre el fármaco y las alteraciones psiquiátricas.

Un estudio de cohortes realizó un cuestionario a 38 pacientes con acné, 2 semanas antes y 8 después de iniciar el tratamiento con isotretinoína, en el que se evaluaron diferentes síntomas psicológicos asociados a la enfermedad. Los resultados concluyeron que la mejoría del grado de acné aliviaba los síntomas depresivos y que éstos estaban directamente relacionados con mejoras en la escala de calidad de vida de estos pacientes<sup>2</sup>.

Otro estudio retrospectivo realizado en Nueva Zelanda que revisó los efectos adversos asociados al fármaco en 1.743 pacientes tratados durante 6 años, no reportó ningún caso con ideación o intento de suicidio. A pesar de ello, se notificaron cambios de humor en el 7,1% (124) de los pacientes, que obligaron a dejar el tratamiento en 13 casos<sup>3</sup>.

En noviembre de 2010, se publicó un estudio retrospectivo realizado en Suecia en el que se estudió la conducta suicida desde 3 años antes de iniciar el tratamiento hasta 15 años después de su finalización. Se incluyó toda la población con acné grave que recibió tratamiento durante 1980 y 2001, y de un total de 5.756 pacientes, 128 (2,2%) fueron ingresados en el hospital por intento de suicidio. Durante el año de observación anterior al tratamiento, la tasa estandarizada de intentos de suicidio ya se incrementó (1,57; IC 95% 0,86-2,63), durante los 6 meses de tratamiento volvió a subir, alcanzándose un pico estadísticamente significativo (1,78; IC 95% 1,04-2,85) y a los 3 años de finalizar el tratamiento, el número de intentos fue similar al esperado y se mantuvo durante los 15 años siguientes (1,04; IC 95% 0,74-1,43)<sup>4</sup>.

En todos los estudios se ha intentado demostrar la relación causa-efecto entre el tratamiento con isotretinoína

y las alteraciones psiquiátricas, pero el hecho que exista tanta controversia al respecto y que hasta ahora no se haya podido demostrar una clara asociación, radica en la repercusión que tiene de por sí el acné moderado y severo en el estado emocional de los que lo sufren. Simic et al.<sup>5</sup> ya describió un grado de estrés psicosocial diferente en pacientes con acné moderado-severo, con síntomas más frecuentes de depresión y ansiedad, debido al impacto emocional de las lesiones de éste. Recientemente Halvorsen et al.<sup>6</sup> han evaluado mediante un cuestionario en adolescentes de 18 y 19 años, la relación entre ideación suicida y problemas mentales y sociales, en función de la severidad del acné. De los 3.775 participantes, aquellos con acné severo (14%) presentaron en el caso de las chicas el doble de pensamientos suicidas (25,5 vs. 11,9%) y el triple en los chicos (22,6 vs. 6,3%). De manera que la ideación suicida resultó estar significativamente asociada al acné grave (OR 1,8; IC 95% 1,30-2,50). En el mismo cuestionario se valoraron 6 trastornos de conducta social en función de los diferentes grados de acné: fracaso escolar, falta de apego familiar, inexistencia de relaciones sentimentales y sexuales, etc., y aquellos con acné más severo obtuvieron peores resultados en todos ellos, con diferencias estadísticamente significativas<sup>6</sup>. Dado que estas situaciones pueden favorecer estados de depresión, se refuerza la teoría que asocia el acné a sufrimiento psicosocial, relacionándolo con trastornos psiquiátricos, independientemente de la terapia con isotretinoína.

A pesar que en el estudio sueco se obtuvo un incremento significativo de intentos de suicidio durante los 6 meses de tratamiento, este roza la significación<sup>4</sup> y otros estudios han demostrado menos síntomas de depresión después de realizar tratamiento<sup>7</sup>. Debido a la importancia de la apariencia de la piel en la interrelación social y para la propia imagen<sup>8</sup>, cada vez hay más autores que responsabilizan al acné de los trastornos depresivos e intentos de suicidio.

Por consiguiente, con los estudios disponibles no se puede confirmar la relación causa-efecto entre al tratamiento con isotretinoína y las alteraciones psiquiátricas. De todos modos, al encontrarnos ante un perfil de pacientes con una susceptibilidad elevada a sufrir este tipo de trastornos, debe realizarse un seguimiento especial en aquellos con antecedentes de depresión, para detectar los cambios que se puedan producir.

## Bibliografía

1. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. Depression and suicide in patients treated with Isotretinoin. *N Engl J Med*. 2001; 344:460.
2. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung Jy, et al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol*. 2009;36: 255-61.
3. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol*. 2010;51:248-53.
4. Sunstrom A, Alfredsson L, Sjolín-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5812.
5. Simić D, Situm M, Letica E, Penavić JZ, Zivković MV, Tomić T. Psychological impact of isotretinoin treatment in patients with

- moderate and severe acne. *Coll Antropol.* 2009;33 Suppl 2: 15-9.
6. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol.* 2011;131: 363-70.
  7. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Sem Cut Med Surg.* 2005;24:92-102.
  8. Dalgard FM, Gieler UM, Holm JO, Bjertness E, Hauser S. Self-esteem and body satisfaction among late adolescent with acne: results from a population survey. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:746-51.

E. Ramió Montero<sup>a,\*</sup>, M.I. Iglesias Sancho<sup>b</sup>  
y B. Eguileor Partearroyo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [elvi\\_ramio@hotmail.com](mailto:elvi_ramio@hotmail.com)  
(E. Ramió Montero).

doi:10.1016/j.farma.2011.08.008

## Síndrome de encefalopatía posterior reversible asociado al tratamiento con ivabradina: a propósito de un caso

### A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with ivabradine treatment

Sr. Director:

El síndrome de encefalopatía tóxica reversible fue descrito por primera vez en 1996 por Hynchey et al.<sup>1</sup> como una leucoencefalopatía posterior reversible, caracterizada por cefalea, mareo, alteración mental y pérdida de visión e incluso *status epilepticus* en los casos más graves. Posteriormente fue llamado «síndrome de encefalopatía posterior reversible» (SEPR). Puede desencadenarse por encefalopatía hipertensiva, alteraciones renales, fármacos (inmunosupresores o citotóxicos), alteraciones endocrinas e hipercalcemia, entre otros. Se diagnostica mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). El tratamiento consiste en normalizar la presión arterial, electrolitos y líquidos, adecuada oxigenación arterial y ventilación. Habitualmente los síntomas resuelven en pocas semanas sin dejar secuelas<sup>2-4</sup>.

La ivabradina<sup>5</sup> reduce la frecuencia cardíaca, inhibiendo selectiva y específicamente la corriente  $I_f$  del marcapasos cardíaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardíaca. La corriente  $I_f$  se genera por los canales HCN activados por hiperpolarización y regulados por nucleótidos cíclicos. Los canales HCN4 predominan en el nodo sinoauricular, HCN1 en la retina y HCN1 y HCN2 en el sistema nervioso central<sup>6</sup>. También puede interactuar con la corriente  $I_h$  retiniana, que interviene en la resolución temporal del sistema visual restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes. Indicada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal, en los que está contraindicado el uso de beta-bloqueantes o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no tratados y con una frecuencia cardíaca superior a 60 lpm. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran los fenómenos luminosos (14,5%) y fosfenos,

visión borrosa, mareos y cefalea. El aumento de creatinina sérica, hiperuricemia, palpitaciones, náuseas, diarrea, vértigo, disnea y calambres musculares son efectos menos habituales atribuidos a ivabradina<sup>5</sup>.

El carbimazol es un derivado del tiamizol, que inhibe la síntesis de hormonas tiroideas en el tratamiento del hipertiroidismo previo a la tiroidectomía y en las recidivas.

### Descripción del caso

Mujer de 63 años, con cáncer de mama inflamatorio y sin antecedentes personales de interés. Operada y tratada con quimioterapia y hormonoterapia. Diez años después recibió 4 mg de ácido zoledrónico por una fractura osteoporótica. Un mes más tarde ingresó por una probable infección respiratoria y se añadió a su tratamiento carbimazol 5 mg al día por sospecha de hipertiroidismo (TSH: 0,32 ng/dl; T<sub>4</sub>: 1,77 uU/ml) e ivabradina 5 mg cada 12 h por insuficiencia respiratoria con taquicardias, posiblemente secundarias a la infección.

Tras una semana tomando ambos fármacos decidió suspenderlos al comenzar con nerviosismo, alucinaciones visuales y fosfenos. Tres días más tarde ingresó a cargo de medicina interna por deterioro neurológico sin focalidad aparente. Al ingreso presentó presión arterial 120/50 mmHg, temperatura corporal de 37,2 °C, frecuencia cardíaca de 100 lat./min y saturación de oxígeno del 99%. En la analítica destacaron los valores de urea (224 mg/dl) y péptido natriurético cerebral (411 pg/ml), un leve aumento de creatinina sérica (1,14 mg/dl), hipofosfatemia (2,1 mg/dl) y valores de amonio (43 µmol/l), potasio (5 mEq/l) y cloro (118 mEq/l) ligeramente aumentados. El electroencefalograma reveló actividad bioeléctrica cerebral anormal por la presencia de una actividad lenta e irritativa bifrontal que descarga en grado moderado. La TC cerebral no mostró alteraciones relevantes, tan solo una calcificación intraparenquimatosa puntiforme en la región corticosubcortical parietal izquierda. Tras un empeoramiento general progresivo con desorientación temporoespacial, agitación e incontinencia del esfínter anal, fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos donde precisó ventilación mecánica.

Tras la mejoría clínica, ya en la planta, sufrió episodios de diarrea sanguinolenta sin productos patológicos, ni