



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Isotretinoína y trastornos afectivos

Revisión bibliográfica sobre la posible predisposición a trastornos afectivos en pacientes tratados con isotretinoína para el acné

Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autora: Claudia Gómez Selma

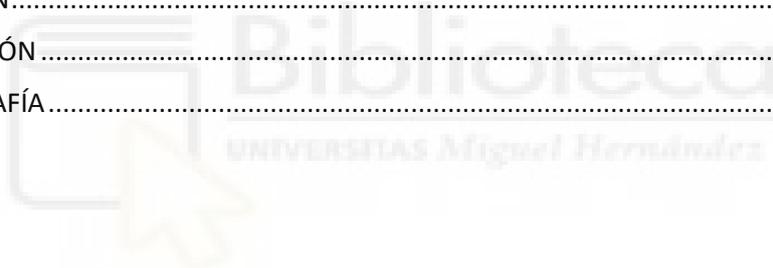
Modalidad: Revisión Bibliográfica

Tutora: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

Contenido

ÍNDICE.....	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIALES Y MÉTODOS	9
3.1. Búsqueda bibliográfica	9
4. RESULTADOS	11
A. ESTUDIOS PROSPECTIVOS	11
3. ESTUDIO COMPARATIVO	18
4. ESTUDIOS SISTEMÁTICOS Y METAANÁLISIS.....	23
5. DISCUSIÓN.....	30
6. CONCLUSIÓN	32
7. BIBLIOGRAFÍA.....	33



RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El acné vulgaris es una enfermedad dermatológica crónica común que puede afectar gravemente a la apariencia física y con ello al bienestar emocional de una persona. Para el tratamiento de las formas más severas del acné, el tratamiento más efectivo ha demostrado ser la isotretinoína. Sin embargo, uno de sus posibles efectos secundarios es la depresión, esto ha generado investigaciones para realizar un seguimiento psicológico durante el tratamiento.

OBJETIVO:

Realizar una revisión bibliográfica sobre la posible predisposición a trastornos afectivos como la depresión en pacientes tratados con isotretinoína para el acné.

METODOLOGÍA:

Se han consultado las bases de datos PUBMED y Scopus empleando los descriptores MESH. Se completó la obtención de datos con búsquedas en las páginas webs oficiales del Instituto Nacional de Estadística (INE) y la Agencia Española de Medicamento y producto Sanitario (AEMPS)

RESULTADOS:

Los resultados obtenidos a partir de los estudios incluidos en el trabajo indican que la aparición de trastornos afectivos como la depresión no es inusual. Sin embargo, aún no se ha podido demostrar una relación directa entre isotretinoína y depresión.

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios no encuentran una relación causal clara entre iniciar el tratamiento con isotretinoína con la aparición de síntomas depresivos. Es aconsejable realizar una monitorización estrecha de los pacientes debido a un potencial riesgo bajo de depresión. Son necesarios más estudios para descartar una relación directa entre isotretinoína y depresión.

Palabras clave: Isotretinoína, acné, depresión, antidepresivos

ABSTRACT

INTRODUCTION

Acne vulgaris is a common chronic dermatological disease that can seriously affect a person's physical appearance and emotional well-being. For the treatment of the most severe forms of acne, the most effective treatment has been shown to be isotretinoin. However, one of its possible side effects is depression, this has generated research to perform a psychological follow-up during treatment.

OBJECTIVES

Conduct a literature review on the possible predisposition to affective disorders, particularly depression in patients being treated with isotretinoin for acne.

METHODS

Databases such as PUBMED and Scopus have been consulted. It was completed with data obtained by searching the official websites of the National Statistics Institute (INE) and the Spanish Agency for Medications and Healthcare Products (AEMPS).

RESULTS

Results obtained from the studies included in this bibliographic review indicate that the appearance of affective disorders such as depression is not unusual. However, a direct relationship between isotretinoin and depression has not been found.

DISCUSSION

Most studies do not find a clear causal relationship between initiating isotretinoin treatment with the onset depressive symptoms. It is advisable to make close monitoring of patients due to a potential low risk of depression. More studies are needed to rule out a direct relationship between isotretinoin and depression.

Key words: isotretinoin, acne, depression, antidepressive agents

1. INTRODUCCIÓN

El acné vulgaris es una enfermedad crónica inflamatoria del folículo pilosebáceo que afecta principalmente a la cara, cuello, pecho y espalda.¹ Es una de las enfermedades dermatológicas más frecuentes, estimándose que un 85% de las personas lo sufre durante la adolescencia y la juventud observando la máxima prevalencia entre los 12 y 24 años. En España la prevalencia del acné entre la población escolar de 12 a 18 años es de un 74%, con una edad de máxima prevalencia entre los 14 y los 16 años.²

Se trata de una enfermedad polimórfica que puede presentar tanto lesiones no-inflamatorias: comedones abiertos o puntos blancos y/o comedones cerrados o puntos negros como podemos observar en la imagen figura 1 o lesiones inflamatorias como pápulas, pústulas y nódulos como podemos ver en la imagen figura 2.¹ De hecho, al ser una enfermedad tan evidente debido a sus manifestaciones clínicas tiene un claro impacto en la calidad de vida pudiendo llegar a provocar una gran variedad de problemas psicológicos entre los cuales encontramos: depresión, ansiedad, baja autoestima y fobia social^{1,3,6}. La prevalencia es algo mayor en hombres que en mujeres incluso de las formas más severas del acné; sin embargo, suelen ser las mujeres las que sufren más por su aspecto físico.⁴



Figura 1: Cedillo A. Una descripción general del acné comedonal [Internet]. Medicina Básica. Jegtheme; 2022 [citado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://medicinabasica.com/una-descripcion-general-del-acne-comedonal>



Figura 2: Gabin FB. Acné: causas, clínica, diagnóstico y tratamiento (página 2) [Internet]. Monografias.com. 2021 [citado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.monografias.com/trabajos-pdf4/acne-causas-clinica-diagnostico-y-tratamiento/acne-causa>

En cuanto al tratamiento óptimo para el acné puede variar en función a de la tipología y gravedad de cada paciente. Como primera elección de tratamiento, para en casos leves se comienza con el uso de retinoides tópicos solos o en combinación con peróxido de benzoilo. Para casos moderados se suele usar una combinación de retinoides y/o antibióticos tópicos, peróxido de benzoilo y antibióticos orales. Por último, para casos graves o acné persistente la isotretinoína oral (ITO) ha demostrado ser el tratamiento más eficaz.^{5,6}

La ITO es un derivado sintético análogo de la vitamina A, que consigue actuar sobre los cuatro puntos clave del desarrollo del acné incluyendo la normalización de la descamación folicular, la reducción de la actividad de las glándulas sebáceas, la inhibición de la proliferación de *Propionibacterium acne* y tiene además efectos sobre la inflamación antiinflamatorios.¹

Varios estudios han investigado la relación entre la ITO y la depresión y se ha podido observar que la incidencia de depresión en pacientes con tratamiento con ITO pueden variar entre el 1 y el 2% en estudios controlados⁴ lo cual es bastante similar a la incidencia de depresión en la población general que es aproximadamente del 1% en España como podemos ver en la tabla 2.⁸

Tabla 1: Prevalencia de cuadros depresivos activos según sexo, país de nacimiento y grupo de edad. Población de 15 y más años. (n.d.). Datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE). [citado el 19 de febrero de 2024].

Disponible en: <https://ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=47802>

Ambos sexos, España	TOTAL (%)	Cuadro depresivo mayor (%)	Otros cuadros depresivos (%)	Sin cuadro depresivo alguno (%)
De 15 a 24 años	100,0	1,05	1,86	97,09

Tanto la depresión como el acné son dos enfermedades multifactoriales, esto ha supuesto una dificultad a la hora de establecer una relación causal entre ambas ya que es difícil distinguir entre síntomas de depresión relacionados con la ITO y los debidos a causas ajenas como problemas personales, eventos vitales estresantes o abuso de alcohol, a parte ya del propio acné. Es por ello que el acné en sí se puede considerar también como un factor de riesgo de depresión.^{4,5} Sin embargo, se ha valorado la posibilidad de que la ITO sea la causa de la depresión puede venir debido a que algunos estudios experimentales demostraron que los retinoides en general pueden afectar al sistema nervioso central y en particular al desarrollo neuronal, neurotransmisores y sistemas involucrados en la patogénesis de trastornos psiquiátricos entre los que se incluye la depresión.⁴

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fin de grado ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre si la ITO empleada para el tratamiento del acné aumenta el riesgo de desarrollar trastornos afectivos. Se ha tratado de conocer con cuánta seguridad se puede establecer una relación entre el inicio del tratamiento de ITO en pacientes con acné y la aparición, consecuente de la ITO, de la depresión.



3. MATERIALES Y MÉTODOS

Los resultados que son descritos en el siguiente apartado han sido obtenidos a partir de una revisión de artículos, estudios y guías publicadas relacionados con la ITO y la depresión.

3.1. Búsqueda bibliográfica

Tras identificar el tema principal del estudio, se ha realizado mediante consulta directa y acceso, via internet, de la búsqueda bibliográfica. La base de datos principalmente empleada ha sido PubMed. Para completar la obtención de información también se han hecho búsquedas en páginas webs oficiales de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) y el INE (Instituto Nacional de Estadística).

En primer lugar, para comenzar la búsqueda, se han establecido las palabras clave y se han traducido en los correspondientes Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) con el objetivo de obtener el MeSH (Medical Subject Headings) referidos en la Tabla 1.

Tabla 2: Descriptores en ciencias de la salud y medical subject headings empleados en la estrategia de búsqueda

DeCS	MeSH
<i>Isotretinoína</i>	Isotretinoin
<i>Acné</i>	Acne Vulgaris
<i>Antidepresivos</i>	Antidepressive Agents
<i>Depresión</i>	Depression

Para la ecuación de búsqueda principal se utilizaron los descriptores: “Isotretinoin” AND “antidepressive agents”. A partir de esta ecuación se obtuvieron 11 estudios que tras la lectura de título y resumen y posterior lectura del texto completo solamente 1 fue de interés. Posteriormente se incluyeron nuevos descriptores a la ecuación de estudio como “acne vulgaris” por ser la enfermedad que trata la ITO y “depression” ya que es el efecto adverso en el que nos vamos a centrar con la intención de obtener resultados más precisos.

Finalmente, se fueron incluyendo otros estudios a partir de los seleccionados hasta un total de 13 estudios.

La búsqueda se realizó entre los meses de febrero y abril de 2024.



4. RESULTADOS

A. ESTUDIOS PROSPECTIVOS

Los dos estudios prospectivos para comparar son los siguientes:

1. Comparación de depresión, ansiedad y calidad de vida en pacientes con acné vulgaris que fueron tratados con isotretinoína o agentes tópicos (Kaymak 2009)⁹
2. Comparación de la calidad de vida, depresión, ansiedad, suicidio, ansiedad social y síntomas obsesivo-compulsivos entre adolescentes con acné que reciben isotretinoína y antibióticos: un estudio prospectivo, no aleatorio y *open label* (Erdoğan 2019)¹⁰

El primer estudio, publicado en 2009 en la revista *International Journal of Dermatology*, recogió los datos de pacientes que acudían a una clínica dermatológica asociada a un centro universitario desde septiembre de 2006 hasta mayo de 2007. El segundo estudio fue publicado en 2019, los datos fueron recogidos entre 2017 y 2018 de pacientes que acudían a la consulta del Departamento de Dermatología de la Universidad *Suleyman Demirel*.

En ambos estudios se observa una posible relación entre el tratamiento con (ITO) o antibióticos tópicos (ABTs) para el acné, y la aparición de síntomas depresivos y de ansiedad, entre otros, en adolescentes y jóvenes adultos. En el caso del primer estudio (Kaymak 2009), además, se incluyen los retinoides tópicos en el mismo grupo que los antibióticos tópicos.

Materiales y métodos

El número de participantes puede garantizar la validez y fiabilidad de los resultados, ya que influye directamente en la representatividad de la muestra y en la capacidad de generalizar los resultados obtenidos a una población mayor. El estudio más reciente tiene una participación de 102 pacientes con lesiones de acné severas o moderadas que se subdividen en dos grupos dependiendo del tratamiento recibido: 60 personas en el grupo del tratamiento con ITO siendo 24

hombres y 36 mujeres y 42 en el grupo del tratamiento con ABTs siendo 16 hombres y 26 mujeres. Por otro lado, en el estudio Kaymak 2009, participaron 78 personas con lesiones de acné moderadas y severas, pero también leves. Se subdivide a su vez también en dos grupos según el tratamiento recibido: 36 personas en el grupo de tratamiento con ITO y 29 en el grupo de ABTs/retinoides tópicos. En este estudio, sin embargo, no se especifica el número de hombres y mujeres en cada grupo.

A la hora de establecer los criterios de inclusión y exclusión, se observan algunas diferencias significativas: Erdoğan 2019 establece un rango de edad de 15 -18 años, mientras que Kaymak 2009 incluye a adolescentes y adultos jóvenes, pero sin especificar un rango de edad. En ambos estudios se tiene en cuenta el historial psiquiátrico y clínico de la persona. Sin embargo, tener un historial de enfermedad mental y/o sistémica supone un criterio de exclusión para Erdoğan 2019 mientras que en Kaymak 2009 lo es solo si han tenido una intervención psiquiátrica. Además, en Kaymak 2009 se tiene en cuenta el rendimiento académico y la duración del acné, así como la duración del tratamiento previo, si lo ha tenido, mientras que en Erdoğan 2019 ninguno de los participantes había recibido tratamiento previamente, ni con ITO ni con ABTs. Ambos estudios incluyen a pacientes con lesiones de acné moderadas o graves, pero solo en Kaymak 2009 incluyen también lesiones leves.

Ambos están diseñados como estudios controlados por lo que los pacientes fueron asignados al grupo de ITO o ABTs según los criterios establecidos por cada uno. En Kaymak 2009 tienen en cuenta el fracaso de algún tratamiento previo, la severidad y duración de las lesiones de acné, la preferencia del paciente y la preocupación por la posibilidad de efectos adversos. Por otro lado, en Erdoğan 2019 solo se tuvo en cuenta la severidad de las lesiones de acné para asignar el grupo ya que ninguno de los pacientes había recibido previamente tratamiento ni con ITO ni con ABTs.

En cuanto a la dosis de ITO, ambos inician tratamiento con una dosis de 0,5mg/kg/día. Sin embargo, en el estudio de Kaymak 2009 esta dosis se divide en dos tomas mientras que en Erdoğan 2019 es en dosis única. El primer estudio,

sin embargo, emplea un rango de dosis de 0,5-0,8mg/kg/día asegurando una dosis acumulada máxima de 100mg/kg. En ambos casos se hacen pruebas para evaluar la función renal antes de empezar el tratamiento; otras pruebas clínicas, tests de embarazo y recomendación de uso de anticonceptivos en mujeres en edad fértil para aquellas que estuvieran en el grupo de tratamiento con ITO también fueron realizados en Kaymak 2009.

Para evaluar la progresión y el avance de los resultados se usaron diversos cuestionarios. Kaymak 2009 realizó un seguimiento de los pacientes durante un periodo de cuatro meses. Los cuestionarios se realizaron antes de comenzar con el tratamiento, a los dos meses y al finalizar los cuatro meses. En el estudio de Erdoğan 2019 al tener una duración de tres meses solo se realizaron dos evaluaciones, antes de empezar el tratamiento y al finalizarlo.

Ambos estudios se centran en evaluar las lesiones de acné, los síntomas de depresión y ansiedad a través del cuestionario GAGS (Global Acne Grading System) para medir la gravedad del acné y el cuestionario HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) para evaluar la ansiedad y depresión. Sin embargo, Kaymak 2009 complementa la evaluación de la depresión con el cuestionario BDI (Beck Depression Inventory) mientras que Erdoğan 2019 incorpora el LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) para estudiar la ansiedad social. Asimismo, de manera distinta, pero con el mismo objetivo, ambos realizan un estudio para determinar el impacto del acné en la calidad de vida del paciente: Kaymak 2009 realiza el DLQI (Dermatology Life Quality Index) y Erdoğan 2019 el AQLS (Acne Quality of Life Scale).

GAGS es un cuestionario en el que la puntuación varía de 0-44, cuanto mayor es la puntuación mayor es la severidad de las lesiones. AQLS es un cuestionario en el que la puntuación oscila entre 9 (menos severo) y 36 (más severo) por lo que puntuaciones más altas indican una calidad de vida más baja. DLQI es un cuestionario en el que la puntuación varía del 0-30, puntuaciones más altas indican una mayor discapacidad. HADS es un cuestionario de autoevaluación compuesto de 14 preguntas, 7 relacionadas con la ansiedad y 7 con la depresión; cuanto mayor sea la puntuación mayor es el riesgo de ansiedad o depresión. BDI

es un cuestionario de autoevaluación compuesta de 21 preguntas de 0-3 puntos cada una, la suma de la puntuación de las respuestas muestra el nivel de depresión. Kaymak 2009 estableció 13 como la puntuación a partir de la cual se consideraba que la persona sufría depresión. LSAS está dividido en dos subescalas que miden la ansiedad social y la evitación, cada uno del 0 -72, cuanto mayor sea la puntuación mayor serán los niveles de éstos.

Resultados

En ambos estudios se parte de la base que ambos grupos no presentan diferencias significativas en cuanto a edad y sexo; la duración de la enfermedad y del tratamiento del acné son mayores para el grupo de ITO en Erdoğan 2019 pero no presenta diferencias significativas en Kaymak 2009. En ambos casos, la severidad de las lesiones de acné previo a iniciar con el tratamiento es mayor en el grupo de pacientes que serán tratados con ITO.

En la primera serie de cuestionarios realizados, no se observan diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los estudios. Es a partir de la segunda vez que se realizan los cuestionarios cuando se pueden comenzar a observar.

En Kaymak 2009, la primera serie se realizó al segundo mes de comenzar el estudio y a la hora de evaluar la depresión se obtuvo una diferencia de 3,05 puntos entre las medias de los dos grupos en el cuestionario BDI, y de casi 1,83 puntos en el cuestionario HAD-Depresión; para la ansiedad, la diferencia entre grupos en el cuestionario HAD-Ansiedad es de 1,6. En todos los casos la puntuación mayor pertenece al grupo de los ABTs. En el cuestionario DLQI, que evalúa la calidad de vida, hay una diferencia de 2,97 puntos siendo más alta en el grupo de los ABTs lo que indica una mayor severidad de la enfermedad en este grupo (Tabla 3).

Tabla 3: Resultados obtenidos en el estudio Kaymak 2009 en la evaluación realizada a los 2 meses

Cuestionario	Grupo isotretinoína	Grupo antibióticos tópicos	Diferencia
BDI	7,55 +/- 6,27	10,6 +/- 6,07	3,05
HAD-Depresión	4,44 +/- 3,00	6,27 +/- 3,48	1,83
HAD-Ansiedad	6,11 +/- 3,50	7,72 +/- 3,28	1,61
DLQI	4,13 +/- 3,27	7,10 +/- 3,77	2,97

Al concluir el estudio a los cuatro meses, los resultados obtenidos señalaban una clara diferencia entre ambos grupos en los cuestionarios para la depresión (BDI y HAD-Depresión), ansiedad (HAD-Ansiedad) y calidad de vida (DLQI). Los resultados están expuestos en la Tabla 4. Como se puede observar, las diferencias son bastante más significativas entre los grupos que las obtenidas a los 2 meses, permaneciendo más altas las puntuaciones en el grupo de los ABTs para todos los casos.

Tabla 4: Resultados obtenidos en el estudio Kaymak 2009 en la evaluación realizada a los 4 meses

Cuestionario	Grupo isotretinoína	Grupo antibióticos tópicos	Diferencia
BDI	5,86 +/- 5,16	10,6 +/- 5,49	4,26
HAD-Depresión	3,41 +/- 3,08	6,31 +/- 3,23	2,90
HAD-Ansiedad	5,02 +/- 3,76	7,58 +/- 3,21	2,56
DLQI	3,25 +/- 3,48	7,17 +/- 2,59	3,92

Por otro lado, los resultados obtenidos en Erdoğan 2019 al final del estudio proporcionan una perspectiva del impacto del tratamiento (tabla 5). Solamente se observa un cambio significativo en el caso del test para evaluar las lesiones de acné (test GAGS), reduciéndose de una puntuación de 26,83 a 8,33 en el

grupo de la ITO y de un 23,05 a un 9,41 en el grupo del ABTs lo que sí demuestra una mejoría en cuanto al impacto físico del acné. También se observa una reducción en la puntuación del test AQLS de 3,07 puntos en el grupo de la ITO y 3,29 en el grupo de los ABTs. En el resto de test para evaluar el componente psicológico como la ansiedad (HAD-A), depresión (HAD-D) y ansiedad social (LSAS), no se observan grandes cambios. En el test HAD-A hay incluso un incremento de 0,25 en el grupo de ITO y de 0,48 en el grupo de ABTs. Asimismo, en el test HAD-D se identificó un incremento de 0,22 en el grupo de la ITO y 0,1 en el grupo de ABTs. Solamente en el cuestionario LSAS se ve una clara mejoría reflejada en el descenso de 4,69 puntos en el caso de la ITO y 5,29 en el grupo de los ABTs.

Tabla 5: Resultados obtenidos en los cuestionarios en el estudio Erdoğan 2019

		Grupo isotretinoína	Grupo antibiótico tópico	Diferencia en el grupo de ITO	Diferencia en el grupo de ABTs
GAGS	Pretratamiento	26,83 +/- 4,20	23,05 +/- 2,24	18,5	13,64
	Postratamiento	8,33 +/- 5,51	9,41 +/- 2,33		
AQLS	Pretratamiento	14,77 +/- 3,37	14,31 +/- 3,59	3,07	3,29
	Postratamiento	11,70 +/- 2,15	11,02 +/- 2,15		
HAD-Depresión	Pretratamiento	8,35 +/- 2,09	8,26 +/- 1,62	0,22	0,1
	Postratamiento	8,57 +/- 2,14	8,36 +/- 1,38		
HAD-Ansiedad	Pretratamiento	12,23 +/- 2,51	12,52 +/- 2,36	0,25	0,48

	Postratamiento	12,48 +/-2,39	13,00 +/- 2,22		
LSAS	Pretratamiento	22,10 +/- 9,62	22,60 +/- 11,12	4,67	5,29
	Postratamiento	17,43 +/- 11,58	17,31 +/- 10,81		

En el estudio Kaymak 2009 se concluye que es posible establecer una relación directa entre la mejoría de los síntomas físicos del acné y la disminución de síntomas depresivos, algo que Erdoğan 2019 no puede afirmar con tanta certeza, pero sí afirma que el éxito del tratamiento ya sea con ITO o ABTs puede tener un impacto mayoritariamente positivo en la persona. En ambos casos la calidad de vida mejora en ambos grupos de tratamiento. En Erdoğan 2019 además, al evaluar exclusivamente a adolescentes, se puede observar el impacto del acné en los niveles de ansiedad social y apariencia física ya que son los cuestionarios en los que más disminuye la puntuación indicando así una clara mejoría en la calidad de vida. Aun así, en este estudio se puede observar también, que, aunque no se consideren estadísticamente significativos los resultados sí hay un ligero aumento de la ansiedad y depresión.

Concretamente en Kaymak 2009, se observa una mejoría de la depresión evaluada con el test BDI en el grupo de la ITO, pero no el de los ABTs. Adicionalmente, un historial previo de trastornos psicológicos confiere una mayor predisposición a experimentar algún síntoma psicológico como puede ser la ansiedad, la ansiedad social o la depresión. En este estudio se aconseja que sobretodo en estos pacientes se siga una estrecha vigilancia.

Ambos coinciden en que se debe seguir actuando con precaución y realizar un seguimiento de aquellos pacientes tratados con ITO para el acné pues no pueden concluir que no exista una relación entre el tratamiento y la aparición de síntomas de depresión.

Limitaciones

Kaymak 2009 solo menciona el bajo número de participantes como limitación del estudio mientras que Erdoğan 2019 reconoce que probablemente 3 meses no es un tiempo de evaluación suficiente para obtener resultados concluyentes.

3. ESTUDIO COMPARATIVO

Isotretinoína y farmacoterapia de antidepresivos: análisis de simetría de secuencia de la prescripción. (*Hersom 2003*)¹¹

Objetivos

Este estudio comparativo tiene dos objetivos principales. Principalmente evalúa la posible asociación entre el comienzo del tratamiento con ITO en pacientes con acné y la consecuente aparición de depresión. Para ello, la población seleccionada tiene prescritos ambos tratamientos tanto ITO como antidepresivos (ATD) y en función de los resultados obtenidos, según el orden de prescripción de la ITO y ATD, se podrá deducir si existe una relación causal o no entre iniciar el tratamiento con ITO y la aparición de depresión. La hipótesis nula que se quiere refutar es que no existe causalidad entre el inicio del tratamiento con ITO y seguidamente el inicio del tratamiento con ATD que indirectamente implica la aparición de depresión y que, por tanto, la aparición de la depresión se debe al azar.

El segundo objetivo, fue realizar un estudio simultáneo con una cohorte de pacientes tratada, en este caso, con minociclina (MIN), un agente que en teoría no causa depresión, usando la misma base de datos, para poder evaluar la validez de los resultados del estudio con ITO.

Metodología

Este estudio tiene un diseño retrospectivo y aplica un método en el que se infiere causalidad según orden de prescripción de los fármacos. Los fármacos son representativos de un evento clínico, la ITO y la MIN del acné y los ATD de la depresión. Se evalúa la tendencia que existe a ser prescrito primero el fármaco que en teoría provoca el efecto adverso, que en nuestro caso es la depresión, seguido del fármaco que palia ese efecto adverso. Es decir, se medirá la tendencia que existe a prescribir primero ITO o MIN seguido de un ATD.

La elección de los ATD como indicadores de la depresión está avalado por previos estudios ya realizados que lo emplearon de la misma manera satisfactoriamente.

Los ATD usados en este estudio fueron categorizados en 3 clases: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), aminas tricíclicas secundarias y terciarias (aminas) y otros antidepresivos (otros). Por otro lado, señalan que los inhibidores de la monaminoxidasa no están incluidos en este estudio porque son habitualmente empleados para el tratamiento crónico de la depresión y no agudo, es decir, no serían primera elección para una depresión recientemente detectada como es en ese estudio.

Por otro lado, la elección de MIN como fármaco con el que comparar la ITO es respaldada por el hecho de que se utiliza también para tratar acné moderado o severo y es el tratamiento antibiótico habitual, pero entre sus efectos secundarios no está descrita la depresión.

Selección de pacientes

La elección de pacientes fue a través de una base de datos nacional (EEUU) y se seleccionaron solo aquellas personas que tuvieran prescrito ITO/MIN y ATD entre el 1 de junio 1999 y 31 de marzo del 2000. Esta base de datos contenía variables de interés que incluían la fecha de emisión de la prescripción, la fecha de dispensación, la demografía del paciente y el tipo y la dosis de la medicación. A partir de aquí se clasificaron en dos grupos según la secuencia

temporal de la prescripción: el “grupo causal” son aquellos a los que se les prescribió primero ITO o MIN y luego el ATD mientras que el grupo “no causal” recibieron primero el ATD y luego la ITO o MIN (Figura 1).

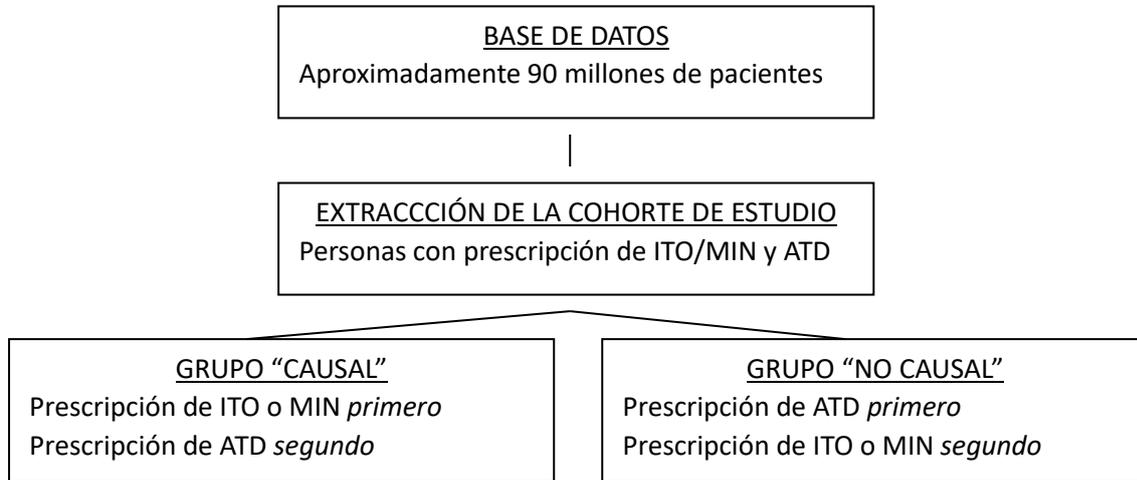


Figura 1: selección de la población de estudio

A la hora de hacer la selección de pacientes para la cohorte de ITO se eligió un rango de edad en el que había una mayor probabilidad a que fueran tratados por acné. Este rango de edad oscila entre los 12 años hasta los 49 subdividiéndose en 4 subgrupos: 12-17, 18-24, 25-34, 35-49. Los datos de los pacientes tratados con ITO y con MIN fueron extraídos de la misma base de datos y siguiendo el mismo diseño de estudio, esto permitió posteriormente poder comparar los resultados obtenidos de ambos grupos.

Por otro lado, es importante destacar que la extracción de la cohorte de estudio está basada únicamente en tener una prescripción para ITO/MIN y ATD, pero esto no asegura que luego realmente usaran la ITO/MIN o que se diagnosticara la depresión.

Resultados

Entre las dos cohortes, las únicas diferencias a mencionar son que en el caso de la ITO el 65% de su población fueron mujeres y un 55% de pacientes entran en el rango de 12-24 años mientras que en el caso de la MIN la población total de mujeres es algo superior, 73,3% y en general la población se encuentra entre un rango de 25-49 años.

La medida utilizada para la estudiar la aparición de casos de depresión en los grupos “causal” y “no causal” tanto para la cohorte con ITO como la de MIN es el riesgo relativo que es ajustado al IC 95% (RR95). Teniendo presente que la MIN no tiene descrito entre sus efectos secundarios la depresión, el resultado del RR95 debería rondar el 1 ya que el orden de prescripción de MIN primero o segundo no debería de ser un factor que influya y a efectos tóricos ambos grupos “causal” y “no causal” serían iguales por lo que en el supuesto de que apareciera algún caso de depresión debería ser proporcional a través de los dos grupos.

Como se puede observar en los resultados de la cohorte de ITO (tabla 1) y la de MIN (tabla 2) ambos RR95 son bastante parecidos y cercanos a 1. Esto quiere decir que, en el caso de la ITO, en este estudio, no se ha encontrado un patrón en cuanto a la prescripción de antidepresivos, ni por grupos ni en total, que sugiera que tomar ITO pueda provocar depresión. Esto podría ser así si en el grupo “causal” el número de prescripciones de ATD fuera mayor que en el “no causal” porque haría evidencia que el tener prescrito un tratamiento de ITO primero puede llevar a necesitar la prescripción de ADT en segundo lugar. Además, no se observó ninguna discrepancia entre el tiempo transcurrido desde la primera prescripción y la segunda entre los grupos “causal” y no “causal” entre sí ni en la cohorte de ITO ni en la de MIN. Una diferencia entre los grupos en la cohorte de ITO sí que habría sido esperada, un menor tiempo de diferencia entre las prescripciones del grupo “causal” habría sugerido una relación directa entre iniciar el tratamiento con ITO y seguidamente la aparición de depresión reflejada a través de la prescripción de un ATD.

Tabla 1: Resultados del análisis de la cohorte de isotretinoína según la case de antidepresivo

	Población de estudio (n)	Grupo “causal”	Grupo “no causal”	Riesgo relativo ajustado (CI 95%)
Todos los antidepresivos	2821	1382	1439	0,97 (0,92-1,02)
ISRS	1735	874	861	0,99 (0,93 -1,06)

Aminas	374	174	200	0,90 (0,78-1,04)
Otros	712	334	378	0,95 (0,85-1,05)

Tabla 2: Resultados del análisis de la cohorte de minociclina según la case de antidepresivo

	Población de estudio (n)	Grupo “causal”	Grupo “no causal”	Riesgo relative ajustado (CI 95%)
Todos los antidepresivos	7360	3609	3751	0,98 (0,95-1,02)
ISRS	4447	2277	2170	1,00 (0,96-1,04)
Aminas	1063	494	569	1,01 (0,93-1,10)
Otros	1850	838	1012	0,94 (0,88-1,00)

Limitaciones

Es posible que algunos pacientes identificados como nuevos usuarios sean en realidad pacientes crónicos, esto podría ocurrir en el caso de que tuvieran prescripciones previas de ITO o ATD pero que no estuviera registrado en la base de datos. Por ejemplo, pacientes con depresión diagnosticada y tratamiento prescrito que tuvieran episodios depresivos separados más de 11 meses pueden haber sido clasificados como nuevos usuarios ya que este periodo de tiempo fue elegido como limitante para excluir a pacientes crónicos. Además, algunas prescripciones es posible que no estuvieran registradas en la base de datos. Sin embargo, no es de esperar que la clasificación errónea de nuevos usuarios ocurra desproporcionadamente entre los grupos “causales” y “no causales”, sobretodo dado el tamaño de la población.

Cabe mencionar también que los ATD pueden ser prescritos para otras enfermedades a parte de la depresión como las migrañas o tratamiento del dolor; sin embargo, estos casos suelen ser mínimos.

También es posible que algunos pacientes con síntomas de depresión sean tratados con otros fármacos diversos a ATD o incluso quedar sin tratamiento. No obstante, estos casos serían mínimos dada la frecuencia de prescripción de antidepresivos en Estados Unidos.

Por último, es necesario destacar también que la ITO es prescrita a pacientes con acné moderado y severo por lo que la propia enfermedad podría ser la causante de la predisposición a la depresión y no el tratamiento con ITO en sí.

4. ESTUDIOS SISTEMÁTICOS Y METAANÁLISIS

1. Tratamiento de isotretinoína para el acné y riesgo de depresión: revisión sistemática y metaanálisis (Huang 2017)¹²
2. Uso de isotretinoína y riesgo de depresión en pacientes con acné: revisión sistemática y metaanálisis (Li 2019)¹³

Búsqueda de información y criterios de selección

En ambos casos la búsqueda de información se ha realizado entre bases de datos como PubMed, Embase y Cochrane Library. *Li et al* ha incluido también MEDLINE al conjunto de bases de búsqueda. Las fechas de búsqueda son similares; *Li et al* especifica que se tuvieron en consideración publicaciones desde mayo de 1984 hasta el 28 diciembre 2017 y *Huang et al* señala solo la fecha final de búsqueda, 30 septiembre 2016.

En ambos casos se incluyeron artículos solamente en inglés. Asimismo, los términos de búsqueda para ambos casos son similares, *Huang et al* utiliza “depression”, “isotretinoin”, “accutane” o “13-cis-retinoic acid” mientras que *Li et al* utiliza “depression” or “depressive”, “acne” e “isotretinoin”. Debido a esta similitud entre los criterios de búsqueda, los resultados obtenidos serán semejantes y ello facilitará el análisis comparativo de los resultados de los dos estudios.

En cuanto al tipo de estudios incluidos en ambos casos encontramos los ensayos controlados aleatorizados, pero ninguno de los dos pudo incluirlos ya que no pudieron encontrar alguno. *Li et al* incluye estudios prospectivos, retrospectivos y casos-control anidados o poblacionales mientras que *Huang et al* establecer sus criterios de inclusión en estudios que tengan una población de estudio a gran escala, no aleatorizados y estudios *open-label* con 15 o más pacientes que hubieran recibido tratamiento con ITO. En cuanto a los datos que proporcionaba cada estudio respecto al diagnóstico de depresión, *Huang et al* solo menciona que incluyó aquellos que proporcionaran datos de la prevalencia de depresión o algún test con el que obtener una puntuación de depresión. *Li et al*, sin embargo, especifica que incluyó estudios que mostraran el cambio en cuanto a los síntomas de depresión medidos con una escala o que incluyeran el número de pacientes con depresión antes de empezar y tras finalizar el tratamiento con ITO, también aquellos que presentaran directamente el riesgo relativo (RR), odds ratio (OR) o Hazard ratio (HR) entre el uso de ITO y el riesgo de depresión.

En cuanto a los criterios de exclusión *Huang et al* especifica que excluyeron artículos de sistemas de reporte de eventos adversos, artículos de revisión, informes de casos, correspondencias y reportes de conferencias. Además, se realizó una evaluación de la calidad de los estudios que iban a ser incluidos utilizando el índice metodológico para estudios no aleatorizados, de tal manera que aquellos con puntuación de calidad inferior a 12 fueron excluidos. *Li et al* no señala criterios de exclusión específicos.

Extracción de datos

Los datos analizados en cada uno de los estudios incluidos son bastante similares entre ambos. Ambos tuvieron en cuenta el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, el sexo y edad de los participantes, la dosis de ITO y la escala de depresión. *Li et al* incluye también la gravedad del acné mientras que *Huang et al* incluye adicionalmente el RR, el tiempo de seguimiento tras terminar el tratamiento, la puntuación de depresión con desviación estándar (SD) antes, durante y después y el número de casos de depresión.

Resultados

El número total de estudios incluidos en el metaanálisis es similar para ambos. De 632 estudios iniciales *Li et al* finalmente seleccionó 20 mientras que *Huang et al* de 172 estudios iniciales, 31 cumplieron solamente los criterios de inclusión.

Entre los datos más importantes a recoger fueron el rango de dosis de ITO empleado y cómo evaluaron la depresión. La dosis de ITO varió de 0,5-1 mg/kg/día. Solamente 2 estudios incluidos en *Huang et al* usaron una dosis de 0,1-0,22 mg/kg/día y 2 mg/kg/día. La dosis de ITO total solo es mencionada en *Huang et al* siendo de 12-150 mg/kg. Por otro lado, solamente en *Li et al* se especifica la duración del uso de ITO que varió de 1 mes a 6 meses.

La evaluación de la depresión en los estudios incluidos en *Li et al* se realiza a través de escalas como la Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression (HADS-D), al igual que *Huang et al*, pero también incorpora Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) y Hamilton Rating Scale (HRS). *Huang et al* especifica, además, que 4 estudios proporcionaron la prevalencia de depresión, aunque sin puntuaciones de antes y después del tratamiento y que 11 de los 25 estudios encontraron una mejora significativa en las puntuaciones de depresión o una reducción en la frecuencia de depresión tras la terapia con ITO.

Como resultados principales, la mayoría de los estudios incluidos en *Li et al* compararon datos antes y después del uso de ITO, excepto dos estudios: uno comparó ITO con vitamina C, y otro comparó usuarios de ITO con no usuarios. *Huang et al* categoriza los resultados según el tipo de estudio, 1 estudio de base poblacional encontró que la isotretinoína aumentó significativamente el riesgo de depresión; 2 estudios abiertos encontraron un aumento en las puntuaciones de depresión (1 significativamente y el otro no); los otros 10 estudios controlados y 15 estudios abiertos no encontraron asociación entre el uso de ITO y el riesgo de depresión y 11 estudios encontraron una mejora en las puntuaciones de depresión.

Análisis estadístico de los resultados

Principalmente, ambos metaanálisis llegan a una conclusión similar, pero con distinto grado de certeza. *Li et al* asegura que los estudios mostraron que el uso de ITO se asoció a una mejora significativa en los síntomas de depresión, pero hubo una alta variabilidad entre los estudios por lo que los resultados no fueron completamente consistentes a lo largo de todos los estudios analizados. *Huang et al* obtiene resultados muy similares. Al comparar la variación en la puntuación de depresión entre los pacientes tratados con ITO respecto a aquellos que recibieron terapias alternativas, no hubo una diferencia significativa. Sí que observa que la prevalencia de depresión tras el tratamiento disminuye significativamente. De hecho, el estudio menciona que una mayor proporción de hombres presentaron una menor reducción de las puntuaciones de depresión, esto puede respaldar el hecho de que la predisposición a sufrir depresión es más propensa en mujeres que en hombres ya que el acné está muy ligado a la apariencia física.

Discusión

En ambos casos, la revisión sistemática valora la posible asociación entre el uso de ITO y el riesgo de depresión. *Li et al* comienza diciendo que acorde con sus resultados, la ITO puede mejorar los síntomas de depresión en pacientes con acné algo que es avalado por estudios que usaran test para evaluar la depresión como HADS-D o CES-D. *Huang et al* expone también que durante su revisión sistemática no se pudo encontrar una asociación positiva entre la ITO y la depresión. De hecho, los síntomas de depresión suelen mejorar al iniciar el tratamiento con ITO. Solamente un estudio incluido en *Huang et al* sostuvo que el tratamiento con ITO aumentaba el riesgo de depresión, pero sus resultados pueden no ser completamente fiables ya que su RR fue calculado con una población pequeña y bajo criterios de exclusión muy restrictivos, lo que conduce a unos resultados que no pueden ser extrapolados a la población entera de pacientes con acné. También *Li et al* comenta que al comparar todos los RR solo en un estudio retrospectivo se pudo asociar con un aumento del riesgo de depresión.

Una de las revisiones sistemáticas incluidas en *Huang et al* concluyó que la ITO podía tener una relación causal con la depresión. Aún encontrando en varios estudios que demostraban que no existía esta asociación ni una mejoría de los síntomas de depresión después de iniciar el tratamiento con ITO concluyeron que la población de estudio era demasiado pequeña para confirmar que la mayoría de los pacientes usando ITO no hubieran desarrollado depresión. Las otras dos revisiones sistemáticas mencionadas no habían realizado un análisis conjunto de datos para obtener conclusiones. En *Li et al* se comparan dos revisiones sistémicas entre las que está incluida *Huang et al*. En este caso *Li et al* comenta que los resultados entre los dos fueron algo contrarios, razón por la que continua sin excluirse la no asociación entre el inicio con ITO y la aparición de depresión. Además, se menciona que en *Huang et al* no se sabe si este aspecto podría diferir dependiendo de la región, el diseño de estudio, el tamaño de la muestra y sobretodo el porcentaje de mujeres participantes.

Li et al incluye dos estudios experimentales que pueden explicar la base de la creencia de que la ITO sea la causante del acné. Sin embargo, este aumento potencial del riesgo de depresión podría estar compensado con los efectos positivos que provoca el tratamiento eficaz con ITO. La mayoría de los pacientes estaban preocupados con su aspecto físico lo que, en sí, podría llevar a una serie de problemas de salud mental relacionadas con el físico. Es por eso por lo que se observaron mejorías en las puntuaciones de los test que evalúan la depresión tras haber usado la ITO de manera efectiva. Sí se observó que la ITO a lo largo del tratamiento tenía un efecto gradual sobre el estado del ánimo. *Huang et al* de hecho, observa que en general la puntuación de estos test disminuye de manera significativa en los primero 1-2 meses y después de 4 meses. Incluso 2 estudios incluidos encontraron que la puntuación de los test para medir la depresión tras 6 meses de tratamiento continuado había disminuido significativamente por debajo de las puntuaciones realizad a éstos mismos pacientes al inicio del estudio. Otro estudio incluso encontró que pacientes que notificaron síntomas de depresión pudieron resolverlos sin necesidad de interrumpir el tratamiento con ITO. Es por ello que nuevos casos de depresión o un aumento en la puntuación de los test que evalúan la depresión podrían ser explicados de manera más

coherente por la persistencia del acné pero que pueden ser resueltos a lo largo del tratamiento.

Desde el punto de vista de la prevalencia de la depresión *Huang et al*, señala que el riesgo de sufrir depresión disminuye significativamente tras el tratamiento con ITO. De hecho, en un ensayo controlado la aparición de depresión durante el tratamiento surgió de manera compensada tanto en el grupo de la ITO como en el grupo del antibiótico, suponiendo así que la depresión está asociada al acné y no a la ITO. Es por ello que aconseja que a cualquier monitorizar a cualquier paciente en tratamiento para el acné, ya sea con ITO o antibiótico.

Li et al incluye un estudio que sugiere que las chicas adolescentes son más vulnerables a los efectos negativos psicológicos del acné que los chicos ya que las mujeres con acné estaban mucho más avergonzadas de su aspecto comparadas con los hombres. Un estudio basado en una gran base de datos mostró que el ser mujer y tener acné podía conjuntamente aumentar el riesgo de predisposición a la depresión. Por otro lado, *Huang et al*, según los resultados de su meta-regresión, indican que una alta puntuación de partida en el test de depresión no influye en los cambios que puedan surgir a lo largo del estudio y que tanto hombres como mujeres mejoraban anímicamente.

En cuanto a las limitaciones de los estudios, ambos señalan la falta de estudios controlados aleatorizados por lo que solo están incluidos estudios observacionales, esto podría haber sobreestimado la relación entre la ITO y el riesgo de depresión. *Li et al* comenta que la severidad del acné o la dosis de ITO empleada era variable y no era declarado por varios estudios. *Huang et al* sin embargo, señala que la dosis habitual prescrita para el acné en los estudios incluidos era de 0,5-1 mg/kg/día y que no encontraron una relación dosis-dependiente con el riesgo de depresión. *Li et al* comenta que algunos de los estudios incluidos tenían una población de estudio pequeña lo que podría haber limitado el análisis estadístico. Además de que la gran variedad de test de diagnóstico de depresión empleados entre todos los estudios puede suponer un problema a la hora de comparar resultados y extraer conclusiones.

Ambos concluyen con diferente certeza que la ITO no aumenta el riesgo de depresión. En el estudio *Huang et al* se confirma que a la dosis habitual prescrita de ITO no se asocia con un aumento del riesgo de depresión, de hecho, un tratamiento efectivo con ITO podría incluso mejorar los síntomas depresivos. Se comenta en este estudio que algunos pacientes pueden ser más propensos a la depresión, pero esto sería independiente del acné. Sin embargo, estudios retrospectivos sí sugerían un posible aumento del riesgo de depresión por lo que se aconseja realizar ensayos clínicos controlados y prospectivos para verificar los resultados obtenidos.



5. DISCUSIÓN

La ITO está considerada como el tratamiento más efectivo contra el acné moderado-severo disponible en el mercado. Desde el comienzo de su uso, se han registrado casos de depresión, por lo que se hipotetizó que el tratamiento con ITO podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos afectivos. Durante este trabajo se ha revisado la bibliografía existente que explorara la relación entre el uso de ITO y el riesgo de desarrollar síntomas depresivos en pacientes con acné.

Los resultados principales en su mayoría sugieren una mejora de los síntomas de depresión tras el tratamiento con ITO o bien no encuentran una relación significativa, pero indican que generalmente los síntomas de depresión mejoran con el tratamiento de ITO.

En los estudios prospectivos que compararon el tratamiento con ITO con el de ABTs se observó en Kaymak 2009 todos los pacientes obtuvieron una puntuación más alta en el grupo de los antibióticos tópicos en la evaluación de ansiedad, depresión y calidad de vida lo que indica que la efectividad de tratamiento sí tiene un impacto positivo en todos estos ámbitos. Por otro lado, Erdoğan 2019 obtiene unos resultados muy positivos para el grupo de la ITO en el test para lesiones de acné, al disminuir la severidad de las lesiones se mejora el aspecto físico lo que supone una posible mejora de la autoestima.

El estudio comparativo evaluó la aparición de depresión tras el tratamiento con ITO a través de las prescripciones de ATD. Se trata de un estudio que cuenta con una gran población de estudio y además verifica sus propios resultados realizando un estudio simultáneo con MIN. Este estudio concluye que no encuentra diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Esto significa que, independientemente de si los pacientes fueron tratados con ITO o MIN, el resultado fue similar, es decir, la prescripción de ATD no aumentó más en un grupo que en el otro.

Finalmente, en los estudios sistemáticos y metaanálisis *Huang et al.* no encontró una asociación positiva entre la ITO y la depresión, indicando que los síntomas

de depresión generalmente mejoran con el tratamiento de ITO. *Li et al.* también concluyó que la ITO puede mejorar los síntomas de depresión en pacientes con acné, apoyado por estudios que utilizaron test como HADS-D o CES-D para evaluar la depresión.

Uno de los aspectos más importantes a considerar es la multifactorialidad tanto del acné como de la depresión. Esto hace que sea difícil establecer una relación causal directa entre el uso de ITO y la aparición de síntomas depresivos. El acné es una enfermedad que tiene un gran componente físico lo cual puede tener impacto significativo en la autoestima, por otro lado, la depresión puede estar influida por una variedad de factores externos independientes de la enfermedad como pueden ser problemas personales, eventos vitales estresantes, abuso de sustancias o incluso el propio acné.

Otro punto relevante es la diferencia en la respuesta al tratamiento entre hombres y mujeres que observan algunos estudios. *Huang et al* menciona que una mayor proporción de hombres en los estudios se asoció con una menor reducción de las puntuaciones de depresión. Es posible que como comentan algunos estudios, las mujeres tienen una mayor predisposición a experimentar estos efectos psicológicos negativos probablemente porque la apariencia física (afectada negativamente por el acné) está muy ligada a la autoestima y dado que la presión social sobre la apariencia física es significativamente mayor para las mujeres que en los hombres, esto podría jugar un papel crucial en la percepción de los síntomas de depresión.

Como recomendación para futuras investigaciones, se deberían realizar ensayos controlados aleatorizados, de esta manera se podría identificar con mayor seguridad el impacto de la ITO sobre los pacientes, y poder así comprobar si la depresión es causada realmente por el tratamiento o por la enfermedad. También sería necesario prestar mayor atención al porcentaje de mujeres y hombres participantes para tratar de verificar si las mujeres tienen mayor riesgo de sufrir depresión que los hombres. Por último, convendría estandarizar la dosis de ITO empleada, la medición de la severidad del acné y el método de evaluación de la depresión para mejorar la comparabilidad entre los estudios.

6. CONCLUSIÓN

En este trabajo se ha realizado una revisión de la literatura existente sobre la posible relación entre el tratamiento con ITO y la predisposición a desarrollar trastornos afectivos como la depresión en pacientes con acné. A partir de los resultados obtenidos, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Es posible que algunos estudios hayan sugerido una posible asociación entre el uso de ITO y la aparición de síntomas depresivos pero la mayoría no encuentran una relación causal clara.
2. Varios estudios han demostrado que un tratamiento efectivo con ITO puede tener un impacto positivo en la salud mental de los pacientes. La mejora en la apariencia física y la reducción del acné severo pueden llevar a una disminución de los síntomas depresivos, mejorando así la calidad de vida general de los pacientes.
3. Dado el potencial riesgo, aunque bajo, de desarrollar síntomas depresivos durante el tratamiento con ITO, es crucial la monitorización estrecha y continua de los pacientes.
4. Son necesarios más estudios para concluir si existe una relación entre la ITO y la depresión. Solamente algunos de los estudios sugieren una posible asociación, pero la mayoría no hallan una relación causal clara. Son necesarios estudios con una población de estudio grande, periodos de seguimiento adecuados y métodos de evaluación de lesiones de acné y depresión consensuados para poder luego confrontarlos.

La revisión de la literatura actual sugiere que, si bien es necesario tener precaución y realizar un seguimiento adecuado, la ITO sigue siendo una opción de tratamiento valiosa y efectiva para el acné severo. No hay evidencia concluyente de que la ITO aumente significativamente el riesgo de trastornos afectivos en comparación con otros tratamientos. La clave está en un manejo integral del paciente que incluya tanto el aspecto dermatológico como el psicológico, asegurando así un tratamiento seguro y efectivo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Li, C., Chen, J., Wang, W., Ai, M., Zhang, Q., & Kuang, L. (2019). Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 9(1), e021549. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021549>
2. Ribera, M., Guerra, A., Moreno-Giménez, J. C., de Lucas, R., & Pérez-López, M. (2011). Tratamiento del acné en la práctica clínica habitual: encuesta de opinión entre los dermatólogos españoles [Treatment of acne in daily clinical practice: an opinion poll among Spanish dermatologists]. *Actas dermo-sifiliograficas*, 102(2), 121–131. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2010.07.003>
3. Mahajan, S., Sawant, N. S., & Mahajan, S. (2023). Depression, body image and quality of life in acne scars. *Industrial psychiatry journal*, 32(2), 282–287. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_201_22
4. Kaymak, Y., Taner, E., & Taner, Y. (2009). Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *International journal of dermatology*, 48(1), 41–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03806.x>
5. López-Estebarez, J. L., Herranz-Pinto, P., & Dréno, B. (2017). Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné. *Actas dermo-sifiliograficas*, 108(2), 120–131. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.10.001>
6. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry*. 2009 Jan 20;8:2. doi: 10.1186/1744-859X-8-2. PMID: 19154613; PMCID: PMC2637283
7. Borovaya, A., Olisova, O., Ruzicka, T., & Sárdy, M. (2013). Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression?. *International journal of dermatology*, 52(9), 1040–1052. <https://doi.org/10.1111/ijd.12169>
8. Prevalencia de cuadros depresivos activos según sexo, país de nacimiento y grupo de edad. Población de 15 y más años. (n.d.). INE. Retrieved March 25, 2024, from <https://ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=47802#>

9. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol*. 2009 Jan;48(1):41-6.
10. Erdoğan, Y., Erturan, İ., Aktepe, E. et al. Comparison of Quality of Life, Depression, Anxiety, Suicide, Social Anxiety and Obsessive–Compulsive Symptoms Between Adolescents with Acne Receiving Isotretinoin and Antibiotics: A Prospective, Non-randomised, Open-Label Study. *Pediatr Drugs* 21, 195–202 (2019)
11. Hersom K, Neary MP, Levoux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Sep;49(3):424-32. doi: 10.1067/s0190-9622(03)02087-5. PMID: 12963905.
12. Huang Y-C, Cheng Y-C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1068–1076.e9. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.028).
13. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Jan 21;9(1):e021549. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021549. Erratum in: *BMJ Open*. 2019 Mar 15;9(3):e021549corr1. PMID: 30670500; PMCID: PMC6347928.