



Reporte de caso

Primer episodio psicótico en adolescente con acné vulgar y tratamiento con isotretinoína



Felipe Valderrama^{a,*}, Andrea Gómez^b y Diana Restrepo^a

^a Departamento de Psiquiatría, Universidad CES, Medellín, Colombia

^b Estudiante de Internado de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de febrero de 2016

Aceptado el 29 de junio de 2016

On-line el 4 de agosto de 2016

Palabras clave:

Psicosis

isotretinoína

acné vulgar

efectos colaterales y reacciones

adversas relacionados con

medicamentos

R E S U M E N

Introducción: La Isotretinona, un medicamento de la familia de los retinoides ha sido utilizada para el tratamiento del acné severo. Su uso ha sido asociado con diversos síntomas psiquiátricos de tipo afectivo, psicótico y comportamental.

Metodología: Reporte de caso y revisión no sistemática de la literatura relevante.

Resultados: Hombre adolescente de 13 años con insomnio, ideas delirantes, alucinaciones auditivas, luego de dos meses de tratamiento con isotretinoína. El paciente es hospitalizado, se descartó el consumo de drogas psicoactivas y enfermedad sistémica que explicaran los síntomas psicóticos. Luego de dos semanas de suspender la isotretinoína y recibir tratamiento con olanzapina 10 mg al día remitieron los síntomas psicóticos.

Discusión: El inicio de síntomas psicóticos en un adolescente sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad mental exige considerar el diagnóstico de psicosis secundaria. Los clínicos se benefician de conocer los síntomas psiquiátricos que se pueden asociar con este medicamento, considerar la suspensión y el tratamiento específico para la psicopatología emergente.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Isotretinoin Therapy for Acne Vulgaris and First Episode Psychosis in an Adolescent Patient

A B S T R A C T

Introduction: Isotretinoin is a member of the retinoid family of drugs, and has been used for the treatment of severe acne. Its use has been associated with various psychiatric and behavioural symptoms.

Methodology: A case report and a non-systematic review of the literature are presented.

Results: The case concerns a 13 year-old adolescent with insomnia, delusions, and auditory hallucinations, after two months of treatment with isotretinoin. The patient was admitted

Keywords:

Psychotic disorders

isotretinoin

acne vulgaris

drug-related side effects and

adverse reactions

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fvalderrama1979@gmail.com (F. Valderrama).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.06.009>

0034-7450/© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

to hospital, where the use of psychoactive drugs and systemic disease that could explain the psychotic symptoms are ruled out. After two weeks of stopping the isotretinoin and starting with treatment with olanzapine 10 mg per day, there was complete remission of the psychotic symptoms.

Discussion: On the onset of psychotic symptoms in an adolescent with no prior personal or family history of mental illness, the diagnosis of a secondary psychosis needs to be considered.

Conclusion: Clinicians would benefit from knowing the psychiatric symptoms that could be associated with the use of this drug, as well as its suspension and specific treatment for emerging psychotic illness.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El acné vulgar es una enfermedad cutánea común que afecta al 85% de los adolescentes. Los síntomas psicológicos de los pacientes con acné más frecuentemente reportados son de tipo ansioso, depresivos y suicidas¹.

Entre las opciones terapéuticas para el acné grave, se encuentra la isotretinoína, un isómero 13-cis-trans del ácido retinoico². Los retinoides son una familia de compuestos que incluyen la vitamina A, sus derivados y las moléculas sintéticas químicamente relacionadas. El efecto terapéutico de la isotretinoína está mediado por tres mecanismos: a) reducción en la función de las glándulas sebáceas; b) inhibición de la formación de nuevos comedones, y c) la inhibición del crecimiento de *Propionibacterium acnes*³.

A pesar de que la isotretinoína está indicada solo para el tratamiento de casos graves de acné, con frecuencia se utiliza en casos leves y moderados⁴. Este fármaco se introdujo en el mercado en 1982, y el año siguiente Hazen et al⁵ publicaron una serie de 24 casos de depresión relacionada con el uso de isotretinoína. En un inicio los reportes de casos con síntomas psiquiátricos parecían «anecdóticos» o una reacción idiosincrásica al medicamento, hasta que en 1998 la *Food and Drug Administration* (FDA) exigió al laboratorio que desarrolló la molécula original de isotretinoína insertar una advertencia en la caja del producto: «Isotretinoína trastornos psiquiátricos. Puede causar depresión, psicosis y raramente ideación suicida, intentos suicidas y suicidio. La discontinuación de este medicamento como terapia puede ser insuficiente, por lo que evaluación adicional puede ser necesaria».

Posteriormente se presentaron algunos casos de suicidio que fueron ampliamente publicitados en Estados Unidos y motivaron un debate en el Congreso de ese país. Como consecuencia de esto, se agregó a la etiqueta de advertencia del producto la siguiente leyenda: «Su uso puede asociarse con comportamientos agresivos y/o violentos». Más tarde, en 2002, la Academia Americana de Dermatología reunió un panel de expertos que concluyó que los estudios epidemiológicos para esa fecha no mostraban una asociación entre la isotretinoína y la depresión y el suicidio debido a que el acné *per se* puede ser un factor de riesgo de depresión. Además señaló que no había suficientes bases científicas sobre los efectos de los retinoides en la función del cerebro adulto. Entre 1982 y 2002, el AERS (Sistema de Informe de Eventos Adversos) de la FDA recibió

3.104 reportes de eventos adversos psiquiátricos atribuidos al uso de isotretinoína, entre ellos 173 suicidios⁶.

El objetivo de este artículo es presentar el caso de un varón adolescente que presentó un primer episodio psicótico asociado al uso de isotretinoína para el acné, ya que la evidencia científica durante los últimos 20 años sobre los efectos psiquiátricos adversos de la isotretinoína en la esfera afectiva están bien documentados, principalmente depresión y pensamientos suicidas, pero hasta la fecha son muy pocos los casos de psicosis relacionadas con este medicamento.

Descripción del caso

Varón adolescente de 13 años de edad, residente en zona urbana de Medellín, al que sus padres llevaron al servicio de urgencias por un cuadro clínico, de 5 días de evolución, de ideas delirantes paranoides («todos me quieren hacer daño»), alucinaciones auditivas («detrás de las cortinas alguien me habla»), actitud suspicaz, afecto irritable, inquietud motora, problemas para conciliar y mantener el sueño, hiporexia y retraimiento familiar y social. Durante ese periodo no hubo experiencias de pasividad, falsos reconocimientos, alteraciones de la forma ni el curso del pensamiento o síntomas afectivos depresivos o maníacos. En el momento de la consulta el paciente vivía con ambos padres, cursaba octavo grado escolar, con buen rendimiento académico y sin problemas disciplinarios y practicaba con regularidad el tenis de campo; sus padres lo describían como sociable, extrovertido, tranquilo y responsable. No tiene antecedentes psiquiátricos previos.

Como antecedente personal de importancia, tuvo un traumatismo craneoencefálico leve a la edad de 11 años; la tomografía simple de cráneo resultó normal, sin déficit neurológico transitorio o permanente, y no requirió hospitalización, cirugía o controles médicos posteriores. La familia negaba consumo de tóxicos y las pruebas rápidas en orina dieron resultado negativo al ingreso por urgencias. Desde 2 meses antes tomaba isotretinoína 20 mg/día prescrita por dermatología para el tratamiento del acné nodular en la cara y la espalda. No tiene antecedentes familiares de enfermedad mental.

Al ingreso hospitalario se solicitaron exámenes de laboratorio (tabla 1). Se inició tratamiento con haloperidol

Tabla 1 – Resultados de paracrínicos al ingreso de urgencias

Paracrínico	Resultado
Hemoglobina (g/dl)	15,2
Hematocrito (%)	48
Leucocitos (cél./ μ l)	7.320
Plaquetas (cél./ μ l)	220.000
Creatinina (mg/dl)	0,6
Citoquímico de orina	Normal
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	12
Aspartato aminotransferasa (U/l)	12
Aspartato alaninotransferasa (U/l)	15
Cannabinoides en orina	Negativo
Cocaína en orina	Negativo

2 mg/noche vía oral. Se suspendió la isotretinoína y el paciente fue remitido para hospitalización psiquiátrica.

Durante la primera entrevista psiquiátrica no estructurada, el paciente se encontraba alerta, orientado en los tres planos, euproséxico, con pobre contacto visual con el entrevistador, con afecto restringido, lenguaje sin alteraciones en la forma y con el tono adecuado, con ideas delirantes paranoides de daño y perjuicio («Me están persiguiendo por la placa del carro de mi casa»; «Mi papá les dio la orden que me maten... ustedes me van a matar») y alucinaciones auditivas («Yo escucho que me llaman y me amenazan», «me dicen que mi papá tiene la culpa de todo, por tapar la placa del carro»).

Además se observó durante la primera evaluación psiquiátrica una contractura muscular dolorosa en la región cervical, lo cual se describió como distonía aguda asociada al uso de haloperidol, por lo cual se suspendió el medicamento y se inició tratamiento con olanzapina 5 mg/día por vía oral. Con estos hallazgos clínicos, se diagnosticó primer episodio psicótico y se decidió hospitalizarlo.

A los 8 días de tratamiento, se aumentó la olanzapina a 10 mg/noche vía oral. Posteriormente se observó mejora en el comportamiento: mayor integración al grupo de pacientes y mayor resonancia afectiva. Progresivamente se desestructuraron las ideas delirantes, se reguló el ciclo vigilia-sueño y desapareció la actitud suspicaz. Durante las entrevistas psiquiátricas no se identificaron síntomas obsesivos o ansiosos o rasgos disfuncionales de personalidad.

Tras 2 semanas de hospitalización, se observaba al paciente libre de síntomas psicóticos y eufórico; su familia lo observaba con recuperación *ad integrum*, por lo cual se decidió darle el alta hospitalaria. Por problemas administrativos de su aseguradora de salud, no fue posible practicar una tomografía craneal ni electroencefalograma durante la estancia hospitalaria. Se lo evaluó al mes siguiente por consulta externa; el paciente decía sentirse bien, y había reiniciado sus actividades escolares y deportivas. No ha tenido dificultades en la interacción con pares, amigos y familia. Continuaba el tratamiento con olanzapina, sin efectos adversos. En la valoración por dermatología, se decidió no reiniciar el retinoide e implementar otras terapias tópicas para el tratamiento del acné. No se solicitaron los exámenes complementarios pendientes por la resolución completa de los síntomas.

Enfoque diagnóstico

Desde el punto de vista psicopatológico, los síntomas que presentó el paciente eran de tipo psicótico. La psicosis puede presentarse como un síntoma o como un síndrome. De estos, el paciente presentó delirios paranoides, alucinaciones auditivas y comportamiento desorganizado. En el paciente no se evidenciaron síntomas afectivos que hicieran sospechar un trastorno del ánimo, y no se cumplían los criterios diagnósticos de las demás categorías diagnósticas que pueden manifestarse con síntomas psicóticos.

Los trastornos psicóticos se caracterizan por diversos dominios sintomáticos, cada uno con diferentes cursos, patrones de respuesta al tratamiento e implicaciones pronósticas⁷. La quinta edición del Manual Estadístico y Diagnóstico (DSM-5) incluye la categoría «Trastornos del espectro esquizofrénico y otros trastornos psicóticos», y se le puede añadir el especificador de curso «primer episodio», que se aplica al paciente aquí descrito.

La prevalencia de psicosis en los jóvenes es del 1% en estudios poblacionales y entre el 4 y el 8% en muestras seleccionadas^{8,9}. Problemas sociales, escolares, suspicacia, insomnio y alteraciones motoras se han descrito como síntomas premórbidos en esquizofrenia¹⁰⁻¹³. No se identificó ninguno de estos síntomas en el paciente antes del inicio de la psicosis.

Otros factores demográficos y clínicos se han asociado con el inicio temprano de los trastornos psicóticos «primarios». Entre estos se encuentran la historia familiar de trastornos psicóticos, las complicaciones obstétricas y el uso de cannabis¹⁴, los cuales no presentaba el paciente.

Los episodios psicóticos agudos de corta duración y remisión completa, como el caso que aquí se presenta, han sido objeto de gran interés para la psiquiatría desde la época krepeliniana. No obstante cualquier clasificación de los síntomas psicóticos exige descartar «organicidad» o que los síntomas sean el efecto secundario de un medicamento o una sustancia tóxica. En los casos en que se logra demostrar psicosis como consecuencia de una enfermedad sistémica o efecto secundario de un medicamento o sustancia tóxica, se denomina «psicosis orgánica».

En cuanto a las psicosis orgánicas, los trastornos delirantes y las manías secundarias a enfermedades neurológicas o tóxico-metabólicas son indistinguibles de las psicosis funcionales o primarias¹⁵. Entre las enfermedades más comunes en este grupo de edad que puedan explicar los síntomas están la porfiria aguda, los trastornos del ciclo de la urea, los trastornos del metabolismo de la homocisteína y la enfermedad de Wilson. En el paciente que aquí se presenta, no se observaron otros síntomas o signos que hicieran sospechar este tipo de problemas.

Otra posible explicación de la psicosis en este paciente es una reacción adversa a medicamentos (RAM), en este caso la isotretinoína. Para establecer una relación causal entre el uso de un medicamento y los síntomas psicóticos, se puede verificar los criterios de causalidad propuestos por Bradford-Hill¹⁶: a) temporalidad: el uso del medicamento precede a la aparición de los síntomas psicóticos; b) concordancia: se han descrito situaciones clínicas similares de síntomas psicóticos

asociados a uso de isotretinoína; c) dosis-respuesta: a mayor dosis de isotretinoína, mayor posibilidad de aparición de síntomas psiquiátricos, en este caso psicosis; d) reversibilidad: se suspende la exposición a la isotretinoína y desaparecen los síntomas; e) especificidad: el uso de isotretinoína se asocia «específicamente» con la aparición de síntomas psicóticos; f) analogía: una exposición similar ofrece el efecto conocido, y g) plausibilidad biológica: se puede explicar biológicamente la relación causa-efecto entre la isotretinoína y la aparición de psicosis.

En este caso clínico se cumplen los siguientes criterios que respaldan la relación causal entre la isotretinoína y el episodio psicótico en este paciente:

1. Temporalidad: el paciente no había presentado ningún síntoma psicótico antes del inicio del tratamiento con isotretinoína.
2. Reversibilidad: los síntomas desaparecieron tras suspender el tratamiento con isotretinoína, si bien también se dio tratamiento con antipsicóticos y, por razones obvias, el paciente no volvió al tratamiento con isotretinoína para verificar la reaparición de los síntomas.
3. Concordancia: son numerables los síntomas psiquiátricos asociados y reportados desde que la isotretinoína se encuentra en el mercado.
4. Especificidad y analogía: se cumple. Un caso reportado por Rajagopal¹⁷ muestra coincidencias con el caso aquí descrito (edad, la rápida aparición de síntomas psicóticos tras iniciarse la isotretinoína, el tipo de alucinaciones y la rápida mejoría luego de la suspensión de la medicación). Barak et al¹⁸ reportaron a 5 jóvenes soldados, en tratamiento para acné intenso en una clínica dermatológica especializada, que contrajeron psicosis maniaca tras un promedio de 7,6 meses de exposición a la isotretinoína. Tres de estos casos tuvieron además intentos de suicidio y en 3 casos la psicosis duró más de 6 meses. En todos ellos se descartó morbilidad psiquiátrica previa. Los principales reportes de psicopatología asociada a isotretinoína son de tipo depresivo y suicida, si bien los estudios son insuficientes para establecer una asociación causal¹⁹. Se reportó descompensación en 1 paciente con trastorno afectivo bipolar²⁰. Otros estudios muestran el efecto positivo de la isotretinoína para mejorar síntomas ansiosos, depresivos y obsesivos cuando mejoran las lesiones de acné²¹.
5. Plausibilidad biológica: se cumple. Es conocido que los retinoides tienen efecto directo en el sistema nervioso central que puede explicar los síntomas neuropsiquiátricos. Para comprender los mecanismos que median la asociación entre la isotretinoína y la psicosis, se puede iniciar con los efectos psiconeurobiológicos asociados con este medicamento.

Los efectos secundarios psiquiátricos pueden relacionarse con el importante papel que tienen los retinoides en procesos de señalización en el cerebro que regulan la expresión genética y controlan la diferenciación neuronal en el sistema nervioso.

Las acciones fisiológicas de los retinoides están mediadas por los receptores del ácido retinoico, que pertenecen a la superfamilia de receptores de esteroides/tiroides. Se han descubierto tres subtipos de receptores retinoicos (RAR): alfa,

beta y gamma^{22,23}. El RAR más estudiado en el sistema nervioso central humano es el alfa, el cual ha mostrado un patrón amplio de distribución en el hipotálamo, con alta densidad en diversos núcleos cerebrales: supraquiasmático, paraventricular, supraóptico, infundibular y mamilar medio. Además se han encontrado estos receptores «colocalizados» con neuronas de vasopresina y liberadoras de corticotropina, lo cual brinda una posible base neurobiológica de la participación de los retinoides en la regulación de diversas funciones hipotálamicas y abre la posibilidad de que estos medicamentos modulen el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, que regula la respuesta al estrés y se asocia con numerosos trastornos psiquiátricos²⁴.

De los criterios de causalidad expuestos, cuatro tienen mayor peso causal: a) existencia de asociación; b) plausibilidad biológica; c) presencia temporal adecuada, y d) la asociación no puede explicarse enteramente por otros factores²⁵. En el caso que se reporta se cumplen los primeros tres criterios.

Conclusiones

La determinación de relaciones causales en salud es un proceso de gran complejidad. Sin embargo, los numerosos reportes de psicopatología asociada al uso de isotretinoína dan fuerza a esta asociación y exigen al clínico verificar antes y durante el tratamiento con el medicamento la presencia de síntomas psiquiátricos para considerar su interrupción y el tratamiento precoz y adecuado del trastorno mental emergente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Agradecimientos

Los autores del artículo agradecen al Hospital Mental de Antioquia por facilitar el espacio para la atención del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal US, Besarwal RK, Bhola K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: A randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:688-94.

2. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry*. 2015;22:222-7.
3. Segmiller FM, Rütther T, Linhardt A, Dehning S, Möller HJ, Zetzsche T. Psychosis during treatment with isotretinoin. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3:244.
4. Strahan J, Raimer S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. *Int J Dermatol*. 2006;45:789-99.
5. Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression — a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9:278-9.
6. Poblete AC, Herskovic MV, Pedro EC. Crisis de pánico en un paciente con acné tratado con isotretinoína: Caso clínico. *Rev Méd Chile*. 2006;134:1565-7.
7. Rus-Calafell M, Lemos-Giraldez S. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos: principales cambios del DSM-5. *Rev Iberoam Psicosisom*. 2014;111:89-93.
8. Lohr D, Birmaher B. Psychotic disorders. *Child Adolescent Psychiatr Clin North Am*. 1995;4:237-54.
9. Bunk D, Eggers C, Klupal M. Symptom dimensions in the course of childhood-onset schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psych*. 1999; Suppl 8:21-8.
10. McClellan J, McCurry C, Snell J, DuBose A. Early-onset psychotic disorders: course and outcome over a 2-year period. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:1380-7.
11. Parnas J. From predisposition to psychosis: progression of symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;9 Suppl:20-9.
12. Gupta S, Rajaprabhakaran R, Arndt S, Flaum M, Andreasen NC. Premorbid adjustment as a predictor of phenomenological and neurobiological indices in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1995;16:189-97.
13. Nicolson R, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. *Biol Psychiatry*. 1999;46:1418-28.
14. O'Donoghue B, Lyne J, Madigan K, Lane A, Turner N, O'Callaghan E, et al. Environmental factors and the age at onset in first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2015;168:106-12.
15. Cumming JL. Organic psychoses. Delusional disorders and secondary mania. *Psychiatr Clin North Am*. 1986;9:293-311.
16. Hill Bradford. Association or causation. *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
17. Rajagopal S. Acute psychosis induced by isotretinoin. *Indian J Psychiatry*. 2014;56:295-7.
18. Barak Y, Wohl Y, Greenberg Y, Bar Dayan Y, Friedman T, Shoval G, et al. Affective psychosis following Accutane (isotretinoin) treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:39-41.
19. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24:92-102.
20. Schaffer LC, Schaffer CB, Hunter S, Miller A. Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010;122:306-8.
21. Yesilova Y, Bez Y, Ari M, Kaya MC, Alpak G. Effects of isotretinoin on obsessive compulsive symptoms, depression, and anxiety in patients with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2012;23:268-71.
22. Lane MA, Bailey SJ. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog Neurobiol*. 2005;75:275-93.
23. Bremner JD, Kirsty Shearer, McCaffery P. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:37-50.
24. Meng QY, Chen XN, Zhao J, Swaab DF, Zhou JN. Distribution of retinoic acid receptor- α immunoreactivity in the human hypothalamus. *Neuroscience*. 2011;174:132-42.
25. Silva L. Una ceremonia estadística para identificar factores de riesgo. *Salud Colectiva*. 2005;(13):309-22.