

1741/CNFV/DFV/DNFD  
29 de diciembre de 2014

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

De: MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas.

NOTA INFORMATIVA

**ISOTRETINOÍNA: POSIBLE RIESGO DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS, SE DEBE MONITORIZAR A LOS PACIENTES PARA DETECTAR SIGNOS DE DEPRESIÓN.**

**Reino Unido:** La Isotretinoína está autorizada para el tratamiento del acné severo resistente a antibacterianos sistémicos y tratamientos tópicos, pero tras una revisión de las últimas evidencias de una asociación entre la Isotretinoína y los trastornos psiquiátricos, se advierte que es necesario monitorear a todos los pacientes para detectar signos de depresión y referir un tratamiento adecuado si es necesario.

Se han notificado casos de trastornos psiquiátricos en los pacientes que toman Isotretinoína (por ejemplo, depresión, ansiedad, ideas muy rara vez suicidas y suicidio). Comportamientos a largo plazo los llevó a revisar los datos disponibles.

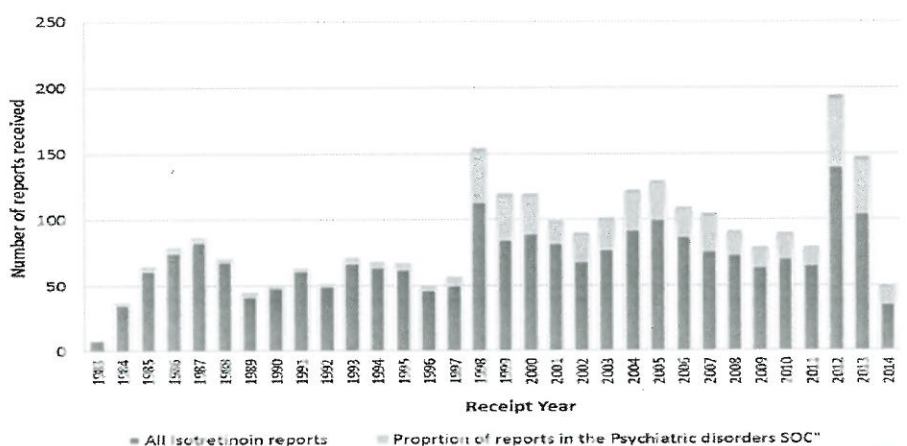
Revisaron todas las pruebas disponibles en la literatura publicada y en los informes de casos individuales. Debido a resultados contradictorios de los estudios y las limitaciones en los datos no fue posible identificar un claro aumento en el riesgo de trastornos psiquiátricos en personas que toman Isotretinoína en comparación con aquellos que no lo hacen. Además no había ningún mecanismo biológico claro por medio del cual la Isotretinoína causaría trastornos psiquiátricos. En sí el acné está asociado con algunos trastornos psiquiátricos, pero además, la edad en la cual muchos pacientes toman Isotretinoína es también la edad en la cual algunos trastornos psiquiátricos son comúnmente diagnosticados.

Aunque la revisión no fue concluyente, consideraron que hay evidencia suficiente para apoyar las actuales advertencias que se incluyeron en el resumen de las características del producto. El prospecto ya aconseja a los pacientes informar cualquier historial de enfermedad mental con su médico antes de tomar Isotretinoína. También les dice a los pacientes que deben comunicarse con su médico inmediatamente si experimentan cualquiera de los trastornos psiquiátricos ya mencionados. Están actualizando el inserto para informar a los pacientes y pedir a los amigos y familiares ayuda para observar si se presentan síntomas de trastornos psiquiátricos.

**Revisión de la isotretinoína y las reacciones adversas psiquiátricas:** En una revisión de casos realizada por la Regulating Medicines and Medical Devices (conocida por sus siglas en inglés MHRA) del Reino Unido, de los reportes de sospechas de reacciones adversas al 31 de mayo 2014 habían recibido un total de 2.238 reportes que detallan 4.963 sospechas de reacciones adversas que se asocia con el uso de Isotretinoína.

La revisión se centró en los trastornos psiquiátricos reportados en 499 de estos reportes en las tarjetas amarillas. En la Figura 2 se presenta un desglose del número total de reportes recibidos cada año por la Isotretinoína y también muestra el porcentaje de reportes recibidos cada año que incluyó una reacción adversa psiquiátrica.

Figure 2. Breakdown of reporting rates for isotretinoin by year highlighting the proportion of reports including psychiatric adverse reactions.



De esos casos reportados de sospechas de reacciones adversas psiquiátricas se registraron la mayoría en los varones menores de 34 años, como se muestra en los datos por edad y género proporcionados en las tablas 3 y 4.

Table 3. Summary of age of patients experiencing psychiatric adverse reactions

Age Group	Number of reports
13-17	130
18-24	170
25-34	94
35-44	40
45-54	9
55-64	1
Unknown	55
<b>Total</b>	<b>499</b>

Table 4. Summary of patient gender for patients experiencing psychiatric adverse reactions

Gender	Number of reports
Female	172
Male	311
Unknown	16
<b>Total</b>	<b>499</b>

La edad de los pacientes con sospecha de haber experimentado reacciones adversas psiquiátricas se refleja en el grupo de edad esperada para los pacientes con acné, con la mayoría de los pacientes de edades comprendidas entre 13 a 24 años. Sin embargo, es interesante observar que la mayoría de los reportes (62%) se asociaron con los pacientes masculinos.

De los 499 reportes que incluían una reacción adversa psiquiátrica, muchos incluyeron más de una reacción adversa psiquiátrica que se tradujo en un total de 995 reacciones dentro de la clasificación de órganos del sistema de trastornos psiquiátricos. Los 10 términos de reacciones adversas psiquiátricas más frecuentes se detallan en la Tabla 5 a continuación.

Table 5. Summary of the 10 most commonly reported psychiatric adverse reactions for isotretinoin in the UK

Reaction term	Number of reports received
Depression	279
Suicidal ideation	68
Anxiety	57
Completed suicide	47
Depressed mood	39
Suicide attempts	37
Mood swings	35
Aggression	28
Psychotic disorder	28
Mood altered	22

La depresión es la reacción adversa psiquiátrica sospechosa más frecuente de estar asociada con Isotretinoína. La edad de los pacientes refleja la tendencia general de reacciones psiquiátricas pero la proporción de reportes de género están más estrechamente emparejados, en comparación con la proporción de reacciones psiquiátricas en general, como se muestra en el cuadro 7 a continuación.

Table 6. Summary of age for patients reporting depression

Age Group	Number of reports
13-17	71
18-24	91
25-34	54
35-44	26
45-54	4
55-64	1
Unknown	32
<b>Total</b>	<b>279</b>

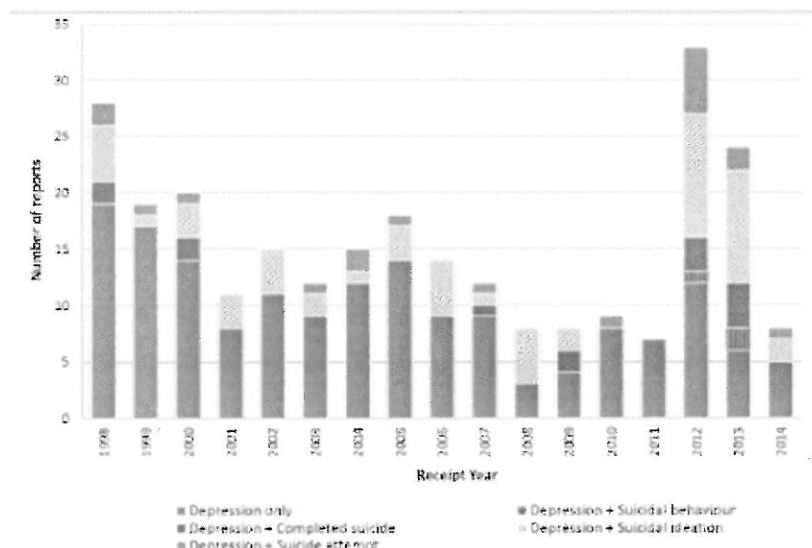
Table 7. Summary of gender for patients reporting depression

Gender	Number of reports
Female	111
Male	159
Unknown	9
<b>Total</b>	<b>279</b>

El nivel de información para la depresión antes era baja y constante, con sólo 1 a 2 casos reportados cada año entre 1984 y 1997. En relación con los reportes de depresión sospechosa de estar asociado con el uso de la Isotretinoína, ninguna tendencia específica podría ser identificada en relación con el inicio de la depresión o los factores de riesgo particulares. Reportes de casos espontáneos de depresión a menudo incluyen reacciones psiquiátricas adicionales, incluyendo los comportamientos suicidas. En la Figura 3 a continuación se presenta un desglose de la proporción de reportes de depresión asociados con la conducta suicida. Se recibió el primer reporte de conducta suicida asociado con la depresión en el año 1998 por lo que los casos se han limitado a los que se producen a partir de 1998 hasta la fecha.



Figure 3. Breakdown of the proportion of cases of depression also associated with suicidal behaviour.



El suicidio es una preocupación significativa; un riesgo de depresión y suicidio se ha demostrado que se asocia con el acné, particularmente el acné severo. Sin embargo, los datos sobre la asociación entre la Isotretinoína y el suicidio no se han definido claramente.

Las limitaciones de los reportes de casos espontáneos, son particularmente evidentes cuando se considera el tema del suicidio. Muchos de los reportes carecen de información sobre el bienestar emocional del paciente y si los factores de riesgo de suicidio están presentes. La mayoría de casos de suicidio se produjeron en los hombres de edades comprendidas entre los 15 y los 24 años. Narraciones de casos individuales no se han incluido en este informe con el fin de proteger la confidencialidad del paciente. El enfoque de la evaluación fue saber si algún factor puede ser identificado que pueda ser incorporado en las medidas de minimización de riesgos.

Table 8. Summary of age of patients who committed suicide

Age Group	Number of reports
13-17	9
18-24	23
25-34	9
35-44	1
Unknown	5
Total	47

Table 9. Summary of gender of patients who committed suicide

Gender	Number of reports
Female	6
Male	40
Unknown	1
Total	47

Los reportes de casos espontáneos de suicidio indican una tendencia de aumento de los reportes entre los pacientes masculinos con el 85% de los casos reportados de suicidio recibidos a través del dispositivo de la tarjeta amarilla ocurridos en hombres. Esto puede reflejar la asociación observada de aumento del riesgo de depresión y suicidio entre los pacientes varones con acné, pero también puede reflejar otros factores aún no identificados.

El análisis de los casos no ha identificado factores de riesgo comunes para el suicidio. Algunos pacientes reportaron el no presentar síntomas evidentes de depresión antes de su suicidio, mientras que otros informaron depresión y que estaban recibiendo tratamiento con antidepresivos. La única tendencia observada fue el aumento del riesgo entre los hombres jóvenes, que se refleja en las estadísticas nacionales de suicidios en este grupo de edad, independientemente del diagnóstico de acné o tratamiento con isotretinoína.

En cuanto a intentos o ideas suicidas el rango de edad de los pacientes que informaron ideación suicida fue de 13 a 54 años, con la mayoría de los casos comprendidos entre las edades de 13 a 34 años (n = 54). El rango de edad de los intentos de suicidio era de pacientes un poco más joven entre 13 y 44 años, con la mayoría de los pacientes de edades comprendidas entre 13 a 24 años (n = 29).

Además de la diferencia en los grupos de edad, la proporción de género también difiere entre estos los 2 grupos. En relación con la ideación suicida 36 (53%) de los reportes eran para los hombres con 31 (46%) los reportes para las mujeres. El género no se ha especificado en un caso. Sin embargo, de los 37 casos de intento de suicidio, 29 (78%) eran hombres y 8 (22%) eran mujeres.

Table 10. Breakdown of the reporting rates for suicidal ideation and suicide attempt

Year received	Number of reports received	
	Suicidal ideation	Suicide attempt
1998	6	5
1999	1	3
2000	3	2
2001	3	0
2002	4	1
2003	3	3
2004	1	3
2005	4	2
2006	5	0
2007	2	1
2008	6	0
2009	2	3
2010	1	2
2012	15	1
2013	10	7
2014	2	3
Total	68	37

#### Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:

- La Isotretinoína sólo debe ser prescrita por y bajo la supervisión de un dermatólogo con experiencia en el uso de retinoides sistémicos para el tratamiento del acné severo y una comprensión completa de los riesgos del tratamiento con Isotretinoína y los requisitos de control.
- Advertir a los pacientes y sus familiares que la isotretinoína puede causar trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, y en casos raros pensamientos suicidas. Dígalos que deben estar atento a los síntomas.
- Cuando se prescriba Isotretinoína a los pacientes con un historial de depresión, considere cuidadosamente el balance entre los beneficios del tratamiento contra los posibles riesgos de trastornos psiquiátricos.
- Monitorear a todos los pacientes para detectar signos de depresión y referir un tratamiento adecuado si es necesario. Detener la isotretinoína puede no ser suficiente para aliviar los síntomas y una mayor evaluación psiquiátrica o psicológica puede ser necesario.

**Panamá:** De acuerdo a la base de datos de los registros sanitarios existen 11 productos comerciales registrados en nuestro país con el principio activo Isotretinoína. A la fecha, al Centro Nacional de Farmacovigilancia sólo han llegado dos notificaciones de sospechas de reacción adversa con la siguiente información:

Sospecha de Reacción Adversa	Año
Queilitis Pérdida de Cabello Fragilidad Cutánea	2003
Foliculitis Acné Queloidal	2012

El Centro Nacional de Farmacovigilancia nuevamente desea recordar a los Profesionales de la Salud, Industria Farmacéutica (Laboratorios Fabricantes y Agencias Distribuidoras) y Farmacias del país que está vigente la Resolución No. 081 de 19 de marzo de 2009, la cual insta el formulario de consentimiento informado para pacientes femeninos y masculinos que utilizan productos con Isotretinoína, Talidomida, Lenalidomida, Ácido Micofenólico y Micofenolato de Mofetilo.

Disponible en: [http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/resolucion\\_081\\_-\\_19-03-09.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/resolucion_081_-_19-03-09.pdf)

También queremos informar que se han emitido dos Notas Informativas de este principio activo:

1. 0694/CNFV/DFV/DNFD, fechada 19 de junio del 2014, titulada: "Riesgo de Aparición del Síndrome Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica: Reportes Graves y de Rara Aparición con algunos Medicamentos", la misma está disponible en:  
[http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/stevens\\_johnson\\_necrol.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/stevens_johnson_necrol.pdf)
2. 0974/ CNFV/DFV/DNFD, fechada 12 de agosto del 2014, titulada: "Isotretinoína: riesgo de reacciones cutáneas graves", la misma está disponible en:  
[http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota\\_inf\\_0974\\_isotretinoina.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_inf_0974_isotretinoina.pdf)

**Exhortamos a los profesionales de la salud tomar en consideración las recomendaciones que se emiten en esta información de seguridad para el uso del principio activo, Isotretinoína, con el fin de gestionar oportunamente los posibles riesgos para los pacientes.**

Solicitamos haga extensiva esta Nota Informativa a los Profesionales de la Salud.

Referencia:

1. Drug Safety Update volume 8 issue 5, December 2014: A2. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON491130>
2. MHRA. Noviembre 2014. Review of Isotretinoin and psychiatric adverse reactions. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con491147.pdf>
3. CNFV. Expediente de Isotretinoína. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.
4. MINSA. Página Web. Disponible en [www.minsa.gob.pa](http://www.minsa.gob.pa)

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

IC/CNFV-----ÚLTIMA LÍNEA-----