

Riesgo de suicidio en pacientes tratados con isotretinoína: un metaanálisis

Risk of suicide in patients treated with isotretinoin: A meta-analysis

Patricia Denis¹, Guadalupe Melo¹, Edmundo Denis¹,
Andrés Hermida² y Octavio Carvajal¹

RESUMEN

La isotretinoína es un retinoide sintético utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas, de las cuales la más frecuente es el acné inflamatorio severo. Desde el inicio de su utilización se ha reportado un aumento de los casos de depresión e ideación suicida en pacientes tratados con este medicamento, aunque no se ha determinado si se trata de una relación directa con el medicamento o con la enfermedad de fondo en una población especialmente susceptible. En esta revisión se analiza la información más reciente acerca de la posibilidad de una relación directa entre el consumo de isotretinoína y el riesgo de intento de suicidio o suicidio consumado.

Palabras clave: Isotretinoína; Ideación suicida; Depresión; Acné inflamatorio.

SUMMARY

Isotretinoin is a synthetic retinoid used in the treatment of various skin diseases, especially for severe inflammatory acne. Since the beginning of its use, there has been an increase in the number of cases of depression and suicidal ideation in patients treated with this drug. Studies however, have not precisely clarified if these symptoms are directly related to the drug or to underlying acne in a particularly susceptible or vulnerable population. The present review examines the latest information about the possibility of a direct link between the use of isotretinoin and the risk of attempted or completed suicide.

Keywords: Isotretinoin; Suicide ideation; Depression; Inflammatory acne.

INTRODUCCIÓN

La isotretinoína (ácido 13-cis retinoico) es un retinoide sintético oral indicado en el tratamiento del acné moderado resistente a tratamientos previos y del acné grave. Desde su introducción en el mercado en la década de los ochenta, los resultados clínicos en el tratamiento del acné han sido excelentes, lo que ha modificado por completo el curso de la enfermedad (Prevost y English, 2013).

El acné es una enfermedad muy común entre adolescentes y puede afectar en forma negativa su bienestar psicológico (Wolverton y Harper, 2013). Como se verá más adelante, la depresión y la ideación suicida son relativamente comunes en pacientes con acné. Antes del uso de la isotretinoína existían muy pocas opciones efectivas para el tratamiento de las formas severas; no obstante, a partir de su utilización el panorama terapéutico ha cambiado completamente al lograrse la remisión completa de los cuadros severos de esta

¹ Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana, Calzada Juan Pablo II, esq. Reyes Heróles s/n, Fracc. Virginia, 94294 Boca del Río, Ver., México, tel. (229)975-20-00, exts. 22011 y 22501, correo electrónico: pdenis@uv.mx. Artículo recibido el 18 de mayo y aceptado el 10 de noviembre de 2015.

² Hospital General de Zona Núm. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Prol. Díaz Mirón s/n, esq. Cedro, Col. Floresta, 91940 Veracruz, Ver., México, tel. (229)922-26-46.

afección; ello ha hecho que la isotretinoína sea el tratamiento de elección en pacientes con acné inflamatorio severo o refractario a las tetraciclinas (Rowe, Spelman y Oziemsky (2014).

Pese a ello, desde el comienzo de su utilización la isotretinoína ha sido vinculada con diversos efectos adversos, como xerosis, queilitis, artralgias, mialgias, erupciones cutáneas y otros menos frecuentes; igualmente, se le ha asociado con algunas alteraciones de laboratorio, especialmente la elevación de triglicéridos y de transaminasas, leucopenia, anemia y trombocitopenia (Rademaker, 2010) y además con algunas alteraciones del sistema nervioso central, como cefaleas, fotofobia, aumento de la presión intracraneana, alteraciones del comportamiento y, en fecha más reciente, con depresión (Nevoralova y Dvorakova, 2013) e ideación suicida (Ramió, Iglesias y Equileor, 2012).

El objetivo de esta revisión fue hacer un análisis detallado de la información más reciente acerca de la relación entre el consumo crónico de isotretinoína y el riesgo de suicidio como efecto adverso, directamente relacionado al medicamento y no a la enfermedad de fondo en sí (Misery, Fetou-Danou y Consoli, 2012).

Farmacología de la isotretinoína y su acción neurotrópica

La isotretinoína es un retinoide que se halla en forma natural en el organismo. Los retinoides en general son un grupo de moléculas derivadas de la vitamina A que son esenciales en la regulación de la función de múltiples órganos y sistemas en los mamíferos adultos y en embriones (Berbis, 2010).

La mayor parte de sus efectos son producidos por su metabolito, el ácido transretinoico (RA), que se une a los receptores de retinoides para controlar la transcripción genética. En el adulto, el RA actúa sobre el sistema urogenital, el epitelio intestinal y respiratorio, el sistema óseo, la piel y el sistema inmunológico de diversas maneras (Dispenza, Wolpert y Gilliland, 2012). La isotretinoína es un isómero del RA. En relación al acné, la isotretinoína inhibe la función de las glándulas sebáceas, disminuye la queratinización y suprime la respuesta inflamatoria.

Desde hace muchos años se ha conocido el papel de los retinoides en el desarrollo embriológico del sistema nervioso central (Maden, 2001),

pero recientemente se ha evidenciado su papel en el cerebro adulto (Sakai, Crandall y Brodsky, 2004). Se sabe que los retinoides se unen a sus receptores específicos en el cerebro y ejercen sus efectos sobre la transcripción genética neuronal. Dichos receptores retinoides se concentran en áreas propias del sistema límbico a las cuales tradicionalmente se les ha relacionado con los trastornos depresivos, como la amígdala, la corteza prefrontal y el hipocampo (Ballester, De Unamuno y Agustí, 2012).

Los retinoides también actúan sobre los sistemas neuroquímicos implicados en la depresión, en particular en las vías de la dopamina, y en menor grado en las de la serotonina y la norepinefrina. Ello explicaría –al menos teóricamente– la razón por la que la isotretinoína ha sido relacionada con diversos efectos conductuales, entre los que se incluyen ciertos síntomas de alteraciones afectivas (Bremner, Fani y Ashraf, 2005).

Las evidencias disponibles hasta el momento permiten establecer de forma relativamente inequívoca que la isotretinoína puede tener efectos sobre los mecanismos neurológicos de la depresión. Se piensa que no solamente actúa sobre un sistema en particular, sino que puede tener efectos diversos, como la inhibición de neurotransmisores en el cuerpo estriado y el hipocampo (particularmente el sistema dopaminérgico), la supresión de la neurogénesis en el hipocampo y, en cierto grado, la interferencia con la función de la corteza prefrontal (Bremner y McCaffrery, 2008).

Alteraciones psicológicas y emocionales en pacientes con acné

La piel es la imagen corporal que se ofrece al mundo. La piel está sujeta a una serie de eventos que definen lo que pensamos y sentimos y el modo en que interactuamos con los demás. Así, cualquier enfermedad que la afecte puede alterar por lo tanto el desenvolvimiento social del individuo. El acné es un ejemplo de esas enfermedades, sobre todo tomando en cuenta que aparece comúnmente en la adolescencia, una edad particularmente sensible desde el punto de vista psicológico y emocional (Obedege y Henshaw, 2014).

Las cicatrices físicas y emocionales extensas del acné –especialmente en su forma inflamatoria nódulo-quística (McLane, 2001a)– pueden extenderse mucho más allá de la adolescencia, hasta

la cuarta o quinta década de la vida (Ritvo, Del Rosso y Stillman, 2011), de manera que muchos adolescentes experimentan un estrés severo y un estado de ánimo asociado a una baja autoestima, a una sensación de no tener importancia en la vida y a la pérdida general de interés en las actividades diarias como consecuencia de esta afección, todo lo cual se conoce como depresión mayor. La ideación suicida es uno de sus efectos y un indicador de estrés emocional, la cual tiende a manifestarse en individuos que sufren ese tipo de depresión. Halvorsen, Stern y Dalgard (2011), en un estudio realizado en 3,775 pacientes de 18 y 19 años con acné severo, hallaron que la frecuencia de ideación suicida fue de 25.5% en mujeres y de 22.6% en hombres; sin embargo, existe cierta controversia en relación a la relación del acné con los trastornos afectivos.

Como se ha dicho líneas arriba, el acné puede afectar en forma negativa la calidad de vida, la autoestima y el estado de ánimo de los pacientes (Barak, Wohl y Greenberg, 2006; Hassan, Grogan y Clark-Carter, 2009), si bien hasta la fecha no se ha estudiado con precisión su relación con otras patologías psiquiátricas severas, como el trastorno bipolar, la esquizofrenia y la psicosis (Dunn, O'Neill y Feldman, 2011; Ramrakha, Fergusson y Horwood, 2015).

El suicidio consumado, por otra parte, es un importante problema de salud que está entre las primeras cinco causas de muerte en la población adolescente (Yang, Tu y Hong, 2014).

En el mundo ocurre un aproximado de un millón de fallecimientos como consecuencia del suicidio, lo cual lo hace una de las causas principales de mortalidad en adultos jóvenes. Se ha observado que la prevalencia de ideación suicida y de riesgo de suicidio es mayor en pacientes con enfermedades cutáneas, entre las cuales se han señalado con especial énfasis la psoriasis, la dermatitis atópica y el acné. El riesgo es mayor en aquellos pacientes en los que su problema dermatológico se asocia con un importante estrés emocional, cambios en su imagen corporal, dificultad para establecer relaciones interpersonales y alteración de las actividades diarias (Kaymak, Kalay y Taner, 2006). Otros factores de riesgo pueden ser antecedentes de los intentos previos de suicidio, como los problemas físicos o mentales severos, el alco-

holismo, el desempleo, la separación conyugal y el acceso a armas de fuego u otros instrumentos potencialmente letales (Harth, Hillert y Hermes, 2008; Picardi, Lega y Tarolla, 2013).

Además del efecto físico del acné en los pacientes, puede haber un deterioro de sus relaciones interpersonales y familiares. Los padres frecuentemente se preocupan por las repercusiones a corto y largo plazo que esta enfermedad puede provocar en sus hijos, especialmente en relación a la formación de cicatrices y al rechazo escolar y laboral que pueden experimentar en su vida actual y futura (Fried, Gupta y Gupta, 2006).

Relación entre la isotretinoína y el suicidio

Desde el comienzo del uso de la isotretinoína en 1982, han aparecido diversos reportes de casos en los que se relaciona esta sustancia con trastornos afectivos de índole depresiva, así como con un mayor riesgo de ideación suicida y suicidio consumado (Berney, 2010). En 1998, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos emitió una advertencia a la comunidad médica acerca del posible riesgo de depresión, psicosis e ideación suicida en pacientes tratados con isotretinoína.

La información inicial al respecto se basó en reportes de casos. Entre 1982 y 2000, la FDA recibió 394 reportes de depresión asociados a la isotretinoína, de los cuales 37 desembocaron en intento suicida o suicidio consumado. Tomando esa estadística en cuenta, la isotretinoína sería el quinto fármaco más comúnmente asociado a la depresión y el décimo a la ideación suicida. En Canadá se reportaron 56 casos de ideación suicida o suicidio consumado entre 1983 y 2003 en pacientes bajo tratamiento con isotretinoína; en Inglaterra se reportaron 42 casos de sintomatología psiquiátrica entre 1982 y 1998, y en Australia, entre 1995 y 1998, hubo 12 casos de depresión asociada al uso de esta sustancia. En algunos de ellos, incluyendo 25 de los pacientes reportados a la FDA, la interrupción del tratamiento se acompañó de una mejoría de la sintomatología depresiva y su posterior reanudación y, en otros, de recurrencia depresiva (Jick, Kremers y Vasilakis, 2001).

Sin embargo, determinar la causalidad de un efecto adverso atribuible a un medicamento debe basarse en estudios controlados, prospectivos o

retrospectivos, para evitar el sesgo que el reporte de casos implica (mala asociación, mala documentación del caso, factores acompañantes, etc.).

En el presente artículo se describe un metaanálisis de los estudios clínicos realizados hasta muy recientemente. Se incluyeron únicamente los prospectivos y los retrospectivos de cohortes, en idioma inglés, en los que hubiesen participado pacientes a los que la isotretinoína hubiese sido indicada para tratar el acné, utilizando las dosis convencionales de 0.25-0.50 mg/kg/día, con periodos de seguimiento mayores a cuatro meses y en los que se documentara con precisión la frecuencia relativa de ideación suicida o intento suicida en la población estudiada.

Por ese motivo, se excluyeron del análisis el reporte de casos, los artículos únicamente con resumen (*abstracts*) y los de revisión; asimismo, estudios en los que la isotretinoína fuese usada como tratamiento de otro padecimiento que no fuese el acné, aquellos en los que se no se especificara la dosis ni el tiempo de seguimiento, y otros en los que

se estudiaran efectos adversos, pero que la ideación suicida o el intento suicida no fuesen registrados en forma precisa y específica.

La búsqueda se realizó en la base de datos científicos del National Center for Biotechnology Information (NCBI) usando como palabras de búsqueda “isotretinoína”, “ideación suicida”, “suicidio consumado” e “intento suicida” en diferentes combinaciones.

RESULTADOS

Un total de catorce estudios cumplieron los criterios de inclusión, formando un muestra total de 19,700 pacientes. Nueve de esos estudios fueron prospectivos y cinco retrospectivos. El periodo de estudio cubrió los años de 1984 a 2014.

Como se aprecia en la Tabla 1, en 13 de los 14 estudios incluidos no se encontró relación alguna entre el consumo de isotretinoína y el aumento del riesgo de ideación o intento suicida.

Tabla 1. Estudios clínicos incluidos en el metanálisis.

Referencia	Tipo de estudio	Dosis y periodo de seguimiento	Número de pacientes	Observaciones
Bruno, Beacham y Burnett (1984)	Prospectivo	0.25-0.50 mg/kg/día, 12 semanas	92	Depresión en 11%, no ideación suicida
Layton, Knaggs, Taylor y Cunliffe (1993)	Prospectivo	0.50 mg/kg/día, 16 semanas	88	No ideación suicida
Goulden, Layton y Cunliffe (1994)	Prospectivo	0.5 mg/kg/día, 16 sem, rev anual por 10 años	720	Depresión en tres pacientes, no ideación suicida
McElwee, Schumacher, Johnson et al. (1991)	Prospectivo	0.25 mg/kg/día, 16 sem	466	No ideación suicida
Jick, Kremers y Vasilakis (2000)	Retrospectivo	0.25-0.5 mg/kg/día, 16 semanas mínimo	7,195	No ideación suicida
Hull y Demkiw-Bartel (2000)	Prospectivo	0.5 mg/kg/día, 16 semanas	189	Depresión en 4%, no ideación suicida
McLane (2001a)	Prospectivo	0.25 mg/kg/día, 16-20 semanas	67	No ideación suicida
McLane (2001b)	Prospectivo	0.25 mg/kg/día, 20 semanas	300	Depresión en 0.3%, no ideación suicida
Hersom, Neary y Levaux (2003)	Retrospectivo	0.25-0.50 mg/kg/día, mínimo 20 semanas	2,821	No ideación suicida
Rehn, Merininne e Isometsa (2009)	Prospectivo	0.5 mg/kg/día, Mínimo 12 semanas	126	Ideación suicida en 13.5% al inicio, y 7.1% a las doce semanas
Kaymak, Taner y Taner (2009)	Prospectivo	0.5 mg/kg/día, 16 semanas	37	No ideación suicida
Rademaker (2010)	Retrospectivo	0.25-0.5 mg/kg/día, Mínimo 12 semanas	1,743	No ideación suicida
Sundstrom, Alfredsson y Sjollin (2010)	Retrospectivo	0.25-0.75 mg/kg/día, Más de 24 semanas	5,756	Intento suicida en 2.2%; SIR 1.57 en pretx, 1.78 a seis mes tx, y 1.04 a tres años post tx.
Nevoralova y Dvorakova (2013)	Prospectivo	0.5 mg/kg/día, 16-20 semanas	100	Depresión pre tx 6%, post tx 2%; no ideación suicida

De hecho, en uno de ellos (Nevoralova y Dvorakova, 2013), realizado en forma prospectiva en 100 pacientes, la frecuencia de ideación suicida disminuyó de 13.5% al inicio del tratamiento a 7.1% al final del periodo de seguimiento. En los demás estudios, que incluyeron a 13,944 pacientes en total, no se observó ningún aumento de la frecuencia de ideación suicida en relación a lo ya reportado en pacientes con acné, independientemente del uso concomitante de tratamiento sistémico o tópico.

En la revisión retrospectiva realizada por Sundström, Alfredsson y Sjollin (2010), en el que se incluyó a 5,756 pacientes, la frecuencia de intento suicida fue de 2.2%, con un SIR (*standardized incidence ratio*) de 1.57 al inicio del tratamiento, de 1.78 a los seis meses y de 1.04 a los tres años de haber suspendido la isotretinoína.

CONCLUSIONES

El acné severo es una patología dermatológica común en la población adolescente. A partir de los estudios realizados en los últimos treinta años, ha quedado claro que patologías como el acné severo pueden afectar la calidad de vida y el estado emocional y social en los pacientes, sobre todo adolescentes.

La isotretinoína fue usada por primera vez en 1982 para el tratamiento del acné inflamatorio severo y se convirtió rápidamente en un parteaguas en el tratamiento de pacientes para los que no existían opciones eficaces. Sin embargo, casi al mismo tiempo que el comienzo de su utilización empezaron a aparecer reportes de casos acerca de diversos efectos adversos, entre los cuales llamó

la atención la posibilidad de aumentar la frecuencia de síntomas depresivos e ideación suicida.

A partir de entonces se han realizado innumerables estudios en los que se busca determinar si existe una relación causal directa entre el uso de la isotretinoína y el aumento de la frecuencia de depresión e ideación suicida. Dicha tarea no es fácil por los siguientes motivos: 1) el acné severo aumenta por sí mismo la frecuencia de depresión mayor; 2) los pacientes con depresión mayor tienen mayor posibilidad de intentar el suicidio, y 3) se requieren muestras muy grandes para establecer una relación causal inequívoca.

Aunque los primeros reportes de casos indicaban que la frecuencia de depresión e ideación suicida era superior en pacientes tratados con isotretinoína, hoy día comienza a haber ciertas dudas al respecto. La diferencia existente entre la tasa de depresión en pacientes con acné con o sin isotretinoína es mínima, y en algunos casos se observa una tendencia a disminuir conforme mejora el paciente.

Hasta el momento no se ha establecido en forma inequívoca que el tratamiento con isotretinoína aumente por sí mismo la frecuencia de depresión y el riesgo de suicidio. Por tanto, de acuerdo a la evidencia actual, la isotretinoína puede considerarse un medicamento seguro en los pacientes en los que se encuentra plenamente indicado. Sin embargo, debe tenerse especial cuidado en aquellos otros que pudieran estar predispuestos a otros factores, entre los cuales se encuentran el antecedente de sufrir cuadros depresivos previos al tratamiento, que hayan intentado el suicidio, que tengan problemas familiares o escolares que generen estrés emocional, que sean alcohólicos o que muestren patologías de índole psiquiátrica.

REFERENCIAS

- Ballester, R., De Unamuno, B., Agustí, A. (2012). Elevación de creatinfosfocinasa e intento de autólisis durante el tratamiento con isotretinoína. *Anales de Pediatría*, 76, 365-366.
- Barak, Y., Whol, Y. y Greenberg, Y. (2006). Affective psychosis following isotretinoin treatment. *Internal Clinical Psychopharmacology*, 20, 39-41.
- Berbis, P. (2010). Retinoids: mechanism of action. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 137(suppl. 3), S97-S103.
- Berney, S. (2010). Acne: a risk factor for suicide. *Revue Médicale Suisse*, 6(273), 23-25.
- Bremner, J.D., Fani, N. y Ashraf, A. (2005). Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *American Journal of Psychiatry*, 162, 983-991.
- Bremner, J.D. y McCaffery, P. (2008). The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(2), 315-331.

- Bruno, N.P., Beacham, B.E. y Burnett, J.W. (1984). Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis*, 33(5), 484-486.
- Dispenza, M.C., Wolpert, E.B. y Gilliland, K.L. (2012). Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *Journal of Investigative Dermatology*, 139(2), 2008-2015.
- Dunn, L., O'Neill, J. y Feldman, S. (2011). Acne in adolescents: quality of life, self-esteem, mood and psychological disorders. *Dermatology Online Journal*, 17(1), 1. Disponible en línea: <http://escholarship.org/uc/item/4hp8n68p>.
- Fried, R.G., Gupta, M.A. y Gupta, A.K. (2006). Psychological problems in the acne patient. *Dermatology Therapy Journal*, 19(4), 237-240.
- Goulden, V., Layton, A.M. y Cunliffe, W.J. (1994). Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*, 131(3), 360-363.
- Halvorsen, J.A., Stern, R.S. y Dalgard, F. (2011). Suicidal ideation, mental health problems and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(2), 363-370.
- Harth, W., Hillert, A. y Hermes, B. (2008). Suicidal behavior in dermatology. *Hautarzt*, 59(4), 289-296.
- Hassan, J., Grogan, S. y Clark-Carter, D. (2009). The individual health burden of acne: Appearance related distress in male and female adolescents and adults with back, chest and facial acne. *Journal of Health Psychology*, 14(8), 1105-1108.
- Hersom, K., Neary, M.P. y Levaux, H.P. (2003). Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: A prescription sequence symmetry analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(3), 424-432.
- Hull, P.R. y Demkiw-Bartel, C. (2000). Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *Journal of Cutaneous Medical Surgery*, 4(2), 66-70.
- Jick, S., Kremers, H. y Vasilakis, C. (2001). Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Archives of Dermatology*, 137(8), 1102.
- Kaymak, Y., Kalay, M. y Taner, E. (2006). Incidence of depression related to isotretinoin treatment in 100 acne vulgaris treatments. *Psychological Reports*, 99(3), 897-906.
- Kaymak, Y., Taner, E. y 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.
- Layton, A., Knaggs, H., Taylor, J. y Cunliffe, W.J. (1993). Isotretinoin for acne vulgaris ten years later: a safe and successful treatment. *British Journal of Dermatology*, 129, 292-296.
- Maden, M. (2001). Role and distribution of retinoic acid during CNS development. *International Review of Cytology*, 209, 1-77.
- McElwee, N.E., Schumacher, M.C., Johnson, S.C. et al. (1991). An observational study of isotretinoin recipients treated for acne in a health maintenance organization. *Archives of Dermatology*, 127(3), 341-346.
- McLane, J. (2001a). Analysis of common side effects of isotretinoin. Part 2. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(5), S195-S199.
- McLane, J. (2001b). Analysis of common side effects of isotretinoin. Part 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(5), S188-S194.
- Misery, L., Feton-Danou, N. y Consoli, A. (2012). Isotretinoin and adolescent depression. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 139(2), 118-123.
- Nevoralova, Z. y Dvorakova, D. (2013). Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *International Review of Dermatology*, 52(2), 163-168.
- Obedegbe, E.E. y Henshaw, E.B. (2014). Severity and impact of acne vulgaris on the quality of life in adolescents in Nigeria. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 7, 329-334.
- Picardi, A., Lega, I. y Tarolla, E. (2013). Suicide risk in skin disorders. *Clinical Dermatology*, 31(1), 47-56.
- Prevost, N. y English, J.C. (2013). Isotretinoin: update on controversial issues. *Journal of Pediatrics and Adolescent Gynecology*, 26(5), 290-293.
- Rademaker, M. (2010). Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australasian Journal of Dermatology*, 51(4), 248-253.
- Ramió, E., Iglesias, M.I. y Equileor, B. (2012). Isotretinoin associated with risk of suicide. *Revista de Farmacia Hospitalaria*, 36(5), 433-434.
- Ramrakha, S., Fergusson, D.M. y Horwood, L.J. (2015). Cumulative mental health consequences of acne: 23-year follow-up in a general population birth cohort study. *British Journal of Dermatology*, Mar 27, Disponible en línea: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819106?dopt=AbstractPlus>.
- Rehn, L.M., Merininne, E. y Isometsa, E. (2009). Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: A 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(11), 1294-1297.
- Ritvo, E., Del Rosso, J.Q. y Stillman, M.A. (2011). Psychosocial judgements and perceptions of adolescents with acne vulgaris: A blinded, controlled comparison of adult and peer evaluations. *Biopsychosocial Medicine*, 5(1), 11.

- Rowe, C., Spelman, L. y Oziemsky, M. (2014). Isotretinoin and mental health in adolescents: Australian consensus. *Australasian Journal of Dermatology*, 55(2), 162-167.
- Sakai, Y., Crandall, J.E. y Brodsky, J. (2004). 13-cis Retinoic acid (accutane) suppresses hippocampal cell survival in mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 436-440.
- Sundström, A., Alfredsson, L. y Sjollin, G. (2010). Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: Retrospective Swedish cohort study. *British Medical Journal*, 341, 5821.
- Wolverton, S.E. y Harper, J.C. (2013). Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. *American Journal of Clinical Dermatology*, 14(2), 71-76.
- Yang, Y.C., Tu, H.P. y Hong, C.H. (2014). Female gender and acne disease are jointly and independently associated with the risk of major depression and suicide: a national population-based study. *Biomedical Research International*. Disponible en línea: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/504279/>