

---

## Sospecha de diabetes mellitus por isotretinoína

### *Suspicion of diabetes mellitus isotretinoin-induced*

#### Introducción

La isotretinoína es el fármaco de elección en el tratamiento de las formas graves de acné (nódulo-quístico y

conglobata) que no responden a antibióticos y otros tratamientos tópicos. En las últimas recomendaciones, se contempla además, su uso en el acné resistente que puede causar problemas psicológicos importantes, en el acné fulminante y en foliculitis por gram negativos inducida por antibióticos en pacientes con acné vulgaris<sup>1</sup>.

Es un fármaco con una larga experiencia de uso (aprobado por la Food and Drug Administration en 1982), utilizado con frecuencia por las altas tasas de curación que presenta, sólo o en combinación con otras terapias. Es un estereoisómero del ácido holo-transretinoico (tretinoína), que reduce la actividad y el tamaño de las glándulas

sebáceas, por un mecanismo de acción no conocido con exactitud y al que también se le atribuye un efecto dérmico antiinflamatorio.

Su reacción adversa más conocida es la teratogenicidad, lo que contraindica la posibilidad de embarazo durante su empleo e incluso un mes después de finalizar la terapia. Sin embargo, son también frecuentes alteraciones metabólicas, que pueden llegar a ser graves aunque raramente llevan a suspender la terapia (son transitorias en el 80% de los casos). Estas alteraciones son la hipertrigliceridemia en el 45% de los pacientes, y la elevación del colesterol total y LDL en el 30%<sup>2</sup>. Puede presentarse también elevación de las transaminasas (en un 15% de los pacientes), alteraciones hematológicas (anemia, trombopenia y neutropenia), alteraciones musculoesqueléticas y alteraciones mucocutáneas como conjuntivitis, xerodermia, eczema, epistaxis, descamación, sequedad en nariz y labios. Estas reacciones son predecibles y dosis dependientes. Muy infrecuente es el desarrollo de diabetes mellitus (DM), apareciendo en ficha técnica con una prevalencia menor de 1/10.000<sup>3</sup>.

## Caso clínico

Se presenta el caso de desarrollo de DM tipo 1 probablemente asociada a un tratamiento con isotretinoína. Varón de 17 años de edad y 62 kg que inicia un tratamiento de isotretinoína a dosis de 0,5 mg/kg cada 24 horas, indicado por su dermatólogo por presentar acné grado II resistente a otros medicamentos.

En la analítica previa al inicio de la terapia todos los parámetros bioquímicos fueron normales salvo una ligera elevación de la glucemia en ayunas (131 mg/dL; valores de referencia (VR) = 74-106 mg/dL), que se repite al mes del inicio del tratamiento obteniéndose un valor en rango (86 mg/dL, con hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) de 5,8%; VR = 4,5-5,7). En una revisión realizada a los seis meses del inicio de la terapia, se detecta una glucemia en ayunas de 299 mg/dL y HbA<sub>1c</sub> de 11,9%, con un aumento en los niveles de colesterol total (302 mg/dL; VR < 200 mg/dL) y triglicéridos (184 mg/dL; VR < 150 mg/dL) por lo que se decide suspender el tratamiento y remitir al paciente a una valoración por el endocrinólogo. El paciente es diagnosticado entonces como "debut de DM tipo 1 con descompensación hiperglucémica cetósica" e inicia tratamiento con insulina. En el seguimiento posterior, el perfil lipídico se encuentra normalizado a los dos meses de suspender el fármaco, manteniéndose elevada la glucemia, así como la HbA<sub>1c</sub> (8,2%).

En el proceso diagnóstico, se solicitan anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa 65 (GADA), antiislotos (ICA), antiinsulina (IAA) y antitirosinafosfatasa (anti-IA2), siendo todos negativos, lo que sugiere la destrucción de la célula beta pancreática por mecanismos no autoinmunes. El paciente tampoco presenta historia familiar de DM.

Pasados diez meses desde la suspensión del fármaco, el paciente sigue requiriendo terapia insulínica, habiéndose

dose conseguido un control metabólico adecuado (HbA<sub>1c</sub> = 5,8%).

## Discusión

La información disponible sobre este posible efecto adverso es muy escasa. En una búsqueda realizada en Pubmed sólo se han localizado dos casos. Uno sitúa la isotretinoína como posible desencadenante de una diabetes autoinmune latente en un hombre de 28 años<sup>4</sup>. El otro es una mujer de 32 años trasplantada renal, en tratamiento con isotretinoína para el acné que le producen los corticoides de su tratamiento basal<sup>5</sup>. Ambos casos son insulino-dependientes. También se ha localizado un estudio en el que se observó una disminución en la sensibilidad a la insulina en once pacientes que recibieron isotretinoína para el tratamiento del acné durante cinco meses<sup>6</sup>.

Se solicitó información al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León (donde se había comunicado la sospecha), de las notificaciones registradas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Hasta mayo de 2012, se habían notificado seis sospechas de DM relacionadas con la administración de isotretinoína. En el momento de la notificación, ninguno de los pacientes se había recuperado, siendo el tiempo transcurrido entre el inicio de la reacción adversa y la notificación entre 23 días y 5 años<sup>7</sup>.

En el caso analizado, se cumple la secuencia temporal entre la introducción del fármaco y la aparición de DM y podría descartarse la existencia de causas alternativas ya que el paciente no toma otra medicación, no tiene antecedentes familiares de DM y se descarta una etiología autoinmune. Con esta información, al aplicar el algoritmo de Karch-Lasagna modificado, la relación de causalidad fue catalogada como "probable".

Los fármacos pueden inducir hiperglucemia por varios mecanismos, incluyendo alteraciones en la producción y sensibilidad a la insulina, cambios en la gluconeogénesis y efecto citotóxico directo sobre las células beta pancreáticas. El fármaco puede ser la causa de la DM, un factor contribuyente o desenmascarar una enfermedad ya existente. Los fármacos que más frecuentemente producen hiperglucemia o DM son: glucocorticoides, beta bloqueantes, diuréticos tiazídicos, inhibidores de la proteasa, antipsicóticos atípicos, niacina, pentamidina, tacrolimus y diazóxido<sup>8</sup>.

La hiperglucemia inducida por fármacos puede ser transitoria o provocar cambios permanentes en la regulación de la glucosa. En la mayoría de los casos el efecto es reversible, pero hay casos en los que el fármaco induce una destrucción permanente de células beta por lo que el efecto es irreversible (ej. Pentamidina).

En este caso, se presenta un debut diabético en un paciente en tratamiento con isotretinoína y el mecanismo por el que podría producirse este efecto adverso no está claro. A pesar de que no puede establecerse con absoluta

certeza una relación causal directa, sí existe una probabilidad causal muy elevada. Consideramos importante notificar las sospechas de reacciones adversas, en especial las de menor prevalencia, para su difusión científica y su futuro conocimiento, manejo y en los casos que sea posible, prevención.

## Bibliografía

1. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:24-30.
2. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-22.
3. Ficha técnica Dercutane®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [www.aemps.es](http://www.aemps.es)
4. Dicembrini I, Bardini G, Rotella CM. Association between oral isotretinoin therapy and unmasked latent immuno-mediated diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:e99.
5. Timperley AC, Withnall RDJ, Rainford DJ. The development of insulin-dependent diabetes mellitus in a renal transplant patient receiving oral isotretinoin. *Nephrol Dialysis Transplant* 1996;11: 753.
6. Koistinen HA, Remitz A, Gylling H, Miettinen TA, Koivisto VA, Ebeling P. Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivity induced by therapy with 13-cis-retinoic acid. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:391-5.
7. FEDRA-Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas. Fecha de búsqueda: 9 de mayo de 2012.
8. Chebane L, Tavassoli N, Bagheri H, Montastruc JL; Centres Régionaux de Pharmacovigilance Français. Drug-induced hyperglycemia: a study in the French pharmacovigilance database. *Thérapie* 2010;65:447-58.

M.<sup>a</sup> I. Santos-Pérez<sup>1</sup>, S. García-Rodicio<sup>2</sup>,  
M.<sup>a</sup> A. del Olmo-Revuelto<sup>1</sup> y L. Á. Cuellar-Olmedo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Residente de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. <sup>2</sup>Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. <sup>3</sup>Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición. Sección de Endocrinología y Nutrición Clínica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: marisp243@hotmail.com (M.<sup>a</sup> I. Santos-Pérez)  
Correo postal: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Río Hortega. C/ Dulzaina, 2. 47012 Valladolid. España.

Recibido el 3 de abril de 2013; aceptado el 12 de junio de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.4.653