

Diabetes en relación con isotretinoína

Diabetes in regard to isotretinoin

Cristina David Iglesias^a, Helena Barbero Delgado^a, Daniel David Iglesias^b
y Jesús Fraguas Gutiérrez^a

^a Centro de Salud de Torrijos.
Toledo (España)

^b Centro de Salud Cáceres.
Madrid (España)

CORREO ELECTRÓNICO:
cristinad_19@hotmail.es

Recibido el 28 de abril de 2023.
Aceptado para su publicación
el 6 de octubre de 2023

RESUMEN

La isotretinoína es el fármaco de elección en el tratamiento de las formas graves de acné que no responden a antibiótico y otros tratamientos tópicos. Su reacción adversa más conocida es la teratogenicidad y de forma muy infrecuente puede producir diabetes mellitus (DM), que es una alteración metabólica que se caracteriza por hiperglucemias crónicas, debido a un defecto de la secreción de la insulina, a la acción de esta o a ambos.

Este caso permite incidir en la importancia que tiene que el personal médico de Atención Primaria conozca los posibles efectos adversos de los fármacos, aunque estos sean infrecuentes, y se trate de tratamientos pautados por otros especialistas, ya que es el que realiza un seguimiento más estrecho del paciente.

Palabras clave: diabetes mellitus, isotretinoína, acné vulgar.

ABSTRACT

Isotretinoin is the drug of choice for treatment of severe forms of acne that do not respond to antibiotics and other topical treatments. Its best-known adverse reaction is teratogenicity, and rarely it can cause diabetes mellitus (DM). This is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycaemia, because of a defect in insulin secretion, the action of this or both.

This paper aims to highlight the importance of the family doctor knowing this adverse effect. Although it is uncommon and the dermatologist performs the pertinent reviews, it is the family doctor who follows up the patient more closely.

Keywords: Acne Vulgaris, Diabetes Mellitus, Isotretinoin.

INTRODUCCIÓN

La isotretinoína es el fármaco de elección en el tratamiento de las formas graves de acné que no responden a antibióticos ni a otros tratamientos tópicos, en el acné persistente que pueda causar problemas psicológicos, en el acné fulminante y en foliculitis por gramnegativos inducida por antibióticos en pacientes con acné vulgaris¹. Su reacción adversa más conocida es la teratogenicidad, pero también son frecuentes alteraciones metabólicas (hipertrigliceridemia, elevación de colesterol total [CT] y del colesterol de lipoproteínas de baja densidad [cLDL] e hipertransaminasemia). Sin embargo, también puede producir resistencia a la insulina y desarrollo de DM, aunque de forma más infrecuente¹⁻⁴.

CASO CLÍNICO

Hombre de 17 años, sin antecedentes personales de interés, que en diciembre de 2020 comenzó tratamiento con isotretinoína 15 mg/día en dermatología por acné conglobata. Esta enfermedad es una forma severa de acné que cursa con la formación de grandes abscesos supurantes y que deja como consecuencia la formación de cicatrices irregulares importantes.

En analítica de 12/2020 (previa al tratamiento con isotretinoína) presenta niveles normales (glucemia: 92 mg/dL, CT: 121 mg/dL, cLDL: 58 mg/dL y triglicéridos [TG]: 124 mg/dL). A partir de 2021, estando ya en tratamiento con isotretinoína, se observa glucemia basal alterada (107 mg/dL), empeoramiento del perfil lipídico (CT: 184 mg/dL, cLDL: 124 mg/dL, TG: 124 mg/dL), lo cual se mantiene a lo largo de 2022. El 02/2023, y continuando con el tratamiento con isotretinoína, se le detecta DM (glucosa: 289 mg/dL + hemoglobina glicosilada [HbA1c]: 10,8%) e hipertrigliceridemia (TG: 223 mg/



El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

dL) con resto de perfil lipídico similar a analíticas anteriores. En todo momento el paciente estuvo asintomático, cLDL: 124, TG: 124), lo cual se mantiene a lo largo de 2022. El 02/2023, y continuando con el tratamiento con isotretinoína, se le detecta DM (glucosa: 289 + hemoglobina glicosilada [HbA1c]: 10,8) e hipertrigliceridemia (TG: 223) con resto de perfil lipídico similar a analíticas anteriores. En todo momento el paciente estuvo asintomático.

En este momento se remite al paciente a urgencias hospitalarias al haberse diagnosticado DM y le administran insulina aspart subcutánea (sc) con buen control, por lo que dan el alta con cita preferente en endocrinología. Una vez valorado en endocrinología, su médico de familia comenzó tratamiento con insulina glargina y corrección con insulina aspart sc, y llevó a cabo los controles para ir ajustando el tratamiento hasta el buen control de su glucemia.

Actualmente, el paciente se encuentra en seguimiento por endocrinología, donde se han observado anticuerpos inmunoglobulinas G (IgG) antiisletos de Langerhans positivos, por lo que le han diagnosticado DM tipo LADA con reserva pancreática. Está en tratamiento con insulina glargina 20 UI sc y corrección con insulina aspart y su médico de familia también le hace seguimiento.

DISCUSIÓN

Algunos fármacos pueden inducir hiperglucemia por varios mecanismos, incluyendo alteraciones en la producción y sensibilidad de la insulina, cambios en la gluconeogénesis y efecto citotóxico directo sobre las células betapancreáticas. Los fármacos pueden ser la causa o el desencadenante de la DM, como se ha visto con los glucocorticoides¹. También se han observado casos en relación con la toma de isotretinoína, aunque de momento hay pocos estudios sobre ello.

La isotretinoína es un metabolito de la vitamina A (retinol) que interviene en la regulación de la sensibilidad a la insulina. Concretamente, aumenta los niveles de CT y TG, y disminuye el nivel de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), algo similar a lo que ocurre en la resistencia a la insulina. El estudio de Gonca Soyoduru y sus colaboradores⁴ evaluó la resistencia a la insulina que se produce con la toma de isotretinoína midiendo el índice HOMA-IR (glucosa X insulina/405) antes y después del tratamiento con isotretinoína, y vieron que después del tratamiento este índice estaba elevado⁴. A esta conclusión llegaron también Kolstein y Heliövaara y sus respectivos colaboradores en sus estudios, en los que vieron que el tratamiento con isotretinoína se asocia a intolerancia a la insulina^{5,7}. Todos estos estudios sugieren que la terapia con isotretinoína provoca aumento de la resistencia a la insulina, lo cual puede acabar desencadenando una DM. Aunque no explican el mecanismo molecular de este efecto, demuestran que la isotretinoína oral afecta y reduce la sensibilidad a la insulina.

Además, se ha visto que el tejido adiposo también tiene funciones endocrinológicas e inmunológicas por las adipocitinas, lo cual también ha sido estudiado en los anteriores estudios, concretamente midiendo los niveles de adiponectina (la más abundante en la circulación y es considerado un marcador de sensibilidad a la insulina). Con la técnica ELISA intentaron estudiar cómo con el tratamiento con isotretinoína disminuyen los niveles séricos de adiponectina, que a su vez conducen a una mayor resistencia a la

insulina, pero observaron que dichos niveles habían aumentado como un mecanismo fisiológico para contrarrestar la resistencia a la insulina que se estaba produciendo con el tratamiento^{4,5,6}.

La mayoría de estos estudios llegaron a la conclusión de que el tratamiento a largo plazo con isotretinoína, a partir de 5 meses, incrementa la resistencia a la insulina^{4,6,7}.

La evolución del paciente del caso clínico se desarrolló acorde con los casos clínicos similares descritos en la literatura, cumpliéndose la secuencia temporal entre la introducción de la isotretinoína y la aparición de DM. Se puede observar que en la analítica previa al inicio del tratamiento tiene un perfil lipídico y glucemias normales y que, tras comenzar el tratamiento, empiezan a aparecer alteraciones de estos valores. Sin embargo, en el estudio se observó que los anticuerpos IgG antiisletos de Langerhans fueron positivos, por lo que no está claro el mecanismo por el que puede haberse producido la DM. Probablemente, aunque la isotretinoína no haya sido la causa directa de la DM, sí que parece haber tenido un efecto desencadenante, algo que ya ha sido observado en algún otro estudio que todavía tiene que ser validado^{2,3} o, como se ha visto en algunos estudios la isotretinoína, pudo haber provocado una resistencia a la insulina, algo que se ha ido viendo a medida que se iban haciendo las analíticas de control, que parece el mecanismo fisiopatológico por el que se acaba desarrollado DM con el tratamiento^{4,5,6}.

A pesar de que es algo infrecuente y de que aún hacen falta más estudios para dilucidar el mecanismo de acción por el que la isotretinoína puede participar en el desarrollo de novo de una DM, hay que tener en cuenta el seguimiento de estos tratamientos desde Atención Primaria. Este seguimiento consistirá, además de entre otras medidas, en la retirada de la isotretinoína en el caso de que aparezcan alteraciones analíticas en los niveles de glucosa. También es importante notificar las reacciones adversas, por muy raras que sean, para continuar profundizando en los estudios, ya que hay pocos.

AGRADECIMIENTOS

Para la publicación de este artículo, se obtuvo el consentimiento escrito de la madre del paciente, por ser este menor de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santos-Pérez MI, García-Rodicio S, Del Olmo-Revuelto MA, Cuellar-Olmedo LÁ. Sospecha de diabetes mellitus por isotretinoína. *Farm Hosp*. 2013;37(4):340-2.
2. Dicembrini I, Bardini G, Rotella CM. Association between oral isotretinoin therapy and unmasked latent immuno-mediated diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(8):e99.
3. Bozkuş Y. A Case Report of Latent Autoimmune Diabetes Arising After Isotretinoin Treatment: Real Association or Coincidence? A Hypothesis on Pathophysiology. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(12):2307-10.
4. Soyoduru G, Ösoy Adışen E, Kadioğlu Özer I, Burhan Aksakal A. The effect of isotretinoin on insulin resistance and adipocytokine levels in acne vulgaris patients. *Turk J Med Sci*. 2019;49(1):238-44.
5. Koistinen HA, Remitz A, Koivisto VA, Ebeling P. Paradoxical rise in serum adiponectin concentration in the face of acid-induced insulin resistance 13-cis-retinoic. *Diabetologia*. 2006 Feb;49(2):383-6.
6. Heliövaara MK, Remitz A, Reitamo S, Teppo AM, Karonen SL, Ebeling P. 13-cis-Retinoic acid therapy induces insulin resistance, regulates inflammatory parameters, and paradoxically increases serum adiponectin concentration. *Metabolism*. 2007 Jun;56(6):786-91.
7. Sadowska-Przytocka A, Gruszczynska M, Ostalowska A, Antosik P, Czarnecka-Operacz M, Zygmunt M, et al. Insulin resistance in the course of acne-literature review. *Adv Dermatol Allergol*. 2022;39(2):231-8.