

# PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS RETINOIDES EN ESPAÑA

*SAFETY PROFILE OF RETINOIDS IN SPAIN*

---

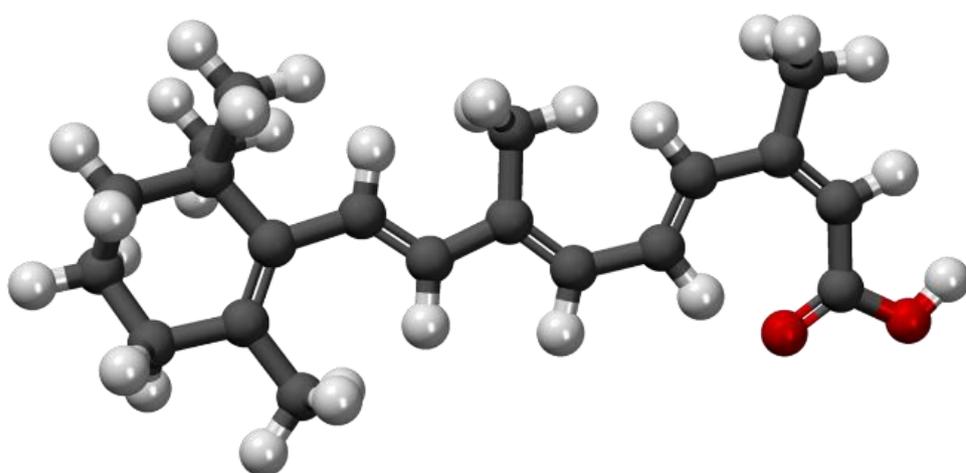
**ALUMNO:** Barragán Martínez, Jorge

**CURSO ACADÉMICO:** Sexto curso (2016-17)

**DIRECTORA:** Dra. M<sup>a</sup> Cristina Navarro Pemán

FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA

---



1542

**Universidad**  
Zaragoza

## INDICE

RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	3
PALABRAS CLAVES: .....	4
INTRODUCCIÓN .....	4
RETINOIDES .....	4
Efectos adversos .....	4
Usos clínicos de los retinoides .....	5
FARMACOVIGILANCIA .....	6
JUSTIFICACIÓN .....	8
OBJETIVO .....	8
MATERIAL Y MÉTODO .....	8
BIBLIOGRAFÍA .....	8
ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	8
RESULTADOS .....	10
DATOS DE PACIENTES: .....	10
FUENTES PRIMARIAS: .....	11
DATOS DE LOS FÁRMACOS: .....	15
DATOS SOBRE LAS REACCIONES ADVERSAS .....	17
DISCUSIÓN .....	18
CONCLUSIONES .....	27
BIBLIOGRAFÍA .....	28
ANEXO .....	31

## RESUMEN

Los retinoides son fármacos derivados de la Vitamina A con propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladora, antiproliferativa y con capacidad para inhibir la anormal queratinización, que se utilizan en patologías como el acné, la psoriasis o la leucemia entre otras. La farmacovigilancia recoge y procesa la información referente a reacciones adversas de fármacos ya comercializados para evaluar, confirmar y cuantificar los riesgos no conocidos de dichos fármacos. Para analizar el perfil de seguridad de estos fármacos en España se realizó un estudio descriptivo utilizando la base de datos FEDRA, perteneciente al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana. También se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando el motor de búsqueda PubMed accediendo a la base de datos MEDLINE. Se observó que los efectos adversos más notificados en relación con los retinoides fueron cefalea, depresión, mialgias, artralgias, sequedad cutánea y el síndrome de diferenciación promielocítica. Esta información es similar a la encontrada en publicaciones científicas tanto nacionales como internacionales. Las principales indicaciones para las cuales fueron prescritos los fármacos responsables de dichas reacciones fueron el acné, la psoriasis y la leucemia. De entre todos los retinoides, el fármaco que más notificaciones propició fue la Isotretinoína. Los retinoides son fármacos teratogénicos contraindicados durante la gestación pero a pesar de la implantación en toda Europa del Programa de Prevención de Embarazos se siguen notificando casos de exposición a los retinoides durante el embarazo. Uno de los principales retos de la farmacovigilancia y del sistema sanitario es concienciar a los profesionales sanitarios sobre la importancia de saber identificar las posibles reacciones adversas que desarrollan sus pacientes para poder notificarlas y así mejorar el perfil de seguridad de los fármacos.

## ABSTRACT

Retinoids are drugs derived from vitamin A with anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-proliferative effects. These drugs, which are also able to inhibit the abnormal keratinization, are used in pathologies such as acne, psoriasis or leukemia, among others. Pharmacovigilance collects and processes information concerning adverse reactions of drugs already marketed to assess, confirm and quantify the unknown risks of these drugs. To analyze the safety profile of these drugs in Spain, a descriptive study was carried out using the database FEDRA, belonging to the Spanish Pharmacovigilance System. It also carried out a literature search using the PubMed search engine, accessing MEDLINE database. It was noted that the most reported adverse effects in connection with retinoids were headache, depression, myalgias, arthralgias, dry skin and promyelocytic differentiation syndrome. This information is similar to that found in national and international scientific publications. The main indications for which were prescribed the drugs responsible for these reactions were acne, psoriasis, and leukemia. Isotretinoin was the retinoid that most adverse reactions produced. Retinoids are teratogenic drugs that are contraindicated during pregnancy, but despite the implementation of Pregnancy Prevention Programme in Europe, some cases of exposure to retinoids are still notifying during pregnancy. One of the main challenges of Pharmacovigilance and the Health System is to make health professionals aware of the importance of being able to identify the possible adverse reactions in order to be able to notify them and finally improve the safety profile of the drugs.

## PALABRAS CLAVES:

Retinoides, Tarjeta Amarilla, Farmacovigilancia, seguridad, Isotretinoína, teratogenicidad, depresión, mialgias, sequedad, RAM.

## INTRODUCCIÓN

### RETINOIDES

Los retinoides son compuestos químicos cuya estructura y función están relacionadas con la Vitamina A o Retinol. Esta, es una vitamina necesaria para el crecimiento, el desarrollo óseo, la función visual, la diferenciación y mantenimiento de los tejidos epiteliales y la reproducción. El gran problema de utilizar la vitamina A como agente terapéutico es su gran inestabilidad, pues se inactiva por oxidación con gran rapidez. Además deberían usarse dosis muy elevadas que producirían toxicidad.<sup>1</sup> Para ello se han desarrollado nuevos compuestos con un índice terapéutico más favorable. La vía de administración puede ser tópica o sistémica. Estos nuevos compuestos se clasifican en 3 generaciones: <sup>2</sup>

Primera generación: **Isotretinoína, Alitretinoína y Tretinoína.** Son capaces de reducir el tamaño celular de la glándula sebácea, aumentar la diferenciación de las células foliculares pilosebáceas, alterar los patrones de queratinización, reducir la producción de sebo, y por consiguiente reducir el crecimiento de *Propionibacterium acnés* en el folículo. Muestran también cierta actividad antiinflamatoria.

Segunda generación: **Etretinato, Acitretina.** Estos compuestos tienen una estructura más lipofílica que les permite tener mayor biodisponibilidad. Inhiben la proliferación y la queratinización de tejidos epiteliales, por lo que son útiles en alteraciones dérmicas hiperqueratósicas como es el caso de psoriasis. Además tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, inhiben la motilidad y migración de neutrófilos y eosinófilos a la epidermis lo cual reduce la citotoxicidad de los polimorfonucleares.

Tercera generación: **Adapaleno, Tazaroteno y Bexaroteno.** El Tazaroteno actúa sobre la expresión génica que modula la proliferación, la hiperplasia y la diferenciación celular en diferentes tejidos. Es útil en la psoriasis.

---

### EFFECTOS ADVERSOS

Los retinoides tópicos pueden provocar irritación de la piel, sequedad, descamación, eritema y prurito. Se recomienda empezar aplicando dosis bajas y cada mucho tiempo e ir incrementando tanto la frecuencia como la dosis en función de la tolerancia. Además se educa a los pacientes sobre la importancia de protegerse frente a la luz ultravioleta, pues son más susceptibles a la radiación solar y además esta disminuye la efectividad de los retinoides tópicos.<sup>2</sup>

Los efectos adversos de los retinoides sistémicos son dosis dependientes. Entre ellos se incluyen los siguientes: <sup>2</sup>

- Efectos adversos mucocutáneos: La queilitis es el efecto adverso que más precozmente aparece y el más común. También puede haber sequedad mucosa, xeroftalmia, caída de pelo, fragilidad ungueal, granuloma periungueal y xerosis.
- Efectos adversos musculoesqueléticos: Artralgias, mialgias, dolor óseo, cierre prematuro de epífisis, hiperostosis y calcificación de ligamentos y tendones extraespinales.
- Efectos adversos neurológicos: Cefalea persistente, alteraciones visuales, papiledema, hipertensión intracraneal benigna o nictalopía (disminución o anulación casi total de la capacidad de visión durante la noche o cuando hay poca luz o claridad). La aparición de estos dos últimos efectos adversos obliga a suspender el tratamiento.
- Efectos adversos gastrointestinales: las náuseas, el dolor abdominal o la diarrea son pocos frecuentes. Pueden producir un aumento de los triglicéridos, del colesterol total y de las transaminasas así como una disminución del HDL. Si los análisis arrojan resultados patológicos deberá disminuirse la dosis o en casos excepcionales suspenderse el tratamiento. Se recomienda además evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con retinoides pues aumenta el riesgo de toxicidad hepática.<sup>3</sup>
- Efectos teratógenos: Los retinoides producen defectos en la cresta neural denominados embriopatía del ácido retinoico, siendo las alteraciones más frecuentes las craneoencefálicas, cardíacas, del sistema nervioso central, timo y paratiroides. El riesgo de aborto se estima en torno al 40%. Se debe de prevenir el embarazo, con al menos dos métodos anticonceptivos, en aquellas mujeres en edad fértil que estén bajo tratamiento con retinoides. Esta prevención se extenderá desde 1 mes antes del inicio del tratamiento hasta 1 mes después de finalizarlo, salvo en el caso de la Acitretina que deberá mantenerse 2-3 años más.
- Efectos adversos psiquiátricos: Depresión, irritabilidad, agresividad, ideación suicida, alteraciones del sueño, manía y psicosis. Estas alteraciones suelen manifestarse tras 1 o 2 meses de haber iniciado el tratamiento. En la mayoría de casos desaparecen cuando se abandona el tratamiento.

---

## USOS CLÍNICOS DE LOS RETINOIDES

La actividad antiproliferativa y diferenciadora de los retinoides permite usarlos en varios cuadros dermatológicos en los que son capaces de modificar la capacidad de expresión celular: acné vulgar, rosácea, hidradenitis supurativa, psoriasis, pitiriasis rubra pilaris, eczema crónico, liquen plano. Ictiosis, enfermedad de Darier, fotoenvejecimiento, queratosis actínica, carcinoma espinocelular (isotretinoína), carcinoma basocelular (Tazoroteno tópico), linfoma cutáneo de células T (Bexaroteno), sarcoma de Kaposi (Alitretinoína tópica) y síndrome de Muir-Torre (Isotretinoína sistémica). (2)

La Tretinoína de usa en la leucemia promielocítica aguda en combinación con quimioterapia convencional, nunca en monoterapia. La isotretinoína se emplea en el acné conglobata y en el vulgar durante unos 4-5 meses. También se emplea en otras alteraciones de la queratinización como la ictiosis, queratosis palmoplantar, enfermedad de Darier, queratoacantoma, dermatolisis acantolítica durante periodos más prolongados.<sup>4</sup>

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública encargada de recoger, elaborar y procesar la información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos cuando ya han sido comercializados, con la finalidad de identificar y evaluar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar, y/o cuantificar y prevenir dichos riesgos de manera permanente y continuada. Ningún medicamento es completamente inocuo, de manera que todos producen reacciones adversas más o menos frecuentes así como de mayor o menor gravedad.

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, incluyendo las derivadas de cualquier uso y abuso, los errores de medicación y la falta de eficacia de un fármaco que dé lugar a un efecto indeseado.

Se considera reacción adversa grave cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento y aquellas que ocasionen una enfermedad o síndrome médicamente significativo, así como todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Durante las fases de investigación pre-comercialización de los medicamentos se evalúa su calidad, eficacia y seguridad, de manera que todo medicamento para obtener la autorización de comercialización debe tener una relación beneficio/riesgo favorable.

Sin embargo, cuando un medicamento es comercializado no se conocen todas sus reacciones adversas, ya que algunas de ellas tienen baja o muy baja incidencia, son inesperadas con respecto a su mecanismo de acción, la exposición al medicamento se ha realizado en un número reducido de personas y/o durante cortos períodos de tiempo y/o son fruto de interacciones con otros medicamentos.

Así, el fin primordial de la farmacovigilancia es proporcionar la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos ya comercializados, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas para asegurar la mejor relación beneficio-riesgo.

En España, se dispone del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H) el cual está formado por una red de Centros de todas las Comunidades Autónomas, coordinados por el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, que integra las actividades que las Administraciones sanitarias realizan para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a medicamentos (RAM).

La notificación de RAM a su centro de farmacovigilancia autonómico es obligatoria en España para los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, profesionales de enfermería, odontólogos), los laboratorios farmacéuticos y los almacenes mayoristas.

A su vez, el SEFV-H forma parte del Programa Internacional de la OMS (Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos), que funciona en ciento diez países y que tiene su Centro Coordinador Internacional en Suecia. Además, los casos de sospechas de reacciones adversas graves se envían, también, a la base de datos EudraVigilance Human de la Agencia Europea del Medicamento

El sistema de notificación espontánea es un método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida, registro y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. La comunicación se realiza a través de la “Tarjeta amarilla” que, en la actualidad, pueden utilizar los profesionales sanitarios, los titulares de la autorización de comercialización y/o cualquier miembro de la sociedad.

Dicho formulario contiene datos del paciente (nombre, sexo edad, peso), del fármaco/s (dosis diaria y vía de administración, fechas de comienzo y final de tratamiento de cada fármaco y motivo de la prescripción), de las reacciones adversas (fechas de comienzo y final y desenlace de las mismas), del profesional o persona que lo notifica y otras observaciones. Los datos recopilados son enviados a la base de datos FEDRA® 2.0 (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) del SEFV-H. . La información contenida en FEDRA® 2.0, es evaluada periódicamente por los técnicos del SEFV-H con el fin de identificar posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos comercializados en España.

Así, cuando la información notificada sobre una posible asociación causal entre un acontecimiento adverso y el uso de un medicamento es desconocida o está pobremente documentada se genera una señal de alerta. Además, para generar una señal es necesario tener más de una notificación dependiendo de la gravedad del evento y la calidad de la información.

Estas señales son investigadas y evaluadas por el Comité Técnico de Farmacovigilancia para cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad medicamento-reacción adversa. Así, en caso de detectar un problema de salud pública, se pondrá en conocimiento de todos los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia para que se adopten las medidas reguladoras necesarias e informar a los profesionales sanitarios.

Por su parte, para codificar las RAM el SEFV-H emplea MedDRA®, un diccionario médico normalizado, rico en vocablos altamente específicos, con la finalidad de facilitar el intercambio de información relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional. Cada término de MedDRA® tiene asociado un código numérico de 8 dígitos que es el mismo en todas las traducciones de un concepto médico a las diferentes lenguas, permitiendo una interacción precisa de un amplio número de usuarios en sus respectivas lenguas nativas en el ámbito internacional. MedDRA® presenta una estructura jerárquica, gracias a la cual se consigue una recuperación flexible de los datos, lo que facilita opciones para recuperar datos de grupos específicos o generales según el nivel de especificidad necesario. Así existen:

- Términos SOC u órgano: es el nivel más alto de la jerarquía que ofrece el concepto más amplio para la recuperación de datos.
- Términos HLT (Términos del nivel alto): son descriptores supraordenados de uno o más términos PT enlazados con el mismo y relacionados según anatomía, patología, fisiología, etiología o función. Facilitan la recuperación y presentación de los datos porque permiten la agrupación de términos por importancia clínica.
- Términos PT (término preferente): son descriptores bien diferenciados (un solo concepto médico), inequívocos y tan específicos y descriptivos como sea posible, cuya relación con el área de interés puede darse a través de un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, etc.

## JUSTIFICACIÓN

El proyecto se ha realizado debido a lo expuesto en los anteriores apartados, al gran uso de estos fármacos para patologías tan prevalentes como el acné, al problema que supone su uso durante el embarazo, a la reciente revisión que ha iniciado el PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) acerca de la efectividad de las medidas contraceptivas durante la administración de retinoides en mujeres en edad fértil, así como a la ausencia de estudios descriptivos que estudien el perfil de seguridad de los retinoides en España.

## OBJETIVO

Estudio del perfil de seguridad de los retinoides en España, a partir de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recogidas en FEDRA®.

## MATERIAL Y MÉTODO

### BIBLIOGRAFÍA

Se revisó la literatura médica publicada hasta la fecha utilizando el motor de búsqueda PubMed, accediendo de manera libre a la base de datos MEDLINE, perteneciendo a la National Library of Medicine. Se utilizaron, como criterio de búsqueda los siguientes términos “retinoids” “isotretinoin”, “differentiation syndrome acute promyelocytic leukemia” “isotretinoin side effects” “isotretinoin pregnancy”. Se revisaron los resúmenes de los artículos, y se excluyeron aquellos que no tenían relación con el objetivo del estudio. También se utilizaron documentos publicados por la AEMPS, tales como notas de seguridad y fichas técnicas de los fármacos incluidos en las notificaciones.

### ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se desarrolló un estudio descriptivo longitudinal en relación con las notificaciones sobre reacciones adversas recogidas en la base de datos FEDRA, sin especificar una fecha límite, estableciendo como criterio de búsqueda: fármaco sospechoso o sospechoso por interacción. Se realizó la búsqueda de los siguientes principios activos: Isotretinoína, Acitretina, Tazaroteno, Adapaleno, Tretinoína y Alitretinoína.

En primer lugar, se solicitó permiso al centro de farmacovigilancia de Aragón (CFVA) para acceder al contenido de la base de datos FEDRA® 2.0 por parte de alguien ajeno al SEFV-H. El CFVA siguiendo el procedimiento existente al efecto comunicó al resto de centros autonómicos la utilización de datos de FEDRA® 2.0 por parte de una persona ajena al sistema para la realización de este proyecto. Posteriormente, estos centros dieron su conformidad para la utilización de los datos con fines de investigación.

Para estudiar las reacciones adversas notificadas se realizó un análisis de estadística descriptiva para cada variable, utilizando el programa IBM SPSS Statistics 22. Las variables estudiadas fueron las siguientes

- **Datos generales de las notificaciones:** reparto autonómico, gravedad de la notificación, seguimiento, necesidad de información adicional y consulta al centro autonómico de farmacovigilancia.
- **Fuentes primarias:** intrahospitalarias o extrahospitalarias, así como si provienen de médicos, farmacéuticos, otros profesionales sanitarios o usuarios y procedencia geográfica de las mismas, tanto autonómica como provincial.
- **Datos de los pacientes:** sexo, edad y grupo de edad. En la siguiente tabla aparecen los rangos de edades comprendidos en cada categoría.

<b>GRUPO DE EDAD</b>	<b>Rango de edad incluido</b>
Recién nacido	0 - 27 días
Lactante	28 días - 23 meses
Niño	2 años - 11 años
Adolescente	12 años – 17 años
Adulto	18 años – 65 años
Anciano	Más de 65 años

- **Fármacos existentes en las notificaciones:** especialidades y principios activos clasificándolos en sospechosos y no sospechosos, ya que en una misma notificación pueden aparecer varios medicamentos. Posteriormente, los sospechosos se analizaron según grupos de medicamentos en función de su clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), vía de administración, conocimiento previo, secuencia temporal, efecto tras retirada del medicamento y reexposición, existencia o no de una explicación alternativa más verosímil y algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna (condicional, definido, improbable, posible o probable).
- **Reacciones adversas a medicamentos:** las RAM contenidas en las notificaciones se analizaron según el PT, HLT y órgano, así como la gravedad y el desenlace.

## RESULTADOS

### DATOS DE PACIENTES:

**Distribución de las notificaciones según sexo:** Analizando el total de reacciones adversas notificadas encontramos que el 51.75% de ellas correspondían al sexo femenino y el 46.5% de ellas al masculino. En el 1,8% restante no se conocía el sexo. (Tabla 1)

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Desconocido	10	1,8
Femenino	289	51,7
Masculino	260	46,5
Total	559	100,0

Tabla 1. Distribución notificaciones según sexo

**Distribución de las notificaciones según edad:** Del total de 559 pacientes estudiados solo disponemos datos de su edad en 530 de ellos. En el resto, 29 de ellos, la edad es desconocida. Los siguientes datos estadísticos han sido extraídos únicamente de los 530 pacientes de los cuales tenemos datos. Así nos encontramos, que los pacientes que sufrieron alguna reacción adversa a los retinoides tienen una media de edad de 29,88 años situándose la mediana y la moda en 24 y 16 años respectivamente. La edad, como variable cuantitativa continua siguió una distribución normal con una desviación típica estándar de +/- 16.881 años, habiéndose registrado una edad mínima de 1 año (el lactante) y una máxima de 88 años. (Tabla 2)

Media	29,88
Mediana	24,00
Moda	16
Desviación estándar	16,881
Asimetría	1,276
Error estándar de asimetría	,106
Mínimo	1
Máximo	88

Tabla 2. Distribución notificaciones según edad.

**Distribución de las notificaciones según grupo edad.** En cuanto al grupo de edad, vemos que la mayoría de reacciones notificadas se dieron en Adultos (63,3 %), seguido de adolescentes (23.3%), ancianos (5.9%), Niños (1.6%), Recién nacidos (1.1%) y Lactantes (0.4%). No se dispone de datos sobre grupo de edad en 25 de las notificaciones analizados suponiendo un 4,5 % del total de reacciones. (Ilustración 1

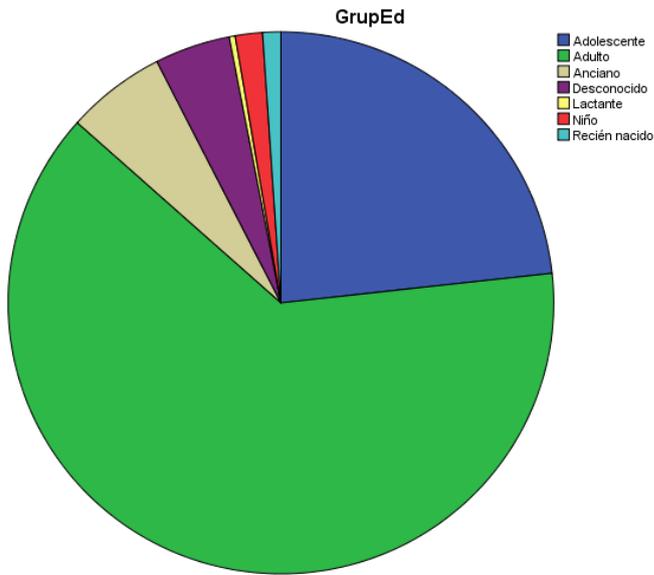


Ilustración 1. Distribución notificaciones según grupo de edad.

En total se encontraron 559 notificaciones de reacciones adversas entre el año 1987 y el año 2017.

#### FUENTES PRIMARIAS:

**Distribución de las notificaciones según profesión del notificador:** Del total de reacciones notificadas (579), 386 fueron notificadas por el médico suponiendo un 66,7% del total. Después del médico, el profesional que más reacciones adversas notificó fue el farmacéutico con 141 (24.4%). Seguido de estos nos encontramos al propio usuario con 22 notificaciones y a otros profesionales sanitarios con 20 reacciones. En un 1.7 % de los casos se desconoce quién fue el notificador. (Ilustración 2)

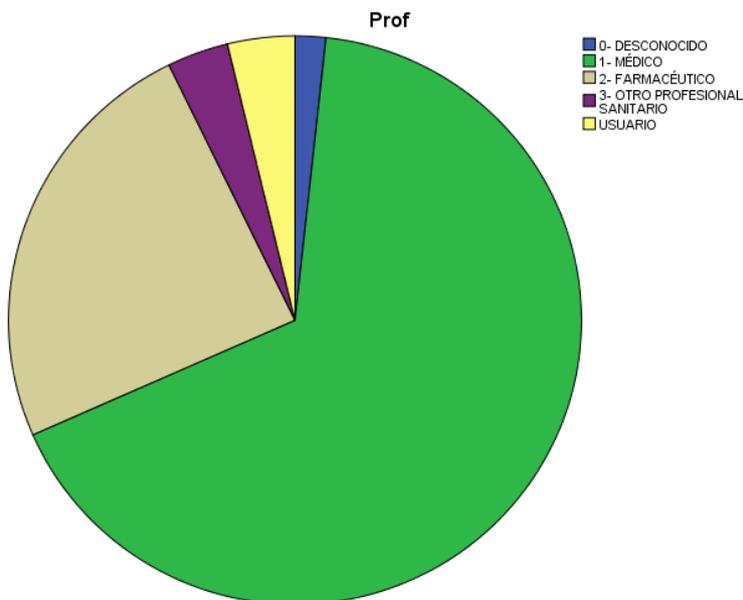


Ilustración 2. Distribución notificaciones según la profesión del notificador

**Distribución de las notificaciones según la Comunidad Autónoma de procedencia:** Las CCAA que más reacciones adversas notificaron fueron, por orden de frecuencia, Madrid (16.4 %), Cataluña (16.2%), Andalucía (9,2%), Comunidad Valenciana (7.8%) y País Vasco (7.3%). Las CCAA que menos reacciones adversas notificaron fueron, por orden de frecuencia, Extremadura (0.9%), La Rioja (1%), Murcia (1.4%), Cantabria (1.7%), y Castilla la Mancha (3.1%). Un 0,7 % de las notificaciones procedían del centro coordinador (en el gráfico aparece como pruebas). (Ilustración 3)

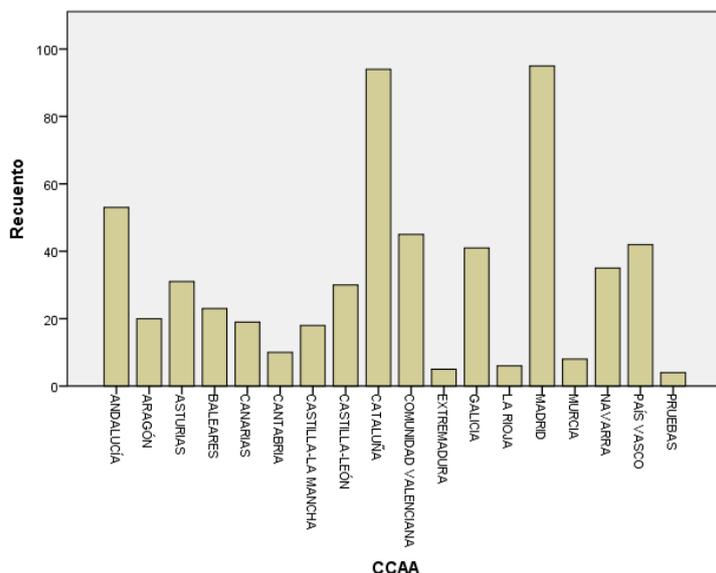


Ilustración 3. Distribución de las notificaciones según la Comunidad Autónoma de procedencia

**Distribución de las notificaciones según tipo de notificación:**

De las 559 notificaciones recibidas, el 97,10 % (543 notificaciones), corresponden a notificaciones espontáneas y el resto, 2,90%, corresponden a notificaciones procedentes de estudios. (Ilustración 4)

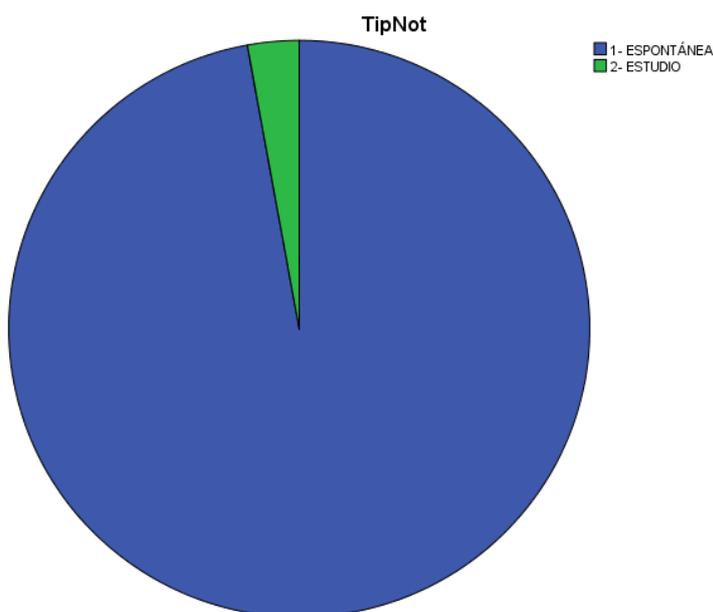


Ilustración 4: Distribución de las notificaciones según tipo de notificación

### Seguimiento.

Del total de 559 notificaciones recibidas, en 136 de ellas no se tienen datos sobre el seguimiento. Sin embargo de las que si hay información, se observa que en el 57,2% de las notificaciones había información suficiente, en el 10,2% se necesitó información adicional y esta se solicitó por teléfono, en el 5,5% de las notificaciones se solicitó información por escrito, en el 2,5% de los casos hubo en seguimiento personal del caso por el centro de Farmacovigilancia y por último, en un caso, se pidió información adicional al laboratorio. (Tabla 3)

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Información suficiente	320	57,2
Información adicional por teléfono	57	10,2
Información adicional por escrito	31	5,5
Seguimiento personal	14	2,5
Información pedida al laboratorio	1	,2
Desconocido	136	24,3
Total	559	100,0

Tabla 3. Seguimiento

### Distribución de las notificaciones según origen de la notificación (intra/extrahospitalario):

Del total de notificaciones, el 47,8% procedían del ámbito extrahospitalario mientras que un 43,5% de ellas fueron emitidas desde un hospital. En el 8,3% de los casos se desconoce el origen. (Ilustración 5)

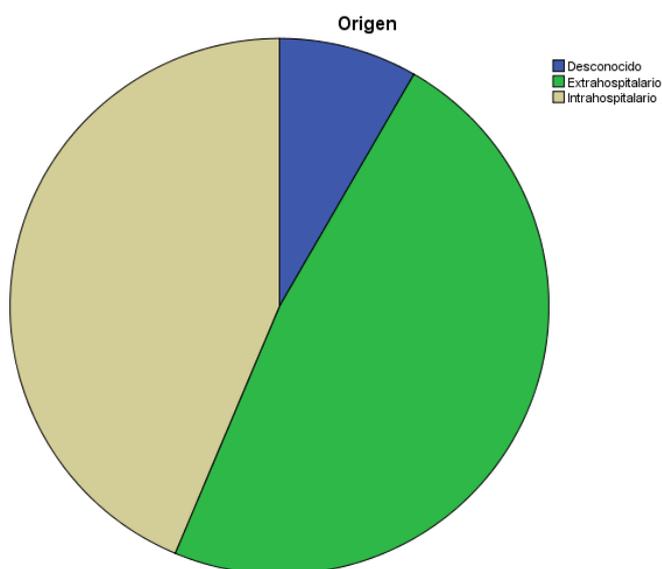


Ilustración 5. Distribución de las notificaciones según origen de la notificación.

**Distribución de las notificaciones según su gravedad:** Del total de 559 notificaciones, 290 fueron calificadas como graves, suponiendo un 51.9 % del total. El resto (48.1 %) fueron consideradas como leves. Las graves fueron clasificadas en varias categorías, pudiendo pertenecer una notificación a más de una categoría. (Tabla 4)

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>LEVES</b>	<b>269</b>	<b>48.1 %</b>
<b>GRAVES</b>	<b>290</b>	<b>51.9 %</b>
Mortal	14	2.5 %
Peligro	49	8.8 %
Ingreso Hospitalario	86	15.4 %
Prolongación ingreso hospitalario	17	3 %
Incapacidad	17	3 %
Defectos congénitos	8	1.4 %
Medicamente significativa	155	27 %
<b>TOTAL NOTIFICACIONES</b>	<b>559</b>	<b>100 %</b>

Tabla 4. Distribución de las notificaciones según su gravedad de la notificación.

**Distribución de las reacciones adversas según el desenlace global:** Analizando el desenlace global de las 1093 reacciones adversas notificadas, nos encontramos que un 44.9 % de ellas se resolvieron sin secuelas, frente a un 2.8 % que se resolvió pero quedando alguna secuela. Un 24.9 % de las reacciones no se resolvieron y un 3.8 % de ellas condujeron a un desenlace mortal. Un 8,6 % de las reacciones estaban en proceso de resolución cuando se realizó la notificación, y en el restante 14.9 % no se dispone de información sobre el desenlace. (Ilustración 6)

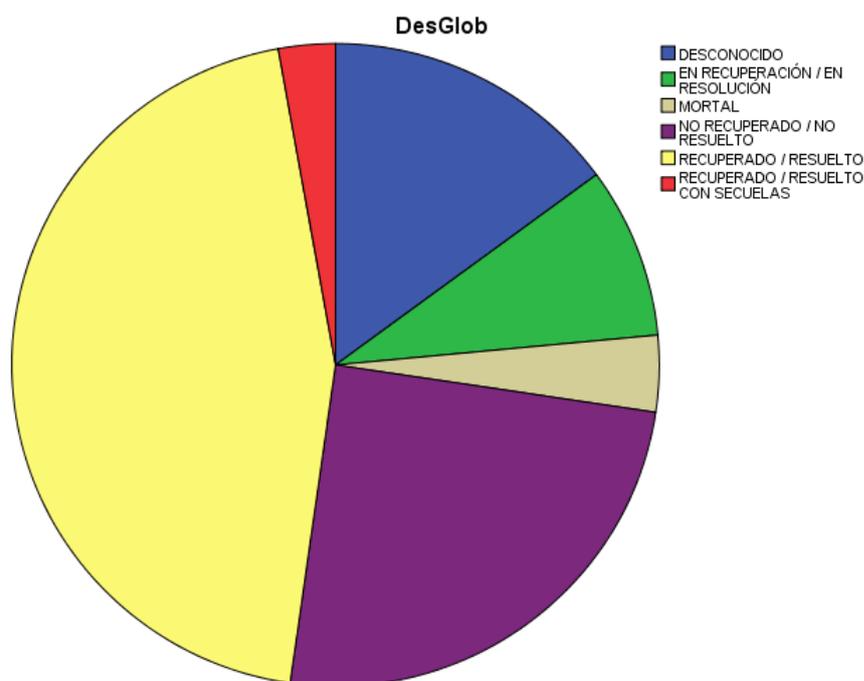


Ilustración 6. Distribución de las reacciones adversas según el desenlace global.

## DATOS DE LOS FÁRMACOS:

En total se registraron un total 1029 fármacos para las 560 notificaciones, dando lugar a una media de 1.83 fármacos por notificación, siendo siempre al menos 1 de ellos un retinoide. El número mínimo de fármacos registrado por notificación fue 1 (Retinoide), y el número máximo fue 27.

Del total de fármacos incluidos en las notificaciones, el 67,3 % fue registrado por el nombre de especialidad farmacéutica, el 31.6 % por principio activo y el restante 1.1 fue registrado en la categoría "otros".

A la hora de analizar los resultados solo se tuvieron en cuenta los fármacos sospechosos de producir la reacción adversa, ya sea por si solos o por interacción con otros fármacos. Así, de los 1029 fármacos registrados, 696 de ellos fueron sospechosos mientras que 333 fueron no sospechosos. Dentro de los sospechosos, 29 de ellos lo fueron por interacción con otros fármacos.

La vía de administración más utilizada fue la oral (75%) seguida de lejos por la tópica en un 5.6 % de los casos. También se utilizó la vía intravenosa, la subcutánea, la intramuscular, la bucal y otras, aunque en un porcentaje muy bajo. Dentro de las vías de administración se incluye la transplacentaria, con 8 casos, aunque la vía original fue la oral (5), la tópica (2) y en uno de los fármacos se desconoce la vía de administración original. Esto se explica porque la paciente que tomó dichos fármacos se encontraba embarazada pasando el fármaco a través de la placenta. (Ilustración 7)

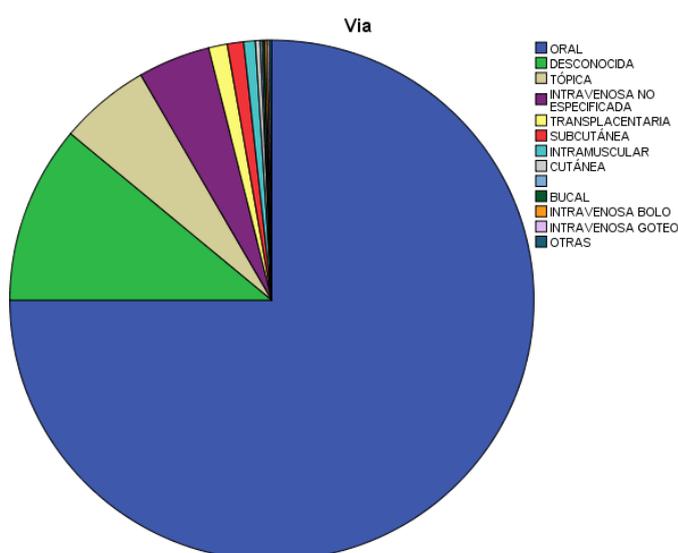


Ilustración 7. Vía de administración.

La secuencia temporal valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. En el 91,8 % de los fármacos sospechosos, la secuencia temporal fue compatible, en un 1,3% de ellos fue compatible pero no coherente, en un 0.7% no había suficiente información para valorar dicha secuencia y en un 0.1 % la secuencia temporal era incompatible.

En los 42 fármacos sospechosos restantes no aparecía información para valorar la secuencia temporal.

En cuanto al conocimiento previo de la RAM para dichos fármacos, en el 63.4 % de ellos la reacción adversa era bien conocida, en el 20.7 % de fármacos era desconocida y en el 9.6 % de los fármacos la

reacción adversa era conocida pero en referencias ocasionales. Al igual que con la secuencia temporal, en 42 fármacos no aparecía información para valorar el conocimiento previo de la reacción adversa.

Al analizar el efecto de la retirada del fármaco se observa que en un 50,3 % de los casos la reacción adversa mejora. Resultados completos en la Tabla 5.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>RAM mejora</b>	350	50,3
<b>No hay información</b>	142	20,4
<b>RAM no mejora</b>	49	7,0
<b>No se retira fármaco y RAM no mejora</b>	46	6,6
<b>RAM mortal o irreversible</b>	35	5,0
<b>No se retira fármaco y la RAM mejora</b>	18	2,6
<b>No se retira el fármaco y la RAM mejora por su tratamiento</b>	14	2,0
<b>TOTAL</b>	654	94,0

Tabla 5. Efecto de la retirada del fármaco.

En 42 fármacos no aparecía información sobre el efecto al retirar el fármaco.

Al analizar los efectos producidos con la reexposición al fármaco, nos encontramos que en un 86,9 % de los casos no hubo reexposición o bien no hay información suficiente al respecto, en un 2,2 % de los casos reapareció la RAM con la nueva exposición al fármaco y en un 1 % de los casos no apareció la RAM tras la reexposición. En un 3,6 % de casos la RAM mortal o irreversible. En el 0,2 % de los casos había una reacción previa similar con otra especialidad farmacéutica o con otro fármaco. En 42 fármacos no aparecía información para valorar el efecto de la reexposición al fármaco

Al analizar las causas alternativas, nos encontramos que en un 45.1 % de los casos había información suficiente para descartarla, esto es, que había suficientes datos para descartar que otra causa que no fuera el fármaco sospechoso fuera la culpable de la RAM. En un 27.6 % de los casos no hay información suficiente para poder evaluar la relación causal entre reacción y fármaco. En un 18 % de casos la explicación alternativa es igual o menos verosímil para establecer la relación causal. En 3.3 % de casos la explicación alternativa (enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil. En 42 casos no se dispone de información para valorar las causas alternativas.

En función de la secuencia temporal, el conocimiento previo, el efecto de la retirada del fármaco, la reaparición de la RAM tras la reexposición al fármaco y la existencia de causa alternativa se establece una categoría de probabilidad de la reacción adversa.

Resultados después de aplicar el algoritmo de causalidad Karch- Lasagna. (Tabla 6)

		Frecuencia	Porcentaje
Categoría 0	Improbable	31	4.5 %
	Condiciona	133	19.1 %
Categoría B	Posible	234	33.6 %
Categoría A	Probable	235	33.8 %
	Definida	21	3.0 %
No se dispone de información		42	6 %
Total		696	100 %

Tabla 6. Algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna.

Del total de fármacos sospechosos, el 81,2 % de ellos corresponden a retinoides. Dentro de ellos destaca la Isotretinoína (384), seguido de la Tretinoína (83), la Acitretina (76) y el Adapaleno (19). También aparecen otros retinoides como ácido 13-cis-retinoico y el Tazaroteno pero con muy baja representación. Los resultados se muestran en la Tabla 7 (Anexo).

En cuanto a las indicaciones terapéuticas para los fármacos sospechosos en las notificaciones, la más frecuente fue el acné vulgar (46,1 %). Otras indicaciones fueron la psoriasis (9.5 %), la leucemia promielocítica aguda (6.5 %), la leucemia mielógena aguda (4.5 %), el acné quístico (2 %) En el 17,8 % de casos se desconoce la indicación terapéutica. En Tabla 8 (Anexo) se muestran los resultados.

#### DATOS SOBRE LAS REACCIONES ADVERSAS

Dentro de las 559 notificaciones registradas se encontraron un total de 1093 reacciones adversas, lo cual hace que haya un promedio de 1,95 reacciones por notificación. El número máximo de reacciones adversas por notificación fue de 17, siendo el mínimo de 1.

Clasificando las reacciones en función del órgano afectado, las más frecuentes fueron los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con un 12,9 %, los trastornos gastrointestinales con un 11,9 %, los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo con un 9,1 % y los trastornos del sistema nervioso con un 7.9 %. Los menos frecuentes fueron los trastornos del sistema inmunológico y los trastornos endocrinos, representando ambos un 0,2 % de las reacciones. Los resultados completos en Tabla 9 del anexo. (Ilustración 8)

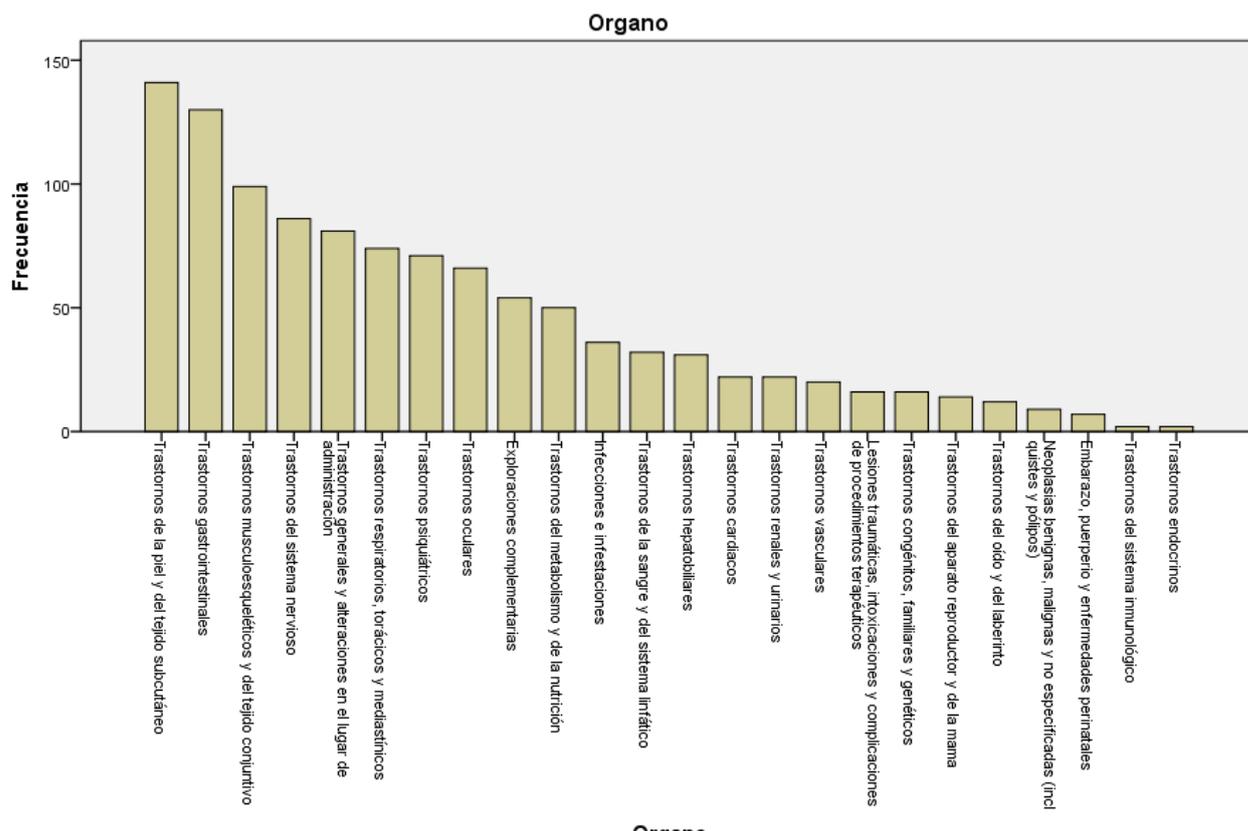


Ilustración 8. Reacciones adversas en función del órgano afectado.

Las reacciones adversas también fueron clasificadas por HLT y PT, analizándose de forma conjunta. Las RAM más frecuentes, clasificándolas por HLT, fueron las cefaleas (2.7%), los trastornos depresivos (2.7%), las anomalías de la respiración (2.4 %), los síntomas relacionados con las articulaciones (2.2 %), la sintomatología asociada a náuseas y vómitos (2.2 %), los dolores musculares (2.1 %), y las enfermedades dérmicas y epidérmicas (2.1%). (Tabla 10 del anexo)

En función de la clasificación PT, las RAM más frecuentes fueron la cefalea y la depresión (2,7 % cada una), la artralgia y la mialgia (2.1 % cada una) la piel seca y el síndrome de diferenciación promielocítica aguda (1.5 % cada una) (Tabla 11 del anexo)

## DISCUSIÓN

En el periodo comprendido entre el año 1987 y el 2017 se registraron en España un total de 559 notificaciones de reacciones adversas en las que estaban involucrados alguno de los diferentes retinoides. Al no tener datos de consumo no se puede valorar objetivamente. Aun así, teniendo en cuenta que llevan mucho tiempo ya en el mercado y que se utilizan para patologías bastante frecuentes en la población, esta cifra parece baja. Si fuera así, no es de extrañar pues uno de los principales problemas del sistema de notificación espontánea es la infranotificación.<sup>5</sup> Entre las diferentes causas que conducen a que no se notifique más que un 10 % de las reacciones adversas<sup>5</sup>, son entre otras la duda de la relación causal entre el fármaco y la reacción adversa seguida de la falta de tiempo por sobrecarga de trabajo. Otra causa es el desconocimiento del sistema de notificación, afectando sobre todo a personal de enfermería.<sup>6</sup> La infranotificación por otro lado afecta menos a las reacciones adversas graves<sup>7</sup> y a las asociadas a fármacos recientemente comercializados.<sup>8</sup>

En cuanto al tipo de notificación, no es de extrañar que la gran mayoría, hasta un 97 % sean espontáneas, pues se trata de fármacos, por lo general, con un buen perfil de seguridad, que se utilizan sobre todo en el ámbito ambulatorio y para patologías relativamente leves como el acné o la psoriasis. Cabe destacar que el número de notificaciones procedentes de estudios, ya sean de tipo observacional y/o experimentales, es en mi opinión escaso. Serían necesarios más estudios para poder estudiar con más detalle algunas de las reacciones adversas sobre las que aún hay controversia.

Analizando el origen de las notificaciones, es decir, sobre si estas procedían del ámbito extra o intrahospitalario, se observa que no hay diferencias significativas entre las dos. Esto puede deberse a las diferentes indicaciones que tienen estos fármacos, pues pueden utilizarse tanto para patologías de manejo ambulatorio como el acné o la psoriasis, pero también se usan en patologías de manejo predominantemente hospitalario como es la leucemia promielocítica aguda. Además podría ser que una parte de las reacciones adversas producidas por este tipo de fármacos requieran el ingreso del paciente por lo que la notificación procedería del hospital aunque hubiera sido prescrita en la consulta ambulatoria.

Además, en la mayoría de notificaciones de las que se conoce información al respecto, no hizo falta pedir más información por parte del centro de Farmacovigilancia para poder evaluar bien el caso. Esto señala, que el sistema de notificación de nuestro país brinda las herramientas necesarias para poder describir bien el caso y así facilitar el estudio del perfil de seguridad de los fármacos. Es necesario un sistema claro, sencillo y rápido para que los profesionales no dediquen más tiempo del necesario a notificar las posibles reacciones adversas, y parece que eso se ha conseguido. Cabe destacar que un porcentaje de casos se requirió un seguimiento particular por el centro de Farmacovigilancia, lo más probable por la complejidad del caso y no por la falta de información.

Por otro lado, los profesionales que más notificaciones registraron fueron los médicos con más del 60 % de ellas, seguido por los farmacéuticos. Esto suele ser lo habitual se trate de este u otro fármaco, posiblemente por el mayor conocimiento que tienen del perfil de seguridad del fármaco y que les hace estar más alerta ante la posible aparición de dichas reacciones adversas. El resto de profesionales sanitarios, como las enfermeras, y también el propio usuario destacan por las pocas notificaciones que registraron. Quizás habría que incidir e instruir más a la población para que ella misma pudiera reconocer los posibles efectos adversos de los fármacos que están tomando.

Si nos paramos a analizar el sexo de los pacientes afectados por las reacciones adversas, encontramos que no hay diferencias significativas. De este hecho no podemos sacar conclusiones, pues desconocemos el consumo de retinoides por sexo. Aun así, y suponiendo que tanto mujeres como varones tuvieran un consumo similar de este tipo de fármacos, encontramos que las notificaciones fueron algo más frecuentes en el sexo femenino. Las mujeres, en general, presentan más reacciones adversas que los hombres. Las causas de ello no están todavía claras, pero se podrían estar relacionadas con factores inmunológicos, hormonales, farmacodinámicos, farmacocinéticos y genéticos. La expresión de los citocromos en el hígado cambia en función del sexo, y por lo tanto el metabolismo hepático de las mujeres es diferente que el de los hombres. Otros factores que influyen en estas diferencias son diferencias en la absorción, la unión a proteínas o la eliminación renal.<sup>9</sup> La anticoncepción oral también se considera como responsable de gran parte de las interacciones farmacológicas, lo cual puede aumentar la tasa de reacciones adversas en mujeres. En el caso de los retinoides, toda mujer en edad fértil debe seguir un estricto programa de anticoncepción, pues los retinoides son teratógenos, lo cual podría ser una de las causas que conduciría a una mayor tasa de reacciones adversas en mujeres.

En cuanto a edad de los pacientes a los cuales se refieren las notificaciones nos encontramos que la media de edad fue de unos 30 años. La mediana se situó en 24 años y la moda en 16. Resultan coherentes estos datos, ya que la indicación más frecuente para los fármacos contenidos en las notificaciones fue el acné, una patología que afecta mayoritariamente a adolescentes y adultos jóvenes.

Cabe destacar que en las notificaciones también aparecen niños. Al revisar las fichas técnicas de los retinoides más abundantes presentes en las notificaciones, nos encontramos que estos no se recomiendan por debajo de los 12 años en la mayoría de los casos. La isotretinoína no está recomendada en menores de 12 años ni para tratar el acné prepuberal. La Tretinoína está indicada en niños en el tratamiento de inducción de la LPA. La Acitretina solo está indicada por debajo de los 12 años si los beneficios superan los riesgos. El Adapaleno carece de estudios por debajo de los 12 años. Al analizar nuestro resultados encontramos que 9 notificaciones procedían del grupo de los niños. En uno de los casos, un niño de 6 años había sido tratado con isotretinoína para el acné, lo cual está contraindicado como ya se ha comentado más arriba. El resto de niños que fueron tratados con retinoides padecían patologías graves tales como leucemia y neuroblastoma que justificaban su empleo. Un lactante fue tratado con Tretinoína como tratamiento de inducción para la leucemia promielocítica aguda.

En las notificaciones aparecen un total de 6 recién nacidos. Como resulta inusual que un recién nacido reciba tratamiento con retinoides, analizamos individualmente cada caso. Así nos encontramos que en los 6 casos la exposición del recién nacido al retinoide se produjo a través de la madre por vía trasplacentaria. Cinco de ellos el retinoide implicado fue la Isotretinoína y en el otro caso fue la Acitretina.

En la Comunidad de Madrid fue donde más notificaciones se registraron, seguida de Cataluña, Andalucía, Valencia y País Vasco. De todos modos, estos datos se analizaron sin tener en cuenta la población de estas comunidades ni los datos de consumo de cada una de ellas. Los datos de consumo por habitante podrían considerarse similares. Así teniendo en cuenta el número de notificaciones por habitantes, las CCAA que más notificaron, por orden, fueron: Navarra, Asturias, Baleares y País Vasco. Las que menos notificaciones registraron fueron, Extremadura, Murcia, Andalucía y Castilla la Mancha. (Tabla 12 del anexo)

Al analizar la gravedad de las 559 notificaciones registradas, nos encontramos que algo más de la mitad de ellas fueron clasificadas como graves. Las notificaciones catalogadas como graves son aquellas que ocasionan un ingreso hospitalario o prolongación del mismo, incapacidad, defectos congénitos, o que suponen un peligro para la vida del paciente pudiendo incluso resultar mortales. También se incluyen aquellas notificaciones medicamente significativas. Se notificaron un total de 14 notificaciones que acabaron con el fallecimiento del paciente, lo cual resulta llamativo, por lo que se analizaron y del total de notificaciones mortales sólo en 8 de ellas se consideró que el retinoide era responsable de dicho desenlace.

- En la primera notificación, el paciente estaba diagnosticado de leucemia promielocítica aguda (LPA) y se le pautó Tretinoína, la cual le ocasionó un infarto cerebral hemorrágico que resultó fatal.
- En otra notificación, el paciente afecto de LPA inicia tratamiento con ácido retinoico. A los 2 días el paciente desarrolla un cuadro de insuficiencia respiratoria hipoxémica con taquicardia, taquipnea y leucocitosis, que se diagnostica como síndrome del ácido retinoico. Días más tarde el paciente muere por fracaso multiorgánico.
- Otra notificación exponía el caso de un paciente de 21 años en tratamiento con Isotretinoína por acné severo que acaba suicidándose.

- En otra notificación, una mujer de 33 años diagnosticada LPA recibe tratamiento con Tretinoína y profilaxis antifúngica con posoconazol y posteriormente con fluconazol. La mujer acaba desarrollando toxicidad hepática y gastrointestinal que le provoca a la postre la muerte. Se considera que los antifúngicos inhiben los citocromos que metabolizan la Tretinoína, lo cual conducen a su acumulación y por consiguiente, toxicidad.
- Una notificación exponía el caso de un varón de 67 años diagnosticado de LPA y en tratamiento con Tretinoína que desarrolla síndrome de ácido retinoico y posteriormente Aspergilosis pulmonar invasiva, lo cual le provoca la muerte.
- Otra notificación se refiere a un recién nacido con malformaciones que acaba falleciendo. La madre recibió durante la gestación tratamiento con isotretinoína.
- Una mujer de 73 años diagnóstica de LPA y en tratamiento con Tretinoína desarrolla una crisis epiléptica y acaba falleciendo.
- Un varón afecto de LPA y con antecedente de síndrome de lisis tumoral y en tratamiento con Tretinoína, desarrolla fracaso renal agudo que acaba siendo mortal. Se desconoce si tomaba algún fármaco concomitante. De todos modos, puesto que el FRA es una posible reacción adversa de los retinoides, no puede descartarse ninguna opción.

Atendiendo a los resultados de nuestro estudio, observamos que del total de reacciones adversas notificadas, más de la mitad de ellas se resolvieron sin ningún tipo de secuela o estaban en proceso de resolución en el momento que se registró la notificación. Sin embargo, casi un tercio de ellas, o bien se recuperaron dejando alguna secuela, o bien no se resolvieron o desgraciadamente, el resultado final fue el fallecimiento del paciente. Esto es así ya que las indicaciones terapéuticas de los retinoides abarcan desde entidades leves como el acné, hasta patologías muy graves como la LPA. El estado de salud basal de ambos pacientes previsiblemente será muy diferente, recuperándose peor de los efectos adversos aquellos cuyo estado de salud general sea peor. No es objetivo de este estudio valorar que pacientes, en función de la indicación terapéutica del retinoide, desarrollan reacciones adversas más graves y cuales tienen un peor desenlace global, pero sería interesante analizarlo en posteriores estudios. Por el contrario, sí que hay estudios que relacionan la aparición de reacciones adversas con determinados polimorfismos en el Receptor Alfa del Ácido Retinoico (RARA), una de las principales dianas donde actúan los retinoides: en función del polimorfismo del RARA, aparecerán unas u otras reacciones adversas, por lo que los pacientes, en función del polimorfismo del RARA, serán más susceptibles de padecer ciertas RAMs.<sup>10</sup>

Como ya se ha expuesto anteriormente, los retinoides son compuestos teratógenos contraindicados en pacientes embarazadas y en mujeres lactantes ya que este tipo de fármacos son muy lipófilos, acumulándose en la leche materna. No están contraindicados por el contrario aquellos de aplicación tópica, pues prácticamente no se absorbe a través de la piel siendo incapaces de alcanzar concentraciones significativas en la leche materna.<sup>11 12</sup>. Respecto a los retinoides tópicos hay estudios que sugieren que la absorción transdérmica es mínima e incapaz de producir teratogenicidad en el feto.<sup>13</sup> De todos modos, revisando las fichas técnicas de los principales retinoides tópicos, observamos que en el caso de la Tretinoína, la Isotretinoína y el Adapaleno la ausencia de estudios consistentes al respecto contraindica la administración de dichos productos durante el embarazo. Además hay que tener en cuenta que existen factores que pueden modificar la cantidad absorbida del fármaco, como por ejemplo, la cantidad aplicada, la integridad de la barrera cutánea o el uso concomitante de otros productos. La ficha técnica del

Tazaroteno contraindica tanto la lactancia como el embarazo mientras se esté bajo tratamiento con este retinoide tópico. Esto es así ya que aunque no existen estudios en humano sí hay estudios en animales que sugieren que pueden provocar efectos teratogénicos.<sup>14</sup>

En la gran mayoría de países de la Unión Europea se lleva a cabo un programa para evitar los embarazos durante el uso de Isotretinoína. Este programa se llama Plan de Prevención de Embarazos (PPE-IST), fue instaurado en España en 2003 e incluye guías para el paciente, el dermatólogo y el farmacéutico. Según este plan las mujeres en edad fértil que reciban tratamiento con Isotretinoína, deberán usar 1 o preferiblemente 2 métodos anticonceptivos, durante 1 mes antes de iniciar el tratamiento, durante el periodo de tratamiento y 1 mes después de finalizado el mismo.<sup>15</sup> Hay referencias que describen casos de teratogenicidad incluso 3 meses después de finalizar el tratamiento con isotretinoína.<sup>16</sup>

A pesar de este programa, en nuestro estudio se registraron 8 notificaciones que provocaron como reacción adversa algún tipo de defecto congénito. Se analizaron detalladamente las notificaciones para valorar qué había sucedido. Todos estos defectos congénitos se produjeron en hijos de pacientes que habían estado en tratamiento con algún retinoide durante el embarazo. El retinoide más frecuentemente implicado fue la Isotretinoína oral, usada para el tratamiento del acné. En dos casos, las madres habían sido tratadas con Isotretinoína tópica durante el embarazo. En uno de los casos analizados era el padre quien había estado expuesto a Acitretina, aunque parece poco probable que fuera la causa de la malformación, pues la cantidad de Acitretina excretada en el semen es casi indetectable.<sup>17</sup> Se registraron 2 pacientes en tratamiento con retinoides que sufrieron un aborto. También se observó, que fueron registradas 9 notificaciones en relación con la exposición a retinoides durante el embarazo. Como resumen, se observó que del total de notificaciones, en 15 de ellas, la paciente se encontraba embarazada mientras recibía tratamiento con algún tipo de retinoide. En 2 casos el retinoide fue administrado por vía tópica, lo cual también está contraindicado durante el embarazo. En el resto de casos se administró vía oral. Cabe destacar que en 2, de los 15 casos, la paciente tomaba concomitantemente anticonceptivos combinados, por lo que o bien se quedó embarazada antes de iniciar el tratamiento con ellos, o bien fallaron como método anticonceptivo, o bien la adherencia terapéutica no fue adecuada.

Del anterior análisis concluimos que, a pesar de que el PPE-IST está implantado en la mayor parte de Europa, se siguen notificando casos de embarazo en pacientes que están recibiendo tratamiento con retinoides, y especialmente con Isotretinoína. Puesto que no disponemos de datos de consumo, no podemos estimar la tasa de embarazos en pacientes que están en tratamiento con retinoides en España. En otros países como Canadá, se realizó un estudio que concluyó que de 1000 pacientes que estaban tomando con Isotretinoína, entre 4 y 6 de ellas se quedó embarazada durante el tratamiento.<sup>18</sup> En Europa, sin embargo, la tasa de embarazos en pacientes que están en tratamiento con Isotretinoína es menor, situándose entre 0,2 y 1 embarazo por cada 1000 pacientes.<sup>19</sup>

En España, la AEMPS, planteó realizar un estudio para intentar conocer el grado de cumplimiento de las medidas preventivas, la información que tenían los pacientes al respecto así como su forma de recibirla y el grado de satisfacción con las mismas. El estudio se denominó EVITA y concluyó que era necesario incidir sobre determinados aspectos informativos, tales como evitar quedarse embarazada el mes siguiente de finalizar el tratamiento, la importancia de realizarse test periódicos de embarazo así como seguir al menos un método anticonceptivo.<sup>20</sup>

En el presente estudio también se estudió si los fármacos fueron registrados por el principio activo o bien por la especialidad farmacéutica. El 70 % de ellos se registraron con el nombre comercial, lo cual es lo más

adecuado pues así es posible conocer que excipientes tiene el fármaco y que pueden ser los responsables de la reacción adversa.

Aunque en las notificaciones se incluyen el total de fármacos que el paciente tomaba o había tomado previamente a la aparición de la reacción adversa, en el estudio solo se tuvo en cuenta los fármacos sospechosos de producir la reacción. Así del total de 1029 fármacos, solo se consideraron como sospechosos 696 de ellos, de los cuales 29 lo fueron por interacción. Se analizaron detalladamente los fármacos sospechosos por interacción, así como las notificaciones a las cuales pertenecían, para evaluar si la interacción era conocida y por lo tanto evitable.

- La primera notificación (12006) incluía los fármacos Tretinoína, Fluconazol y Posoconazol. Al revisar la ficha técnica de la Tretinoína no encontramos ninguna advertencia que nos avise sobre la posibilidad de que interacte con dichos antifúngicos. Sí que aparece sin embargo una posible interacción con Ketoconazol, un fármaco de la misma familia. Al revisar la literatura existente encontramos que los antifúngicos azoles inhiben el citocromo que se encarga del metabolismo de la Tretinoína, lo cual potencia su toxicidad hepática y gastrointestinal.<sup>21</sup>
- En otra notificación el paciente tomaba una gran cantidad de fármacos, entre los que se incluía, además de Tretinoína, Daptomicina, Alopurinol, Omeprazol, Amfotericina B, Posoconazol, Furosemida, Aciclovir, Enoxaparina sódica, Cloxacilina sódica, Lactulosa, Bemiparina sódica, Cefepima, Meropenem, Paracetamol, Piperacilina, Tazobactam, Dexclorfeniramina, Teicoplanina, Uroquinasa y Levofloxacin. El paciente desarrolló miositis, que acabó resolviéndose. Salvo el Posoconazol, que al igual que el resto de antifúngicos azólicos inhibe el citocromo que metaboliza la Isotretinoína, ninguno del resto de fármacos aparecen en la ficha técnica del retinoide, y por lo tanto era difícil evitar la interacción.
- Se registró una notificación en la cual el paciente había desarrollado delirios y alucinaciones visuales con la toma de Tretinoína. Se pensó que podía deberse a su interacción con el Voriconazol, otro derivado azólico e inhibidor del citocromo.
- Por último, también se registró una notificación en la cual el paciente refería insomnio, nerviosismo y crisis convulsiva tras la toma de Isotretinoína y Fenitoína. Puesto que no aparece información al respecto en la ficha técnica de la Isotretinoína se trata de una interacción difícil de evitar.

Hay que tener en cuenta que no se dispone de herramientas totalmente precisas para determinar si un determinado fármaco, o varios de ellos o bien la interacción entre dos o más fármacos han sido los responsables de una determinada reacción adversa. Los servicios de farmacovigilancia utilizan el algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna para determinar con que probabilidad la reacción adversa notificada está producida por uno o más fármacos determinados. Este algoritmo utiliza una serie de variables para cuantificar dicha probabilidad. Dichas variables son la secuencia temporal, el conocimiento previo de la reacción adversa, el efecto cuando se retira el fármaco, el efecto de la reexposición al fármaco y la existencia de causas alternativas que justifiquen mejor la reacción adversa. También se valora si hay algún factor o prueba complementaria que apoye la relación causal.<sup>22</sup>

Del total de fármacos sospechosos registrados en las notificaciones, el 81.2 % de ellos corresponden a retinoides. Puesto que el objetivo del trabajo es evaluar el perfil de seguridad de dicho grupo terapéutico nos centraremos en ellos a la hora de analizar los resultados. Dentro de ellos la Isotretinoína es el más

frecuente, seguido de la Tretinoína, la Acitretina y el Adapaleno. Los fármacos contenidos en las notificaciones tuvieron como principal indicación el acné. También se utilizaron para otras patologías entre las que destacan la psoriasis, la leucemia promielocítica aguda o la leucemia mielógena aguda. Puesto que el acné es una patología mucho más prevalente que la leucemia o la psoriasis, no es de extrañar que la mayoría de notificaciones contengan fármacos que fueron prescritos para el tratamiento del acné.<sup>22</sup>

En cuanto a las reacciones adversas contenidas en las notificaciones observamos que son muy diversas, sin un claro predominio de ninguna de ellas. Aun así, sí que se puede ver que los órganos más frecuentemente afectados son la piel y al tejido subcutáneo, seguidas de los trastornos gastrointestinales, los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y los trastornos del sistema nervioso. A continuación se discutirán las más frecuentes y significativas y alguna otra con interés por su peculiaridad.

En nuestro estudio, las reacciones adversas más frecuentes fueron las **cefaleas** y la depresión. Esto no nos sorprende, sobre todo en el caso de las cefaleas, pues otros estudios también la encuentran como la reacción adversa más frecuente en relación con la toma de retinoides y en particular de isotretinoína. Sin embargo, la Acitretina no se ha relacionado con este tipo de reacciones adversas. La Acitretina, por el contrario, produce principalmente, en relación con el sistema nervioso, disfunción nerviosa periférica, sobre todo sensitiva. Además, la cefalea puede aparecer de manera aislada o en relación con la aparición de hipertensión intracraneal benigna, en cuyo caso suele presentarse en asociación con náuseas, vómitos y alteraciones visuales.<sup>23</sup> La aparición de hipertensión intracraneal benigna durante el tratamiento con retinoides en la LPA no debe suponer un criterio para suspender el tratamiento siempre y cuando se vigilen los signos oftalmológicos y neurológicos, pues se trata de un efecto secundario reversible.<sup>24 25</sup> Es importante evitar la administración concomitante de tetraciclinas durante el tratamiento con retinoides ya que aumenta el riesgo de hipertensión intracraneal benigna.

La relación entre los retinoides y la **depresión** es controvertida. El fármaco más estudiado en relación con esta reacción adversa ha sido la Isotretinoína. Revisando la bibliografía encontramos estudios que sugieren que la Isotretinoína está en relación con la depresión e ideas suicidas<sup>26 27</sup> y otros que afirman lo contrario, sugiriendo que el tratamiento con Isotretinoína en el acné vulgar mejora los síntomas depresivos.<sup>28 29 30</sup> Aunque parezca contradictorio, esto se explica ya que los pacientes con acné tienen más prevalencia de depresión e ideas suicidas que la población general. La mejora del acné, mejora los síntomas depresivos independientemente del tratamiento con Isotretinoína. Por ello, aunque la Isotretinoína tuviera un papel fisiopatológico en la aparición de la depresión, este sería compensado con la curación del acné, que mejoraría el aspecto físico del paciente y en última instancia sus síntomas depresivos.<sup>31</sup>

Algunos estudios sugieren que la depresión aparecería en individuos con cierta susceptibilidad a la aparición de efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central tales como la cefalea.<sup>32</sup> Los mecanismos fisiopatológicos que relacionan la depresión con los retinoides y en concreto con la Isotretinoína no son bien conocidos. El ácido retinoico podría ejercer algún efecto sobre áreas del cerebro que se han relacionado con la depresión: estriado, hipocampo, corteza frontal, hipotálamo... También se cree que los retinoides podrían producir una desregulación de la neurotransmisión especialmente en las vías dopaminérgicas. Además en el hipotálamo se cree que pueden modificar la expresión o actividad de la hormona liberadora de corticotropina, hormona relacionada con la patogenia de la depresión.<sup>33 34</sup>

Las siguientes reacciones adversas en cuanto a frecuencia fueron las relacionadas con el sistema musculoesquelético, en concreto las **mialgias** y las **artralgias**. En algunos estudios se observó que dentro

los síntomas musculares, las mialgias y la rigidez fueron los más frecuentes en relación con la administración de isotretinoína. La miopatía y la rabdomiolisis, aunque son dos reacciones adversas muy infrecuentes, son las más peligrosas. En nuestro estudio se notificaron 4 reacciones adversas de rabdomiolisis y 1 de miopatía. Se cree que estas reacciones adversas son consecuencia de la apoptosis de las células musculares, lo cual también explicaría el aumento de la CPK.<sup>35</sup> Para intentar minimizar estos efectos adversos se recomienda no realizar ejercicio intenso durante la toma de retinoides.<sup>23</sup>

Los retinoides también pueden provocar reacciones adversas en la piel y en el tejido subcutáneo. En nuestro estudio nos encontramos que la reacción adversa más frecuente de entre las que afectan a la piel es la **sequedad**. La sequedad puede afectar tanto a la piel como a las mucosas. Se cree que alguno de los retinoides como la Isotretinoína, el Adapaleno o la Acitretina, producen este tipo de reacción adversa debido a que aumentan la expresión de la Acuaporina 3 en la piel, proteína relacionada con la permeabilidad de las células.<sup>36</sup> Los retinoides también pueden ser causante de **hematuria**, pues la mucosa de la vía urinaria también puede verse afectada durante el tratamiento con retinoides. Aun así se ha visto que es una reacción adversa poco frecuente y que hay que descartar siempre otras causas de hematuria más graves.<sup>37</sup>

Dentro de las reacciones adversas gastrointestinales, las más frecuentes fueron las **náuseas** y los **vómitos**. Revisando la bibliografía, así como la ficha técnica de los principales retinoides, observamos que aun siendo una reacción adversa descrita, no es de las más frecuentes, al contrario de lo que se deduce de nuestro estudio.<sup>38</sup> Esto puede ser debido a que los retinoides se utilizan para patologías graves como la leucemia, en la cual el mal estado general del paciente puede ser la causa de este tipo de síntomas y no los retinoides. También puede ser debido a que otros efectos adversos más banales no son notificados, como la piel seca o la blefaritis, magnificándose la frecuencia de reacciones adversas aparentemente más graves para el paciente, como náuseas y vómitos. Una reacción adversa que también se ha relacionado con la administración de retinoides ha sido la **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)**. En nuestro estudio observamos que se notificaron 3 casos de Colitis Ulcerosa, 2 casos de EII no especificada, 2 casos de Enterocolitis Hemorrágica y 2 Proctitis. Al revisar la bibliografía encontramos un meta-análisis que descarta la asociación entre la toma de isotretinoína y la EII.<sup>39</sup>

Otra reacción adversa típica de los retinoides sistémicos son los **trastornos oculares**. De todos ellos el más frecuente es el ojo seco, aunque también se han descrito casos de ceguera nocturna, fotofobia, infecciones por *Staphylococcus aureus*, o blefaroconjuntivitis. Las glándulas de Meibonio son glándulas sebáceas encargadas de producir los lípidos encargados de evitar la evaporación de la secreción lagrimal. La Isotretinoína, así como otros retinoides inducen la apoptosis de dichas glándulas y además alteran la producción de otros componentes de la lágrima, como la mucina. Tanto la sequedad ocular, la blefaroconjuntivitis y la fotofobia son producidas por este mecanismo.<sup>40</sup> Algunos estudios sugieren que la Azitromicina puede ser útil para aumentar la secreción de lípidos por parte de las glándulas de Meibonio, aunque por ahora el único tratamiento es paliativo.<sup>41</sup> Las alteraciones visuales nocturnas son las reacciones adversas más graves de los retinoides, aunque son poco frecuentes y en general reversibles. Se cree que estas alteraciones son fruto de la inhibición por parte de los retinoides de la Retinol Deshidrogenasa, que conduciría a una disminución del 11-cis retinal, fundamental para el funcionamiento de los fotorreceptores.<sup>40</sup>

Unas reacciones adversas destacadas, tanto por su frecuencia de aparición en nuestro estudio como en otros estudios ya publicados, son aquellas que afectan a la **piel** y al tejido subcutáneo. De todas ellas, la más frecuente es la sequedad de piel, seguido del prurito, el eritema y la alopecia. Esto coincide con otros estudios que señalan que las reacciones adversas que afectan a la piel son de las más frecuentes,

destacando entre todas la xerosis o sequedad. De hecho hay estudios que afirman que afecta al 95% de los pacientes en tratamiento con Isotretinoína.<sup>38</sup> Otra reacción adversa observada es la **alopecia**, aunque está suele aparecer cuando se utilizan dosis elevadas de retinoides, por lo que una opción, si es posible, sería la reducción de la dosis. Al revisar la bibliografía observamos que la reacción adversa más frecuente y la que más precozmente aparece es la **queilitis**, o sequedad de los labios.<sup>38 42</sup>. En nuestro estudio sin embargo, aunque frecuente, no es la reacción adversa más notificada, quizás por ser un efecto secundario bien tolerado y leve, que dispone de tratamientos paliativos eficaces. Los retinoides tópicos, también incluidos en nuestro estudio, son fármacos con mejor perfil de seguridad, pues su absorción así como sus efectos sistémicos son casi nulos. Las principales reacciones adversas producidas por estos son irritación en el lugar de aplicación, sequedad, exfoliación, eritema y prurito.<sup>2</sup>

Dosis altas de Vitamina A, así como de retinoides, pueden interferir con el funcionamiento del **tiroides**, induciendo la apoptosis de las células tiroideas, dando lugar a una situación de hipotiroidismo, con aumento reactivo de la concentración de TSH que produce un aumento de tamaño de la glándula. En nuestro estudio hay un caso de bocio, que podría ser consecuencia del aumento del tamaño tiroideo para compensar el hipotiroidismo. También se notificó un caso de hipertiroidismo, quizás como manifestación precoz de la apoptosis de las células tiroideas que liberarían la hormona tiroidea almacenada en su interior produciendo como consecuencia una situación transitoria de hipertiroidismo.<sup>43</sup>

Uno de las reacciones adversas más características de los retinoides, es el **síndrome del ácido retinoico** o de diferenciación promielocítica aguda. En nuestro estudio se notificaron un total de 16 síndromes, lo cual supone un 1.5 % del total de reacciones adversas notificados. De todos modos como esta reacción adversa es característica del tratamiento de la LPA con Tretinoína, habrá que tener en cuenta únicamente aquellos pacientes que sufrieron dicho síndrome y a la vez estaban en tratamiento con Tretinoína para la LPA. Así nos encontramos que de 45 pacientes diagnosticados de LPA que sufrieron una reacción adversa a la Tretinoína, 16 de dichas reacciones fueron un síndrome del ácido retinoico, es decir dicho síndrome supuso 35,5 % de las reacciones adversas. La bibliografía sugiere que este síndrome ocurre entre el 5 y el 30 % de los casos.<sup>44</sup>

El síndrome de diferenciación promielocítica es un cuadro cardiorrespiratorio caracterizado por fiebre inexplicable, aumento de peso, disnea, infiltrado pulmonar intersticial, derrame pleural y pericárdico, insuficiencia renal aguda e hipotensión. La leucocitosis en la etapa de inducción es un factor de riesgo para desarrollar esta reacción adversa, por lo que los pacientes con cifras elevadas de leucocitos deben ser vigilados estrechamente. El tratamiento del síndrome se basa en administrar lo antes posible corticoides.<sup>45</sup>

Como se ha comentado anteriormente, las reacciones adversas gastrointestinales y la sequedad de piel y mucosas son de los efectos secundarios más frecuentes. La Isotretinoína, el fármaco más registrado en las notificaciones, puede tener dos posologías diferentes, una dosis diaria, o dos dosis diarias. Se ha observado que la dosis diaria única se relaciona con más efectos adversos gastrointestinales y con más sequedad de piel y mucosas. Sin embargo el nivel de triglicéridos parece estar más alterado en los pacientes que toman Isotretinoína dividida en dos dosis diarias.<sup>46</sup>

- Los retinoides son fármacos derivados de la Vitamina A con capacidad antiinflamatoria, inmunomoduladora, inhibidora de la anormal queratinización y antiproliferativa que son usados para diversas patologías entre las que se encuentran, entre otras, el acné, la psoriasis, la rosácea, y la leucemia promielocítica aguda.
- La farmacovigilancia se encarga de recoger y procesar la información referente a reacciones adversas a fármacos, una vez estos ya están comercializados, con el fin de identificar y evaluar los riesgos previamente no conocido así como para realizar los estudios oportunos para confirmar y cuantificar dichos riesgos.
- Unos de los principales problemas del sistema de notificación de reacciones adversas es la baja tasa de notificación, que algunos estudios fijan en un 10 %. Uno de los mayores retos que debe afrontar la farmacovigilancia es intentar mejorar esta tasa con programas de formación para los profesionales sanitarios involucrados en el proceso.
- Algunos estudios sugieren una relación entre el polimorfismo del receptor de ácido retinoico (RARA) y la aparición o susceptibilidad a efectos secundarios concretos. Quizás en un futuro sea más sencillo que en la actualidad determinar el polimorfismo de cada paciente que está en tratamiento con retinoides para así poder determinar y vaticinar a priori que reacción adversa es más propenso a desarrollar y poder paliarla. Así incluso podría llegar a evitarse reacciones adversas graves que podrían llegar a comprometer la salud del paciente.
- Los retinoides sistémicos son fármacos teratógenos contraindicados en pacientes gestantes, lactantes o aquellas en edad fértil que no sigan medidas contraceptivas adecuadas. En cuanto a aquellos de administración tópica, aunque hay algún estudio que concluye que su absorción transdérmica es mínima e incapaz de generar teratogenicidad, también están contraindicados durante la gestación por no existir estudios consistentes al respecto. No ocurre lo mismo en mujeres lactantes, salvo en el caso del Tazaroteno.
- En España a pesar del programa de prevención de embarazos se siguen notificando casos de defectos congénitos relacionados con la administración de retinoides. Es necesario informar bien a la paciente sobre los riesgos de dichos compuestos durante el embarazo y sobre la necesidad de seguir un estricto programa de anticoncepción mientras se está tomando retinoides.
- En mi opinión, es necesario dotar a los profesionales de las herramientas y conocimientos necesarios para saber detectar reacciones adversas y concienciar al colectivo sanitario de su importancia y trascendencia en relación con la seguridad de los fármacos. Los retinoides pueden interaccionar con diversos compuestos, entre los que se incluyen las tetraciclinas o los antifúngicos azólicos. Es imprescindible un buen conocimiento de la ficha técnica de los fármacos más usados por cada profesional para así poder hacer un buen uso de los medicamentos.
- Aunque los retinoides son fármacos con un perfil de seguridad bien conocido y en general bueno, no son compuestos exentos de riesgos y deben seguir estudiándose. Las reacciones adversas más notificadas en España en relación con los retinoides fueron las cefaleas, los trastornos depresivos, las artralgias, las mialgias, la sequedad de piel, el síndrome del ácido retinoico y las náuseas y vómitos. Esto va en consonancia con otros estudios acerca del perfil de seguridad de los retinoides.
- Unas de las limitaciones del presente estudio fue la falta de información sobre consumo de retinoides en España, lo cual no permite estimar la tasa de reacciones adversas de estos fármacos.

1. Fernández Vozmediano JM, Armario Hita J. Retinoides en Dermatología. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2003;31(5):271-294.
2. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, et al. Retinoids: A Journey from the Molecular Structures and Mechanisms of Action to Clinical Uses in Dermatology and Adverse Effects. *J Dermatolog Treat*. 2017;0(0):1-56.
3. Schreiber S. Genetics of inflammatory bowel disease: a puzzle with contradictions? *Gut*. 2000;47(6):746-747.
4. Fiórez J. Vitaminas liposolubles e hidrosolubles. In: Flórez J, ed. *Farmacología Humana*. 6a Ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014:894-897.
5. Esther Salgueiro M, Jimeno FJ, Aguirre C, García M, Ordóñez L, Manso G. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España. *Farm Hosp*. 2013;37(1):65-71.
6. Nogareda Moreno F, Díaz Rosselló B. Causas de infranotificación de reacciones adversas a medicamentos en la comunidad autónoma de las Islas Baleares. *Med Balear*. 2006;21(2):42-45.
7. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T AL. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(6):483-488.
8. Martin RM, Kapoor K V, Wilton L V, Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *Bmj*. 1998;317(7151):119-120.
9. Yu Y, Chen J, Li D, Wang L, Wang W, Liu H. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events. *Sci Rep*. 2016;6:24955.
10. Alzoubi KH, Khabour OF, Hassan RE, Qarqaz F, Al-Azzam S MN. The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(8):631-640.
11. Leachman SA, Reed BR. The Use of Dermatologic Drugs in Pregnancy and Lactation. *Dermatol Clin*. 2006;24(2):167-197.
12. van Hoogdalem EJ. Transdermal absorption of topical anti-acne agents in man; review of clinical pharmacokinetic data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11(1):S28-9.
13. Veraldi S, Rossi LC BM. Are topical retinoids teratogenic? 2016;151(6):700-705.
14. Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):389-398.
15. Ficha técnica AEMPS. Programa de prevención de embarazos de Isotretinoína. Guía del dermatólogo. 2015:13.
16. Malvasi A, Tinelli A, Buia A DLG. Possible long-term teratogenic effect of isotretinoin in

- pregnancy. 2009;13(5):393-396.
17. Geiger J-M, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin (neotigason/soriatane)? *Dermatology*. 2002;205(2):105-107.
  18. Henry D, Dormuth C, Winquist B, et al. Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. *Cmaj*. 2016;188(10):723-730.
  19. Crijns HJM, Straus SM, Gispen-De Wied C, De Jong-Van Den Berg LTW. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):238-244.
  20. Eva A, Trejo M, Manchado JP, et al. 1. Estudio EVITA: Implementación y cumplimiento del Programa de Prevención de embarazos con Isotretinoína. 2016:1-8.
  21. Mas Morey P, Nigorra Caro M, Cladera Serra A, Nicolás Picó J. Posible toxicidad fulminante por ácido holotransretinoico en una paciente con leucemia promielocítica aguda. *Farm Hosp*. 2011;35(1):44-45.
  22. Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):56-59.
  23. Chroni E, Monastirli A, Tsambaos D. Neuromuscular adverse effects associated with systemic retinoid dermatotherapy: Monitoring and treatment algorithm for clinicians. *Drug Saf*. 2010;33(1):25-34.
  24. Machner B, Neppert B, Paulsen M, Hofmann C, Sander T, Helmchen C. Pseudotumor cerebri as a reversible side effect of all-trans retinoic acid treatment in acute promyelocytic leukaemia. *Eur J Neurol*. 2008;15(7):68-69.
  25. Gallipoli P, Drummond M. Pseudotumour cerebri as a manageable side effect of prolonged all-trans retinoic acid therapy in an adult patient with acute promyelocytic leukaemia. *Eur J Haematol*. 2009;82(3):242-243.
  26. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. Depression and Suicide in Patients Treated with Isotretinoin. *N Engl J Med*. 2001;344(6):460-460.
  27. Thomas KH, Martin RM, Potokar J, Pirmohamed M, Gunnell D. Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15(1):54.
  28. Nevalová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol*. 2013;52(2):163-168.
  29. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(6):701-706.
  30. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1323-1329.
  31. Rubio-García L, Pulido-Díaz N, Jiménez-López JL. [Isotretinoin and depressive symptoms in patients with severe and recurrent acne]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53 Suppl 1:S54-9.

32. Wysowski DK, Swartz L. Relationship between headache and depression in users of isotretinoin. *Arch Dermatol.* 2005;141(5):640-641.
33. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(1):37-50.
34. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(2):315-331.
35. Melink B. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Dermato-Venereologica-Medical Journals.* 2017;97(XX-XX):1-9.
36. Xing F, Liao W, Jiang P, Xu W, Jin X. Effect of retinoic acid on aquaporin 3 expression in keratinocytes. *Genet Mol Res.* 2016;15(1):1-9.
37. Yesilkaya B, Alli N, Artuz RF, Ulu E, Kartal D, Cinar SL. The frequency of hematuria in acne vulgaris patients during isotretinoin treatment. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016;9527(June):1-3.
38. Brzezinski P, Borowska K, Chiriak A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther.* 2017;(November 2016):e12483.
39. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, Bechtold ML, Nguyen DL. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):210-216.
40. Bergler-Czop B, Bilewicz-Stebel M, Stańkowska A, Bilewicz-Wyrozumska T. Side effects of retinoid therapy on the quality of vision. *Acta Pharm.* 2016;66(4):471-478.
41. Moy A, McNamara NA, Lin MC. Effects of Isotretinoin on Meibomian Glands. *Optom Vis Sci.* 2015;92(9):925-930.
42. J.-H S. Side effects of systemic retinoids and their clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(6 II):S23-S28.
43. Uyar B, Solak A, Saklamaz A, Akyildiz M, Genç B, Gökdoğan A. Effects of isotretinoin on the thyroid gland and thyroid function tests in acne patients: A preliminary study. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol.* 2016;82(5):587.
44. Rogers JE, Yang D. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(1):109-114.
45. Cunali VCA, Tiago VP. Síndrome de diferenciación en la leucemia promielocítica aguda : relato de caso pediátrico en el HC-UFTM. *Residência Pediátrica.* 2015;5(3):135-138.
46. Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther.* 2015;28(3):151-157.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ISOTRETINOINA	384	55,2
TRETINOINA	83	11,9
ACITRETINA	76	10,9
ADAPALENO	19	2,7
IDARUBICINA	12	1,7
BENZOILO PEROXIDO	11	1,6
ETINILESTRADIOL	6	,9
CIPROTERONA ACETATO	5	,7
METOTREXATO	5	,7
IDARUBICINA HIDROCLORURO	3	,4
POSACONAZOL	3	,4
ACETILSALICILICO ACIDO	2	,3
ALITRETINOINA	2	,3
CASPOFUNGINA	2	,3
CLINDAMICINA FOSFATO	2	,3
DEXAMETASONA	2	,3
DEXCLORFENIRAMINA MALEATO	2	,3
IBUPROFENO	2	,3
INFLIXIMAB	2	,3
OMEPRAZOL	2	,3
PREDNISONA	2	,3
USTEKINUMAB	2	,3
VORICONAZOL	2	,3
	1	,1
13-CIS-RETINOICO, ACIDO	1	,1
ACICLOVIR	1	,1
ALEFACEPT	1	,1
ALOPURINOL	1	,1
AMFOTERICINA B	1	,1
AMOXICILINA SODICA	1	,1
ARSENICO TRIOXIDO	1	,1
ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO	1	,1
AZUFRE	1	,1
BEMIPARINA SODICA	1	,1
CALAMINA	1	,1

CALCIPOTRIOL	1	,1
CEFEPIMA	1	,1
CICLOSPORINA	1	,1
CITARABINA	1	,1
CLAVULANATO POTASIO	1	,1
CLINDAMICINA	1	,1
CLOXACILINA SODICA	1	,1
DAPTOMICINA	1	,1
DAUNORUBICINA HIDROCLORURO	1	,1
DIGOXINA	1	,1
DOBESILATO DE CALCIO	1	,1
DROSPIRENONA	1	,1
ENALAPRIL	1	,1
ENALAPRIL MALEATO	1	,1
ENOXAPARINA SODICA	1	,1
ERITROMICINA	1	,1
ETANERCEPT	1	,1
FENITOINA	1	,1
FLUCONAZOL	1	,1
FUROSEMIDA	1	,1
GRANISETRON	1	,1
HIDROQUINONA	1	,1
INTERFERON ALFA	1	,1
ISONIAZIDA	1	,1
LACTULOSA	1	,1
LEVOFLOXACINO	1	,1
LORAZEPAM	1	,1
MANIDIPINO HIDROCLORURO	1	,1
MEROPENEM TRIHIDRATO	1	,1
MICOFENOLATO DE MOFETILO	1	,1
MITOXANTRONA	1	,1
NAPROXENO	1	,1
PARACETAMOL	1	,1
PIPERACILINA SODICA	1	,1
PIRIDOXINA HIDROCLORURO	1	,1
PIROXICAM	1	,1
PLACENTA EXTO	1	,1
RETINOL PALMITATO	1	,1
SORAFENIB TOSILATO	1	,1

SUERO FISIOLÓGICO	1	,1
TAZAROTENO	1	,1
TAZOBACTAM SODICO	1	,1
TEICOPLANINA	1	,1
TODO-ALFA-TOCOFEROL	1	,1
TOXOIDE TETANICO	1	,1
TRANEXAMICO ACIDO	1	,1
UROQUINASA	1	,1
VALACICLOVIR	1	,1
VIRUS PAPILOMA HUMANO TIPO 11 PROTEINA L1	1	,1
VIRUS PAPILOMA HUMANO TIPO 16 PROTEINA L1	1	,1
VIRUS PAPILOMA HUMANO TIPO 18 PROTEINA L1	1	,1
VIRUS PAPILOMA HUMANO TIPO 6 PROTEINA L1	1	,1
ZINC ACETATO	1	,1
Total	696	100,0

Tabla 7. Fármacos sospechosos contenidos en las notificaciones.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ACNÉ	321	46,1
DESCONOCIDO	114	16,4
PSORIASIS	66	9,5
LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA	45	6,5
LEUCEMIA MIELOGENA AGUDA	31	4,5
ACNÉ QUÍSTICO	14	2,0
PRODUCTO USADO PARA INDICACIÓN DESCONOCIDA	10	1,4
LEUCEMIA MIELOIDE	8	1,1
DERMATITIS ACNEIFORME	7	1,0
TRASTORNO DE LAS GLÁNDULAS SEBÁCEAS	7	1,0
ACNÉ VARIOLIFORME	5	,7
ACNÉ CONGLOBATA	4	,6
INMUNIZACIÓN CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	4	,6
PITIRÍASIS	4	,6
PROFILAXIS ANTIFÚNGICA	4	,6
ANTICONCEPCIÓN	3	,4
AGRANULOCITOSIS	2	,3
ANTICONCEPCIÓN ORAL	2	,3

DERMATITIS ATÓPICA	2	,3
DERMATITIS EXFOLIATIVA	2	,3
LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA	2	,3
MICOSIS FUNGOIDE	2	,3
NEUROBLASTOMA	2	,3
PSORIASIS PUSTULAR	2	,3
ROSÁCEA	2	,3
TRATAMIENTO DE APOYO	2	,3
TUMOR MALIGNO DE VAINA DE NERVI PERIFÉRICO	2	,3
ACNÉ INFANTIL	1	,1
ACNÉ PUSTULAR	1	,1
ÁNTRAX	1	,1
ARTROPATÍA	1	,1
AUTOMEDICACIÓN	1	,1
CAMBIO DE COLOR DE LA PIEL	1	,1
DERMATITIS	1	,1
DERMATITIS PAPILAR DEL CABELLO	1	,1
DERMATOSIS	1	,1
DISMENORREA	1	,1
DOLOR	1	,1
ENFERMEDAD MATERNA QUE AFECTA AL FETO	1	,1
GLOSITIS	1	,1
HEPATITIS B	1	,1
HIDRADENITIS	1	,1
HIPERPIGMENTACIÓN DE LA PIEL	1	,1
INMUNIZACIÓN	1	,1
LEIOMIOMA UTERINO	1	,1
LEUCEMIA	1	,1
LEUCEMIA AGUDA	1	,1
LEUCOPLASIA ORAL	1	,1
LIQUEN PLANO	1	,1
NEOPLASIA CEREBRAL MALIGNA	1	,1
PROFILAXIS	1	,1
PROFILAXIS ANTIVÍRICA	1	,1
PRUEBA DE LA TUBERCULINA	1	,1
TRASTORNO DE LAS UÑAS	1	,1
TOTAL	696	100,0

Tabla 8. Indicaciones terapéuticas de los fármacos contenidos en las notificaciones.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	141	12,9
Trastornos gastrointestinales	130	11,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	99	9,1
Trastornos del sistema nervioso	86	7,9
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	81	7,4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	74	6,8
Trastornos psiquiátricos	71	6,5
Trastornos oculares	66	6,0
Exploraciones complementarias	54	4,9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	50	4,6
Infecciones e infestaciones	36	3,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	32	2,9
Trastornos hepatobiliares	31	2,8
Trastornos cardíacos	22	2,0
Trastornos renales y urinarios	22	2,0
Trastornos vasculares	20	1,8
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	16	1,5
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	16	1,5
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	14	1,3
Trastornos del oído y del laberinto	12	1,1
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	9	,8
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	7	,6
Trastornos del sistema inmunológico	2	,2
Trastornos endocrinos	2	,2
Total	1093	100,0

Tabla 9. Reacciones adversas en función del órgano afectado.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cefaleas NCOC	30	2,7
Trastornos depresivos	29	2,7
Anormalidades de la respiración	26	2,4
Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	24	2,2
Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	24	2,2
Dolores musculares	23	2,1

Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC	23	2,1
Análisis de la función hepática	20	1,8
Trastornos asténicos	18	1,6
Eritemas	16	1,5
Prurito NCOC	15	1,4
Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	14	1,3
Hemorragias intestinales	14	1,3
Sequedad oral y alteración de la saliva	14	1,3
Edema NCOC	13	1,2
Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	12	1,1
Síntomas y signos generales NCOC	12	1,1
Trastornos de la cavidad nasal NCOC	12	1,1
Trastornos febriles	12	1,1
Enfermedades exfoliativas	11	1,0
Trastornos visuales NCOC	11	1,0
Artropatías NCOC	10	,9
Diabetes mellitus (incl subtipos)	10	,9
Exposiciones asociadas con el embarazo, el parto y la lactancia	10	,9
Análisis de los músculos esqueléticos y cardíaco	9	,8
Dermatitis y eczema	9	,8
Diarrea (excl infecciosa)	9	,8
Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	9	,8
Elevación de los triglicéridos	9	,8
Erupción, sarpullido y exantema NCOC	9	,8
Trastornos de los tejidos blandos de la boca NCOC	9	,8
Trastornos del lagrimeo	9	,8
Trastornos por presión intracraneal elevada	9	,8
Trastornos pulmonares parenquimatosos NCOC	9	,8
Trastornos tendinosos	9	,8
Trombocitopenias	9	,8
Alopecias	8	,7
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	8	,7
Dolor y molestias NCOC	8	,7
Elevación del colesterol	8	,7
Insuficiencias respiratorias (excl neonatal)	8	,7
Acné	7	,6
Colestasis e ictericia	7	,6
Colitis (excl infecciosa)	7	,6
Estomatitis y ulceración	7	,6
Infecciones del ojo y del párpado	7	,6
Síntomas de ansiedad	7	,6
Anormalidades de la orina	6	,5

Infecciones del tracto respiratorio alto	6	,5
Insuficiencia y deterioro renales	6	,5
Pérdidas de audición	6	,5
Procedimientos de exploración física y estado del sistema y órganos	6	,5
Signos y síntomas neurológicos NCOC	6	,5
Urticarias	6	,5
Alteración estructural, depósito o degeneración de la córnea	5	,5
Alteraciones de la percepción	5	,5
Alteraciones del sistema linfático NCOC	5	,5
Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	5	,5
Comportamiento suicida o autolesivo	5	,5
Crisis y trastornos convulsivos NCOC	5	,5
Embolismo y trombosis periféricos	5	,5
Glomerulonefritis (incl síndrome nefrótico)	5	,5
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	5	,5
Infecciones de estructuras cutáneas y tejidos blandos	5	,5
Leucocitosis NCOC	5	,5
Miopatías	5	,5
Pneumotorax y derrames pleurales NCOC	5	,5
Síntomas y signos del oído interno	5	,5
Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	5	,5
Trastornos hipertricósicos	5	,5
Trastornos vasculares periféricos NCOC	5	,5
Anemia NCOC	4	,4
Angioedemas	4	,4
Anormalidades del habla y del lenguaje	4	,4
Ceguera , excluida la ceguera para los colores	4	,4
Confusión y desorientación	4	,4
Enfermedades por fotosensibilidad y fotodermatosis	4	,4
Infección, irritación o inflamación del párpado, pestañas o glándulas lagrimales	4	,4
Infecciones por el virus herpes	4	,4
Miocarditis no infecciosa	4	,4
Púrpura y enfermedades relacionadas	4	,4
Reacciones en la zona de aplicación o instilación	4	,4
Signos y síntomas musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NCOC	4	,4
Síntomas y signos hepatobiliares	4	,4
Trastornos del apetito	4	,4
Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	4	,4
Trastornos hemorrágicos o vasculares de la retina (excl retinopatía)	4	,4

Trastornos musculares infecciosos e inflamatorios	4	,4
Trastornos oculares NCOC	4	,4
Trastornos óseos NCOC	4	,4
Trastornos vasculares hipotensivos	4	,4
Alteraciones de la refracción y de la acomodación	3	,3
Alteraciones del metabolismo del calcio	3	,3
Broncoespasmo y obstrucción	3	,3
Cefaleas migrañosas	3	,3
Enfermedad miocárdica NCOC	3	,3
Enfermedades hiperplásicas o hipertróficas, y preneoplásicas de la piel	3	,3
Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	3	,3
Enfermedades trombóticas y embólicas pulmonares	3	,3
Hemorragias gingivales	3	,3
Infección, edema e inflamación de la córnea	3	,3
Infección, inflamación y manifestaciones asociadas en el ojo	3	,3
Infecciones de dermis profunda y tejido subcutáneo	3	,3
Interacciones	3	,3
Menstruación con flujo disminuido	3	,3
Menstruación y sangrado uterino NCOC	3	,3
Neutropenias	3	,3
Pancreatitis aguda y crónica	3	,3
Parto de feto muerto y muerte fetal	3	,3
Pérdida parcial de la visión	3	,3
Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	3	,3
Síntomas y signos relacionados con los huesos	3	,3
Trastorno psicótico NCOC	3	,3
Trastornos congénitos del sistema nervioso central NCOC	3	,3
Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	3	,3
Trastornos del estado de ánimo NCOC	3	,3
Trastornos del nervio óptico NCOC	3	,3
Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	3	,3
Trastornos inflamatorios	3	,3
Trastornos por cataratas	3	,3
Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	2	,2
Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	2	,2
Alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos	2	,2
Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	2	,2
Alteraciones emocionales o del estado de ánimo NCOC	2	,2
Alteraciones inflamatorias del recto NCOC	2	,2
Análisis de autoinmunidad	2	,2
Análisis de enzimas tisulares NCOC	2	,2

Análisis de gases en sangre y del equilibrio acidobásico	2	,2
Análisis de la coagulación y del sangrado	2	,2
Arritmias supraventriculares	2	,2
Comportamiento anormal NCOC	2	,2
Defectos congénitos del septo cardíaco	2	,2
Deficiencias nutricionales generales NCOC	2	,2
Edemas pulmonares	2	,2
Electrocardiografía	2	,2
Enfermedad pericárdica NCOC	2	,2
Enfermedades ampollosas	2	,2
Enfermedades asociadas al intercambio gaseoso anormal	2	,2
Enfermedades de las uñas y del lecho ungueal (excl infecciones e infestaciones)	2	,2
Enfermedades papuloescamosas	2	,2
Flatulencia y distensión abdominal	2	,2
Hemorragia NCOC	2	,2
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	2	,2
Infección, irritación o inflamación de la conjuntiva	2	,2
Infecciones abdominales y gastrointestinales	2	,2
Infecciones del tracto urinario	2	,2
Infecciones dentales y de partes blandas de la boca	2	,2
Infecciones víricas NCOC	2	,2
Insuficiencia cardíaca NCOC	2	,2
Leucopenias NCOC	2	,2
Neoplasias benignas de la piel	2	,2
Parálisis y paresis (excl pares craneales)	2	,2
Parestesias y disestesias	2	,2
Procedimientos diagnósticos de la función cardíaca	2	,2
Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	2	,2
Sarcoma de tejidos blandos de histología no especificada	2	,2
Sepsis, bacteriemia, viremia y funguemia NCOC	2	,2
Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	2	,2
Síntomas y signos dispépticos	2	,2
Trastorno vascular del sistema nervioso central NCOC	2	,2
Trastornos alérgicos NCOC	2	,2
Trastornos bipolares	2	,2
Trastornos congénitos NCOC	2	,2
Trastornos del oído congénitos NCOC	2	,2
Trastornos eosinofílicos	2	,2
Trastornos gastrointestinales espásticos y con hipermotilidad	2	,2
Trastornos hipoglucémicos NCOC	2	,2
Trastornos musculoesqueléticos del cráneo, congénitos	2	,2

Trastornos neuromusculares NCOC	2	,2
Trastornos sensitivos oculares	2	,2
Aborto no especificado como inducido o espontáneo	1	,1
Abortos espontáneos	1	,1
Alteración de la pigmentación NCOC	1	,1
Alteración estructural, depósito o degeneración de la conjuntiva	1	,1
Alteraciones cutáneas con hiperpigmentación	1	,1
Alteraciones del comportamiento o de la socialización	1	,1
Alteraciones gastrointestinales inflamatorias NCOC	1	,1
Alteraciones hematológicas	1	,1
Alteraciones isquémicas de las coronarias	1	,1
Análisis de fertilidad	1	,1
Análisis de orina NCOC	1	,1
Análisis de proteínas NCOC	1	,1
Análisis hematológicos NCOC	1	,1
Anormalidades de los cromosomas autosómicos	1	,1
Anormalidades del disco óptico NCOC	1	,1
Arritmias ventriculares y parada cardíaca	1	,1
Artropatía psoriática	1	,1
Colecistitis y colelitiasis	1	,1
Complicaciones de la insuficiencia renal	1	,1
Complicaciones de procedimientos terapéuticos de localización inespecífica	1	,1
Complicaciones diabéticas NCOC	1	,1
Delirios	1	,1
Dermatitis adscrita a un agente específico	1	,1
Deterioro mental (excl demencia y pérdida de memoria)	1	,1
Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	1	,1
Embarazos no deseados	1	,1
Enfermedades de la edad gestacional y del peso	1	,1
Enfermedades pustulares	1	,1
Enfermedades vasculares e isquémicas renales	1	,1
Envenenamiento y toxicidad	1	,1
Esclerosis múltiple aguda y progresiva	1	,1
Hallazgos mucosos anormales	1	,1
Hidrocefalias	1	,1
Identificación y serología bacterianas (excl micobacterias)	1	,1
Íleo no mecánico	1	,1
Infección, irritación o inflamación del iris o del tracto uveal	1	,1
Infecciones bacterianas NCOC	1	,1
Infecciones estafilocócicas	1	,1
Infecciones NCOC	1	,1

Infecciones por clostridium	1	,1
Lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos	1	,1
Lesiones traumáticas de tórax y pulmón NCOC	1	,1
Leucemia aguda mielógena	1	,1
Linfomas anaplásicos de células grandes de tipos T y de células nulas	1	,1
Lupus eritematoso (incl subtipos)	1	,1
Menstruación con flujo aumentado	1	,1
Muerte y muerte súbita	1	,1
Nefritis NCOC	1	,1
Neoplasias de malignidad y localización no especificadas NCOC	1	,1
Neoplasias malignas de la mama y el pezón	1	,1
Problemas relativos al uso de productos NCOC	1	,1
Problemas visuales neurológicos NCOC	1	,1
Procedimientos diagnósticos de la función oftálmica	1	,1
Pruebas vasculares NCOC (incl presión arterial)	1	,1
Sarcomas de Kaposi	1	,1
Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	1	,1
Signos y síntomas vulvovaginales	1	,1
Síndromes de mala absorción o de intolerancia a los alimentos (excl intolerancia al azúcar)	1	,1
Síntomas delirantes	1	,1
Síntomas vesicales y uretrales	1	,1
Síntomas y signos cardiacos NCOC	1	,1
Síntomas y signos de los tejidos blandos de la boca	1	,1
Síntomas y signos del tracto respiratorio bajo	1	,1
Síntomas y signos del tracto urinario NCOC	1	,1
Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	1	,1
Temblores (excl congénito)	1	,1
Trastorno de la superficie de los dientes	1	,1
Trastorno del escroto NCOC	1	,1
Trastorno del metabolismo del hierro NCOC	1	,1
Trastorno ocular hemorrágico o vascular NCOC	1	,1
Trastornos cardiacos congénitos NCOC	1	,1
Trastornos cardiacos de conducción	1	,1
Trastornos congénitos de pulmones y bronquios	1	,1
Trastornos de circulación fetal persistente	1	,1
Trastornos de hiperfunción tiroidea	1	,1
Trastornos de la córnea NCOC	1	,1
Trastornos de la lengua	1	,1
Trastornos de la mama NCOC	1	,1
Trastornos de la médula espinal cervical y de la raíz nerviosa	1	,1
Trastornos de la personalidad NCOC	1	,1

Trastornos de los dientes NCOC	1	,1
Trastornos de los discos intervertebrales NCOC	1	,1
Trastornos de nervios y músculos oculares	1	,1
Trastornos del metabolismo de las proteínas NCOC	1	,1
Trastornos del metabolismo de las purinas	1	,1
Trastornos del metabolismo y depósito de los lípidos NCOC	1	,1
Trastornos del oído NCOC	1	,1
Trastornos del ovario y trompas de Falopio NCOC	1	,1
Trastornos del tiroides NCOC	1	,1
Trastornos del tracto reproductor NCOC (excl neoplasias)	1	,1
Trastornos esquizoafectivos y esquizofreniformes	1	,1
Trastornos faríngeos (excl infecciones y neoplasias)	1	,1
Trastornos hiperqueratósicos	1	,1
Trastornos infecciosos e inflamatorios de los conductos biliares	1	,1
Trastornos metabólicos NCOC	1	,1
Trastornos musculoesqueléticos de miembros, congénitos	1	,1
Trastornos testiculares y del epidídimo NCOC	1	,1
Trastornos vasculares hepáticos	1	,1
Trastornos vulvovaginales NCOC	1	,1
Trombocitemias	1	,1
Úlceras NCOC	1	,1
Úlceras y perforación duodenales	1	,1
Usos de medicamentos fuera de indicación	1	,1
Vasoconstricción, necrosis e insuficiencia vascular periféricas	1	,1
Total	1093	100,0

Tabla 10. Reacciones adversas clasificadas por el término HLT.

	FRECUENCIA	PORCENTA JE
Cefalea	30	2,7
Depresión	29	2,7
Artralgia	23	2,1
Mialgia	23	2,1
Piel seca	16	1,5
Síndrome de diferenciación de leucemia promielocítica aguda	16	1,5
Hemorragia rectal	13	1,2
Prurito	13	1,2
Dolor abdominal	12	1,1
Epistaxis	12	1,1
Pírexia	12	1,1
Vómitos	12	1,1

Astenia	10	,9
Disnea	10	,9
Eritema	10	,9
Boca seca	9	,8
Hipertrigliceridemia	9	,8
Infiltración pulmonar	9	,8
Náuseas	9	,8
Queilitis	9	,8
Alopecia	8	,7
Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	8	,7
Hipercolesterolemia	8	,7
Insuficiencia respiratoria	8	,7
Ojo seco	8	,7
Trombocitopenia	8	,7
Artritis	7	,6
Conjuntivitis	7	,6
Diarrea	7	,6
Dolor de espalda	7	,6
Empeoramiento de la enfermedad	7	,6
Erupción	7	,6
Acné	6	,5
Diabetes mellitus	6	,5
Edema de cara	6	,5
Exfoliación de la piel	6	,5
Exposición durante el embarazo	6	,5
Fatiga	6	,5
Hepatitis	6	,5
Alanina aminotransferasa elevada	5	,5
Alteración visual	5	,5
Ansiedad	5	,5
Crisis	5	,5
Dermatitis exfoliativa	5	,5
Derrame pleural	5	,5
Enzimas hepáticos aumentados	5	,5
Erupción eritematosa	5	,5
Hipoacusia	5	,5
Leucocitosis	5	,5
Mareo	5	,5
Presión intracraneal aumentada	5	,5
Somnolencia	5	,5
Taquicardia	5	,5
Tendinitis	5	,5

Trombosis venosa profunda	5	,5
Urticaria	5	,5
Xeroftalmia	5	,5
Apetito disminuido	4	,4
Aspartato aminotransferasa elevada	4	,4
Dermatitis	4	,4
Diabetes mellitus tipo 1	4	,4
Edema periférico	4	,4
Exostosis	4	,4
Hipertensión intracraneal benigna	4	,4
Hipertricosis	4	,4
Hipotensión	4	,4
Miocarditis	4	,4
Miositis	4	,4
Peso aumentado	4	,4
Rabdomiolisis	4	,4
Reacción de fotosensibilidad	4	,4
Rinitis	4	,4
Rubefacción	4	,4
Sequedad de labios	4	,4
Transaminasas elevadas	4	,4
Úlcera aftosa	4	,4
Visión borrosa	4	,4
Acúfenos	3	,3
Agudeza visual disminuida	3	,3
Anemia	3	,3
Apatía	3	,3
Arcadas	3	,3
Broncoespasmo	3	,3
Ceguera	3	,3
Colitis ulcerosa	3	,3
Desorientación	3	,3
Dolor	3	,3
Dolor óseo	3	,3
Eczema	3	,3
Eritema nudoso	3	,3
Estreñimiento	3	,3
Hematuria	3	,3
Hemorragia gingival	3	,3
Hepatitis colestática	3	,3
Hepatomegalia	3	,3
Hinchazón de cara	3	,3

Hipercalcemia	3	,3
Hiperglucemia	3	,3
Hiperhidrosis	3	,3
Hipertensión	3	,3
Hipertransaminasemia	3	,3
Hipertrofia de la piel	3	,3
Ideación suicida	3	,3
Lesión renal aguda	3	,3
Linfadenopatía	3	,3
Migraña	3	,3
Miopía	3	,3
Muerte fetal	3	,3
Neuritis óptica	3	,3
Paroniquia	3	,3
Rigidez musculoesquelética	3	,3
Síncope	3	,3
Síndrome nefrótico	3	,3
Trastorno de la piel	3	,3
Trastorno menstrual	3	,3
Afonía	2	,2
Alteración cerebrovascular	2	,2
Alucinación	2	,2
Alucinación auditiva	2	,2
Amenorrea	2	,2
Catarata	2	,2
Comportamiento anormal	2	,2
Contracciones musculares involuntarias	2	,2
Defecto del tabique interventricular	2	,2
Dermatitis herpética	2	,2
Dermatosis neutrófila aguda febril	2	,2
Diarrea hemorrágica	2	,2
Disminución de la fracción de eyección	2	,2
Dispepsia	2	,2
Distensión abdominal	2	,2
Dolor en la zona superior del abdomen	2	,2
Dolor en una extremidad	2	,2
Dolor tendinoso	2	,2
Dolor torácico	2	,2
Edema	2	,2
Edema palpebral	2	,2
Embolia pulmonar	2	,2
Enfermedad intestinal inflamatoria	2	,2

Enterocolitis hemorrágica	2	,2
Eosinofilia	2	,2
Erupción maculopapular	2	,2
Erupción pustular	2	,2
Escalofrío	2	,2
Estado de ánimo deprimido	2	,2
Estomatitis	2	,2
Exposición fetal durante el embarazo	2	,2
Fotofobia	2	,2
Función hepática anormal	2	,2
Gingivitis	2	,2
Granulocitopenia	2	,2
Hemorragia	2	,2
Hemorragia gastrointestinal	2	,2
Hemorragia retiniana	2	,2
Hepatitis aguda	2	,2
Hepatotoxicidad	2	,2
Herpes zóster	2	,2
Hipersensibilidad	2	,2
Hipoglucemia	2	,2
Hipoxia	2	,2
Ictericia	2	,2
Insomnio	2	,2
Insuficiencia cardíaca	2	,2
Interacción medicamentosa	2	,2
Leucopenia	2	,2
Malestar general	2	,2
Malestar torácico	2	,2
Malformación del oído	2	,2
Microcefalia	2	,2
Nerviosismo	2	,2
Oliguria	2	,2
Pancreatitis	2	,2
Pérdida anormal de peso	2	,2
Peritonitis	2	,2
Peso disminuido	2	,2
Proteinuria	2	,2
Prurito en la zona de aplicación	2	,2
Purpura	2	,2
Queratitis	2	,2
Reacción cutánea	2	,2
Sarcoma	2	,2

Síndrome de disfunción multiorgánica	2	,2
Síndrome de sufrimiento respiratorio agudo	2	,2
Trastorno bipolar I	2	,2
Trastorno de las uñas	2	,2
Trastorno del habla	2	,2
Trastorno psicótico	2	,2
Vértigo	2	,2
Aborto	1	,1
Aborto espontáneo	1	,1
Absceso	1	,1
Acaloramiento	1	,1
Acidosis metabólica	1	,1
Acné fulminante	1	,1
Albuminuria	1	,1
Alteración corneal	1	,1
Alteración de la atención	1	,1
Alteración del humor	1	,1
Alteración retiniana	1	,1
Alucinación visual	1	,1
Amplitud disminuida de la onda T del electrocardiograma	1	,1
Análisis anormal de orina	1	,1
Análisis de semen anormal	1	,1
Anemia normocítica normocrómica	1	,1
Angioedema	1	,1
Anomalía congénita	1	,1
Anormalidades congénitas múltiples	1	,1
Anticuerpos antimembrana basal glomerular positivos	1	,1
Anticuerpos antinucleares positivos	1	,1
Arritmia supraventricular	1	,1
Artropatía	1	,1
Artropatía psoriásica	1	,1
Aumento del ventrículo izquierdo	1	,1
Bacteriemia	1	,1
Bilirrubina elevada en sangre	1	,1
Blefaritis	1	,1
Bocio	1	,1
Cambio de color de los dientes	1	,1
Capacidad para el ejercicio disminuida	1	,1
Carcinoma ductal de mama invasivo	1	,1
Cardiomegalia	1	,1
Catarata subcapsular	1	,1
Ceguera nocturna	1	,1

Cetoacidosis diabética	1	,1
Cetosis	1	,1
Cistitis	1	,1
Colecistitis	1	,1
Cólico biliar	1	,1
Colitis pseudomembranosa	1	,1
Conducto arterioso persistente	1	,1
Coordinación anormal	1	,1
Daño hepático	1	,1
Defecto del campo visual	1	,1
Delirio	1	,1
Dermatitis de contacto	1	,1
Derrame pericárdico	1	,1
Diplopía	1	,1
Disfunción de glándula de Meibomio	1	,1
Dolor facial	1	,1
Dolor ocular	1	,1
Dolor orofaríngeo	1	,1
Dolor renal	1	,1
Edema generalizado	1	,1
Elevación del segmento ST en el electrocardiograma	1	,1
Embarazo no intencionado	1	,1
Encefalocele	1	,1
Enfermedad cardíaca congénita	1	,1
Entesopatía	1	,1
Eritema en la zona de aplicación	1	,1
Eritema generalizado	1	,1
Erupción fija medicamentosa	1	,1
Erupción folicular	1	,1
Erupción prurítica	1	,1
Esclerosis múltiple	1	,1
Espasmos musculares	1	,1
Espina bífida	1	,1
Estado confusional	1	,1
Estertores	1	,1
Estrabismo	1	,1
Evolución de la enfermedad	1	,1
Exfoliación labial	1	,1
Exposición materna durante el embarazo	1	,1
Exposición por vía paterna	1	,1
Fallo renal	1	,1
Faringitis	1	,1

Fármaco ineficaz	1	,1
Fenómeno de Raynaud	1	,1
Fibrinógeno disminuido en sangre	1	,1
Fibrosis quística	1	,1
Fosfatasa alcalina sangre aumentada	1	,1
Fotopsia	1	,1
Fragilidad capilar aumentada	1	,1
Garganta seca	1	,1
Ginecomastia	1	,1
Glomerulonefritis	1	,1
Glomerulonefritis membranosa	1	,1
Glutamyltransferasa gamma elevada	1	,1
Granuloma	1	,1
Granuloma piógeno	1	,1
Hambre	1	,1
Hematemesis	1	,1
Hemiparesia	1	,1
Hemorragia anal	1	,1
Hemorragia del ojo	1	,1
Hemorragia gastrointestinal alta	1	,1
Hemorragia intracraneal	1	,1
Hemorragia vaginal	1	,1
Hepatoesplenomegalia	1	,1
Hernia discal intervertebral	1	,1
Hidrocefalia	1	,1
Hinchazón articular	1	,1
Hinchazón labial	1	,1
Hinchazón ocular	1	,1
Hinchazón testicular	1	,1
Hiperbilirrubinemia	1	,1
Hipercreatininemia	1	,1
Hiperemia de la conjuntiva	1	,1
Hiperemia ocular	1	,1
Hiperplasia de tejido linfoide	1	,1
Hipertiroidismo	1	,1
Hiperuricemia	1	,1
Hipocinesia ventricular	1	,1
Hipocolesterolemia	1	,1
Hipoestesia	1	,1
Hipomotilidad esofágica	1	,1
Hipoproteinemia	1	,1
Hirsutismo	1	,1

Ictericia ocular	1	,1
Íleo paralítico	1	,1
Incontinencia urinaria	1	,1
Infarto agudo de miocardio	1	,1
Infarto cerebral hemorrágico	1	,1
Infarto pulmonar	1	,1
Infección del tracto urinario	1	,1
Infección estafilocócica	1	,1
Infección vírica	1	,1
Inflamación	1	,1
Inflamación faríngea	1	,1
Intento de suicidio	1	,1
Interacción farmacológica inhibitoria	1	,1
Intolerancia a los alimentos	1	,1
Intolerancia a los medicamentos	1	,1
Iritis	1	,1
Irritabilidad	1	,1
Irritación conjuntival	1	,1
Irritación de la piel	1	,1
Irritación ocular	1	,1
Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre	1	,1
Lagrimeo aumentado	1	,1
Lesión bronquial	1	,1
Lesión hepática mixta	1	,1
Leucemia mielógena aguda	1	,1
Linfadenitis	1	,1
Linfoma de células T	1	,1
Liquen plano	1	,1
Llanto	1	,1
Malformación de extremidad	1	,1
Melanosis	1	,1
Melenas	1	,1
Meningomielocele	1	,1
Menorragia	1	,1
Miopatía	1	,1
Molestia abdominal	1	,1
Molestia de cabeza	1	,1
Monartritis	1	,1
Movimientos intestinales frecuentes	1	,1
Muerte neonatal	1	,1
Necrosis cortical renal	1	,1
Necrosis de médula ósea	1	,1

Nefritis en el lupus	1	,1
Neoplasia	1	,1
Neumonía viral	1	,1
Neutropenia febril	1	,1
Nevus melanocítico	1	,1
Nistagmus	1	,1
Oclusión venosa retiniana	1	,1
Ototoxicidad	1	,1
Palpitaciones	1	,1
Pancreatitis aguda	1	,1
Papiledema	1	,1
Paranoia	1	,1
Paresia	1	,1
Parestesia	1	,1
Penfigoide	1	,1
Petequias	1	,1
Piomiositis	1	,1
Pitiriasis rosada	1	,1
Poliserositis	1	,1
Presencia de tinción de la córnea con tinte vital	1	,1
Presión arterial aumentada	1	,1
Proctitis	1	,1
Proctitis ulcerosa	1	,1
Producto contraindicado administrado	1	,1
Proteína C reactiva elevada	1	,1
Prueba de Enterobacter positiva	1	,1
Prurito en el ojo	1	,1
Prurito generalizado	1	,1
Psicosis aguda	1	,1
Púrpura de Schönlein-Henoch	1	,1
Púrpura trombocitopénica trombótica	1	,1
Quemadura en el lugar de aplicación	1	,1
Queratitis ulcerosa	1	,1
Queratosis liquenoide	1	,1
Radiculopatía cervical	1	,1
Reacción asociada a una infusión	1	,1
Recién nacido prematuro	1	,1
Regla retrasada	1	,1
Retraso en el crecimiento	1	,1
Roce pericárdico	1	,1
Rotura muscular	1	,1
Sacroileítis	1	,1

Saliva alterada	1	,1
Sarcoma de Kaposi	1	,1
Saturación anormal de oxígeno	1	,1
Saturación de oxígeno disminuida	1	,1
Sequedad de mucosa	1	,1
Sequedad vulvovaginal	1	,1
Shock séptico	1	,1
Síndrome de Adams-Stokes	1	,1
Síndrome de Stevens-Johnson	1	,1
Síndrome del intestino irritable	1	,1
Síndrome tipo lupus	1	,1
Sordera	1	,1
Suicidio consumado	1	,1
Taquicardia sinusal	1	,1
Taquicardia ventricular	1	,1
Temblores	1	,1
Tonsilitis	1	,1
Toxicidad gastrointestinal	1	,1
Toxicidad por varios agentes	1	,1
Trastorno conjuntival	1	,1
Trastorno de diente	1	,1
Trastorno de la personalidad	1	,1
Trastorno de la pigmentación	1	,1
Trastorno del metabolismo del hierro	1	,1
Trastorno del ojo	1	,1
Trastorno delirante	1	,1
Trastorno esquizofreniforme	1	,1
Trastorno ovárico	1	,1
Trastorno tendinoso	1	,1
Trisomía 18	1	,1
Trombocitosis	1	,1
Trombosis de la vena porta	1	,1
Trombosis vascular de la retina	1	,1
Troponina T aumentada	1	,1
Úlcera	1	,1
Úlcera de duodeno	1	,1
Úlcera escrotal	1	,1
Ulceración de la boca	1	,1
Ulceración de la lengua	1	,1
Ulceración genital	1	,1
Uremia	1	,1
Urticaria mecánica	1	,1

Uso de un medicamento fuera de indicación	1	,1
Velocidad de sedimentación eritrocitaria elevada	1	,1
Total	1093	100,0

Tabla 11. Reacciones adversas clasificadas por el término PT.

CCAA	Nº NOTIFICACIONES	PORCENTAJE	POBLACIÓN	NOTIFIC. /10.000 HAB.
MADRID	95	16,4	6271638	0.15
CATALUÑA	94	16,2	7364078	0.127
ANDALUCÍA	53	9,2	8202220	0.06
COMUNIDAD VALENCIANA	45	7,8	5029601	0.089
PAÍS VASCO	42	7,3	2157112	0.194
GALICIA	41	7,1	2784169	0.147
NAVARRA	35	6,0	620377	0.564
ASTURIAS	31	5,4	1080138	0.287
CASTILLA-LEÓN	30	5,2	2557330	0.117
BALEARES	23	4,0	1072844	0.214
ARAGÓN	20	3,5	1326918	0.1507
CANARIAS	19	3,3	2075968	0.0915
CASTILLA-LA MANCHA	18	3,1	2043100	0.088
CANTABRIA	10	1,7	582138	0.1717
MURCIA	8	1,4	1426109	0.056
LA RIOJA	6	1,0	317501	0.1889
EXTREMADURA	5	,9	1097744	0.0455
CENTRO COORDINADOR	4	,7	-	
Total	579	100,0		

Tabla 12. Tasa de notificación de las Comunidades Autónomas.