



La salud  
es de todos

Minsalud

## COMUNICACIÓN INTERNA

**Ciudad** Bogotá D.C., octubre de 2020.

**PARA:** REGISTROS SANITARIOS DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS- Claudia Yaneth Nino Cordero

**DE:** GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA- DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS- Diego Alejandro Gutierrez Triana

**ASUNTO:** Información de seguridad referente a los medicamentos retinoides y los riesgos de teratogenicidad y trastornos neuropsiquiátricos asociados a su uso.

### 1. MEDICAMENTOS Y/O PRODUCTOS BIOLÓGICOS RELACIONADOS

#### 1.1. Retinoides

El grupo de los retinoides incluye compuestos naturales y derivados sintéticos del retinol que poseen actividad de vitamina A. Tienen muchas importantes funciones en el organismo, que incluyen las que ejercen en la visión, la regulación de la proliferación celular y diferenciación, crecimiento de hueso, defensas inmunitarias y supresión de tumores. Los retinoides de la primera generación fueron retinol, tretinoína (ácido holo-trans retinoico), isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) y alitretinoína (ácido 9-cisretinoico). Los de la segunda generación, llamados también retinoides aromáticos, se obtuvieron por modificación del grupo terminal cíclico y entre ellos está la acitretina. Los de la tercera generación tuvieron más modificaciones y se han denominado arotinoides. Esta última generación incluye a tazaroteno y bexaroteno. El adapaleno, derivado del ácido naftoico, que tiene propiedades similares a los retinoides, no encaja en ninguna de las tres generaciones[1].

Los retinoides son mediadores intracrinicos y paracrinicos de la diferenciación celular interviniendo en la reproducción, proliferación y apoptosis al fijarse a los receptores nucleares retinoicos. Existen dos tipos de receptores retinoicos, los RXRs (receptores para retinoides X) y RARs (receptores para ácido retinoico). Cada uno de ellos, se divide además en a, b y g. Todos estos receptores son estructuralmente parecidos, pero muestran diferentes afinidades hacia los distintos tipos de retinoides y, además, su distribución en el organismo difiere, lo que explica la multiplicidad de procesos fisiológicos en los que interviene [1,2].

- **Isotretinoína**

La isotretinoína es un retinoide de uso oral para el tratamiento del acné quístico recalcitrante y otros desordenes de la queratinización y sus efectos sobre el acné y otras condiciones



dermatológicas serias se debe a que actúa sobre los cuatro factores patogénicos: Supresión del sebo, inhibición de la hiperqueratinización intraductual, Inhibición del crecimiento de Propionibacterium acnes y propiedades antiinflamatorias

En su presentación tópica, la solubilidad, formulación, estabilidad, acción terapéutica, efectos secundarios y contraindicaciones son análogas a las de la tretinoína, aunque con un menor poder irritante. [2,3]

- **Acitretina**

Retinoide sistémico aprobado en las manifestaciones cutáneas de la psoriasis. Es muy útil en la psoriasis pustulosa, aunque mejoran con ella todas las formas de psoriasis cutánea. La acitretina tiene una semivida aproximada de 50 h, pero cuando se combina con alcohol se esterifica in vivo para producir etretinato, cuya semivida es mayor de tres meses. No se sabe la cantidad de alcohol que se necesita para inducir tal conversión. Por lo tanto, es importante que toda mujer en edad de procreación no se embarace durante tres años después de haber recibido acitretina, para evitar una embriopatía inducida por retinoides. Se piensa que el acné es consecuencia de una combinación de hiperplasia de glándulas sebáceas, hiperqueratosis folicular, colonización por Propionibacterium acnes e inflamación. Por mecanismos que no se conocen bien, los retinoides tópicos corrigen la queratinización folicular anormal, reducen el número de P. acnes y disminuyen la inflamación, por lo que son elementos básicos del tratamiento contra el acné. Los retinoides tópicos son los fármacos de primera línea en el acné no inflamatorio (comedónico) y a menudo se combinan con otros medicamentos en el tratamiento del acné inflamatorio[2,3].

- **Alitretinoína**

Es un derivado de primera generación de la vitamina A, su principal indicación es el tratamiento tópico o sistémico de las lesiones de sarcoma de Kaposi asociado a SIDA (SK). Es un retinoide endógeno natural que se une por saturación e inactiva todos los subtipos de receptores retinoicos intracelulares conocidos (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , RAR $\gamma$ , RXR $\alpha$ , RXR $\beta$ , RXR $\gamma$ ) aunque tiene mayor afinidad por los RAR que por los RXR [2,3].

- **Bexaroteno**

Su nombre químico es el ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil) etinil] benzoico y es un derivado poli aromático de tercera generación de la vitamina A. En la actualidad tiene la aprobación de la FDA para el tratamiento oral del linfoma cutáneo de células T (LCCT), aunque también existe una presentación en gel para su uso tópico. El bexaroteno pertenece a una subclase de retinoides que activan de forma selectiva los receptores X de los retinoides (RXRs), que tienen una actividad biológica distinta de los receptores para los ácidos retinoicos (RARs). Una vez activados, estos receptores RXRs actúan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes y controlan la proliferación, diferenciación y apoptosis celular [2,3].

- **Adapaleno**

Es un retinoide sintético de tercera generación cuya molécula poli-aromática deriva del ácido naftoico. En función de su alta afinidad por los RAR y de su selectividad por los RAR- $\beta$  y RAR- $\gamma$ , el adapaleno es un potente modulador y normalizador de la diferenciación y proliferación de los queratinocitos, siendo su indicación principal el tratamiento tópico del acné vulgar. Por otra parte, la molécula no interacciona con los RXR ni con los CRABP (proteína de unión al ácido retinoico celular) por lo que su actividad es mucho mayor sobre la diferenciación que sobre la proliferación del queratinocito[2,3].



- **Tazaroteno**

Es un retinoide de la tercera generación cuyo uso ha sido aprobado para tratar psoriasis, fotoenvejecimiento y acné vulgar. Se puede utilizar como monoterapia el gel de tazaroteno aplicado una vez al día o en combinación con otros fármacos como los corticoesteroides tópicos para el tratamiento de psoriasis en placa localizada [2,3].

- **Tretinoína**

Es un derivado natural de la vitamina A de primera generación que consiste en el ácido carboxílico del retinol. Es el principal metabolito activo del retinol pudiendo sustituirlo en caso de deficiencias en el crecimiento y la diferenciación epitelial, sin embargo, eso no es posible en la reproducción ni en la función visual. Fue el primer retinoide comercializado hace más de 30 años, debido a la actividad beneficiosa que tenía la molécula en el tratamiento de procesos caracterizados por una alteración de la queratinización. Así, el ácido retinoico tópico se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las queratosis actínicas y de otras lesiones pre neoplásicas cutáneas, así como en las ictiosis, la psoriasis, el liquen plano y el melasma entre otros procesos dermatológicos [2,3].

En Colombia, se encuentran aprobados isotretinoína como retinoide sistémico y tópico, acitretina retinoide sistémico, adapaleno, tazaroteno y tretinoína como retinoides tópicos, alitretinoína y bexaroteno, no se comercializan en Colombia [4].

Clasificación de los retinoides según el código ATC de la Organización Mundial de la Salud[5]:

**Isotretinoína:**

D	DERMATOLÓGICOS
D10	PREPARACIONES ANTI ACNE
D10B	PREPARACIONES ANTI ACNE PARA USO SISTÉMICO
D10BA	Retinoides para el tratamiento del acné
Código ATC	D10BA01

**Acitretina:**

D	DERMATOLOGICOS
D05	ANTIPSORIATICOS
D05B	ANTIPSORIATICOS PARA USOSISTEMICO
D05BB	Retinoides para el tratamiento de la psoriasis
Código ATC	D05BB02

**Adapaleno:**

D	DERMATOLÓGICOS
D10	PREPARACIONES ANTIACNE
D10A	PREPARACIONES ANTIACNE PARA USO TÓPICO
D10AD	Retinoides para uso tópico en el acné
Código ATC	D10AD03

**Tazaroteno:**

D	DERMATOLÓGICOS
D05	ANTIPSORIATICOS
D05A	ANTIPSORIATICOS PARA USO TÓPICO
D05AX	Otros antipsoriáticos para uso tópico
Código ATC	D05AX05



**Tretinoína:**

D	DERMATOLÓGICOS
D10	PREPARACIONES ANTIACNE
D10A	PREPARACIONES ANTIACNE PARA USO TÓPICO
D10AD	Retinoides para uso tópico en el acné
Código ATC	D10AD01

**2. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA:**

**2.1 Antecedentes:**

En junio de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos EMA finalizó una evaluación de los medicamentos retinoides y confirmó la necesidad de actualizar las medidas de prevención del embarazo. En la ficha técnica de los retinoides orales se incluirá una advertencia sobre la posible aparición de trastornos neuropsiquiátricos (como depresión, ansiedad y cambios del estado de ánimo). La evaluación confirmó que los retinoides orales pueden dañar al feto y no deben utilizarse durante el embarazo. Además, el uso en mujeres en edad fértil de los retinoides orales acitretina, alitretinoína e isotretinoína, que se utilizan para tratar enfermedades que afectan principalmente a la piel, debe seguir las condiciones de un nuevo programa de prevención del embarazo. Adicionalmente la EMA indica que retinoides tópicos tampoco deben utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas [6].

**2.2 Referenciación:**

Se procedió a realizar una búsqueda sistemática en las agencias regulatorias, con el objetivo de conocer información de seguridad relacionada con retinoides y los riesgos de teratogenicidad y trastornos psiquiátricos; se listan a continuación los enlaces de interés, con la descripción del comunicado emitido por cada agencia.

**Tabla 1.** Fuentes de información y enlaces consultados de otras agencias regulatorias internacionales. Programa de Farmacovigilancia Invima. Corte marzo de 2019.

No	Agencia	País	Página	Alerta
1	EMA	Europa	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/retinoid-article-31-referral-updated-measures-pregnancy-prevention-during-retinoid-use_es.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/retinoid-article-31-referral-updated-measures-pregnancy-prevention-during-retinoid-use_es.pdf</a>	En junio de 2018 EMA publica conclusión sobre revisión de retinoides y riesgos de teratogenicidad y trastornos psiquiátricos.
2	AEMPS	España	<a href="https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_06-Retinoides.htm">https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_06-Retinoides.htm</a>	En junio de 2018 AEMPS acoge medidas adoptada por EMA referentes a retinoides teratogenicidad y trastornos psiquiátricos.



3	ANSM	Francia	<a href="https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Retinoides-mise-a-jour-des-informations-sur-la-teratogenicite-et-les-troubles-psychiatriques-Lettre-aux-professionnels-de-sante">https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Retinoides-mise-a-jour-des-informations-sur-la-teratogenicite-et-les-troubles-psychiatriques-Lettre-aux-professionnels-de-sante</a>	En diciembre de 2018 acoge las medidas adoptadas por EMA referentes a retinoides teratogenicidad y trastornos psiquiátricos.
4	MHRA	Reino Unido	<a href="https://www.gov.uk/drug-safety-update/oral-retinoids-pregnancy-prevention-reminder-of-measures-to-minimise-teratogenic-risk">https://www.gov.uk/drug-safety-update/oral-retinoids-pregnancy-prevention-reminder-of-measures-to-minimise-teratogenic-risk</a>	En 2014 MHRA emite un recordatorio para minimizar el riesgo de teratogenicidad asociado al uso de retinoides.
5	DIGEMID	Perú	<a href="http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/368-retinoides-acitretina-allitretinoina-isotretinoina-embarazo-y-efectos-neuropsiquiatricos">http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/368-retinoides-acitretina-allitretinoina-isotretinoina-embarazo-y-efectos-neuropsiquiatricos</a>	DIGEMID publica la información emitida por EMA referente a retinoides teratogenicidad y trastornos psiquiátricos.

### 3. PRINCIPIOS ACTIVOS APROBADOS EN COLOMBIA:

Se realiza la verificación de los Registros Sanitarios aprobados en Colombia encontrándose con corte a marzo de 2020, los siguientes números de registros sanitarios vigentes según principio activo:

Isotretinoína: (16) Dieciseis Registros Sanitarios Vigentes

Acitretin: (1) Un Registro Sanitario Vigente.

Adapaleno: (9) Nueve Registros Sanitarios Vigentes.

Tazaroteno (2) Dos Registros Sanitarios Vigentes.

Tretinoína (31) Treinta y un Registros Sanitarios Vigentes.

### 4. PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS:

#### 4.1 Isotretinoína

##### 4.1.1 Información de Seguridad Isotretinoína en Invima

Posterior a la búsqueda de los productos que contienen isotretinoína se evidenció que los expedientes consultados del principio activo isotretinoína presentan la siguiente información en Invima:



**Tabla 2.** Indicaciones, contraindicaciones y advertencias Invima vigentes para isotretinoína- marzo 2020.

INVIMA	Isotretinoína
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento del acné quístico y acné conglobata
<b>Advertencias y contraindicaciones</b>	<p>Está contraindicado en las mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas durante el tratamiento.</p> <p>Precauciones: debe ser manejado únicamente por médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos y que conozcan el riesgo de teratogenia asociado al tratamiento con isotretinoína.</p> <p>Se han descrito depresión, síntomas psicóticos y en raras ocasiones, intento de suicidio en pacientes tratados con isotretinoína, aunque no se ha establecido una relación causal, se prestará especial atención a los pacientes con antecedentes de depresión, de un modo general, se vigilará la presencia de signos depresivos en todos los pacientes y si es necesario, se adoptarán las medidas pertinentes para que reciban el tratamiento apropiado.</p> <p>Embarazo y lactancia: la isotretinoína es muy teratogena, el riesgo de anomalías congénitas cuando se toma isotretinoína oral durante el embarazo, en cualquier dosis y aunque sea por corto tiempo, es muy elevado, potencialmente, todo feto expuesto corre este peligro. Contraindicado en todas las mujeres fértiles, siempre que no se cumplan todas y cada una de las condiciones expuestas a continuación: presenta acné quístico grave y resistente a los tratamientos convencionales, entiende las prescripciones médicas y cabe fiarse de que las cumplirá, ha sido informada por su médico de los peligros que comporta un embarazo durante el tratamiento y hasta un mes después de concluido. Además, se la ha advertido de los posibles fallos del método anticonceptivo, confirma que ha entendido las medidas preventivas, es capaz de aplicar las medidas anticonceptivas, que tiene carácter obligatorio, aplica un método anticonceptivo eficaz e ininterrumpido durante un mes antes de empezar el tratamiento, a lo largo de todo éste y durante el mes siguiente a su conclusión, dispone de una prueba de embarazo fiable con resultado negativo dentro de los 11 días previos al inicio del tratamiento, se recomienda vivamente repetir mensualmente la prueba de embarazo mientras dure el tratamiento, no empieza el tratamiento hasta el segundo o tercer día de la siguiente menstruación normal, para el tratamiento de recidivas, adopta idénticas medidas anticonceptivas eficaces e ininterrumpidas desde un mes antes de empezar el tratamiento hasta un mes después de haberlo terminado, así como la repetición periódica de la prueba del embarazo, entiende perfectamente las precauciones y confirma su voluntad de llevar a cabo las medidas anticonceptivas del modo indicado, debe recomendarse que sigan esta instrucciones mientras estén en tratamiento, incluso a las mujeres que en condiciones normales no siguen ningún método anticonceptivo debido a la esterilidad (excepto en caso de histerectomía) y a las que niegan mantener relaciones sexuales. Para ayudar a médicos y pacientes a evitar el riesgo de exposición fetal a la isotretinoína, el fabricante debe reforzar las advertencias sobre el poder teratogeno del fármaco e insistir en la necesidad de que las mujeres en edad de procrear sigan un método anticonceptivo, eficaz; hacer firmar formulario de información y consentimiento para las pacientes, ofrecer guía de prescripción para el médico, lista de comprobación para el médico cuando recete a pacientes femeninas, la información sobre prevención del embarazo debe ofrecerse a los pacientes tanto oralmente como por escrito, si, a pesar de estas precauciones, quedase embarazada la paciente en el curso del tratamiento con isotretinoína o durante el</p>



	<p>mes siguiente, existe para el feto un alto riesgo de gravísimas malformaciones (en particular del sistema nervioso central, del corazón y de los vasos sanguíneos grandes), además, aumenta el riesgo de aborto espontáneo, de producirse un embarazo, médico y pacientes deben considerar juntos si conviene o no seguir adelante con el embarazo, se conocen casos de gravísimas malformaciones fetales causadas por la toma de isotretinoína, estas malformaciones consisten en hidrocefalia, microcefalia, anomalías del oído externo (acortamiento o ausencia del conducto auditivo externo), microoftalmía, anomalías cardiovasculares, deformidades faciales, trastornos morfológicos del timo, anomalías de la glándulas paratiroides y malformaciones cerebrales, dado que la isotretinoína es muy lipófila, es alta la probabilidad de que pase a la leche materna, ante el potencial de efectos adversos, debe evitarse su administración a madres lactantes.</p>
--	---

#### 4.1.2 Información de Seguridad Isotretinoína en otras agencias regulatorias

Se realiza la búsqueda de la información de seguridad para Isotretinoína en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS y en la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido -MHRA.

**Tabla 3.** Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias sobre isotretinoína de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS.

AEMPS	Isotretinoína
<b>Indicaciones</b>	Formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica.
<b>Contraindicaciones</b>	<p>Isotretinoína está contraindicada para las mujeres embarazadas y para las madres lactantes. Isotretinoína está contraindicada para las mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo</p> <p>Por último, isotretinoína está contraindicada para los pacientes • con insuficiencia hepática • con hiperlipidemia • con hipervitaminosis A • con hipersensibilidad a isotretinoína o a cualquiera de los excipientes • que reciben tratamiento simultáneo con tetraciclinas</p>
<b>Advertencias</b>	<p>Pacientes varones No hay pruebas de que la fertilidad o la descendencia de los varones con acné se altere con la toma de isotretinoína. Sin embargo, conviene recordar a los varones que no deben compartir el medicamento con nadie, en particular, con ninguna mujer. Precauciones adicionales Se indicará a los pacientes que no entreguen nunca este medicamento a otra persona y que, cuando termine el tratamiento, devuelvan las cápsulas no utilizadas al farmacéutico. Los pacientes no podrán donar sangre durante el tratamiento ni durante el mes posterior a la retirada de isotretinoína, dado el riesgo potencial para el feto de una mujer embarazada que recibiera la transfusión. Material educativo Con el fin de ayudar a médicos, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a isotretinoína, la compañía proporcionará el material educativo para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad de isotretinoína, dar consejo sobre la anticoncepción antes de comenzar el tratamiento y las</p>



	<p>indicaciones sobre la necesidad del test de embarazo. Todos los pacientes, de uno y otro sexo, deben recibir una información completa del médico sobre el riesgo de teratogenia y las medidas estrictas de prevención de embarazo, según se detalla en el Programa de Prevención de Embarazo. Trastornos psiquiátricos Se han descrito casos de depresión, síntomas psicóticos y, rara vez, intentos de suicidio o suicidios entre los pacientes tratados con isotretinoína. Los pacientes con antecedentes depresivos requieren especial atención; los signos de depresión se vigilarán en todos los casos. Si fuera necesario, se remitirá al paciente para que reciba el tratamiento pertinente. No obstante, la retirada de isotretinoína no siempre alivia los síntomas y, a veces, se requiere una nueva evaluación psiquiátrica o psicológica</p>
--	---

**Tabla 4.** Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias sobre isotretinoína de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido -MHRA.

MHRA	Isotretinoína
<b>Indicaciones</b>	Formas graves de acné (por ejemplo, acné nodular o conglobata o acné con riesgo de cicatrización permanente) resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos por vía general y por vía tópica
<b>Contraindicaciones</b>	<p>Isotretinoína está contraindicada para las mujeres embarazadas y para las madres lactantes. Isotretinoína está contraindicada para las mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo</p> <p>Por último, isotretinoína está contraindicada para los pacientes • con insuficiencia hepática • con hiperlipidemia • con hipervitaminosis A • con hipersensibilidad a isotretinoína o a cualquiera de los excipientes • que reciben tratamiento simultáneo con tetraciclinas.</p>
<b>Advertencias</b>	<p>Pacientes varones No hay pruebas de que la fertilidad o la descendencia de los varones con acné se altere con la toma de isotretinoína. Sin embargo, conviene recordar a los varones que no deben compartir el medicamento con nadie, en particular, con ninguna mujer. Precauciones adicionales Se indicará a los pacientes que no entreguen nunca este medicamento a otra persona y que, cuando termine el tratamiento, devuelvan las cápsulas no utilizadas al farmacéutico. Los pacientes no podrán donar sangre durante el tratamiento ni durante el mes posterior a la retirada de isotretinoína, dado el riesgo potencial para el feto de una mujer embarazada que recibiera la transfusión. Material educacional Con el fin de ayudar a médicos, farmacéuticos y pacientes a evitar la exposición fetal a isotretinoína, la compañía proporcionará el material educacional para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad de isotretinoína, dar consejo sobre la anticoncepción antes de comenzar el tratamiento y las indicaciones sobre la necesidad del test de embarazo. Todos los pacientes, de uno y otro sexo, deben recibir una información completa del médico sobre el riesgo de teratogenia y las medidas estrictas de prevención de embarazo, según se detalla en el Programa de Prevención de Embarazo. Trastornos psiquiátricos Se han descrito casos de depresión, síntomas psicóticos y, rara vez, intentos de suicidio o suicidios entre los pacientes</p>





	tratados con isotretinoína. Los pacientes con antecedentes depresivos requieren especial atención; los signos de depresión se vigilarán en todos los casos. Si fuera necesario, se remitirá al paciente para que reciba el tratamiento pertinente. No obstante, la retirada de isotretinoína no siempre alivia los síntomas y, a veces, se requiere una nueva evaluación psiquiátrica o psicológica.
--	--

## 4.2 Acitretina

### 4.2.1 Información de Seguridad acitretina en Invima

Posterior a la búsqueda de los productos que contienen acitretina se evidenció que los expedientes consultados presentan la siguiente información en Invima:

**Tabla 5.** Indicaciones, contraindicaciones y advertencias Invima vigentes para acitretina/marzo 2020.

INVIMA	Acitretina
<b>Indicaciones</b>	Alteraciones de la queratinización localizadas o generalizadas tales como: Psoriasis Grave, Ictiosis, Queratodermia Palmoplantar, Enfermedad de Darier y Liquen Plano.
<b>Advertencias y contraindicaciones</b>	Acitretina es muy teratógena y su empleo está absolutamente contraindicado en las mujeres embarazadas esto es también aplicable a las mujeres que podrían quedar encinta, a menos que se sometan a una rigurosa anticoncepción 4 semanas antes de empezar el tratamiento durante todo el tiempo que dure éste y 3 años después de haberlo concluido las mujeres en edad fértil no deben recibir sangre de pacientes tratados con acitretina deben recetarlos solamente médicos con experiencia en el uso de retinoides sistemáticos y que conozcan el riesgo de teratogenia asociado con el tratamiento con acitretina es posible que los anticonceptivos orales con micro dosis de progesterona (mini píldora) resulten insuficientes como método anticonceptivo durante el tratamiento con acitretina. Obviamente, es aún muy pronto para poder conocer las consecuencias de la administración de acitretina durante toda la vida embarazo y lactancia embarazo, acitretina es muy teratógena. Su empleo no sólo está contraindicado en las mujeres embarazadas y las que podrían quedar encinta durante el tratamiento y hasta 3 años después de haberlo concluido, sino también en todas las mujeres en edad de procrear el riesgo de que nazca un niño con anomalías congénitas es extremadamente alto si se ha tomado acitretina antes del embarazo o durante este incluso por corto tiempo y a cualquier dosis todo feto expuesto corre este peligro en todas las mujeres en edad de procrear.

### 4.2.2 Información de Seguridad acitretina en otras agencias regulatorias

Se realiza la búsqueda de la información de seguridad para acitretina en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS y en la U.S. Food and Drug Administration- FDA.



**Tabla 6.** Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias sobre acitretina de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS.

AEMPS	Acitretina
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"><li>-Formas graves y generalizadas de psoriasis refractarias;</li><li>-Psoriasis pustulosa de las manos y pies;</li><li>-Ictiosis congénita grave y dermatitis ictiosiforme;</li><li>-Liquen rojo plano en piel y membranas mucosas;</li><li>-Otras formas graves y refractarias de dermatitis caracterizadas por disqueratosis y/o hiperqueratosis.</li></ul>
Contraindicaciones	<p><b>-Efectos teratogénicos:</b> Acitretina IFC es un potente inductor teratógeno humano que induce con alta frecuencia defectos de nacimiento grave y amenazante para la vida.</p> <p>Acitretina IFC está estrictamente contraindicada en:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Mujeres embarazadas:</b> Como requisito mínimo, las mujeres en edad fértil deben usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario), o dos formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario. Los métodos anticonceptivos se deben usar durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y continuar durante</li></ul>
Advertencias	<p><b>Prevención de Embarazos.</b> Las pacientes deben recibir información exhaustiva sobre la prevención del embarazo y se deben remitir para recibir asesoramiento sobre el uso de anticonceptivos si no están usando un método anticonceptivo eficaz. Si el médico prescriptor no está en condiciones de proporcionar dicha información, la paciente debe ser referida al profesional de la salud pertinente 3 años después de finalizar el mismo con acitretina, incluso en pacientes con amenorrea.</p> <p>Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando al paciente en la discusión para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.</p> <p><b>Trastornos psiquiátricos:</b> e ha notificado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad y alteraciones del estado de ánimo, en pacientes tratados con retinoides sistémicos, incluyendo acitretina. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento apropiado si es necesario. Las percepciones de los familiares o amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental. Se deben utilizar métodos anticonceptivos y realizar pruebas de embarazo durante tres años después de completar el tratamiento con acitretina.</p>



**Tabla 7.** Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias sobre acitretina en la U.S. Food and Drug Administration FDA.

FDA	Acitretina
<b>Indicaciones</b>	Está indicado para el tratamiento de la psoriasis severa en adultos.
<b>Contraindicaciones</b>	No debe ser utilizado por mujeres embarazadas o que tengan la intención de quedar en embarazo durante el tratamiento o en cualquier momento durante al menos 3 años después de la interrupción del tratamiento, tampoco debe ser usado por hembras que no pueden usar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento y durante al menos 3 años después de  Interrupción del tratamiento. La acitretina es un metabolito del etretinato y se han notificado anomalías fetales humanas importantes con la administración de acitretina y etretinato. Potencialmente, cualquier feto expuesto puede verse afectado.
<b>Advertencias</b>	Depresión y / u otros síntomas psiquiátricos, como sentimientos agresivos, se han reportado pensamientos de autolesión. Estos eventos, incluyendo el comportamiento auto agresivo, han sido reportados en pacientes que toman otros retinoides administrados sistémicamente, así como en pacientes que toman acitretina. Dado que otros factores pueden haber contribuido a estos eventos, no se sabe si están relacionados con acitretina. Se debe aconsejar a los pacientes que dejen de tomar acitretina y notifique a su prescriptor de inmediato si experimentan síntomas psiquiátricos.

#### 4.3 Adapaleno

##### 4.3.1 Información de Seguridad adapaleno en Invima

Posterior a la búsqueda de los productos que contienen adapaleno se evidenció que los expedientes consultados presentan la siguiente información en Invima:

*Para los retinoides tópicos solo aplica la recomendación de no uso en el embarazo.*

**Tabla 8.** Indicaciones, contraindicaciones y advertencias Invima vigentes para Adapaleno/marzo 2020.

INVIMA	Adapaleno
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento cutáneo del acné vulgaris.
<b>Advertencias y contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto, embarazo, lactancia, menores de 12 años.

##### 4.3.2 Información de Seguridad adapaleno en otras agencias reguladoras

Se realiza la búsqueda de la información de seguridad para adapaleno en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS y en la U.S. Food and Drug Administration- FDA.



**Tabla 9.** Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias sobre adapaleno de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS.

AEMPS	Adapaleno
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento cutáneo del acné vulgar, en el que predominan los comedones, pápulas y pústulas. Es apropiado para el tratamiento del acné de la cara, pecho y espalda
<b>Contraindicaciones</b>	-Embarazo. -Mujeres que planean quedarse embarazadas. -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

**Tabla 10.** Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias sobre adapaleno de U.S. Food and Drug Administration- FDA.

FDA	Adapaleno
<b>Indicaciones</b>	Está indicado para el tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes mayores de 12 años.
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  Los retinoides pueden causar daño fetal, cuando se administran a mujeres embarazadas. Adapaleno ha demostrado ser teratogénico en ratas y conejos cuando se administra por vía oral. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de adapaleno en el embarazo.

#### 4.4 Tazaroteno

##### 4.4.1 Información de Seguridad tazaroteno en Invima

Posterior a la búsqueda de los productos que contienen tazaroteno se evidenció que los expedientes consultados presentan la siguiente información en Invima:

*Para los retinoides tópicos solo aplica la recomendación de no uso en el embarazo.*

**Tabla 11.** Indicaciones, contraindicaciones y advertencias Invima vigentes para tazaroteno/marzo 2020.

Principio Activo	Tazaroteno
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento tópico del acné vulgaris de severidad leve a moderada, así como en pacientes con psoriasis de placa.
<b>Advertencias y contraindicaciones</b>	Mujeres embarazadas y lactantes y en aquellas susceptibles de quedar embarazadas niños menores de doce (12) años si la droga se usa durante el embarazo o la paciente queda embarazada durante el tiempo del tratamiento, el tratamiento debe ser discontinuado y la paciente debe ser informada del posible daño al feto las mujeres susceptibles de quedar embarazadas deben usar



	medidas anticonceptivas cuando el tazaroteno es usado la mujer debe poseer prueba de embarazo negativa por lo menos dos semanas antes de iniciar la terapia hipersensibilidad a alguno de sus componentes.
--	--

#### 4.4.2 Información de Seguridad tazaroteno en otras agencias reguladoras

Se realiza la búsqueda de la información de seguridad para tazaroteno en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS y en la U.S. Food and Drug Administration- FDA.

**Tabla 12.** Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias sobre tazaroteno de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS.

AEMPS	Tazaroteno
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento tópico de la psoriasis en placas de leve a moderada, que afectan hasta un 10% de la superficie corporal.
<b>Contraindicaciones</b>	-Embarazo -Mujeres que planean quedarse embarazadas. -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Tabla 13.** Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias sobre tazaroteno de U.S. Food and Drugs Administration.

FDA	Tazaroteno
<b>Indicaciones</b>	Está indicado para el tratamiento tópico del acné vulgar. Es un retinoide indicado para el Tratamiento tópico de la psoriasis en placa de hasta el 20% de la superficie corporal involucrada.
<b>Contraindicaciones</b>	Embarazo. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### 4.5 Tretinoína

##### 4.5.1 Información de Seguridad para tretinoína en Invima

Posterior a la búsqueda de los productos que contienen tretinoína se evidenció que los expedientes consultados presentan la siguiente información en Invima:

*Para los retinoides tópicos solo aplica la recomendación de no uso en el embarazo.*



**Tabla 14.** Indicaciones, contraindicaciones y advertencias Invima vigentes para tretinoína /marzo 2020.

Principio Activo	Tretinoína
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento tópico del acné vulgar, hiperpigmentación producida por trastornos hormonales, exposición al sol y/o radiaciones ultravioleta, manchas de la edad y fotoenvejecimiento.
<b>Advertencias y contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación, dermatitis, eczemas agudos, acné rosáceo, embarazo o sospecha del mismo, no usar sobre heridas, quemaduras, ni cerca a los ojos o de la boca, si ocurre sensibilidad o irritación.

#### 4.5.2 Información de Seguridad tazaroteno en otras agencias reguladoras

Se realiza la búsqueda de la información de seguridad para tretinoína en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS y en la U.S. Food and Drug Administration- FDA.

**Tabla 15.** Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias sobre tretinoína de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS

AEMPS	Tretinoína
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento tópico de las lesiones no inflamatorias (comedones) e inflamatorias (pústulas y pápulas) en el acné vulgar de leve a moderado.
<b>Contraindicaciones</b>	-Embarazo. -Mujeres que planean quedarse embarazadas. -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Tabla 16.** Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias sobre tretinoína de U.S. Food and Drug Administration- FDA.

FDA	Tretinoína
<b>Indicaciones</b>	En la mitigación de arrugas finas, hiperpigmentación moteada y aspereza táctil de la piel facial en pacientes que utilizan programas completos de cuidado de la piel y para evitar la luz solar.
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No use tretinoína si está embarazada o está intentando quedar embarazada.

## 5. CASOS DE FARMACOVIGILANCIA REPORTADOS EN COLOMBIA:

Para el caso de Colombia, en el periodo comprendido entre enero de 2002 y marzo de 2020 se registraron para isotretinoína 15 reacciones adversas relacionadas con los riesgos de teratogenicidad y trastornos psiquiátricos. Estos eventos adversos se clasifican de la siguiente manera:

**Seriedad:** 13 fueron clasificadas como serias y 2 reacciones adversas fueron no serias.



**Causalidad:** Según los criterios de causalidad de la Organización Mundial de la Salud, las reacciones adversas asociadas al uso de isotretinoína se clasificaron de la siguiente manera:

**Tabla 17.** Clasificación según la causalidad de las reacciones adversas asociadas al uso de isotretinoína. Invima. Enero 2002 – marzo 2020.

Principio activo	Causalidad	No. Reacciones adversas
Isotretinoína	Posible	8
	Probable	1
	Inclasificable	6
<b>Total</b>		<b>15</b>

Fuente: Sivicos enero 2002- marzo 2020.

**Sistema Alterado:** Las reacciones adversas reportadas se distribuyen según el sistema afectado.

**Tabla 18.** Sistema alterado y número de reacciones adversas reportadas de isotretinoína según el sistema afectado. Invima. Enero 2002 – marzo 2020.

Sistema alterado	No. Reacciones adversas
Trastorno fetales	4
Trastorno del sistema reproductivo	1
Trastornos psiquiátricos	10
<b>Total</b>	<b>15</b>

Fuente: Sivicos enero 2002- marzo 2019.

Para el caso de Colombia, en el periodo comprendido entre enero de 2002 y marzo de 2020 no se registraron para ácido retinoico, tretinoína, acitretina, adapaleno y tazaroteno, reacciones adversas relacionadas con los riesgos de teratogenicidad y trastornos psiquiátricos.

## 6. EVIDENCIA QUE RESPALDA LA ALERTA:

La EMA llevó a cabo la revisión sobre retinoides y los riesgos de teratogenicidad y trastornos neuropsiquiátricos asociados al uso de los mismos. Los retinoides que engloban los principios activos acitretina, adapaleno, alitretinoína, bexaroteno, isotretinoína, tazaroteno y tretinoína. Se toman por vía oral o se aplican en forma de crema o gel para tratar diversas enfermedades que afectan principalmente a la piel, como el acné grave y la psoriasis. Algunos retinoides también se utilizan para tratar algunos tipos de cáncer. En Colombia aún no se comercializan la alitretinoína ni el bexaroteno[6].



La evaluación confirmó que los retinoides orales pueden dañar al feto y no deben utilizarse durante el embarazo. Además, el uso en mujeres en edad fértil de los retinoides orales acitretina, alitretinoína e isotretinoína, que se utilizan para tratar enfermedades que afectan principalmente a la piel, debe seguir las condiciones de un nuevo programa de prevención del embarazo. Los retinoides tópicos (los que se aplican en la piel) tampoco deben utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas. [6,9]

Con respecto al riesgo de trastornos neuropsiquiátricos, las limitaciones de los datos disponibles no permitieron demostrar claramente si este riesgo se debió al uso de retinoides. Sin embargo, teniendo en cuenta que los pacientes con enfermedades cutáneas graves pueden ser más vulnerables a los trastornos neuropsiquiátricos debido a la naturaleza de la enfermedad, la indicación es actualizar la ficha técnica de los retinoides orales incluyendo una advertencia sobre este posible riesgo. Los datos disponibles indican que los retinoides tópicos no comportan ningún riesgo de efectos neuropsiquiátricos adversos, por lo que no es necesario añadir más advertencias a la ficha técnica [8].

La evaluación de los retinoides fue efectuada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, que examinó los datos disponibles, incluida la bibliografía científica, los informes de efectos adversos durante la actividad posterior a la comercialización y la información adicional obtenida de reuniones con las partes interesadas y presentaciones por escrito.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA respaldó las recomendaciones del PRAC y adoptó el dictamen definitivo de la Agencia [9].

## 7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

El grupo de Farmacovigilancia solicita:

- Llamar a Revisión de Oficio a todos los productos que contengan el principio activo isotretinoína, acitretina, tazaroteno, adapaleno, ácido retinoico y tretinoína con el fin de ajustar su información farmacológica en

**Contraindicaciones:** “Embarazo”.

- Llamar a Revisión de Oficio a todos los productos que contengan el principio activo isotretinoína con el fin de ajustar su información farmacológica en:

### Precauciones y Advertencias incluyendo:

*“En pacientes tratados con isotretinoína, se ha notificado depresión, ansiedad, comportamiento agresivo, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos, y muy raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se debe hacer seguimiento a todos los pacientes en busca de signos de depresión y en caso de ser necesario se deben remitir para que reciban tratamiento apropiado.”*





- Llamar a Revisión de Oficio a todos los productos que contengan el principio activo acitretina con el fin de ajustar su información farmacológica en:

#### **Precauciones y Advertencias incluyendo:**

*“En pacientes tratados con acitretina, se ha notificado depresión, ansiedad, comportamiento agresivo, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos, y muy raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se debe hacer seguimiento a todos los pacientes en busca de signos de depresión y en caso de ser necesario se deben remitir para que reciban tratamiento apropiado.”*

#### **8. BIBLIOGRAFIA**

1. Goodman, L. S., Hardman, J. G., Limbird, L. E., & Gilman, A. G. (2001). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill.
2. Micromedex (Columbia Basin College Library ed.) [Versión electrónica] .Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics. Retinoides. Mecanismo de Acción (2019). Consultado el 06 de septiembre de 2019, disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>
3. Fernández, V., Hita, A., Medicina Cutánea Ibero Latino Americana. Retinoides en Dermatología. Vol. 31 N° 5, 2003, págs 271-294. Consultado el 06 de septiembre de 2019, Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2003/mc035b.pdf>
4. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Registros Sanitarios Vigentes (2019). Consultado el 22 de mayo de 2019.
5. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2018. Consultado el 07 de septiembre 2019. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
6. European Medicines Agency. Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC). Actualización de las medidas de prevención del embarazo durante el uso de retinoides. 21 de junio de 2018. Consultado el 15 de marzo de 2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/retinoid-article-31-referral-updated-measures-pregnancy-prevention-during-retinoid-use\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/retinoid-article-31-referral-updated-measures-pregnancy-prevention-during-retinoid-use_es.pdf)
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Isotretinoína - AEMPS. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65413/FT\\_65413.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65413/FT_65413.html.pdf)
8. European Medicines Agency. Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC). Recommends updating measures for pregnancy prevention during retinoid use. Warning on possible risk of neuropsychiatric disorders also to be included for all oral retinoids. 9 de febrero de 2018. Consultado el 15 de marzo de 2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/retinoid-article-31-referral-prac-recommends-updating-measures-pregnancy-prevention-during-retinoid\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/retinoid-article-31-referral-prac-recommends-updating-measures-pregnancy-prevention-during-retinoid_en.pdf)
9. Agencia Nacional de seguridad de medicamentos y productos de la salud – ANSM Francia. Retinoides: información actualizada sobre teratogenicidad y trastornos psiquiátricos - Carta a los profesionales de la salud. 27 de diciembre de 2018. Consultado Marzo 17 de 2019. Disponible en: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux->



La salud  
es de todos

Minsalud

[professionnels-de-sante/Retinoides-mise-a-jour-des-informations-sur-la-teratogenicite-et-les-troubles-psychiatriques-Lettre-aux-professionnels-de-sante](#)

Cordialmente,

**DIANA MILENA CALDERON NOREÑA**

Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos

**Grupo de Farmacovigilancia**

**DIEGO ALEJANDRO GUTIERREZ TRIANA**

Coordinador Grupo de Farmacovigilancia  
Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Proyectó: A. Monsalve A. MD Esp.  
Revisó: N. Barrera E. MD Esp  
Aprobó: A. Pedroza P. Q.F. MSc.  
Archivo: Informes de Seguridad 2020