

Boletín Informativo

Nº27

- ◆ **Isotretinoína y trastornos menstruales.** El peso de una sola notificación
- ◆ **Adalimumab y morfea** Un riesgo en estudio.
- ◆ **Reacciones adversas hospitalarias.**

Isotretinoína y trastornos menstruales

La importancia de cada notificación y los factores de confusión.

A finales de julio de 2020, se recibe un caso procedente de la Industria Farmacéutica notificado por un profesional sanitario médico dermatólogo, relativo a una paciente adulta de edad no especificada en tratamiento con isotretinoína a la dosis de 10 mg día, para una indicación no recogida.

A los dos meses de iniciar el tratamiento, la paciente presenta sangrado menstrual abundante, con duración prolongada de hasta casi dos meses.

Isotretinoína.

La isotretinoína es un estereoisómero del ácido holo-transretinoico (tretinoína).

La indicación terapéutica de este fármaco es el tratamiento de las formas graves de acné.

Actúa mediante la supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y una disminución del tamaño de éstas. Además, a nivel dérmico, la isotretinoína tiene un efecto antiinflamatorio.

Para ninguno de los medicamentos con este principio activo se describe en su Ficha Técnica ningún tipo de alteración menstrual como reacción adversa.

Algunas Fichas Técnicas americanas sí incluyen como reacción adversa conocida la menstruación anormal.

También existen publicaciones que documentan la aparición de irregularidades menstruales en mujeres en edad fértil expuestas a isotretinoína que en la mayoría de los casos se resuelven una vez suspendida la medicación sospechosa.

La isotretinoína está sujeta a un programa de prevención de embarazo que contempla el uso de un método anticonceptivo eficaz, por lo que debe contemplarse que

con mucha frecuencia las pacientes femeninas también estarán expuestas a anovulatorios.

Análisis cuantitativo de la asociación en FEDRA

Al realizar búsqueda de casos semejantes en la Base española de reacciones adversas (FEDRA) se aprecia que los términos empleados para codificar dichas reacciones resultan muy dispares, por lo que fue necesario escalar en el nivel jerárquico del diccionario médico (MedDRA) empleado en esa codificación hasta el nivel que agrupa todo tipo de alteraciones menstruales (HLGT: Trastornos del ciclo menstrual y hemorragia uterina).

FEDRA contiene 14 casos de trastornos del ciclo menstrual y hemorragia uterina (HLGT) asociados a isotretinoína como fármaco sospechoso.

Tabla 1. Datos sobre la asociación en mujeres.

	Trastornos del ciclo menstrual y hemorragia uterina	Otras reacciones
isotretinoína	14	329
Otros fármacos	6.766	272.222

La Razón de Notificación (ROR) es de 1,71 con un intervalo de 1 a 2,92. (Para que la ROR sea significativa, el límite inferior del intervalo de confianza al 95% debe ser superior a 1)

El Componente de Información (CI) es de 0,68 con un intervalo de -0,07 a 1,43: No es estadísticamente significativo, pues el límite inferior de su intervalo de confianza es menor de 0.

Así mismo, la fuerza y solidez de la asociación, medida por la χ^2 , está en el límite de la significación estadística. (Se considera posiblemente significativa a partir de 3,84 y en este caso es de 3,39)

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS



922 677 281



farmacovigilancia@gscanarias.com



www.farmacovigilanciacanarias.org

Análisis cuantitativo de la asociación en VigiBase (OMS)

En la base de datos VigiLyze, a nivel Europeo, hay registrados 229 casos de trastornos del ciclo menstrual y hemorragia uterina (HLGT) en relación al uso de isotretinoína.

Se aprecia desproporcionalidad estadísticamente significativa en la notificación de casos observados frente a los esperados.

Mecanismo de Acción Propuesto

Los estudios señalan dos posibles vías:

1. Teoría del Hiperandrogenismo Suprarrenal

Esta teoría es respaldada por estudios que midieron hormonas. Sugiere que la isotretinoína afecta a las glándulas suprarrenales:



Aumento de DHEAS: Se observó un incremento en el Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS), un andrógeno de origen suprarrenal.

Disminución de SHBG: Se registró una caída en la Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales (SHBG), lo que aumenta la cantidad de andrógenos libres y activos.

Resultado: Este desequilibrio hormonal (más andrógenos activos) podría llevar a la

irregularidad menstrual.

2. Teoría de la Toxicidad sobre el Eje Hipófisis-Ovario

Esta revisión propone un mecanismo más directo de toxicidad sobre el sistema reproductivo:

Interferencia Retinoide: Los retinoides (como la isotretinoína) y sus receptores se expresan en el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios.

Apoptosis de Células Ováricas: La isotretinoína podría afectar negativamente el eje pituitario-ovárico, aumentando el riesgo de apoptosis (muerte celular programada) de las células de la granulosa en los ovarios.

Resultado: Esto reduciría la reserva folicular y podría causar la supresión de gonadotropinas (como LH), alterando directamente la ovulación y el ciclo.

Por tanto, aunque el mecanismo de acción no está establecido, debe tenerse en cuenta que la isotretinoína

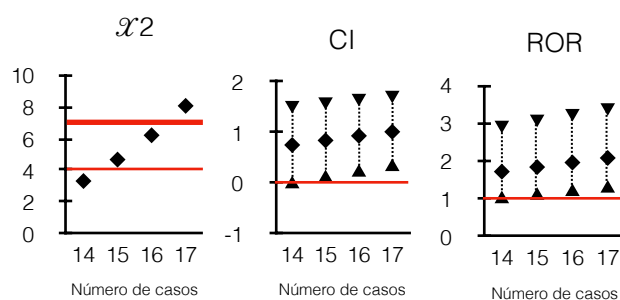
puede provocar alteraciones en los niveles de hormonas suprarrenales o la función ovárica. Estas alteraciones podría explicar la alteraciones menstruales observadas:

El factor de confusión

El uso concomitante de ACO en muchos casos puede estar enmascarando la aparición de los trastornos menstruales. También hay que considerar que la capacidad para producir esas alteraciones del ciclo menstrual puede ser tal, que a pesar de la regulación de los ciclos causada por los ACO siguen apareciendo estos casos de alteraciones menstruales.

En este escenario debe concederse mucha relevancia a que un leve incremento en el número de casos notificados dotaría de significación a esta asociación (así, un solo caso más haría significativo al CI y a la χ^2).

Evolución de la significación estadística al notificar mas casos



La Línea — marca los límites de significación estadística. Para la χ^2 a partir de 4 se considera probablemente significativa y a partir de 7 la asociación es sólida. Para el CI, el límite inferior de su intervalo no debe ser inferior a 0 y para el ROR este límite no debe ser inferior a 1.

Conclusiones

El uso concomitante de ACO en muchos casos puede estar enmascarando la aparición de los trastornos menstruales. También hay que considerar que la capacidad para producir esas alteraciones del ciclo menstrual puede ser tal, que a pesar de la regulación de los ciclos causada por los ACO siguen apareciendo estos casos de alteraciones menstruales.



Adalimumab y morfea

La existencia de varios casos en los que se relacionaba el tratamiento con medicamentos biológicos y la aparición de morfea llevó al CAFV Canarias a su estudio.

Caso:

El caso notificado hace referencia a un varón de 63 años que recibe adalimumab como tratamiento de una colitis ulcerosa. La morfea aparece 7 años después del inicio de tratamiento con adalimumab.

Morfea:

La morfea o esclerosis cutánea localizada es una enfermedad benigna del tejido conectivo y de curso crónico que se caracteriza por la presencia de áreas de piel induradas.

En el estudio histológico se aprecia engrosamiento dérmico, debido al excesivo depósito de colágeno e infiltrado inflamatorio perivascular. En las formas profundas existe extensión de fibras colágenas y elásticas a tejido celular subcutáneo y fascia. El diagnóstico es clínico y se confirma mediante biopsia.

Morfea y esclerodermia sistémica son variantes del mismo proceso fibrosante autoinmune, pero la primera es localizada y sin afectación visceral. Por ello se clasifica como lesiones similares a la esclerodermia.

Adalimumab:

Adalimumab es un inmunosupresor que actúa uniéndose de manera específica se une específicamente al TNF (Factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. También modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria. Las indicaciones autorizadas para adalimumab son: artritis reumatoide, psoriasis hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y ulcerosa pediátrica, uveitis y uveitis pediátrica. En la actualidad son siete los medicamentos comercializados en España que contienen adalimumab como único principio activo.

La morfea no se incluye como una RAM conocida en ninguna de las fichas técnicas de los medicamentos comercializados con adalimumab.

Son varios los fármacos que se han relacionado como causantes de este tipo de lesión esclerótica cutánea:

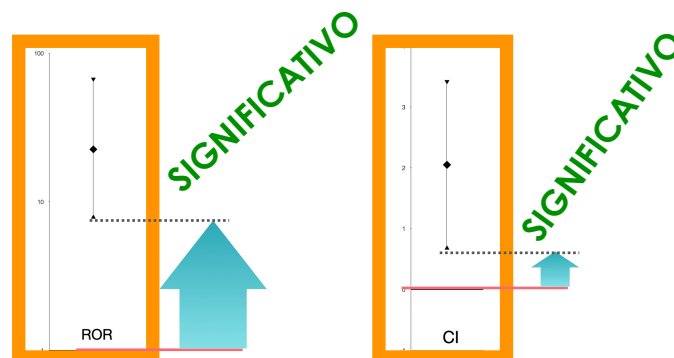
Agentes quimioterapéuticos
Inhibidores del punto de control inmunitario
Fármacos supresores del apetito
Bleomicina
D-Pencillamina
L-Triptófano
Cloroquina e Hidroxicloroquina
Pentazocina
Cloruro de Vinilo
Isoniazida
Fitonadiona (Vitamina K1)

Casos en FEDRA y Vigibase:

Se realizó consulta en la base de datos FEDRA de casos notificados de morfea por adalimumab. Se localizaron cinco casos.

Total de casos	5
Graves	2
Adultos	2
> 65	3
Hombres	2
Mujeres	3
Mediana edad	65 años

Los estadísticos de desproporcionalidad resultaban significativos: ROR de 22,55 (intervalo de 7,87-66,46) y CI de 2,05 (intervalo de 0,68 – 3,41). La χ^2 era de 68,84.



NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Teléfono: 922 677 281- Fax: 922 677 284 - www.farmacovigilanciacanarias.org

En VigiBase los datos de desproporcionalidad estadística también muestran significación para la asociación, con 16 casos observados de morfea (PT) y adalimumab frente a los 5 esperados (un CI significativo con su límite inferior, IC₀₂₅=0.8 - por encima de 0).

En conclusión, el análisis de datos para la generación de señales apunta a que existe una posible asociación entre el adalimumab y la morfea estadísticamente significativa

Mecanismo de plausibilidad biológica.

El desarrollo de morfea o esclerodermia en pacientes tratados con adalimumab podría explicarse por una combinación de efectos:

- Desequilibrio inmunológico hacia un fenotipo profibrótico,
- Pérdida de la tolerancia inmunológica
- Efectos paradójicos sobre la red de citoquinas y células inmunitarias.

Conclusiones.

En la base de datos FEDRA y en VigiLyze se observa desproporción estadística de la asociación fármaco-RAM a nivel del término PT morfea.

Existen publicaciones que consideran la morfea y trastornos relacionados con la esclerodermia como una RAM posible para adalimumab, estableciéndose varios posibles mecanismos de plausibilidad biológica.

Con la información disponible la morfea puede ser considerada como un posible nuevo riesgo para adalimumab, pero se requieren de estudios más amplios para su confirmación.

Reacciones adversas hospitalarias

Un objetivo básico de la atención sanitaria es evitar el daño producido por la propia asistencia

Las actividades de Farmacovigilancia son un pilar fundamental para ello al identificar los riesgos que conlleva el uso de los fármacos. Sin embargo, el escaso número de notificaciones con información suficiente supone un reto y la necesidad de buscar nuevas fuentes de información que complementen las ya existentes.

El Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Canarias (SFC-HUC) ha puesto en marcha una actividad con el objetivo de conseguir detectar tanto las RAM existentes en pacientes ingresados

como identificar a los pacientes mas proclives a padecerlas.

Selección de pacientes.

Para realizar esta actividad se han seleccionado a los pacientes que ingresan en la Unidad de Corta Estancia (UCE): Pacientes que ingresan por urgencias y que se estima que en 72 horas podrían ser dados de alta. Las razones para seleccionar este tipo de pacientes es que presentan patología y medicación muy variada, precisan un ingreso corto (con lo cual la acumulación de tratamiento es menor y por tanto analizable) y el beneficio de la actividad es mensurable dado que esta persigue contribuir a que el ingreso no se prolongue mas alla de lo inicialmente planeado.

En estos pacientes se analiza su motivo de ingreso, diagnóstico y evolución así como los tratamientos recibidos ambulatoriamente y durante su ingreso. Si se detecta alguna situación desfavorable relacionada con su tratamiento farmacológico que pudiera tener influencia en su ingreso actual, se contacta con el médico responsable de la asistencia del paciente.

Que y como se hace.

Esta actividad persigue identificar a los pacientes que han sufrido RAM o aquellos que en base a diversos parámetros clínicos podrian presentarla.

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar RAM establecidos por la literatura:

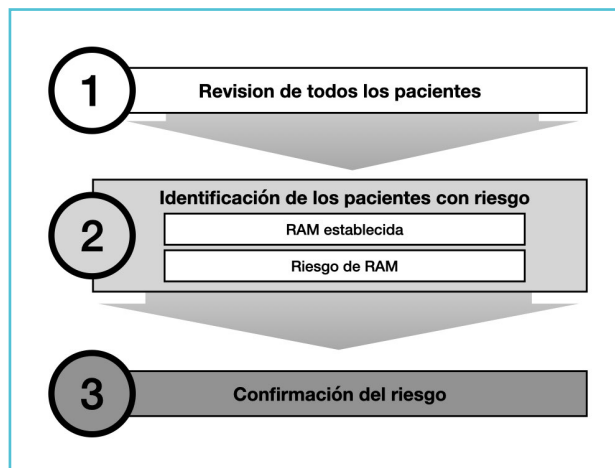
Edad avanzada
Polifarmacia
Multimorbilidad
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática
Uso de fármacos de alto riesgo
Fragilidad y dependencia funcional
Uso de medicamentos potencialmente inapropiados en ancianos
RAM previa

Para ello se hace un primer cribado que identifica a los pacientes en los que se dan alguna de las situaciones antes mencionadas. En un segundo tiempo se confirma que en los pacientes existe una sospecha de RAM o puede llegar a desarrollarse esta. Finalmente, en los casos en los que tiene relevancia para la asistencia actual el informar al medico responsable se le proporciona la información farmacológica pertinente.



Resultados.

Entre el 15 de mayo y el 14 de noviembre de 2025 se han valorado a 1141 pacientes ingresados en la UCE (unos 9 pacientes al día).



En 171 de ellos existían situaciones que podrían corresponder a una RAM o bien otras condiciones de riesgo para desarrollarla (por función renal o número de fármacos empleados), por lo que fue necesario un análisis más profundo del caso. Finalmente un 7,36% (84 pacientes) presentaron reacciones adversas, la mayoría de ellas causa del ingreso.

Bibliografía

Isotretinoína y trastornos menstruales

Abdelhamed, A., Ezz El-Dawla, R., Karadag, A. S., Agamia, N. F., & Melnik, B. C. (2021). The impact of isotretinoin on the pituitary-ovarian axis: An interpretative review of the literature. *Reproductive Toxicology* (Elmsford, N.Y.), 104, 85-95. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.06.017> ♦ Akpolat, D. (2021). Unexpected Effects of Oral Isotretinoin in Adolescents With Acne Vulgaris. *Cureus*, 13(8), e17115. <https://doi.org/10.7759/cureus.17115> ♦ Aktar, R., Gunes Bilgili, S., Yavuz, I. H., Ozaydin Yavuz, G., Aktar, S., Ozturk, M., & Karadag, A. S. (2021). Evaluation of hirsutism and hormonal parameters in acne vulgaris patients treated with isotretinoin. *International Journal of Clinical Practice*, 75(3), e13791. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13791> ♦ Alhetheli, G., Alhazmi, S., Almutairi, S., Alharbi, S., Alharbi, N., Alsweed, M., Al-Dhubaibi, M. S., Alsaud, J., & Asiri, L. (2022). The Effects of Isotretinoin on The Menstrual Cycle: A Cross-Sectional Study. *Clinics and Practice*, 12(6), 908-917. <https://doi.org/10.3390/clinpract12060095> ♦ Alshiyab, D., Marie, H. B., Alrawashdeh, R., Alrawashdeh, N., Ahmed, Y. B., & Atwan, A. (2024). Assessing the Impact of Oral Isotretinoin on the Menstrual Cycle: A Prospective Study on Predictors of Menstrual Irregularities. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(5), 832. <https://doi.org/10.3390/medicina60050832> ♦ Chelliah, P., & Glass, D. (2020). Comprehensive review of reports of menstrual irregularities associated with isotretinoin. *International Journal of Women's Dermatology*, 6(5), 365-367. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.07.004> ♦ Cox, N. H. (1988). Amenorrhoea during treatment with isotretinoin. *The British Journal of Dermatology*, 118(6), 857-858. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1988.tb02609.x> ♦ Vexiau, P., & Chivot, M. (2002). [Feminine acne: Dermatologic disease or endocrine disease?]. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 30(1), 11-21. [https://doi.org/10.1016/s1297-9589\(01\)00255-7](https://doi.org/10.1016/s1297-9589(01)00255-7)

Adalimumab y morfea

Gracia-Cazaña, T., Fuentelsaz, V., Navarro-Bielsa, A., Giner-Serret, E., & García-Latasa, F. J. (2024). Morphea Associated with Adalimumab Treatment: The Role of TNF-α in Inhibition of Fibrosis. *Skinmed*, 22(4), 296-297. ♦ Hamaguchi, Y. (2022). Drug-induced scleroderma-like lesion. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergy*, 71(2), 163-168. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.08.005> ♦ Inoue-Nishimoto, T., Hanafusa, T., Igawa, K., Azukizawa, H., Yokomi, A., Yokozeki, H., & Katayama, I. (2015). Possible association of anti-tumor necrosis factor-α antibody therapy with the development of scleroderma-like changes with lichen planus. *European Journal of Dermatology*, 25(5), 513-515. <https://doi.org/10.1016/j.ejdr.2015.2631> ♦ Maliyar, K., Mufti, A., Sachdeva, M., Lyvyn, Y., Salsberg, J., & Yeung, J. (2021). Development of morphea in patients receiving biologic therapies: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(4), 1081-1085. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1027> ♦ Martín-Gordo, Agüero-Ortega, D., & Cubero-Sobrados, C. (2010). Esclerosis cutánea localizada (morphea), a propósito de un caso. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 36(9), 533-535. <https://doi.org/10.1016/j.semg.2010.01.024> ♦ Mattozzi, C., Richetta, A. G., Cantisani, C., Giancristoforo, S., D'Epiro, S., Gonzalez, S., Viola, F., Cucchiara, S., & Calvieri, S. (2010). Morphea, an unusual side effect of anti-TNF-α treatment. *European Journal of Dermatology*, 20(3), 400-401. <https://doi.org/10.1016/j.ejdr.2010.0946> ♦ Ramirez, J., Hernández, M. V., Galve, J., Caliete, J. D., & Sanmarti, R. (2012). Morphea associated with the use of adalimumab: A case report and review of the literature. *Modern Rheumatology*, 22(4), 602-604. <https://doi.org/10.3109/s10165-011-0550-4> ♦ Yenetsanopoulou, A. I., Mavridou, K., Pelechas, E., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2024). Development of Morphea Following Treatment with an ADA Biosimilar: A Case Report. *Current Rheumatology Reviews*, 20(4), 451-454. <https://doi.org/10.2174/0115733971266803231117072453>

Reacciones adversas hospitalarias

Alomar, M. J. (2014). Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ: The Official Publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 22(2), 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.02.003> ♦ Cosgrave, N., Frydenlund, J., Beirne, F., Lee, S., Faez, I., Cahir, C., & Williams, D. (2025). Hospital admissions due to adverse drug reactions and adverse drug events in older adults: A systematic review. *Age and Ageing*, 54(8), afaf231. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaf231> ♦ Davies, E. C., Green, C. F., Taylor, S., Williamson, P. R., Mottram, D. R., & Pirmohamed, M. (2009). Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. *PLoS ONE*, 4(2), e4439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004439> ♦ Montane, E et Al. (2024). Detección automatizada de pacientes hospitalizados con alto riesgo de RAM: Resultados preliminares. Comunicación a las XII Jornadas de FV. Oviedo. Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., Farrar, K., Park, B. K., & Breckenridge, A. M. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 329(7456), 15-19. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15> ♦ Sakiris, M. A., Hilmer, S. N., Sawan, M. J., Lo, S., Kelly, P. J., Blyth, F. M., McLachlan, A. J., & Gnjdic, D. (2024). Prevalence of Adverse Drug Reactions in Hospital Among Older Patients with and Without Dementia. *Drugs & Aging*, 41(10), 833-846. <https://doi.org/10.1007/s40266-024-01148-3> ♦ Won, S.-H., Suh, S.-Y., Yim, E., & Ahn, H.-Y. (2022). Risk Factors Related to Serious Adverse Drug Reactions Reported through Electronic Submission during Hospitalization in Elderly Patients. *Korean Journal of Family Medicine*, 43(2), 125-131. <https://doi.org/10.4082/kjfm.21.0086> ♦ Zazzara, M. B., Palmer, K., Vetrano, D. L., Carfi, A., & Onder, G. (2021). Adverse drug reactions in older adults: A narrative review of the literature. *European Geriatric Medicine*, 12(3), 463-473. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>



Autores: Marcelino García Sánchez-Colomer ⁽¹⁾, Eduardo Fernández Quintana ⁽¹⁾, Carlos Boada Fernández del Campo ^(1,2)

1: Centro Autonómico de Farmacovigilancia de Canarias. 2: Servicio de Farmacología Clínica del HUC.