



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació



Treball Final de Grau

Grau de Farmàcia

**INCIDÈNCIA EN PRÀCTICA REAL DELS EFECTES ADVERSOS DE
RETINOIDES MANIFESTADA EN REGISTRES D'ANALÍTQUES**

ANNA FERRÚS MARTÍNEZ

Àmbit principal: Biofarmàcia i farmacocinètica

Àmbits secundaris: Bioquímica i Biologia Molecular, farmacologia i terapèutica

Departament: Biofarmàcia i farmacocinètica

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Universitat de Barcelona

Barcelona, juny 2024

3 SALUD
Y BIENESTAR



9 INDUSTRIA,
INNOVACIÓN E
INFRAESTRUCTURA



Aquesta obra està subjecta a una llicència [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

RESUM

Els retinoides són fàrmacs àmpliament utilitzats en dermatologia, però la seva aplicació no està exempta d'efectes adversos que poden limitar la seva eficiència.

Objectius: Detectar alteracions analítiques en el seguiment de pacients tractats amb acitretina o isotretinoïna. Contribuir al desenvolupament d'estratègies més precises i proactives en la gestió de la seguretat dels retinoides.

Mètodes: Aquest treball ha consistit en una primera part de cerca bibliogràfica, en la que s'han consultat diversos estudis i articles científics així com altres fonts oficials com ara la "Agencia española de medicamentos y productos sanitarios" (AEMPS) o el "Ministerio de Sanidad". La segona part del treball ha consistit en un estudi observacional, en el que s'han analitzat diverses analítiques de pacients tractats amb acitretina i isotretinoïna.

Resultats: No existeix una pauta que defineixi cada quan s'han de realitzar analítiques en pacients tractats amb retinoides. No tots els pacients de la població d'estudi comptaven amb el mateix nombre d'analítiques. Les alteracions hepàtiques detectades van ser mínimes, mentre que les lipídiques i renals van ser les més significatives.

Conclusions: La detecció d'efectes adversos durant els primers dos mesos és clau per ajustar la dosi o suprimir el tractament. En pacients sans, no són necessàries analítiques mensuals. És suficient amb una analítica al segon mes de tractament i una altra als sis mesos.

La detecció d'alteracions analítiques és útil per al seguiment farmacoterapèutic, però no sempre podem afirmar que es tracti d'una reacció adversa al fàrmac ja que, molt sovint, es pot tractar de reaccions iatrogèniques.

Paraules clau: Retinoïdes, acitretina, isotretinoïna, analítica, reaccions adverses, iatrogènia.

ABSTRACT

Retinoids are widely used drugs in dermatology, however, its use is not free of side effects, which can limit their efficiency.

Objectives: One of the objectives of this study is to detect analytical alterations in the monitoring of patients treated with acitretin or isotretinoin. Additionally, it aims to contribute to the development of more precise and proactive strategies in managing the safety of retinoids.

Methods: This project consisted of a bibliographic search, consulting various studies and scientific articles as well as other official sources such as “*Agencia española de medicamentos y productos sanitarios*” (AEMPS) or “*Ministerio de Sanidad*”. The second part of the project consisted of an observational study in which various analyses of patients treated with acitretin and isotretinoin were analyzed.

Results: There is no established guideline defining how often blood tests should be performed on patients treated with retinoids. Consequently, not all patients included in the study had the same number of blood tests. Hepatic alterations detected were minimal, whereas lipid and renal alterations were the most significant.

Conclusions: The detection of adverse effects during the first two months is crucial for adjusting the dose or discontinuing the treatment. This study shows that, in healthy patients, monthly blood tests are not necessary for acitretin and isotretinoin. One test at the second month of treatment and another at six months is enough. The detection of analytical alterations is useful for pharmacotherapeutic monitoring, but we cannot always affirm that it is an adverse reaction to the drug as it is often due to iatrogenic reactions.

Key words: Retinoids, acitretin, isotretinoin, analytic, adverse reacciones, iatrogenic.

INTEGRACIÓ D'ÀMBITS

L'àmbit docent principal que avarca aquest treball és el de la **biofarmàcia i farmacocinètica**. Per entendre la base d'aquest treball, cal tenir en compte que els efectes adversos que sorgeixen, tant a llarg termini com a curt termini, estan directament relacionats amb el temps que el fàrmac roman al organisme. És a dir que estan relacionats amb la farmacocinètica del fàrmac.

Aquest treball ha consistit en fer un estudi observacional retrospectiu. Per tant, es pot afirmar que aquest treball està inclòs dins de l'àmbit de **farmacologia i terapèutica**. Degut a que implica analitzar la incidència d'efectes adversos dels retinoides en un grup de pacients. Aquest tipus de recerca pot proporcionar dades importants sobre la incidència real dels efectes adversos i també per a la vigilància sanitària ja que ens permet detectar alteracions iatrogèniques a partir de dades analítiques.

La interpretació d'anàlisi de sang per avaluar els efectes dels retinoides involucra l'anàlisi de diversos biomarcadors i molècules presents al plasma sanguini. És per això que podem incloure el treball dins de l'àmbit de la **bioquímica i biologia molecular**, ja que aquest àmbit se centra en els processos bioquímics i moleculars dins de les cèl·lules i els teixits.

En particular, l'anàlisi de sang pot incloure la mesura de nivell de lípids, enzims hepàtics i altres paràmetres bioquímics que són crucials per entendre els efectes adversos dels retinoides a nivell molecular i cel·lular.

OBJECTIUS DE DESENVOLUPAMENT SOSTENIBLE (ODS)

Salut i benestar/ Indústria, innovació i infraestructura.

Aquest treball contribueix a l'objectiu de desenvolupament sostenible número tres (salut i benestar), que pretén garantir una vida sana i promoure el benestar per a tothom a totes les edats.

Al analitzar els efectes adversos dels retinoides i realitzar un seguiment clínic dels pacients, el treball contribueix a millorar la seguretat i eficàcia dels tractaments farmacològics. Això és fonamental per al benestar dels pacients i per a la millora dels serveis de salut.

A més, la informació generada, pot ser útil per als professionals de la salut, proporcionant una guia de com fer el seguiment de pacients tractats amb acitretina o isotretinoïna via oral.

L'objectiu número nou (Indústria, innovació i infraestructura) consisteix en promoure la construcció d'infraestructures resilients, la promoció de la industrialització sostenible i el foment de la innovació.

Tot i que pugui semblar menys obvi, aquest treball contribueix indirectament a aquesta ODS a través de la innovació en la pauta de monitoreig de paràmetres analítics en pacients tractats amb retinoides.

A més, està relacionat amb la ODS 9.5 que pretén augmentar la investigació científica i millorar la capacitat tecnològica en tots els països. És per això que aquest treball dona suport a la indústria farmacèutica en el seu objectiu de crear medicaments més segurs i eficaços.

En resum, aquests dos ODS, reflecteixen l'impacte del treball tant en la millora directa de la salut de les persones com en el suport a la recerca i el desenvolupament en l'àmbit de la salut.

ÍNDEX:

1. Introducció

1.1 Aplicabilitat dels controls analítics per prevenir, o fer seguiment de l'aparició de reaccions adverses a medicaments.....	1
1.1.1 Iatrogènia.....	1
1.2 Consideracions ètiques del estudis en vida real.....	2
1.3. Perfil de seguretat dels retinoides per via oral.....	2
1.4. Acitretina. Mecanisme d'acció.....	3
1.4.1 Indicacions terapèutiques aprovades per la AEMPS per a pacient ambulatori (dermatològiques).....	6
1.4.2 Vies d'administració. ADME. Presentacions comercialitzades i posologies.....	6
1.5 Isotretinoïna. Mecanisme d'acció.....	9
1.5.1 Indicacions terapèutiques aprovades per la AEMPS per a pacient ambulatori (dermatològiques).....	9
1.5.2 Vies d'administració. ADME. Presentacions comercialitzades i posologies.....	10

2. Objectiu/Hipòtesi.....13

3. Materials i mètodes.....14

3.1 Treball bibliogràfic.....	14
3.2 Estudi en pràctica real.....	14

4. Resultats.....17

4.1 Reaccions adverses reportades a la Fitxa tècnica.....	17
4.2 Reaccions adverses i /o riscos que poden ser monitoritzats mitjançant paràmetres analítics.....	19
4.3 Descriptiva de les característiques de la població estudiada.....	21
4.4 Calendari de realització d'analítiques.....	22
4.5 Paràmetres alterats en la població estudiada (incidència)	23

5. Discussió.....	27
5.1 Compliment del calendari previst a Fitxa tècnica.	27
5.2 Incidència detectada d'efectes adversos.....	27
5.3 Severitat dels efectes adversos i avantatges d'establir un programa de control periòdic.....	28
5.4 Limitacions de l'estudi.....	29
5.5 Contribució del farmacèutic per a millorar la pràctica assistencial.....	29
 6. Conclusions.....	 30
 7. Bibliografia.....	 31

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Aplicabilitat dels controls analítics per prevenir, o fer seguiment de l'aparició de reaccions adverses a medicaments

Els retinoides són àmpliament utilitzats en dermatologia a causa dels beneficiosos efectes terapèutics. Tot i això la seva aplicació no està exempta d'efectes adversos que poden limitar la seva eficiència.

Les reaccions adverses als medicaments (RAM) representen un repte significatiu en la pràctica clínica i poden tenir un impacte tant en la salut del pacient com en l'eficàcia del tractament. La notificació activa i la detecció de RAM a partir d'anàlisis clíniques és fonamental per garantir una pràctica clínica segura.

A partir de la literatura existent i els anàlisis clínics, inclosos els biomarcadors i les proves de laboratori que, en alguns casos, permeten identificar RAM abans de que es manifestin clínicament, s'eviten problemes de salut a llarg termini. A més, serveixen per determinar la gravetat d'aquestes i, per tant, són crucials per la presa de decisions clíniques.

En tractaments llargs o crònics el seguiment dels pacients, mitjançant analítiques o altres proves, és de vital importància ja que les RAM que sorgeixen a llarg termini són les més difícils de detectar. Això és degut a que com més temps es pren un medicament hi ha molts més factors que influeixen en els resultats, per tant establir una relació directa causa-efecte és especialment complicat en aquest tipus de tractaments.

1.1.1 Iatrogènia

La iatrogènia es refereix als efectes adversos, errors o complicacions que poden sorgir com a resultat de la pràctica mèdica, incloent-hi el diagnòstic, el tractament o els procediments mèdics. Aquests efectes no estan relacionats amb la malaltia original del pacient, sinó que són causats per la pròpia intervenció dels professionals de la salut. La iatrogènia pot manifestar-se en diverses formes, des de reaccions adverses als medicaments fins a errors quirúrgics, i és un aspecte crític a tenir en compte per garantir la seguretat del pacient. (1)

1.2 Consideracions ètiques del estudis en vida real

Les consideracions ètiques en els estudis en vida real són crucials per garantir la protecció de dades dels participants i el rigor científic.

Un dels primers requisits a tenir en compte en un estudi clínic és que els pacients entenguin les implicacions i possibles riscos de participar en l'estudi. És per això que, en molts d'ells, és necessari obtenir el consentiment informat per part dels participants.

A més, s'ha de garantir la privacitat i confidencialitat de les dades dels participants seguint les lleis de protecció de dades. També és important garantir l'equitat i la justícia en la selecció dels participants així com l'accés als resultats de l'estudi.

1.3. Perfil de seguretat dels retinoides per via oral

Els retinoides són una classe de fàrmacs que estan relacionats químicament amb la vitamina A. Es fan servir, principalment degut a la seva acció sobre el creixement de la cèl·lula epitelial. S'empren majoritàriament per al tractament de diferents malalties de la pell, com ara l'acne o la psoriasis. (2)

Hi ha tres generacions de retinoides que es classifiquen principalment en funció de la seva estructura química i la seva activitat biològica: la primera generació inclou el retinol, retinal, tretinoïna (àcid retinoic), isotretinoïna, i alitretinoïna.

La segona generació inclou etretinat i el seu metabòlit acitretina. Aquests retinoides sintètics són més estables que els de primera generació i poden tenir una major activitat biològica.

Per últim, la tercera generació, inclou el tazarotè, bexarotè i adapalè, que són retinoides encara més estables i amb major especificitat de receptor. (2)

S'han observat reaccions adverses a la majoria dels pacients tractats amb retinoides. Tot i això, habitualment desapareixen en reduir la dosi o interrompre el tractament. Al principi del tractament, algunes vegades, s'ha observat un empitjorament transitori dels símptomes de psoriasis o acne. Els efectes adversos més freqüents observats són la hepatotoxicitat i símptomes d'hipervitaminosi A, com ara, sequedat de llavis, que es pot alleujar amb

l'aplicació d'una pomada emol·lient. També cal destacar que els retinoides orals presenten un alt risc de teratogènia. (3)

L'ús de medicaments retinoides orals durant l'embaràs pot causar malformacions congènites greus al fetus i pot incrementar el risc d'avortament natural; per aquest motiu, cal recordar que no s'han de fer servir en dones gestants.

Quan es proposa un tractament amb un retinoide a una dona en edat fèrtil, cal que tingui tota la informació necessària sobre els riscos que suposa el tractament per al fetus i sobre les mesures a seguir per evitar un embaràs durant el tractament. En aquest sentit, és essencial conèixer els mètodes anticonceptius que hi ha disponibles, assumir el compromís i la responsabilitat d'utilitzar-los durant tot el tractament, com també realitzar les proves d'embaràs quan escaigui.

Els medicaments retinoides també poden provocar efectes adversos psiquiàtrics com ara depressió, alteracions de la conducta i ideacions suïcides. És important fer un seguiment de la possible aparició de símptomes neuropsiquiàtrics, com ara canvis d'humor o de comportament, especialment en pacients amb antecedents de depressió. (4)

1.4 Acitretina. Mecanisme d'acció

L'acitretina és un anàleg sintètic i aromàtic de l'àcid retinoic i és el principal metabòlit de l'etretinat, que es va utilitzar durant molts anys pel tractament de la psoriasis i d'altres trastorns de queratinització. (5)

Es va suspendre la comercialització de l'etretinat perquè tenia un marge terapèutic estret i una semivida d'eliminació llarga ($t_{1/2} = 120$ dies), cosa que dificultava la dosificació.

En canvi, la semivida de l'acitretina és d'aproximadament 2 dies. Tanmateix, com que l'acitretina es pot metabolitzar inversament en etretinat, que té una

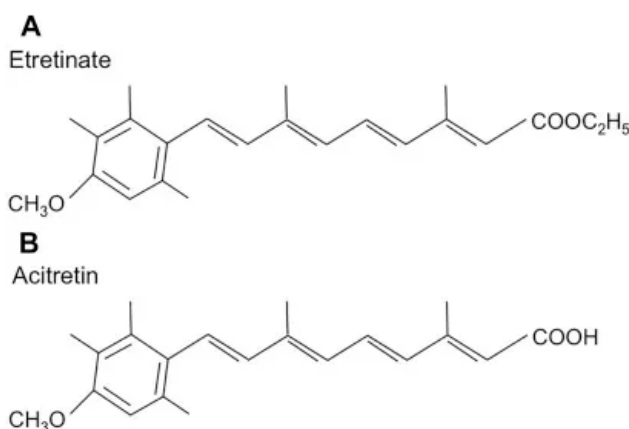


Figura 1. Fórmules moleculars.
a) Etretinat; b) Acitretina

semivida extremadament llarga, les dones han d'evitar quedar-se embarassades durant almenys tres anys després

de suspendre l'acitretina. Per tant, l'acitretina generalment no es recomana per a dones en edat fèrtil amb possibilitat de quedar-se embarassada. (6)

Aquest medicament conté el símbol del triangle negre invertit. Per tant requereix un seguiment adicional encara més intensiu ja que la majoria d'efectes adversos apareixen amb el consum del medicament a llarg termini, per tant la informació de la que es disposa és limitada. (3)

Els estudis clínics han confirmat que en el cas de la psoriasis i la disqueratosis, l'acitretina condueix a una normalització de la proliferació, diferenciació i queratinització de les cèl·lules epidèrmiques, a dosis en les que els efectes secundaris són en general tolerables. El mecanisme d'acció del fàrmac segueix sent majoritàriament desconegut. (5)

Tot i això se sap que els retinoides són mediadors intracrins i paracrins de la diferenciació cel·lular que intervenen en la reproducció, proliferació i apoptosi en fixar-se en els receptors nuclears retinoics. Tal i com podem observar a la *figura 2*, hi ha dos tipus de receptors retinoics, els RXRs (receptors per a retinoides X) i RARs (receptors per a àcid retinoic). Cadascun d'ells, es divideix en α , β , γ . Tots aquests receptors són estructuralment semblants però mostren diferents afinitats cap als diferents tipus de retinoides i, a més, la seva distribució a l'organisme varia, cosa que explica la gran varietat de processos fisiològics en què intervé. (7)

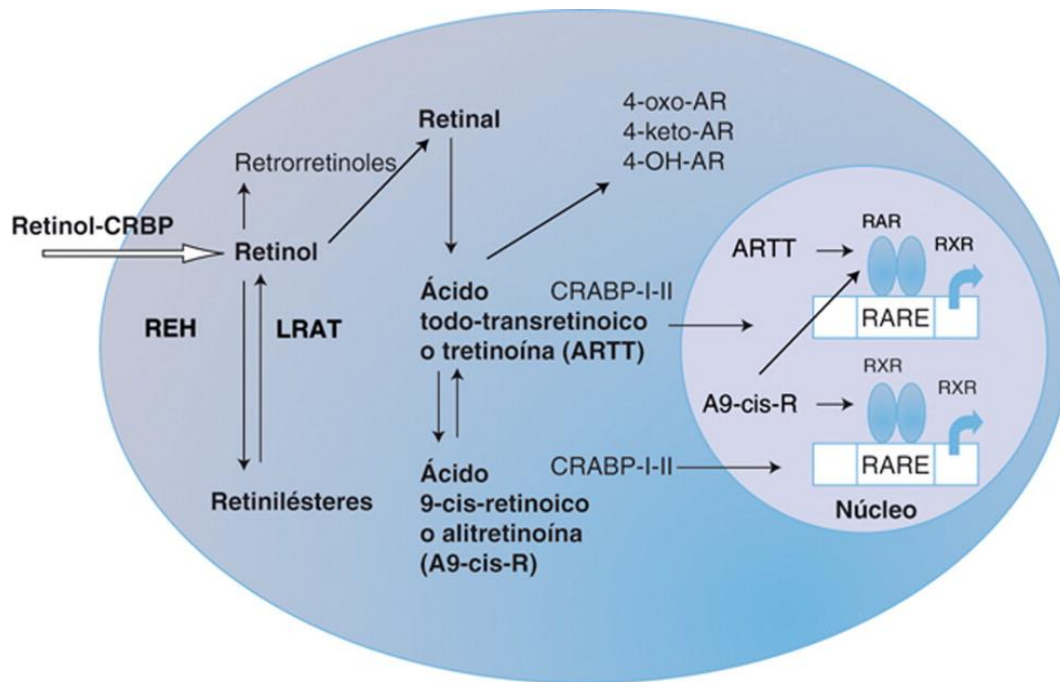


Figura 2. Mecanisme d'acció dels retinoides

L'acitretina s'uneix receptors nuclears específics, RAR o RXR, i modulant la transcripció de gens relacionats amb la psoriasi. A més d'aquesta funció directa en la transcripció genètica, també exerceix una influència indirecta en la regulació de la proliferació, l'angiogènesi i, per tant, de la inflamació associada a la psoriasi, tot això contribuint a la millora dels símptomes de la malaltia. (8)

Tot i que no es coneix amb exactitud l'acció concreta que es deriva de la transcripció o repressió induïda per la acitretina, es disposa de diverses hipòtesis que orienten cap a 2 àrees d'acció: per una banda, modificant el metabolisme i l'acció dels RT endògens i, per altra banda, exercint-ne una regulació immunològica global sobre les cèl·lules i molècules inflammatòries que intervenen en la psoriasi, i més específica sobre les cèl·lules Th1/Th17. Aquests mecanismes d'acció permeten explicar que l'acitretina sigui capaç de revertir les alteracions patològiques i manifestacions clíniques de la placa de psoriasi. (8)

1.4.1 Indicacions terapèutiques aprovades per la AEMPS per a pacient ambulatori (dermatològiques)

Actualment a Espanya, l'acitretina només pot ser prescrita per metges, preferentment dermatòlegs, que comptin amb experiència en el tractament amb retinoides sistèmics i puguin valorar correctament el risc teratogènic associat a l'acitretina. (9)

Les indicacions per les que està aprovat aquest medicament són les següents: Formes greus i generalitzades de psoriasis refractàries; psoriasis pustuloses de mans i peus; ictiosis congènita greu i dermatitis ictiosiforme; líquen vermell pla en pell i membranes mucoses i altres formes greus i refractàries de dermatitis caracteritzades per disqueratosis i/o hiperqueratosis. (3)

1.4.2 Vies d'administració. ADME. Presentacions comercialitzades i posologies

Propietats farmacocinètiques: ADME

ABSORPCIÓ: L'acitretina oral té una $C_{màx,plasma}$ d'entre 1 - 4 hores. És a dir que arriba al màxim de concentració en plasma entre 1 - 4 hores després de la seva administració. (3)

DISTRIBUCIÓ: L'acitretina és altament lipofílica, per tant penetra fàcilment als teixits i passa en quantitats considerables a la llet materna. La unió a proteïnes (UP), sobrepassa el 99%. En estudis amb animals s'ha vist que el fàrmac travessa la barrera placentària en quantitats que poden produir malformacions del fetus. (3)

METABOLISME: L'acitretina es metabolitza al fetge per isomerització al seu isomer 13-cis (cis-acitretina), mitjançant la glucuronidació i la hidròlisi de la cadena lateral.

S'ha demostrat que la ingesta conjunta d'acitretina i alcohol pot donar lloc a una metabolització inversa que genera etretinat. Aquest compost és altament teratogènic i té una semivida extremadament llarga. (120 dies aprox.) (3)

Els metabòlits de l'acitretina s'excreten a parts iguals per via renal a través de la orina i per la bilis. (3)

ELIMINACIÓ: Els estudis amb dosis múltiples realitzats en pacients amb edats entre 21 i 70 anys van mostrar una semivida d'eliminació d'aproximadament 50 hores per l'acitretina i 60 hores per la cis-acitretina. Tant l'acitretina com el seu principal metabòlit, la cis-acitretina, són altament teratogènics. (3)

Es va predir que més d'un 99% del fàrmac s'elimina dins dels 36 dies desde la interrupció del tractament. (3)

BIODISPONIBILITAT: La biodisponibilitat del fàrmac és d'aproximadament un 60%, amb una elevada variabilitat. Aquesta biodisponibilitat es veu augmentada per la ingesta d'aliments. (3)

Presentacions comercialitzades

L'acitretina, s'administra via oral i es comercialitza en forma de càpsules dures amb dosis de 10 mg i 25 mg d'acitretina per càpsula.

A Espanya, l'acitretina està disponible al mercat amb el nom comercial *Neotigason*[®] i *Acitretina IFC*[®] (3)

POSOLOGIA

Les càpsules es prenen senceres un cop al dia, juntament amb el menjar o la llet. És molt important que es respecti la dosi prescrita.

La dosificació es basa en l'aparença clínica de la malaltia i en la tolerabilitat del producte. El metge responsable del tractament ha de determinar la dosificació individualment per cada pacient. (3) A la *taula 1* es descriu la posologia de l'acitretina, segons les recomanacions de la fitxa tècnica, depenent de la patologia per la que es prescriu.

ADULTS
<i>*Per a tots els trastorns de queratinització:</i> <i>Dosis inicial: 25 mg o 30 mg d'acitretina durant 2 - 4 setmanes.</i> <i>Si fos necessari augmentar dosis fins un màxim de 75 mg/dia</i>
<i>*Psoriasis: es recomana no fer tractaments a llarg termini.</i> <i>Dosis manteniment: dosis diària de 30 mg durant 6 - 8 setmanes addicionals.</i> <i>Es pot interrompre el tractament si es veu millora significativa de les lesions.</i> <i>Recidives: reiniciar el mateix tractament.</i>
<i>*Malaltia Darier: començar amb dosis de 10 mg.</i> <i>Incrementar la dosis amb precaució ja que poden aparèixer reaccions isomòrfiques.</i> <i>Durada tractament: màxim 3 mesos.</i> <i>Dosis màxima: 50 mg/dia.</i> <i>Dosis manteniment: menor dosi possible. (menys de 10 mg/dia).</i>
<i>*Ictiosis congènita greu: prendre dosis eficaç més baixa.</i> <i>Durada tractament: màxim 3 mesos.</i> <i>Dosis màxima: 50 mg/dia.</i> <i>Dosis manteniment transtorns queratinització: menor dosi posible. (menys de 10 mg/dia).</i>

Taula 1. Posologia de la acitretina segons la patologia per la que es prescriu. (3)

Si l'administració d'acitretina es combina amb altres formes de tractament, es pot considerar reduir la dosi del fàrmac segons la millora que s'observi en el pacient. Abans de començar un tractament amb acitretina, es recomana interrompre altres tractaments dermatològics, especialment amb queratinolítics, excepte els corticoesteroides tòpics o pomades emol·lients suaus. (3)

1.5 Isotretinoïna. Mecanisme d'acció

La isotretinoïna (àcid 13-cis-retinoic) és un fàrmac del grup dels retinoides, derivats de la vitamina A. És un estereoisòmer de l'àcid holo-transretinoic (tretinoïna) que pertany al grup de retinoides de primera generació. (10)

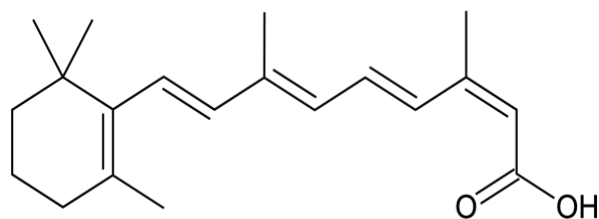


Figura 3. Fórmula molecular isotretinoïna.

Aquest fàrmac, igual que l'acitretina, conté el símbol del triangle negre invertit, per tant, requereix un seguiment adicional encara més intensiu perquè, igual que l'acitretina, té una semivida molt llarga. (10)

El mecanisme d'acció del fàrmac no es coneix al complet però se sap que el tractament amb isotretinoïna actua preferentment sobre els receptors RAR i els seus efectes sobre l'acne i altres condicions dermatològiques sèries és degut a la seva acció sobre els quatre factors patogènics. Actua suprimint l'activitat de les glàndules sebàcies, disminuint el tamany d'aquestes, inhibint el creixement de *Propionibacterium acnes* i, a més, té un efecte dèrmic antiinflamatori. Això resulta en una millora del quadre clínic d'acne intens. (7) (10)

1.5.1 Indicacions terapèutiques aprovades per la AEMPS per a pacient ambulatori (dermatològiques)

L'AEMPS ha aprovat la isotretinoïna per les formes greus d'acne, per exemple, acne nodular o conglobata o acne amb risc de cicatrització permanent, resistent als cicles adequats de tractament convencional amb agents antibacterians administrats de forma sistèmica i cutània. (10)

1.5.2 Vies d'administració. ADME. Presentacions comercialitzades i posologies

Propietats farmacocinètiques: ADME

ABSORCIÓ: La isotretinoïna s'absorbeix de forma gastrointestinal de forma variable i està relacionat amb la dosi administrada.

No es coneix la biodisponibilitat absoluta de la isotretinoïna ja que no existeix cap preparació que es pugui administrar de forma intravenosa en humans. Tot i això se sap que la biodisponibilitat es duplica quan s'ingereix conjuntament amb aliments respecte a quan s'ingereix en dejú. (10)

DISTRIBUCIÓ: El fàrmac té una unió a proteïnes plasmàtiques molt elevada, sobretot a l'albumina (99,9%). Existeix molt poca informació sobre la distribució de la isotretinoïna als teixits humans però s'ha demostrat que la circulació enterohepàtica contribueix de forma significativa a la farmacocinètica humana de la isotretinoïna. (10)

Les concentracions epidèrmiques del fàrmac corresponen a la meitat de les sèriques i les concentracions plasmàtiques son gairebé 1,7 cops majors que les concentracions sanguínies, degut a que la penetració de la isotretinoïna en els eritròcits és molt escassa. (10)

METABOLISME: En els estudis de metabolisme *in vitro* es va demostrar que diversos enzims del citocrom P450 estan implicats en la metabolització de la isotretinoïna cap a 4-oxo-isotretinoïna i tretinoïna. (10)

El metabolisme de la isotretinoïna i la tretinoïna estan vinculats ja que aquests dos compostos s'interconverteixen de forma reversible. Es calcula que entre el 20% i el 30% de la dosis d'isotretinoïna es metabolitzen per isomerització. (10)

Els metabòlits principals de la isotretinoïna són: la 4-oxo-isotretinoïna, la tretinoïna (àcid holo-transretinoic) i la 4-oxo-tretinoïna. Aquests metabòlits han mostrat activitat biològica en diversos assajos *in vitro*.

Les concentracions del metabòlit principal, la 4-oxo-isotretinoïna, són 2,5 cops superiors a les del compost precursor.

En un estudi clínic es va comprovar que la 4-oxo-isotretinoïna contribueix a l'activitat de la isotretinoïna disminuint la taxa d'eliminació del seu malgrat no modificar els valors plasmàtics d'isotretinoïna o de la tretinoïna. Altres metabòlits menors són els glucuronats.(10)

ELIMINACIÓ: La semivida d'eliminació terminal del fàrmac intacte és de 19 hores. En canvi la semivida d'eliminació de la 4-oxo-isotretinoïna és de 29 hores.

Després de realitzar estudis amb isotretinoïna marcada radiactivament, es va van trobar restes equivalents de la dosi tant en orina com en femtes.

La isotretinoïna és un retinoide fisiològic; les concentracions endògenes normals del retinoide s'assoleixen aproximadament dos setmanes després de finalitzar el tractament amb isotretinoïna. (10)

BIODISPONIBILITAT: No es coneix la biodisponibilitat absoluta de l'isotretinoïna, ja que no hi ha cap preparació que es pugui administrar per via intravenosa a humans; no obstant això, l'extrapolació dels estudis en gossos indica que la biodisponibilitat general és força reduïda i variable. Si l'isotretinoïna s'ingereix amb els aliments, la biodisponibilitat es duplica en relació amb el dejuni. (10)

Presentacions comercialitzades

La isotretinoïna està comercialitzada a Espanya amb els noms comercials *Acnemin*[®], *Dercutane*[®], *Flexresan*[®], *Isdiben*[®], *Isoacne*[®] i *Mayesta*[®].

Aquest és un fàrmac que s'administra via oral en forma de càpsules toves de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg. (11) No existeixen formes tòpiques comercialitzades.

POSOLOGIA

Les càpsules s'ingereixen amb els aliments senceres sense mastegar ni xuclar, una o dues vegades al dia.

Inicialment es recomana començar amb una dosi d'entre *0,5 mg/kg* al dia i *1,0 mg/kg* al dia.

La remissió a llarg termini i les taxes de recaiguda estan més relacionades amb la dosi diària que amb la durada del tractament. S'ha demostrat que quan es sobrepassa la dosi acumulada de *120-150 mg/kg* gairebé no s'observen efectes beneficiosos afegits.

La durada del tractament dependrà de la dosi diària administrada, però, en general, un tractament de 16 - 24 setmanes és suficient per aconseguir la remissió. (10)

S'ha de tenir en compte que la resposta terapèutica de la isotretinoïna i els seus efectes adversos depenen de la dosi i varien entre els pacients. És per això que s'ha d'ajustar la dosi en funció dels pacients. (10)

En pacients que presenten intolerància greu a la dosi recomanada, es pot continuar el tractament sempre que sigui amb una dosi més baixa. Això comportarà una major duració del tractament i un major risc de reaccions adverses iatrogèniques. (10)

Normalment un únic cicle de tractament és efectiu per aconseguir la remissió de l'acne. Tot i això, si fos necessari, es pot repetir un segon cicle de tractament. Degut a la alta taxa d'acumulació del fàrmac a l'organisme (fins a 8 setmanes) es recomana no iniciar un nou cicle fins que hagi transcorregut, com a mínim, 8 setmanes. (10)

En pacients amb la funció renal alterada, la dosi inicial ha de ser la més baixa possible i s'anirà incrementant, fins a un màxim de *1 mg/kg/dia*, segons com el pacient toleri el fàrmac. La isotretinoïna no està indicada per pacients menors de 12 anys degut a la falta de dades d'eficàcia i seguretat. (10)

2. OBJECTIUS/HIPÒTESIS

OBJECTIUS:

1. Detectar alteracions analítiques en el seguiment periòdic de pacients tractats amb acitretina o isotretinoïna.
2. Contribuir al desenvolupament d'estratègies més precises i proactives en la gestió de la seguretat dels retinoides, promovent així una atenció clínica més segura i eficaç per als pacients.

HIPÒTESIS:

1. L'efecte adversos més freqüent en pacients tractats amb acitretina i isotretinoïna és una alteració en la funció hepàtica.
2. Alteracions en el perfil lipídic són també molt comuns en pacients tractats amb retinoides orals.
3. Les anàlisis clíniques periòdiques permeten detectar l'aparició d'algunes de les reaccions adverses que es poden produir en el tractament crònic amb retinoides.

3. MATERIALS I MÈTODES

3.1 Treball bibliogràfic

Aquest treball va consistir en una primera part de cerca bibliogràfica en la que es van revisar les fitxes tècniques dels fàrmacs d'estudi i diversos articles científics obtinguts de pubmed i de la revista mèdica JAMA Dermatology, relacionats amb la seguretat dels retinoides. També es van consultar diverses fonts oficials com ara notes informatives del ministeri de sanitat, alertes de seguretat del Siscat o fitxes tècniques de l'AEMPS (cima).

A partir de les fonts consultades es va elaborar una taula resum dels paràmetres analítics que poden verificar l'aparició de reaccions adverses o evitar contraindicacions en pacients que han iniciat un tractament amb retinoides. Per altra banda, a partir de la bibliografia consultada i els protocols que es duen a terme a la pràctica real es va proposar un calendari de realització de controls analítics.

3.2 Estudi en pràctica real

La segona part d'aquest treball va consistir en un treball de camp realitzat a un hospital comarcal de primer nivell, en el que es van analitzar les analítiques de seguiment realitzades en un grup de pacients tractats amb acitretina i isotretinoïna.

TIPUS D'ESTUDI

És un estudi observacional retrospectiu de casos realitzats en condicions de pràctica clínica habitual. L'estudi es porta a terme amb dades anonimitzades, assignant, als casos que es consideren aptes per ser incloses, un número ordinal correlatiu tractant de seguir les condicions que estableix la LOPDGDD 3/2018 (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales) per al tractament de les dades personals i per garantir la confidencialitat de les dades de caràcter personal.

L'objectiu d'aquest estudi, centrat en estudiar aspectes de la seguretat de diferents tractaments farmacològics, té un valor científic i social important. No és intervencionista i la seva realització no comporta riscos addicionals per als pacients participants.

CONSENTIMENT INFORMAT

Les característiques d'aquest estudi compleixen els principis ètics per a les investigacions mèdiques en éssers humans i els requisits contemplats a la legislació actual (artículo 5 Real Decreto 957/2020, 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano) perquè el Comitè d'avaluació pugui emetre l'aprovació de l'estudi en absència de consentiment informat. S'ha considerat que no cal aportar-ho atès que:

- Es tracta d'un estudi retrospectiu de dades del 2022, i actualment no és factible contactar amb tots els pacients participants.
- En cas de plantejar-se demanar-los a tots els pacients, s'introduiria un biaix important i no controlat si no s'aconsegüís incloure tots els casos. Per això, la realització de l'estudi no seria viable sense aquesta exempció ja que perdria predictibilitat.

AUTORITZACIÓ

El protocol d'estudi ha estat presentat a la Comissió de Recerca de la Fundació hospitalària per aconseguir-ne l'autorització.

Els passos seguits per obtenir les dades anonimitzades dels pacients van ser el següents:

1. Buscar a la base de dades de l'hospital informació de les prescripcions, a pacients externs, d'acitretina i isotretinoïna. Es van seleccionar les dades més recents que són les de l'any 2022 per tal de tenir un històric de seguiment posterior al tractament.
2. Es va considerar que un temps òptim per avaluar possibles variacions dels resultats analítics per efecte dels fàrmacs era de 6 mesos abans i 6 mesos després de començar el tractament amb retinoides.
3. Seleccionar una població d'estudi. Es van estudiar tots els pacients tractats amb acitretina o amb isotretinoïna durant un mínim de 6 mesos.

4. Un cop es va tenir la població seleccionada, es va buscar de cada pacient quantes d'aquestes analítiques se li havien realitzat durant el temps de seguiment establert i es va elaborar una gràfica que reflecteix la periodicitat amb la que es van fer anàlisis als pacients de l'estudi. A partir d'aquestes dades es va avaluar com s'havia fet el seguiment dels pacients tot seguint el calendari d'analítiques escaient.
5. Posteriorment es van analitzar una a una les analítiques i es van elaborar unes taules que indiquen els paràmetres que es van veure alterats durant el tractament. A partir d'aquesta taula es va calcular la incidència de cadascun dels efectes adversos detectats.

4. RESULTATS

4.1 Reaccions adverses reportades a la Fitxa tècnica

A continuació s'exposen els efectes adversos de l'acitretina (*taula 2*) i de la isotretinoïna (*taula 3*) que es van considerar més rellevants per la realització d'aquest treball. Es van classificar en funció de la freqüència.

ACITRETINA			
Molt freqüents	Freqüents	Poc freqüent	Molt rares
• Sequedat i inflamació de mucoses • Quelitis • Pruija • Alopècia • Descamació	• Mal de cap • Estomatitis • Trastorns gastrointestinals • Fragilitat de la pell • Pell enganxosa • Dermatitis • Paroníquia • Eritema • Ungles trencadisses • Artràlgia • Miàlgia	• Mareig • Visió borrosa • Gingivitis • Ràgades • Dermatitis bullosa • Reacció de fotosensibilitat	• Neuropatia perifèrica • Hipertensió intracranial benigna • Ceguesa nocturna • Queratitis ulcerativa • Disgeusia • Sagnat rectal • Icterícia • Exostosi • Dolor d'ossos

Taula 2. Efectes adversos associats a l'acitretina. (3)

ISOTRETINOÏNA		
Molt freqüents	Freqüents	Molt rars
• Anèmia • ↑ Velocitat de sedimentació • Trombocitopènia • Trombocitosi • Blefaritis • Conjuntivitis • Sequedat ocular • Irritació ocular • Queilitis • Dermatitis • Sequedat de pell • Descamació localitzada • Pruíja • Exantema eritematós • Fragilitat de la pell • Artràlgies • Miàlgies • Lumbàlgia • ↑ Triglicèrids en sang • ↓ Lipoproteïnes d'alta densitat	• Neutropènia • Mal de cap • Epistaxi • Sequedat nasal • Nasofaringitis • ↑ Colesterol a la sang • ↑ Glucèmia • Hematúria • Proteïnúria	• Reacció al·lèrgica de la pell • Reaccions anafilàctiques • Limfadenopatia • Diabetis mellitus • Hiperuricèmia • Depressió • Vasculitis • Broncospasmes • Hepatitis • Colitis • Ileïtis • Sequedat faríngia • Hemorràgia digestiva • Diarrea hemorràgica • Malaltia inflamatòria intestinal • Nàusees • Pancreatitis • Glomerulonefritis • Artritis • Calcinosi • ↑ Creatinfosfokinasa en sang

Taula 3. Efectes adversos associats a l'isotretinoïna. (10)

4.2 Reaccions adverses i /o riscos que poden ser monitoritzats mitjançant paràmetres analítics

A partir de la bibliografia consultada i tenint en compte els paràmetres que es controlen en la pràctica real, es va elaborar una taula (*taula 4*) en la que s'indica quin paràmetre analític s'ha de controlar per veure si té lloc alguna de les contraindicacions associades als retinoides orals.

	FÀRMAC	CONTRAINDICACIÓ	PARÀMETRE ANALÍTIC
Calci	ISOTRETINOÏNA	Hipercalcèmia (calcinosi)	Calci
Hemograma	ISOTRETINOÏNA	Anèmia	Hemoglobina
	ISOTRETINOÏNA	Augment de la velocitat de sedimentació	Eritrosedimentació (VSG 1a hora)
	ISOTRETINOÏNA	Trombocitopènia (↓ plaquetes)	Plaquetes Volum plaquetari mig
	ISOTRETINOÏNA	Trombocitosis (↑ plaquetes)	Plaquetes Volum plaquetari mig
	ISOTRETINOÏNA	Neutropènia	Neutròfils
Anàlisis orina	ISOTRETINOÏNA	Hematúria	Sang en orina
	ISOTRETINOÏNA	Proteïnúria	Proteïnes en orina
Funció renal	ISOTRETINOÏNA	Glomerulonefritis	↑ Creatinina ↓ Filtrat glomerular
Funció hepàtica	ISOTRETINOÏNA	↑ Transaminases	ALT, AST, GPT
	ACITRETINA	↑ Fosfatasa alcalina	Fosfatasa alcalina

Perfil lipídic	ISOTRETINOÏNA ACITRETINA	↑ Triglicèrids	Triglicèrids
	ISOTRETINOÏNA ACITRETINA	↓ HDL	Colesterol HDL
	ISOTRETINOÏNA ACITRETINA	↑ LDL	Colesterol LDL
	ISOTRETINOÏNA ACITRETINA	↑ Colesterol total	Colesterol total
Glucosa	ISOTRETINOÏNA	Diabetis mellitus	Glucosa
Anàlisis d'àcid úric	ISOTRETINOÏNA	Hiperuricèmia	Àcid úric
Inflamació	ISOTRETINOÏNA	↑ Creatininfosfokinasa	Creatininfosfokinasa
	ACITRETINA	Inflamació de mucoses	Proteïna C reactiva
Gestació	ISOTRETINOÏNA ACITRETINA	Teratogènia	Gch

Taula 4. Paràmetres escaients que poden ser monitoritzats en el tractament amb Acitretina i Isotretinoïna.

Transaminases:

Les transaminases (ALT, GPT, AST, GOT) són enzims intracel·lulars que catalitzen reaccions de transaminació i que estan localitzades en diversos teixits del organisme, sent la més específica de lesió hepàtica la GPT. (12)

Creatinfosfoquinasa:

La creatinfosfoquinasa (CK) és un enzim citoplasmàtic que és important per a l'emmagatzematge d'energia a les cèl·lules musculars permetent la seva contracció i així el funcionament dels músculs del cos humà.

Es troba en altes concentracions principalment als músculs de les extremitats i al cor, encara que també està en altres teixits. La seva elevació pot representar així que hi ha alguna patologia de rellevància a nivell muscular.

S'anomena hiperCKèmia a l'elevació de nivells de creatinfosfoquinasa (CK) major a 1,5 vegades el límit superior (CK>285 U/L), i és produïda per múltiples causes, que varien segons les poblacions d'estudi. (13)

4.3 Descriptiva de les característiques de la població estudiada

La població estudiada consisteix en un total de 22 pacients dels quals un 40,9% van ser tractats amb acitretina i un 59% amb isotretinoïna.

Tan sols un 27,7% dels participants de l'estudi són dones, mentre que els homes representen el 72,2%. La mitjana d'edat és de 39,77 anys.

NUM.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
FÀRMAC	ACI.	ACI.	ACI.	ACI.	ACI.	ACI.	ACI.	ACI.	ACI.	ISO.	ISO.
SEXE	H	H	H	H	F	H	H	H	F	H	H
EDAT	79	73	49	79	41	56	41	75	55	29	15

NUM.	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
FÀRMAC	ISO.	ISO.	ISO.	ISO.	ISO.	ISO.	ISO.	ISO.	ISO.	ISO.	ISO.
SEXE	F	H	H	F	H	H	H	H	H	F	F
EDAT	13	20	17	17	19	16	32	55	16	60	18

Taula 5. Descriptiva de la població estudiada.
(ACI: Acitretina; ISO: Isotretinoïna; F: Femení; M: Masculí)

4.4 Calendari de realització d'analítiques

No hi ha una pauta establerta de realització d'analítiques als pacients tractats amb acitretina i isotretinoïna.

No obstant, diversos estudis recomanen que en pacients sans en tractament amb isotretinoïna només caldria fer una analítica basal abans de l'inici del tractament i posteriorment proves de la funció hepàtica i perfil lipídic el segon mes (8 setmanes), quan s'assoleix la dosi màxima. Cal considerar la realització de més proves si s'observa algun valor anormal significatiu o en pacients amb antecedents mèdics de malaltia hepàtica, hiperlipidèmia, hipercolesterolèmia o recomptes de cèl·lules sanguínies anormals. També estaria indicat un seguiment més estret en pacients que prenen una altra medicació associada a hepatotoxicitat, supressió de medul·la òssia o dislipèmia. (14)

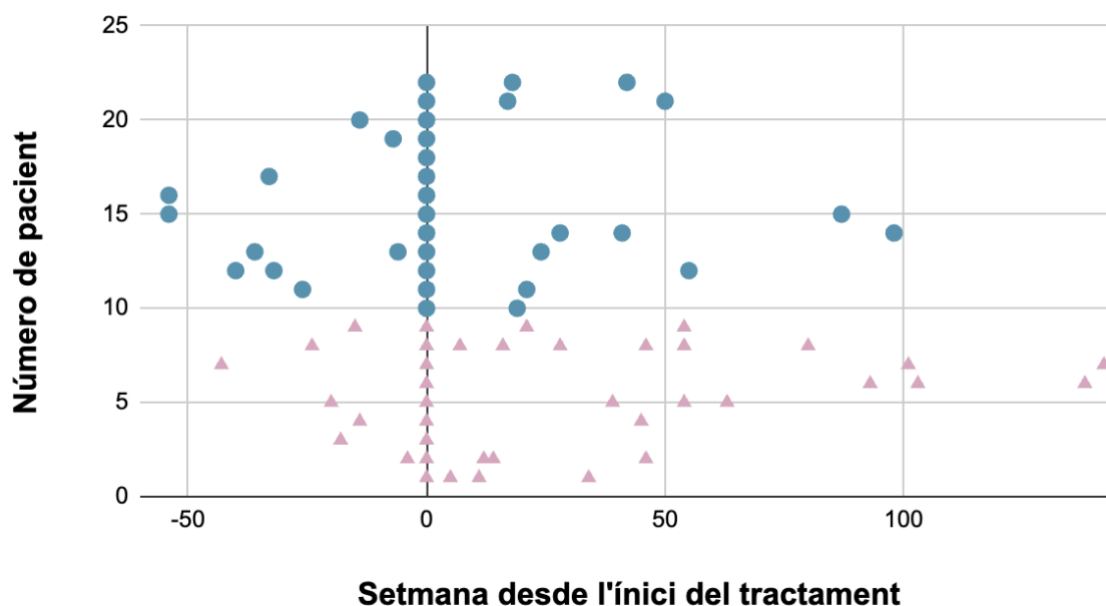
Altres estudis han detectat una major incidència d'alteracions en la funció hepàtica entre els 5 i 6 mesos de tractament. Per tant es podria establir un control d'aquests paràmetres al segon mes i un altre als 6 mesos de tractament. (15)

Per altra banda, prèviament a l'inici del tractament amb acitretina, s'aconsella realitzar un hemograma i una bioquímica basal que inclouria la funció hepàtica, renal i el perfil lipídic. Després de començar el tractament, és recomanable monitoritzar regularment la funció hepàtica i el perfil lipídic, especialment durant les primeres setmanes. La freqüència d'aquestes proves de seguiment dependrà dels factors de risc individuals del pacient i de l'ús concomitant de medicaments que puguin afectar la funció hepàtica o el metabolisme lipídic. En general, es pot considerar repetir les proves a les 4 i 8 setmanes després de l'inici del tractament, amb seguiments posteriors cada 6 mesos, a menys que sorgeixin necessitats específiques. (8)

Quan es prescriu un retinoide cal fer sempre una prova d'embaràs prèvia a l'inici del tractament i realitzar-ne de forma periòdica durant el tractament i una última un cop aquest hagi finalitzat. Durant tot el tractament amb retinoides i durant un període de temps després de la finalització del tractament, cal evitar la concepció. Aquest període depèn de cada medicament: fins a un mes després de finalitzar-lo per a l'isotretinoïna i tres anys després per a l'acitretina. (3) (10)

En la següent gràfica s'exposa en quina setmana s'han realitzat les analítiques als pacients estudiats. El número 0 de l'eix Y indica l'inici del tractament, per tant, tots els números negatius indiquen les analítiques anteriors i els números positius les posteriors.

Calendari d'analítiques



Gràfica 1. Freqüència amb la que s'han realitzat analítiques als pacients durant el tractament amb retinoides. (rodones→ pacients tractats amb isotretinoïna; triangles→ pacients tractats amb acitretina)

4.5 Paràmetres alterats en la població estudiada

En la següent taula (*taula 6*) es presenten les alteracions detectades en els pacients durant el tractament amb acitretina.

El paràmetre de la eritrosedimentació, tot i no estar alterat en un gran nombre de pacients, és un dels que es va trobar més fora dels valors considerats normals.

Els paràmetres normals de Velocitat de sedimentació globular (VSG) són:

- Homes menors de 50 anys: 0-15 mm/h
- Homes més grans de 50 anys: 0-20 mm/h
- Dones menors de 50 anys: 0-20 mm/h
- Dones més grans de 50 anys: 0-30 mm/h

		ACITRETINA								
	Pacient número	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hemograma	Hemoglobina	↑			↑	↓				
	Neutròfils	↓								
	Plaquetes	↑								
	VSG					↑ ↑ VSG (27)			↑ ↑ VSG (42)	
Inflamació	Prot. C-reactiva	↑		↑						
	Creatinfosfoqui- nasa						↑ ↑			
Funció renal	Filtrat glomerular				↓ lleu		↓ lleu		↓ lleu	↓ lleu
	Creatinina	↑		↑			↑			
Perfil lipídic	Colesterol		↑	↑			↑		↑	
	Triglicèrids		↑							
	Colesterol LDL		↑ ↑	↑			↑		↑	
	Colesterol HDL								↑	↑
Orina	Àcid úric						↑			

Taula 6. Paràmetres alterats en els pacients tractats amb acitretina.

En la següent taula (*taula 7*) es presenten les alteracions detectades en els pacients durant el tractament amb isotretinoïna.

		ISOTRETINOÏNA													
	Pacient número	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Hemograma	Hemoglobina				↑	x		↑		↑				x	
	Neutròfils					x								x	
	Plaquetes				↓	x						↓		x	
	VSG					x			↑ VSG (17)					x	
Inflamació	Prot. C-reactiva					x							↑	x	
	Creatinfosfoquinasa					x								x	
Funció renal	Filtrar glomerular					x					↓ lleu		↓ lleu	x	
	Creatinina	↑			↑	x								x	
Perfil lipídic	Colesterol	↑				x							↑	x	
	Triglicèrids					x								x	
	Colesterol LDL	↑		↑		x	↑				↑		↑	x	
	Colesterol HDL		↑			x								x	
Glucosa	Glucosa					x							↑	x	
Funció hepàtica	Fosfatasa alcalina					x						↑		x	

Taula 7. Paràmetres alterats en els pacients tractats amb isotretinoïna.

Els paràmetres alterats del pacient número 21 van ser exclosos del càlcul d'incidències degut a que les alteracions que es van detectar van ser en una analítica realitzada durant un ingrés hospitalari. Per tant aquests resultats anòmals podrien haver estat influenciats per altres patologies del pacient.

Per altra banda, els pacients número 14 i 22 no van presentar anomalies en cap els paràmetres controlats.

Incidències

Es van calcular les incidències dels paràmetres que es van veure alterats en la població d'estudi a partir de les analítiques realitzades durant el període de seguiment (1 any).

↑ Hemoglobina *	22,73%
↓ Hemoglobina	4,55%
↓ Neutròfils	4,55%
↑ Plaquetes	4,55%
↓ Plaquetes	9,09%
↑ VSG	13,64%
↑ Prot. C-reactiva	9,09%
↑ Creatinfosfoquinasa	4,55%
↓ Filtrat glomerular	22,73%
↑ Colesterol total	22,73%
↓ Colesterol HDL	13,64%
↑ Colesterol LDL	36,36%
↑ Àcid úric	4,55%

Taula 8. Incidència dels efectes adversos dels retinoides.

* Tot i que l'augment d'hemoglobina no està descrit com a efecte advers en cap de les dues fitxes tècniques, es va considerar important mencionar-lo degut a la seva elevada incidència en la població estudiada.

5. DISCUSSIÓ

5.1 Compliment del calendari previst a Fitxa tècnica

Els retinoides orals són un dels tractaments estàndard per la psoriasis o l'acne. No obstant, poden causar efectes adversos sistèmics com ara hiperlipèmia o hepatotoxicitat. Per tant els anàlisis de sang periòdics són necessaris per a garantir la seguretat dels pacients. Tot i això segueix sense haver un consens en la freqüència de realització d'aquests anàlisis.

Diversos estudis suggereixen que l'anàlisi de lípids i de la funció hepàtica s'han de realitzar al començament del tractament amb retinoides, després de 2 mesos i posteriorment cada 6 mesos si no es detecten alteracions. Es precisa un seguiment més freqüent segons les alteracions basals i l'historial mèdic. (14)

La monitorització dels efectes adversos a la població d'estudi durant 6 mesos mostra que les alteracions analítiques es solen manifestar els primers mesos de tractament. Per tant els resultats de l'estudi suggereixen que el calendari d'analítiques proposat a l'inici d'aquest treball seria suficient per fer un seguiment que garanteixi la seguretat dels pacients.

Tot i això, a excepció del pacient 8, als pacients d'aquest estudi no se'ls va realitzar les analítiques seguint el calendari suggerit.

5.2 Incidència detectada d'efectes adversos

Després de monitoritzar els paràmetres analítics reportats a la *taula 4*, es van calcular les incidències dels paràmetres que es van veure alterats.

Les incidències més elevades van ser les dislipèmies, que van suposar un augment del colesterol LDL (36,36%), augment del colesterol total (22,73%), disminució del colesterol HDL (13,64%) i també un augment de la velocitat de sedimentació glomerular (13,64%) i disminució del filtrat glomerular (22,73%).

Per últim, tot i que en menor mesura, també s'han detectat alteracions en la creatininfosfokinasa i en la proteïna C reactiva; dos dels indicadors d'inflamació.

A partir d'aquests resultats es pot afirmar que les alteracions amb major incidència en la població d'estudi van afectar al perfil lipídic, a la funció renal i a la inflamació.

En quant a l'hemograma, no hi ha hagut alteracions destacables en quant a gravetat a excepció d'una incidència de l'augment de velocitat d'eritrosedimentació de 13,64% que, tot i no ser una incidència molt elevada, els resultats de les analítiques es trobaven molt per sobre dels valors considerats normals.

Un resultat inesperat d'aquest estudi va ser la gran incidència de l'augment d'hemoglobina (22,73%) ja que l'efecte advers reportat a les fitxes tècniques és una disminució de hemoglobina que només va presentar una incidència de 4,55%.

Cal destacar que el pacient número 6 és l'únic en el que es va detectar una anomalia en l'àcid úric. No obstant, això és degut a què és l'únic pacient al que se li va fer un anàlisis d'orina per tant no podem considerar que la incidència d'aquest efecte advers sigui tant baixa com suggereix el resultat d'aquest treball (4,55%).

En quant a la prova d'embaràs no es va dur a terme en anàlisis de sang en cap dels pacients de sexe femení. Tot i això, aquests resultats no són significatius en quant al seguiment correcte de l'embaràs ja que només un 27,7% dels pacients eren dones, de les quals només 4 es trobaven en edat fèrtil.

Per últim, el fet de que no es detectés cap alteració en els nivells de calci pot ser degut a que la majoria d'anàlisis realitzats als pacient no incloïa aquest paràmetre. En quant als nivells de glucosa, només un pacient va presentar una gran elevació però no es pot assegurar que sigui degut al tractament amb retinoides ja que aquest pacient va estar ingressant per altres patologies que podrien haver alterat aquest paràmetre.

5.3 Severitat dels efectes adversos i avantatges d'establir un programa de control periòdic

Tot i la gran incidència d'alteracions en el perfil lipídic, la severitat d'aquestes no és tant destacable ja que és una situació que s'ha vist revertida amb la finalització del tractament amb retinoides.

Al contrari del que es va preveure a la hipòtesis del treball, no s'han detectat alteracions en la funció hepàtica. En canvi la incidència d'alteracions en la funció renal va ser més elevada del que s'esperava.

Establir un programa de control periòdic en pacients en tractament amb retinoides orals podria contribuir a una detecció precoç d'efectes adversos que permetria un ajust de dosi i personalització del tractament evitant així complicacions més greus.

5.4 Limitacions de l'estudi

Una limitació d'aquest estudi és que és possible que els pacients als quals se'ls va detectar efectes adversos més greus suspenguessin el tractament abans d'arribar als 6 mesos, per tant haurien quedat exclosos en la selecció de la població d'estudi.

A més, no a tots els pacients se'ls va realitzar el mateix nombre d'anàlisis de sang per tant la possibilitat de detectar efectes adversos no era la mateixa per tots.

També cal destacar que la població estudiada no ha estat molt gran degut a que la quantitat de pacients que es van sotmetre a un tractament amb acitretina, durant un mínim de 6 mesos, a l'hospital durant l'any 2022 només incloïa 9 pacients. Per altra banda tampoc es disposava d'un gran nombre de pacients tractats amb isotretinoïna dels quals es tingués accés a suficients dades per realitzar l'estudi.

La iatrogènia també pot ser una causa significativa en l'estudi dels efectes adversos dels retinoides ja que la intervenció mèdica per monitoritzar aquestes alteracions pot causar estrès i possibles canvis fisiològics que compliquin la interpretació de resultats. A més la polimedicació d'alguns pacients per tractar efectes adversos o comorbiditats pot afectar als anàlisis de sang donant lloc a resultats no atribuïbles als retinoides.

5.5 Contribució del farmacèutic per a millorar la pràctica assistencial

El paper del farmacèutic és essencial en la pràctica clínica ja que pot contribuir al desenvolupament de protocols de seguretat específics que permetin establir un seguiment dels pacients, incloent la freqüència dels anàlisis de sang i els criteris de modificació del tractament.

També té un paper clau en la comunicació entre el laboratori d'anàlisis i el personal mèdic, garantint així un seguiment coordinat del pacient i assegurant que els resultats dels anàlisis clínics es revisin correctament.

6. CONCLUSIONS

- 1- En pacients sans, la detecció d'efectes adversos durant els primers dos mesos, és clau per l'ajustament de dosi o supressió del tractament.
- 2- Els resultats, en la vida real, d'aquest estudi no demostren que es necessitin analítiques mensuals a tots els pacients en tractament amb acitretina i isotretinoïna. Un anàlisi el segon mes de tractament i un altre als sis mesos seria suficient per garantir l'ús segur dels fàrmacs. En el cas de l'embaràs si que es recomana un control mensual.
- 2- Al contrari del que es va pensar a l'inici d'aquest treball, les alteracions de la funció hepàtica no van tenir una gran incidència en la població d'estudi.
- 3- La incidència més significativa detectada en la població van ser alteracions lipídiques i alteracions en la funció renal.
- 4- L'aparició d'una alteració analítica no és automàticament interpretable com una reacció adversa però, en tot cas, és un instrument útil per fer un bon seguiment farmacoterapèutic.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Reinaldo YR, Oca EPM de, Belett NÁ. La iatrogenia en la práctica médica actual / Iatrogenia in current medical practice. Arch Hosp Univ Gen Calixto García [Internet]. 26 febrer 2023 [citat 12 febrer 2024];11(1). Disponible a: <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/e1030>
2. Retinoide. En: Viquipèdia, l'enciclopèdia lliure [Internet]. 2024 [citat 18 febrer 2024]. Disponible a: <https://ca.wikipedia.org/w/index.php?title=Retinoide&oldid=33376285>
3. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de sanidad. cima. [citat 12 març 2024]. :: CIMA :: FICHA TECNICA ACITRETINA IFC 10 mg CAPSULAS DURAS EFG. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74727/FT_74727.html
4. generalitat de Catalunya. Medicaments i farmàcia. [citat 15 febrer 2024]. Informació sobre l'alerta de seguretat relativa als medicaments retinoides (acitretina, alitretinoïna, isotretinoïna): actualització de les mesures per evitar l'ús durant l'embaràs i advertències sobre els efectes neuropsiquiàtrics. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/ca/detalls/Article/medicaments-retinoides>
5. Vidal Vademecum. Vademecum acitretina [Internet]. [citat 21 febrer 2024]. Disponible a: <https://www.vademecum.es/principios-activos-acitretina-d05bb02-us>
6. Acitretin. En: Wikipedia [Internet]. 2024 [citat 28 febrer 2024]. Disponible a: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Acitretin&oldid=1208056491>
7. IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). ISOTRETINOINA EN VADEMECUM [Internet]. [citat 15 març 2024]. Disponible a: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i026.htm>
8. Carretero G, Ribera M, Belinchón I, Carrascosa JM, Puig LI, Ferrandiz C, et al. Acitretina: guía de uso en psoriasis. Actas Dermo-Sifiliográficas. setembre 2013;104(7):598-616.
9. Ministerio de Sanidad. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [citat 27 febrer 2024]. Disponible a: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=684169>
10. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de sanidad. cima. [citat 8 març 2024]. :: CIMA :: FICHA TECNICA DERCUTANE 10 mg CAPSULAS BLANDAS. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65333/FT_65333.html
11. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de sanidad. :: CIMA :: Centro de información de medicamentos [Internet]. [citat 18 març 2024].

Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

12. Cortés Marina RB. Del síntoma a la enfermedad: elevación de transaminasas. *Pediatría Aten Primaria*. diciembre 2009;11:433-6.
13. Saad EJ, Rodríguez Ruiz A, Douthat y Barrionuevo A, Milanesio M, Flores Balverdi J, Riscanevo NC, et al. Estudio de los pacientes con elevación de enzima Creatinfosfokinasa en dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Córdoba Elevación de enzima Creatinfosfokinasa. *Rev Fac Cienc Médicas*. 21 diciembre 2022;79(4):327-33.
14. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 1 gener 2016;152(1):35-44.
15. Park YJ, Shin HY, Choi WK, Lee AY, Lee SH, Hong JS. Optimal laboratory testing protocol for patients with acne taking oral isotretinoin. *World J Clin Cases*. 16 abril 2023;11(11):2435-42.