

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 12, núm. 2 • març - abril 2014



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Alteracions de les ungles d'origen farmacològic
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

## Alteracions de les ungles d'origen farmacològic ■

Les alteracions de les ungles es defineixen segons el seu aspecte i localització. Poden ser anomalies de la làmina o cos unguial, de la matriu, del llit o dels plecs de les ungles, amb conseqüències sobre el seu creixement, fixació o suport. En la majoria dels casos les conseqüències són merament estètiques, però algunes lesions, com la inflamació o l'abscess, causen dolor i alteracions funcionals que poden afectar la qualitat de vida i fer necessària una intervenció quirúrgica.<sup>1</sup>

Aquestes alteracions poden ser degudes a canvis **fi-siològics** (edat, gestació), causes **locals** (infeccions, traumatismes, tumors, dermatosis) o alteracions **generals** (psoriasi, hipocratisme digital, anèmia ferropènica, hipertiroïdisme). Rarament l'aspecte de la lesió és específic d'alguna causa determinada; l'afectació d'una o d'algunes ungles fa pensar sobretot en una causa local, mentre que l'anomalia de la majoria de les ungles orienta cap a una afectació general.

Nombrosos **medicaments** poden causar canvis de les ungles, sovint amb afectació de diverses ungles o de totes. En la majoria dels casos les afectacions unguials causades per fàrmacs són reversibles quan s'atura l'administració del fàrmac causant, però en ocasions poden persistir durant mesos després de la seva retirada. Els canvis unguials induïts per fàrmacs inclouen la **línia de Beau** (depressió transversal de la làmina unguial), **onicomadesi** (separació de l'ungla des de la part proximal), onicòlisi (despreniment de la làmina

unguial des de la part distal o laterodistal, sovint amb abscess unguial), **paroníquia**, **pigmentació**, i **canvis isquèmics**, entre d'altres (vegeu el Quadre 1).<sup>2,3</sup>

Tot seguit es revisen diferents grups de fàrmacs implicats en els trastorns de les ungles.

### ■ Citotòxics

Les anomalies unguials són freqüents amb alguns quimioteràpics antineoplàstics, com els taxans, antraciclins (daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, mitoxantrona), fluorouracil, ciclofosfamida, inhibidors del factor de creixement epidèrmic (EGFR) (panitumumab, cetuximab), inhibidors de la tirosinacinas (gefitinib, lapatinib, imatinib i dasatinib) i eribulina. Alguns produeixen lesions greus i doloroses, com abscessos.

Les anomalies unguials en pacients tractats amb quimioteràpics s'associen a un alentiment del creixement de la làmina unguial relacionat amb una inhibició de l'activitat de la matriu. Alguns citotòxics actuen sobre el llit unguial. Els taxans, com el docetaxel i el paclitaxel, produeixen sovint alteracions unguials diverses (distròfia, aprimament, estries o onicòlisi que s'acompanyen de vegades d'hemorràgies periunguials doloroses). Alguns també poden produir inflamació dels plecs, anomalies de la pigmentació o de la coloració del llit de l'ungla, i hiperqueratosi.

Les antraciclins, com la daunorubicina, la doxorubicina o la idarubicina, modifiquen la coloració de les ungles i causen distròfia i onicòlisi. La mitoxantrona s'associa a una coloració blava de les ungles, així com distròfia i despreniment de l'ungla.

## Quadre 1. Lesions unguials i principals tractaments implicats.

### Dany de la matriu unguial

#### Línies de Beau i onicomadesi

- taxans, ciclofosfamida, vincristina, carbamazepina, retinoides, liti, cefaloridina, cloxacilina, dapsona, sulfonamides, tetraciclins, fluor, itraconazol, metoprolol, fenoltaleïna, psoralens, radioteràpia

#### Fragilitat unguial i ruptura (onicòclasi)

- quimioteràpics, retinoides, antiretrovirals, everolimús i temsirolimús

#### Alteració de la taxa de creixement unguial

- Alentiment: quimioteràpics, ciclosporina A, heparina, liti, metotrexat, zidovudina, retinoides
- Augment del creixement. fluonazol, itraconazol, levodopa, contraceptius orals, retinoides

#### Leuconíquia transversal verdadera

- quimioteràpics (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina), ciclosporina, fluor, penicil·lamina, pilocarpina, retinoides, corticoides, sulfamides, intoxicació aguda per arsènic o tali (línies de Mees)

### Dany al llit unguial

#### Onicòlisi, de vegades amb fotoonicòlisi

- taxans (docetaxel, paclitaxel) i antraciclins, metotrexat, retinoides, infliximab, tetraciclins (doxiciclina), fluoroquinolones, psoralens i PUVA, IECA (captopril, enalapril), AINE, fenotiazines (clorpromazina), valproic, tiazides, contraceptius orals, fluoroquinolones

#### Leuconíquia aparent

- quimioteràpics antineoplàstics

### Dany del plec unguial proximal

#### Paroníquia i granuloma piogènic

- retinoides, antiretrovirals (lamivudina i indinavir), inhibidors del EGFR (cetuximab), inhibidors de les cinases (gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib), metotrexat, ciclosporina

### Alteració de la vascularització unguial

- Canvis isquèemics: bloquejadors beta-adrenèrgics, bleomicina (sistèmica o intralesional)
- Hemorràgia subunguial: antiagregants i anticoagulants, taxans, tetraciclins, ganciclovir

### Atròfia unguial

- aplicació prolongada de corticoides tòpics d'alta potència

### Alteració del color

**Melanoníquia** (pigmentació bruna o negra de l'ungla per la presència de melanina produïda per melanòcits de la matriu unguial):

- zidovudina, quimioteràpics (antraciclins, taxans, i fluorouracil, hidroxiurea), psoralens, radioteràpia

#### Pigmentació no melànica

- tetraciclins i sals d'or (coloració groguenca), clofazimina (marró fosc), minociclina (gris-blavós), antimetabòlics (blau-marró), mitoxantrona (blau), aplicació tòpica de quitrà o ditranol

El fluorouracil, un antimetabòlit anàleg de la pirimidina uracil, produeix hiperpigmentació de les ungles. S'ha descrit onicòlisi i onicomadesi amb capecitabina, un precursor metabòlic del fluorouracil.

Els trastorns de la pigmentació i l'onicòlisi s'han descrit amb ciclofosfamida, everolimús, temsirolimús i hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Els inhibidors del EGFR poden afectar tota la unglia, amb lesió al llit unguial (onicòlisi), la matriu (canvis pigmentaris, fragilitat de les ungles o ungles trencadisses) o molt sovint inflamació dels plecs unguials (paroníquia) associats a granulomes piogènics. En una revisió sistemàtica de 22 assaigs clínics en pacients amb càncer tractats amb aquests fàrmacs es va registrar una incidència d'un 17,2% de toxicitat unguial i en un 1,4% era greu.<sup>4</sup> En concret, en els pacients tractats amb cetuximab o amb erlotinib, la incidència va ser de 15-16%, i en els tractats amb panitumumab aquesta va ser de 25,6%. En un assaig en pacients amb càncer colorectal metastàtic les anomalies de les ungles es van observar en un 34% dels pacients tractats amb panitumumab, en comparació dels controls.<sup>5</sup> En un assaig comparatiu les deformacions de les ungles es van observar en un 11% de les pacients amb càncer de mama tractades amb lapatinib i letrozol, en comparació d'un 1% de les tractades amb placebo i letrozol.<sup>6</sup> Els citotòxics que inhibeixen altres tirosina-cinases, com l'imatinib i el dasatinib, poden causar distròfia de les ungles.

## ■ Antiinfecciosos

Els medicaments fotosensibilitzants causen separació de les ungles després d'una exposició a la llum,

o fotoonicòlisi. També s'hi associen sovint altres manifestacions cutànies relacionades amb la llum, com l'eritema del dors de les mans, que de vegades no afecta el dit polze. Les alteracions de les ungles dels peus són més rares, associades a l'exposició dels peus nus al sol.

Diversos antiinfecciosos estan implicats en les fotoonicòlisis: les tetraciclins (doxiciclina), les fluoroquinolones (ofloxacina), els antipalúdics (quinina). Les anomalies de la coloració de les ungles també s'han descrit amb la tetraciclina.

La clofazimina, un antileprós, acolorix la pell de vermell a marró, sobretot les zones exposades al sol. A dosis altes de vegades s'ha observat coloració de les ungles.

Entre els antiretrovirals, la zidovudina pot acolorir les ungles d'un color blau o marró en alguns pacients, fins i tot en absència d'exposició solar. S'ha descrit inflamació dels plecs unguials en pacients tractats amb lamivudina, associada o no amb indinavir.

## ■ Psoralens, retinoides i altres

Els psoralens, com el metoxalè, són fotosensibilitzants emprats en combinació amb els raigs UVA (puvateràpia) per al tractament de diverses alteracions cutànies, com la psoriasi en plaques. Poden produir anomalies de la pigmentació de les ungles i onicòlisi, sobretot després de l'exposició a la llum.

La isotretinoïna produeix sequedat, irritació i fragilitat de la pell, així com modificacions de tota la mucosa. Els retinoides per via oral produeixen fragilitat, oni-

còlisi, inflamació dels plecs unguials i distròfia. Les intoxicacions cròniques per vitamina A o retinol causen sovint separació de les ungles.

Finalment, una sobredosi de seleni pot donar lloc a pèrdua de les ungles i deformacions.<sup>7</sup>

## ■ Conclusió

Nombrosos fàrmacs poden causar anomalies unguials amb lesions diverses, sobretot els quimioteràpics antineoplàstics, els antiinfecciosos i els retinoides. Una anamnesi acurada és essencial per diagnosticar alteracions de les ungles induïdes per fàrmacs. L'afectació de diverses ungles o de totes fa sospitar l'etiologia farmacològica. La majoria d'aquests canvis són conseqüència de toxicitat directa sobre l'epiteli de la ungla, però hi poden estar implicats altres possibles mecanismes. En molts casos no estan relacionats amb la dosi i de vegades poden persistir després d'interrompre el fàrmac.

En pacients tractats amb aquests fàrmacs, es recomana evitar els factors irritants i els traumatismes

repetits de les ungles o de la pell del voltant. En cas d'alteracions molestes o doloroses, cal sospesar l'interès de suspendre el medicament amb la gravetat de la malaltia tractada, l'eficàcia del medicament, la relació benefici-risc d'altres opcions, i les conseqüències de les anomalies de les ungles sobre la qualitat de vida dels pacients. A fi de minimitzar els efectes adversos dels fàrmacs fotosensibilitzants, cal protegir de la llum totes les parts descobertes, incloses les ungles.

## Bibliografia

1. Atteintes des ongles d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire*. 2014;34:191-94.
2. Piraccini BM, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. *Dermatol Clin*. 2007;25:215-21.
3. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf*. 2007;30:1011-30.
4. Garden BC, Wu S, Lacouture ME. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:400-8.
5. Panitumumab. *Rev Prescrire*. 2008;28:817.
6. Lapatinib associé avec un inhibiteur de l'aromatase. *Rev Prescrire*. 2011;31:254.
7. Morris JS, Crane SB. Selenium toxicity from a misformulated dietary supplement, adverse health effects, and the temporal response in the nail biologic monitor. *Nutrients*. 2013;5:1024-57.

## Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www20.gencat.cat/>

### ■ Zolpidem (Dalparan®, Stilnox®, Zolpidem EFG®): risc de somnolència l'endemà i noves recomanacions d'ús

El passat mes de març el Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància europea (PRAC) va finalitzar la revisió de les dades d'eficàcia i seguretat del zolpidem. El motiu de la revisió va ser la notificació de casos d'alteracions en la capacitat d'atenció i de concentració amb parasòmnia (com somnambulisme) i defectes d'atenció en la conducció de vehicles inclòs accidents de trànsit, l'endemà de prendre el medicament. Malgrat que aquests riscos dels hipnòtics són coneguts i s'indiquen a les fitxes tècniques i als prospectes del zolpidem, s'ha considerat necessari modificar les seves condicions d'ús i reforçar les recomanacions en relació amb el risc de somnambulisme, conducció i de realitzar activitats perilloses mentre duri el tractament.

Arran d'aquestes conclusions i atès l'elevat ús d'hipnòtics a Espanya –zolpidem és el segon principi actiu més emprat i el seu ús s'ha duplicat en els darrers 10 anys– l'AEMPS recomana que la dosi de zolpidem sigui de 10 mg al dia, i de 5 mg al dia en pa-

cients d'edat avançada o amb insuficiència hepàtica. El zolpidem s'ha d'administrar en una dosi única en el moment d'anar a dormir i no s'ha de prendre cap dosi addicional durant la nit. Es recomana no conduir ni fer activitats que requereixin atenció i puguin ser perilloses durant les 8 hores següents després de la presa del medicament. A més, cal prendre els hipnòtics només quan sigui imprescindible, revisar periòdicament la necessitat de mantenir el tractament i seguir estrictament les condicions d'ús autoritzades i la posologia recomanada.

Trobareu més informació a:

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_05-2014-zolpidem.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_05-2014-zolpidem.pdf)

### ■ Diacereïna: noves restriccions d'ús

El novembre de 2013 l'AEMPS va comunicar la recomanació del PRAC de suspendre l'autorització de la diacereïna, atesa la seva relació benefici-risc desfavorable (vegeu Butll Farmacovigilància de Catalunya 2013;11:19). No obstant això, aquesta relació benefici-risc ha estat reavaluada a proposta dels laboratoris titulars d'aquest medicament i finalment es mantindrà comercialitzada amb unes noves restriccions i condicions d'ús.

La diacereïna només està indicada per al tractament simptomàtic de l'artrosi de genoll i de maluc en pacients de menys de 65 anys. Cal començar el tractament amb 50 mg al dia durant les primeres 2-4 setmanes i valorar la tolerància abans d'incrementar fins a la dosi recomanada de manteniment de 100 mg al dia. S'ha de suspendre el tractament si el pacient presenta diarrees i cal vigilar l'aparició de signes i símptomes d'alteració hepàtica al llarg del tractament. No s'ha d'emprar en pacients amb malaltia hepàtica.

Trobareu més informació a:

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_03-2014-diacereina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.htm)

## ■ Domperidona i risc cardíac: restriccions en les condicions d'autorització

La domperidona (Motilium<sup>®</sup>, Domperidona Gamir<sup>®</sup>, Domperidona Pensa<sup>®</sup>) és un antagonista dopaminèrgic autoritzat per a l'alleujament dels símptomes de les nàusees i vòmits, tant en adults com en nens, i també per al tractament de la sensació de plenitud epigàstrica, malestar abdominal alt i regurgitació del contingut gàstric (en adults).

El març passat, l'AEMPS va informar sobre els resultats de l'avaluació de la seva relació benefici-risc duta a terme pel PRAC en relació amb reaccions adverses cardíques (prolongació de l'interval QT). Aquestes reaccions ja consten a les fitxes tècniques i van motivar fa uns anys la retirada de les presentacions d'administració parenteral. Atès que s'han continuat notificant casos, el PRAC n'ha reavaluat la relació benefici-risc en les indicacions autoritzades i ha conclòs que aquest balanç és favorable només per a la indicació de l'alleujament de les nàusees i els vòmits, i ha recomanat restringir les indicacions autoritzades, reduir la dosi i la durada del tractament, establir noves contraindicacions d'ús i suspendre l'autorització de comercialització de les presentacions rectals per a l'administració pediàtrica i les d'administració oral superiors a 10 mg/dosi.

D'acord amb el PRAC, l'AEMPS recomana:

- Utilitzar la domperidona únicament per al tractament simptomàtic de les nàusees i vòmits durant el menor temps possible i sense sobrepasar una dosi de 10 mg tres vegades al dia per via oral per a adults i adolescents de 35 kg de pes o més. Per a aquests mateixos pacients es poden emprar supositoris de 30 mg/dosi, dues vegades al dia.
- En nens i adolescents de menys de 35 kg de pes s'ha d'administrar per via oral a dosis de 0,25 mg/kg, fins a tres vegades al dia.
- No utilitzar supositoris en nens.
- No utilitzar domperidona si el pacient rep fàrmacs que

puguin allargar el QT o siguin inhibidors potents del citocrom CYP3A4, tingui alteracions de ritme cardíac o altres patologies que les puguin afavorir, si té insuficiència hepàtica moderada o greu.

Trobareu més informació a:

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_04-2014-domperidona.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_04-2014-domperidona.htm)

## ■ Ús combinat de medicaments que actuen sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA II): restriccions d'ús

El passat mes d'abril l'AEMPS va comunicar les recomanacions del PRAC sobre l'ús combinat de medicaments que actuen sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), després de revisar-ne el balanç benefici-risc arran de les troballes d'una metanàlisi d'assaigs clínics.

El PRAC ha conclòs que l'ús combinat d'inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA), antagonistes dels receptors d'angiotensina II (ARAI) i d'aliskirèn (inhibidor directe de la renina) augmenta el risc d'hipertensió, d'hipotensió i fallida renal, i en canvi, no s'han observat beneficis addicionals en termes de mortalitat global, ni de morbiditat cardiovascular o renal.

L'AEMPS recomana no utilitzar tractament combinat amb medicaments que actuen sobre el SRA (IECA, ARAII, aliskirèn), excepte en casos excepcionals en què es consideri imprescindible. En aquests casos caldrà vigilar estretament la funció renal, el balanç hidroelectrolític i la pressió arterial. També recorda que la combinació d'aliskirèn amb IECA o ARA II està contraindicada en pacients amb insuficiència renal moderada o greu o diabetis.

Trobareu més informació a:

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_06-renina-angiotensina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_06-renina-angiotensina.htm)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

**Comitè editorial** Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

**Conflicte d'interès.** Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

**Subscripcions i baixes:** a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>