

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 12, n.º 2 • marzo - abril 2014



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Alteraciones de las uñas de origen farmacológico
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

## Alteraciones de las uñas de origen farmacológico ■

Las alteraciones de las uñas se definen según su aspecto y localización. Pueden ser anomalías de la lámina o cuerpo ungueal, de la matriz, del lecho o de los pliegues de las uñas, con consecuencias sobre su crecimiento, fijación o apoyo. En la mayoría de los casos las consecuencias son meramente estéticas, pero algunas lesiones, como la inflamación o el absceso, causan dolor y alteraciones funcionales que pueden afectar la calidad de vida y hacer necesaria una intervención quirúrgica.<sup>1</sup>

Estas alteraciones pueden ser debidas a cambios **fisiológicos** (edad, gestación), causas **locales** (infecciones, traumatismos, tumores, dermatosis) o alteraciones **generales** (psoriasis, hipocratismo digital, anemia ferropénica, hipertiroidismo). Raramente el aspecto de la lesión es específico de alguna causa determinada; la afectación de una o de algunas uñas hace pensar en una causa local, mientras que la anomalía de la mayoría de las uñas orienta hacia una afectación general.

Numerosos **medicamentos** pueden causar cambios de las uñas, a menudo con afectación de varias uñas o de todas. En la mayoría de los casos las afectaciones ungueales causadas por fármacos son reversibles cuando se suspende la administración del fármaco causante, pero en ocasiones pueden persistir durante meses después de su retirada. Los cambios ungueales inducidos por fármacos incluyen la **línea de Beau** (depresión transversal de la lámina ungueal), **onicomadesis** (separación de la uña desde la parte proximal), **onicólisis** (desprendimiento de la lámina ungueal des-

de la parte distal o laterodistal, a menudo con absceso ungueal), **paroniquia**, **pigmentación** y **cambios isquémicos**, entre otros (véase el Cuadro 1).<sup>2,3</sup>

A continuación se revisan diferentes grupos de fármacos implicados en los trastornos de las uñas.

### ■ Citotóxicos

Las anomalías ungueales son frecuentes con algunos **quimioterápicos antineoplásicos**, como los **taxanos**, **antraciclinas** (daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, mitoxantrona), **fluorouracilo**, **ciclofosfamida**, **inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)** (panitumumab, cetuximab), **inhibidores de la tirosina-cinasa** (gefitinib, lapatinib, imatinib y dasatinib) y **eribulina**. Algunos producen lesiones graves y dolorosas, como abscesos.

Las anomalías ungueales en pacientes tratados con quimioterápicos se asocian a un enlentecimiento del crecimiento de la lámina ungueal relacionado con una inhibición de la actividad de la matriz. Algunos citotóxicos actúan sobre el lecho ungueal. Los taxanos, como el docetaxel y el paclitaxel, producen con frecuencia alteraciones ungueales diferentes (distrofia, adelgazamiento, estrías u onicólisis que se acompañan a veces de hemorragias periungueales dolorosas). Algunos también pueden producir inflamación de los pliegues, anomalías de la pigmentación o de la coloración del lecho de la uña, e hiperqueratosis.

Las antraciclinas, como la daunorrubicina, la doxorubicina o la idarrubicina, modifican la coloración de las uñas y causan distrofia y onicólisis. La mitoxantrona se asocia a una coloración azulada de las uñas, así como distrofia y desprendimiento de la uña.

## Cuadro 1. Lesiones ungueales y principales tratamientos implicados.

### Lesión de la matriz ungueal

#### Líneas de Beau y onicomadesis

- taxanos, ciclofosfamida, vincristina, carbamazepina, retinoides, litio, cefaloridina, cloxacilina, dapsona, sulfonamidas, tetraciclinas, flúor, itraconazol, metoprolol, fenoltaleína, psoralenos, radioterapia

#### Fragilidad ungueal y ruptura (onicoclasia)

- quimioterápicos, retinoides, antirretrovirales, everolimús y temsirolimús

#### Alteración de la tasa de crecimiento ungueal

- Enlentecimiento: quimioterápicos, ciclosporina A, heparina, litio, metotrexato, zidovudina, retinoides
- Aumento del crecimiento: fluconazol, itraconazol, levodopa, contraceptivos orales, retinoides

#### Leuconiquia transversal verdadera

- quimioterápicos (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina), ciclosporina, flúor, penicilamina, pilocarpina, retinoides, corticoides, sulfamidas, intoxicación aguda por arsénico o talio (líneas de Mees)

### Lesión en el lecho ungueal

#### Onicólisis, a veces con fotoonicólisis

- taxanos (docetaxel, paclitaxel) y antraciclinas, metotrexato, retinoides, infliximab, tetraciclinas (doxiciclina), fluoroquinolonas, psoralenos y PUVA, IECA (captopril, enalapril), AINE, fenotiacinas (clorpromazina), valproico, tiacidas, contraceptivos orales, fluoroquinolonas

#### Leuconiquia aparente

- quimioterápicos antineoplásicos

### Lesión del pliegue ungueal proximal

#### Paroniquia y granuloma piogénico

- retinoides, antirretrovirales (lamivudina e indinavir), inhibidores del EGFR (cetuximab), inhibidores de las cinasas (gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib), metotrexato, ciclosporina

### Alteración de la vascularización ungueal

- Cambios isquémicos: bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, bleomicina (sistémica o intralesional)
- Hemorragia subungueal: antiagregantes y anticoagulantes, taxanos, tetraciclinas, ganciclovir

### Atrofia ungueal

- aplicación prolongada de corticoides tópicos de alta potencia

### Alteración del color

**Melanoniquia** (pigmentación parduzca o negruzca de la uña por la presencia de melanina producida por melanocitos de la matriz ungueal):

- zidovudina, quimioterápicos (antraciclinas, taxanos, fluorouracilo, hidroxiurea), psoralenos, radioterapia

#### Pigmentación no melánica

- tetraciclinas y sales de oro (coloración amarillenta), clofazimina (marrón oscuro), minociclina (gris-azulado), antimaláricos (azul-marrón), mitoxantrona (azul), aplicación tópica de alquitrán o ditranol

El fluorouracilo, un antimetabolito análogo de la pirimidina uracilo, produce hiperpigmentación de las uñas. Se ha descrito onicólisis y onicomadesis con capecitabina, un precursor metabólico del fluorouracilo.

Los trastornos de la pigmentación y la onicólisis se han descrito con ciclofosfamida, everolimús, temsirolimús e hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Los inhibidores del EGFR pueden afectar toda la uña, con lesión del lecho ungueal (onicólisis), la matriz (cambios pigmentarios, fragilidad de las uñas o uñas quebradizas) o muy a menudo inflamación de los pliegues ungueales (paroniquia) asociados a granulomas piogénicos. En una revisión sistemática de 22 ensayos clínicos en pacientes con cáncer tratados con estos fármacos se registró una incidencia de un 17,2% de toxicidad ungueal y en un 1,4% era grave.<sup>4</sup> En concreto, en los pacientes tratados con **cetuximab** o con **erlotinib**, la incidencia fue de 15-16%, y en los tratados con **panitumumab** ésta fue de 25,6%. En un ensayo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico las anomalías de las uñas se observaron en un 34% de los pacientes tratados con panitumumab, en comparación con los controles.<sup>5</sup> En un ensayo comparativo las deformaciones de las uñas fueron observadas en un 11% de las pacientes con cáncer de mama tratadas con **lapatinib** y letrozol, frente a un 1% de las tratadas con placebo y letrozol.<sup>6</sup> Los citotóxicos que inhiben otras tirosina-cinasas, como el imatinib y el dasatinib, pueden causar distrofia de las uñas.

## ■ Antiinfecciosos

Los medicamentos fotosensibilizantes causan separación de las uñas tras una exposición a la luz, o fotoonicólisis. También se asocian con frecuencia otras manifestaciones cutáneas relacionadas con la luz,

como el eritema del dorso de las manos, que a veces no afecta el dedo pulgar. Las alteraciones de las uñas de los pies son más raras, asociadas a la exposición de los pies desnudos al sol.

Varios antiinfecciosos están implicados en las fotoonicólisis: las tetraciclinas (doxiciclina), las fluoroquinolonas (ofloxacina), los antipalúdicos (quinina). Las anomalías de la coloración de las uñas también se han descrito con la tetraciclina.

La **clofazimina**, un antileproso, colorea la piel de rojo a marrón, sobre todo las zonas expuestas al sol. A dosis altas a veces se ha observado coloración de las uñas.

Entre los **antirretrovirales**, la zidovudina puede colorear las uñas de un color azul o marrón en algunos pacientes, incluso en ausencia de exposición solar. Se ha descrito inflamación de los pliegues ungueales en pacientes tratados con lamivudina, asociada o no con indinavir.

## ■ Psoralenos, retinoides y otros

Los **psoralenos**, como el metoxsaleno, son fotosensibilizantes usados en combinación con rayos UVA (puvaterapia) para el tratamiento de diferentes alteraciones cutáneas, como la psoriasis en placas. Pueden producir anomalías de la pigmentación de las uñas y onicólisis, sobre todo tras la exposición a la luz.

La isotretinoína produce sequedad, irritación y fragilidad de la piel, así como modificaciones de toda la mucosa. Los **retinoides** por vía oral producen fragilidad, onicólisis, inflamación de los pliegues ungueales y distrofia. Las intoxicaciones crónicas por vitamina A o retinol causan a menudo separación de las uñas.

Finalmente, una **sobredosis de selenio** puede dar lugar a pérdida de las uñas y deformaciones.<sup>7</sup>

## ■ Conclusión

Numerosos fármacos pueden causar anomalías ungueales con diferentes lesiones, sobre todo los quimioterápicos antineoplásicos, los antiinfecciosos y los retinoides. Una anamnesis cuidadosa es esencial para diagnosticar alteraciones de las uñas inducidas por fármacos. La afectación de varias uñas o de todas hace sospechar la etiología farmacológica. La mayoría de estos cambios son consecuencia de toxicidad directa sobre el epitelio de la uña, pero pueden estar implicados otros posibles mecanismos. En muchos casos no están relacionados con la dosis y a veces pueden persistir después de interrumpir el fármaco.

En pacientes tratados con estos fármacos, se recomienda evitar los factores irritantes y los traumatismos repetidos de las uñas o de la piel de alrededor. En caso de alteraciones molestas o dolorosas, hay que sospe-

sar el interés de suspender el medicamento con la gravedad de la enfermedad tratada, la eficacia del medicamento, la relación beneficio-riesgo de otras opciones, y las consecuencias de las anomalías de las uñas sobre la calidad de vida de los pacientes. Con el fin de minimizar los efectos adversos de los fármacos fotosensibilizantes, hay que proteger de la luz todas las partes descubiertas, incluidas las uñas.

## Bibliografía

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.

# Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www20.gencat.cat>

## ■ Zolpidem (Dalparan®, Stilnox®, Zolpidem EFG®): riesgo de somnolencia al día siguiente y nuevas recomendaciones de uso

En marzo pasado el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) finalizó la revisión de los datos de eficacia y de seguridad del zolpidem. El motivo de la revisión fue la notificación de casos de alteraciones en la capacidad de atención y de concentración con parasomnias (como sonambulismo) y defectos de atención en la conducción de vehículos (incluidos accidentes de tráfico), al día siguiente de tomar el medicamento. Aunque estos riesgos de los hipnóticos son conocidos y se indican en las fichas técnicas y los prospectos del zolpidem, se ha considerado necesario modificar sus condiciones de uso y reforzar las recomendaciones en relación con el riesgo de sonambulismo, conducción y de realizar actividades peligrosas mientras dure el tratamiento.

A raíz de estas conclusiones y dado el elevado uso de hipnóticos en España –zolpidem es el segundo principio activo más utilizado y su uso se ha duplicado en los últimos 10 años– la AEMPS recomienda que la dosis de zolpidem sea de 10 mg al día, y de 5 mg al día en pacientes de edad avanzada o con insufi-

ciencia hepática. El zolpidem se debe administrar en una dosis única en el momento de ir a dormir y no se debe tomar ninguna dosis adicional durante la noche. Se recomienda no conducir ni hacer actividades que requieran atención y puedan ser peligrosas durante las 8 horas siguientes tras la toma del medicamento. Además, hay que tomar los hipnóticos sólo cuando sea imprescindible, revisar periódicamente la necesidad de mantener el tratamiento y seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas y la posología recomendada.

Encontrarán más información en:

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_01-2014-ranelato-estroncio.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_01-2014-ranelato-estroncio.pdf)

## ■ Diacereína: nuevas restricciones de uso

En noviembre de 2013 la AEMPS comunicó la recomendación del PRAC de suspender la autorización de la diacereína, dada su relación beneficio-riesgo desfavorable (véase Butllí Farmacovigilància de Catalunya 2013;11:19). Sin embargo, esta relación beneficio-riesgo ha sido reevaluada a propuesta de los laboratorios titulares de este medicamento y finalmente se mantendrá comercializada con unas nuevas restricciones y condiciones de uso.

La diacereína sólo está indicada para el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla y de cadera en pacientes menores de 65 años. Hay que iniciar el tratamiento con 50 mg al día durante las primeras 2-4 semanas y valorar la tolerancia antes de incrementar hasta la dosis recomendada de mantenimiento de 100 mg al día. Se debe suspender el tratamiento si el paciente presenta diarreas y vigilar la aparición de signos y síntomas de alteración hepática durante el tratamiento. No se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática.

Encontrarán más información en:

[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 y riesgo cardíaco: restricciones en las condiciones de autorización

La domperidona (Motilium®, Domperidona Gamir®, Domperidona Pensa®) es un antagonista dopaminérgico autorizado para el alivio de los síntomas de las náuseas y vómitos, tanto en adultos como en niños, y también para el tratamiento de la sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal alto y regurgitación del contenido gástrico (en adultos).

En marzo pasado, la AEMPS informó sobre los resultados de la evaluación de su relación beneficio-riesgo realizada por el PRAC en relación con reacciones adversas cardíacas (alargamiento del intervalo QT). Estas reacciones ya constan en las fichas técnicas y motivaron hace unos años la retirada de las presentaciones de administración parenteral. Dado que se han seguido notificando casos, el PRAC ha reevaluado su relación beneficio-riesgo en las indicaciones autorizadas y ha concluido que este balance es favorable sólo para la indicación del alivio de las náuseas y vómitos, y ha recomendado restringir las indicaciones autorizadas, reducir la dosis y la duración del tratamiento, establecer nuevas contraindicaciones de uso y suspender la autorización de comercialización de las presentaciones rectales para la administración pediátrica y las de administración oral superiores a 10 mg/dosis.

De acuerdo con el PRAC, la AEMPS recomienda:

- Utilizar la domperidona únicamente para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos durante el menor tiempo posible y sin sobrepasar una dosis de 10 mg tres veces al día por vía oral para adultos y adolescentes de 35 kg de peso o más. Para estos mismos pacientes se pueden utilizar supositorios de 30 mg/dosis, dos veces al día.
- En niños y adolescentes de menos de 35 kg de peso se debe administrar por vía oral a dosis de 0,25 mg/kg, hasta tres veces al día.
- No utilizar supositorios en niños.

- No utilizar domperidona si el paciente recibe fármacos que puedan alargar el QT o sean inhibidores potentes del citocromo CYP3A4, tenga alteraciones del ritmo cardíaco u otras patologías que las puedan favorecer, si tiene insuficiencia hepática moderada o grave.

Encontrarán más información en:

[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)

## ■ Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA II): restricciones de uso

En abril pasado la AEMPS comunicó las recomendaciones del PRAC sobre el uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), tras revisar su balance beneficio-riesgo a raíz de los hallazgos de un metanálisis de ensayos clínicos.

El PRAC ha concluido que el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) y de aliskireno (inhibidor directo de la renina) aumenta el riesgo de hiperpotasemia, de hipotensión y fallo renal, y en cambio, no se han observado beneficios adicionales en términos de mortalidad global, ni de morbilidad cardiovascular o renal.

La AEMPS recomienda no utilizar tratamiento combinado con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARAII, aliskireno), excepto en casos excepcionales en los que se considere imprescindible. En estos casos se deberá vigilar estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la presión arterial. También recuerda que la combinación de aliskireno con IECA o ARA II está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o diabetes.

Encontrarán más información en:

[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.

**Comité 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

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones i bajas:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

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

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>