Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 6, n.º 4 • juliol - setembre 2008

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Medicaments i alopècia
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Medicaments i alopècia

L'alopècia es defineix com la pèrdua anòmala de cabell. Les formes d'alopècia cicatricial s'associen a fibrosi, inflamació i pèrdua del fol·licle pilós, mentre que en les formes no cicatricials no hi ha destrucció d'aquest fol·licle sinó que hi ha una alteració del seu cicle de creixement. La causa més comú d'alopècia no cicatricial és l'alopècia androgènica, però també pot ser secundària a infeccions, traumatismes, estrès, malalties autoimmunitàries, càncer, dèficits nutricionals, trastorns endocrins, processos cutanis primaris i fàrmacs. Els fàrmacs poden produir alopècia per acció tòxica directa sobre la matriu del fol·licle pilós o bé de manera indirecta, per causar malalties que s'hi associen, com hipotiroïdisme o reaccions cutànies greus.[1] En aquest article es revisa l'alopècia induïda per fàrmacs per mecanisme directe.

L'alopècia per fàrmacs es presenta com una alopècia difusa no cicatricial del cuir cabellut, sense altres símptomes acompanyants i sol ser reversible amb la retirada del fàrmac causant. El tipus d'alopècia i la seva gravetat depenen del fàrmac que la provoca, la dosi administrada i la susceptibilitat individual.[2,3] La relació causal entre la ingesta del fàrmac i la pèrdua del cabell és difícil d'establir i cal tenir present la seqüència temporal, la resposta a la retirada del fàrmac sospitós i l'exclusió d'altres possibles causes. Nombrosos medicaments s'han relacionat amb la pèrdua de cabell o alopècia, però les dades disponibles sobre la relació causal no són les mateixes per a tots ells.[1,4]

Per entendre l'alopècia és necessari conèixer la dinàmica del creixement del cabell.[5] El cabell té un creixement cíclic, regulat per múltiples factors hormonals i neuropèptids, que inclou tres fases: anagen, catagen i telogen. Cada fol·licle pilós té el seu propi cicle, així, al cuir cabellut es troben alhora totes les fases del cicle. En la fase anàgena del cicle el cabell està en creixement, amb una elevada activitat mitòtica de la matriu del cabell i és en aquesta fase quan és més susceptible als agents tòxics. Segueix la fase catàgena, que és una fase de transició, i finalment la fase telògena o de repòs en la qual el cabell es desprèn del fol·licle i cau. El període de creixement dura uns

Taula 1. Fàrmacs associats amb l'alopècia.[7]

Tipus d'alopècia	Fàrmacs	Incidència estimada (%)
Efluvi telogen	Acenocumarol, heparina, interferó alfa, isotretinoïna, liti, ramipril, terbinafina, timolol, àcid valproic	> 5
	Aciclovir, al·lopurinol, buspirona, captopril, carbamazepina, cetirizina, ciclosporina, lamotrigina, leuprolida, lovastatina, nifedipina	1-5
	Amiodarona, amitriptilina, azatioprina, dopamina, naproxèn, omeprazol, paroxetina, prazosina, sertralina, venlafaxina, verapamil	< 1
Efluvi anagen	Bleomicina, busulfan, cisplatí, ciclofosfamida, daunorrubicina, fluorouracil, vasopresina, vinblastina, vincristina	> 10

quants anys, mentre que el de repòs dura tan sols de dos a quatre mesos, després dels quals el fol·licle torna a la fase anàgena. El 85% dels fol·licles del cuir cabellut es troben en fase de creixement, i un 14% es troba en repòs. El període de transició entre el creixement i el repòs dura de 2 a 3 setmanes, i en aquesta fase es troben un 1% del total. En un cuir cabellut sa hi ha al voltant de 100.000 cabells, i normalment es perden entre 70 i 100 cabells al dia.

Els fàrmacs poden alterar el cicle normal de creixement del cabell i conduir a un efluvi telogen o a un efluvi anagen.[3,6] Per a alguns d'ells s'ha estimat la incidència d'alopècia[7] (vegeu la taula 1). L'**efluvi telogen** és la forma més freqüent d'alopècia induïda per fàrmacs i es caracteritza per la caiguda excessiva de cabells en fase telògena, que s'inicia entre dos i quatre mesos després de l'administració del fàrmac causant i acostuma a afectar només el cuir cabellut (on hi ha més proporció de fol·licles en anagen). S'han descrit tres mecanismes diferents pels quals això es pot produir; el més comú és que poden accelerar l'entrada dels cabells en fase telògena o de repòs, i provocar la seva caiguda prematura. Entre els medicaments implicats en aquest mecanisme s'inclouen anticoagulants (acenocumarol, heparina), antitiroïdals (carbimazol, tiouracil), antihipertensius (bloquejadors β-adrenèrgics, IECA), antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), agents uricosúrics, antihistamínics H_2, antidepressius (fluoxetina), antiepilèptics (carbamazepina, valproat sòdic), antiretrovirals (indinavir), bromocriptina, interferons, hipolipemiants. També es pot produir per la retirada d'alguns fàrmacs que allarguen la fase anàgena (minoxidil, contraceptius orals). Altres medicaments poden escurçar la fase telògena (ex. retinoides sistèmics).[2,4,6]

L'**efluvi anagen** es produeix gairebé exclusivament amb els fàrmacs antineoplàstics (agents alquilants, bleomicina, alcaloides de la vinca, derivats del platí, metotrexat, 5-fluorouracil, ciclofosfamida, etc.). En aquests casos hi ha una aturada brusca de l'activitat mitòtica de les cèl·lules de la matriu del fol·licle pilós. Aquesta pèrdua de cabell és aguda i greu, té lloc dies o setmanes després de l'administració del fàrmac causant, i pot condicionar la pèrdua de cabell de tot el cuir cabellut, celles i pestanyes. El cabell torna a créixer uns dos mesos després de la retirada del fàrmac sospitós.[2,4,6] Només de forma excepcional, alguns fàrmacs poden destruir el fol·licle pilós i causar una alopècia cicatricial (ex. busulfan).[2]

En el diagnòstic diferencial d'un pacient amb alopècia s'han de considerar els fàrmacs que ha pres fins a uns quatre mesos abans de l'inici de la pèrdua de cabell. La causalitat del fàrmac en l'alopècia és difícil d'establir i només es pot confirmar amb la recuperació després de la retirada del fàrmac sospitós. Aquesta recuperació pot requerir entre dos i tres mesos. Quant al maneig, no hi ha un tractament específic per a l'alopècia induïda per fàrmacs.

Conclusió

Molts fàrmacs poden alterar el cicle normal de creixement del cabell i produir alopècia. La manifestació clínica és una alopècia difusa i reversible que afecta el cuir cabellut i no s'acostuma a acompanyar d'altres símptomes.

Cal reconèixer aquest efecte doncs, tot i que l'alopècia no és un efecte advers greu, pot tenir un impacte emocional significatiu i afectar el compliment del tractament. Davant la sospita d'alopècia per fàrmacs cal fer la notificació al Centre de Farmacovigilància a través de la Targeta Groga.

Bibliografia

1. Pillans PI, Woods DJ. Drug-associated alopecia. Int J Dermatol 1995;3:149-58.
2. Tosti A, Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: diagnosis. Dermatol Clin 2007;25:223-31.
3. Valeyrie-Allamore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. Drug Safety 2007;30:1011-30.
4. Tosti A, Misciali C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. Drug Safety 1994;10:310-17.
5. Paus R, Cotsarelis G. Mechanisms of disease: the biology of hair follicles. N Engl J Med 1999;341:491-97.
6. Mercke Y, Sheng H, Khan T, Lippmann S. Hair Loss in Psychopharmacology. Ann Clin Psychiatry 2000;12:35-42.
7. Shapiro J. Hair loss in women. N Engl J Med 2007;357:1620-30.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2165/comrismed.htm

Risc de l'ús d'IECA i ARA II durant l'embaràs

L'ús dels inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) i dels antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA II) durant el segon i tercer trimestre de l'embaràs indueix toxicitat fetal i neonatal. Pel que fa a l'ús d'IECA durant el primer trimestre, un estudi publicat l'any 2006 va mostrar un increment de la incidència de malformacions congènites, sobretot cardíaques, en nens de mares exposades a IECA durant el primer trimestre en comparació de les dones que no van rebre tractament antihipertensiu o que van rebre altres antihipertensius. Estudis posteriors no han confirmat aquests resultats. Quant als ARA II, no hi ha estudis analítics adequats per avaluar el risc de malformacions.

Es recorda als professionals sanitaris que el tractament amb IECA i ARA II durant el segon i tercer trimestre de l'embaràs està contraindicat, i no es recomana durant el primer trimestre. També s'aconsella canviar d'antihipertensiu en les dones fèrtils tractades amb aquests fàrmacs que estiguin planificant un embaràs o en les quals es detecti un embaràs durant el tractament, i no iniciar aquests fàrmacs durant la gestació.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/angiotensinaII-abril08.htm

Insulina inhalada i risc de càncer de pulmó

En una nota informativa del passat mes de juny l'AEMPS va informar de set casos de càncer de pulmó en pacients tractats amb insulina inhalada (Exubera®). Cinc eren pacients inclosos en assaigs clínics comparatius amb altres antidiabètics (taxa d'incidència de 0,13 casos per 100 persones/any en els tractats amb insulina inhalada en comparació de 0,02 casos per 100 persones/any amb altres antidiabètics). Es tracta de pacients d'entre 60 i 74 anys, tots ells exfumadors. A Espanya, uns 2.000 pacients han rebut Exubera® i no s'ha notificat cap cas de neoplàsia de pulmó al SEFV.

Tot i que la informació disponible no permet establir la relació causal entre l'exposició a insulina inhalada i el càncer de pulmó, es recomana fer un seguiment dels pacients que l'han rebut. La distribució d'aquest medicament va ser interrompuda pel laboratori per raons comercials i des de setembre de 2008 no està disponible.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2008-09_exubera.htm

Noves recomanacions d'ús de les epoetines

També el passat mes de juny, l'AEMPS va informar de les noves recomanacions d'ús de les epoetines, després de l'anàlisi del risc cardiovascular relacionat amb les concentracions elevades d'hemoglobina i amb la progressió del càncer i la supervivència dels pacients oncològics. Les conclusions d'aquesta anàlisi indiquen que en pacients amb insuficiència renal crònica i neoplàsies no mieloides, l'ús d'epoetines té una relació benefici-risc favorable sempre que l'anèmia sigui simptomàtica i que les concentracions d'hemoglobina no superin els 12 g/dl. No obstant, en pacients amb càncer i una bona expectativa de vida es conclou que l'efecte beneficiós no compensa el risc de progressió tumoral i de disminució de la supervivència. En aquests casos cal considerar la transfusió sanguínia com a primera opció per tractar l'anèmia.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/epoetina-junio08.htm

Valvulopaties cardíaques per agonistes dopaminèrgics

Després que en un butlletí anterior es revisessin les dades sobre el risc de valvulopatia cardíaca associat a l'ús de pergolida i cabergolina, dos agonistes dopaminèrgics ergòtics en la malaltia de Parkinson (vegeu

Butll Farmacovigilància de Catalunya 2007;5:1-3), els mesos de juny i octubre s'han comunicat nous canvis en la fitxa tècnica i en les condicions d'ús autoritzades a fi de reduir el risc de reaccions fibròtiques.

Pel que fa a l'ús de **pergolida** i **cabergolina**, la fibrosi valvular cardíaca es considera una reacció adversa molt freqüent, que es presenta en més d'un de cada 10 pacients. Només s'han d'utilitzar com a tractament de segona línia de la malaltia de Parkinson en pacients que no toleren o no responen a un derivat no ergòtic. La dosi màxima recomanada és de 3 mg al dia per a tots dos medicaments. A més, se'n contraindica l'ús en pacients amb qualsevol valvulopatia i/o antecedents de trastorns fibròtics pulmonars, pericàrdics i retroperitoneals. S'ha de fer un ecocardiograma abans d'iniciar el tractament, a fi de descartar una valvulopatia, i repetir-lo entre el 3è i el 6è mes de tractament i després cada 6 o 12 mesos. L'ús de **bromocriptina** en pacients amb antecedents de valvulopatia cardíaca queda contraindicat i es redueix la dosi màxima diària a 30 mg al dia.

En indicacions diferents a la malaltia de Parkinson, com la inhibició/supressió de la lactància, trastorns hiperprolactinèmics i acromegàlia, es contraindica l'ús de cabergolina i bromocriptina en tractament prolongat en pacients amb antecedents de trastorns fibròtics o valvulopatía cardíaca determinada per ecografia abans d'iniciar el tractament. A més, amb cabergolina es manté la recomanació de monitorització cardíaca del pacient.

Aquestes restriccions no són aplicables a tractaments a curt termini amb bromocriptina i carbegolina per a la inhibició/supressió de la lactància, ni tampoc al tractament amb lisurida, independentment de la seva indicació.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/ergoticos_junio08.htm

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/ergoticos_octubre08.htm

Rimonabant: suspensió cautelar de comercialització

El passat mes d'octubre l'AEMPS va anunciar la suspensió de comercialització del rimonabant (Acomplia®) pel risc de trastorns psiquiàtrics greus i de suïcidi en pacients tractats. En una nota del mes de juliol ja s'havia alertat d'aquest risc. L'EMEA, després de revisar les dades, ha considerat que la relació benefici-risc del rimonabant és desfavorable i ha recomanat la suspensió de la seva comercialització. Des de la seva comercialització a Espanya el març de 2008, el SEFV ha rebut 12 notificacions de sospites de reaccions adverses psiquiàtriques de les quals 9 van ser greus i dos es referien a ideació suïcida.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2008-18.htm

Natalizumab i leucoencefalopatia multifocal progressiva

El passat mes d'agost l'AEMPS va informar sobre la notificació de dos casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva associada a l'ús de natalizumab en monoteràpia durant més d'un any. Aquests casos s'afegeixen als dos identificats durant els assaigs clínics en pacients amb esclerosi múltiple que rebien tractament concomitant amb interferó beta-1a durant més de dos anys.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/natalizumab-agosto08.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Assumpció Benito.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripcions: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

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

www.gencat.cat/salut