

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 17, núm. 2 • març - abril 2019



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Fotosensibilitat induïda per fàrmacs
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

## Fotosensibilitat induïda per fàrmacs ■

La fotosensibilització cutània és una reacció cutània patològica a la llum, generalment a la radiació ultraviolada (UV), que es manifesta com una cremada solar o com una erupció produïda després de l'exposició a la llum. La radiació UV és responsable del fotoenvelliment, les cremades solars, la carcinogènesi i les fotodermatosis. La fotosensibilitat causada per medicaments es produeix quan un fàrmac és capaç d'absorbir la radiació del sol (generalment ultraviolada A, UVA), cosa que dona lloc a reaccions químiques. Es pot manifestar com a una reacció fototòxica o, més rarament, fotoal·lèrgica (taula 1).<sup>1</sup>

La manifestació clínica pot variar considerablement, tant en la presentació com en la gravetat, des d'una cremada solar lleu fins a un quadre greu amb butllofes extenses.<sup>2</sup> S'han creat estratègies de detecció i guies per predir si un fàrmac és fotoreactiu durant el seu desenvolupament. No obstant això, no permeten assegurar que els nous medicaments no causin fotosensibilitat.

Les reaccions fototòxiques i fotoal·lèrgiques es poden detectar amb proves *photo-patch*. Per fer-ne el maneig, es recomana la fotoprotecció, la identificació del fàrmac fotosensibilitzant i, si és possible, la seva retirada, tot i que en alguns casos el fàrmac implicat és indispensable.

## ■ Fàrmacs implicats

Nombrosos fàrmacs poden causar fototoxicitat, fotoal·lèrgia o dermatitis agreujada per la llum (taula 2).<sup>3</sup> La majoria dels fàrmacs administrats per via sistèmica desencadenen fotosensibilitat mitjançant un mecanisme fototòxic. En una revisió sistemàtica recent de 240 estudis sobre la qualitat de les proves que donen suport a la sospita de **fototoxicitat** per fàrmacs per via oral, la majoria d'associacions (89%) es basaven en estudis de baixa o molt baixa qualitat.<sup>4</sup> Hi va haver 1.134 casos de sospita de fototoxicitat a 129 fàrmacs. Els medicaments amb un grau d'evidència més alt van ser el **vemurafenib**, els **AINE** i els antibiòtics, sobretot **fluoroquinolones** i **tetraciclins**. Els fàrmacs notificats amb més freqüència van ser el vemurafenib, el voriconazole, la doxiciclina, la hidroclorotiazida, l'amiodarona i la clorpromazina. L'avaluació fotobiològica es va dur a terme en només un 23,3% dels casos i la prova de reexposició, en un 10% dels casos.

Els **diürètics tiazídics** sembla que exerceixen els seus efectes sovint per processos idiosincràtics, i hi poden estar implicats diversos mecanismes. Les tiazides fan fotosensibilització més freqüentment mitjançant fototoxicitat, però també s'ha descrit més rarament lupus induït per tiazides, pseudoporfiria i reacció liquenoide. Dels tiazídics, la hidroclorotiazida és el més fotosensibil·lable. Atesa la seva biodisponibilitat, si se suspèn el fàrmac, la fotosensibilitat s'acostuma a resoldre, però pot persistir de 3 a 6 mesos. S'ha descrit algun cas amb indapamida, furosemida i triamterè. Pot ser recomanable canviar a un diürètic de nansa no fotosensibilitzador, ja que la furosemida pot produir butllofes per fototoxicitat.<sup>3</sup>

D'altra banda, recentment s'ha alertat del risc de **càncer de pell** no melanocític (carcinoma basocel·lular i espinocel·lular) associat al tractament crònic amb hidroclorotiazida, arran dels resultats de dos estudis danesos.<sup>5</sup> En estudis observacionals posteriors, també s'ha relacionat amb un risc de melanoma<sup>6</sup> i de carcinoma de cèl·lules de Merkel i cutani annexal.<sup>7</sup> S'ha suggerit que l'efecte fotosensibilitzador de la hidroclorotiazida podria explicar el risc de càncer de pell associat als raigs UVA.

L'**amiodarona** i la **clorpromazina** són també fototoxines potents; ambdues causen fotosensibilitat mitjançant un mecanisme dependent dels UVA, com les tiazides. Quan se suspèn la clorpromazina, es resol ràpidament el quadre de fotosensibilitat, mentre que amb l'amiodarona es pot tardar de nou a dotze mesos des de la retirada. Tant amb la clorpromazina com amb l'amiodarona és freqüent trobar hiperpigmentació a les zones amb fototoxicitat prèvia. També s'ha descrit algun cas amb la dronedarona.<sup>8</sup>

La **quinina** pot causar hipersensibilitat per idiosincràsia. El mecanisme es considera fototòxic, tot i que també pot produir un patró liquenoide, amb unes característiques clíniques molt similars a les de la fotosensibilitat per tiazides o per doxiciclina. L'espectre d'acció per induir la fotosensibilitat de la quinina implica tant les parts UVA com les UVB de l'espectre. Quan se suspèn el fàrmac, la fotosensibilitat pot persistir durant sis mesos o més.<sup>8</sup>

La fotosensibilitat és un efecte conegut de les **fluoroquinolones** documentat en models preclínic. Pot ser atribuïda a la fotodeshalogenació, o a la generació d'espècies reactives d'oxigen i la transferència d'energia. De fet, la 6,8 deshalogenació sembla estar associada a un augment de la fototoxicitat (com amb la lomefloxacina i l'esparfloxacina, no comercialitzades), mentre que la substitució per metoxi (com amb la gatifloxacina, no comercialitzada, i la moxifloxacina) redueix de manera significativa el risc de fotosensibilització. La lomefloxacina es considera una de les fluoroquinolones més fototòxiques en humans. En suspendre el tractament, el quadre es resol generalment en 48 hores. Hi ha una àmplia variació en el grau de fotosensibilització entre les diferents fluoroquinolones; des d'algunes que no són més que placebo fins a d'altres que presenten un índex de fotosensibilització de més de 90. La levofloxacina i la ciprofloxacina s'han associat a una incidència relativament baixa de fototoxicitat. Les fluoroquinolones també poden causar hiperpigmentació, cosa que s'ha atribuït a una interacció de la melanina amb el fàrmac i el seu impacte en la melanogènesi i el dipòsit de melanina, que pot persistir durant més d'un any.<sup>8</sup>

Pel que fa a altres antimicrobians, les cefalosporines de tercera generació rarament s'han associat a reaccions de fotosensibilitat, tot i que hi ha algun cas descrit amb cefotaxima i ceftazidima. S'ha descrit algun cas d'erupció liquenoide en pacients tractats amb isoniazida i pirazinamida.<sup>1</sup>

En pacients tractats amb **voriconazole**, s'han descrit casos de fototoxicitat greu amb cremades solars exagerades i erupció en zones exposades al sol, habitualment

en immunodeprimits. El mecanisme no és del tot conegut, però s'ha relacionat amb el metabòlit N-òxid, que té una absorció màxima en raigs UVC i UVB, i fotoproductes induïts per UVB. Inicialment, el quadre es manifesta com un eritema facial i en zones exposades al sol, sovint també amb quilitis i efectes adversos similars als retinoides. El risc pot augmentar en pacients immunodeprimits. El voriconazole també s'ha associat a pseudoporfiria i fotoenvelliment, lupus eritematós discoide i fotocarcinogènesi (carcinoma escamós agressiu i melanoma). El risc de fotocarcinogènesi sembla que està relacionat amb la durada del tractament.<sup>8</sup>

Els **AINE** han mostrat ser una causa freqüent de reaccions de fotosensibilitat, sobretot el benoxaprofen (que va ser retirat del mercat per hepatotoxicitat i reaccions cutànies greus), el piroxicam i el naproxèn. El celecoxib s'ha associat a reaccions fotoal·lèrgiques i de pseudoporfiria. En general, l'ibuprofèn no es considera fototòxic, tot i que s'ha descrit algun cas de toxicitat.<sup>1,8</sup>

Els inhibidors de BRAF, com el **vemurafenib**, s'han associat a fototoxicitat, amb algun cas greu.<sup>9</sup> Les reaccions s'han mostrat induïdes per les radiacions UVA.<sup>10</sup> Les reaccions de fotosensibilitat també són freqüents en pacients tractats amb **vandetanib**, un inhibidor del factor de creixement endotelial vascular (VEGF), com a reacció fototòxica o fotoal·lèrgica. També s'han descrit casos amb altres fàrmacs antineoplàstics, com l'imatinib, el fluorouracil, el paclitaxel i la dacarbazina.

La **pirfenidona**, indicada per al tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica, s'ha associat a reaccions cutànies per fotosensibilitat en prop d'un 10% dels pacients.<sup>11</sup>

Dels psicofàrmacs, les **fenotiazines** (sobretot la clorpromazina) són generalment fotosensibilitzadors potents, i poden produir tant fototoxicitat com fotoal·lèrgia. El tractament prolongat amb dosis altes de clorpromazina i tioridazina pot causar quadres d'hiperpigmentació. L'olanzapina i la clozapina no s'han mostrat fotosensibilitzadors potents. Pel que fa als **antidepressius**, la fotosensibilitat és un efecte advers relativament rar dels tricíclics i els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS), i tampoc no es consideren fotosensibilitzadors potents, tot i que se n'han descrit alguns casos.<sup>1,8</sup>

En pacients que prenen fàrmacs durant un llarg període de temps (p. ex., AINE o fàrmacs per a una malaltia cardiovascular), el problema sorgeix quan una fotosensibilitat induïda per fàrmacs no reconeguda en la pell es manifesta en els mesos d'estiu. En fer l'anamnesi als pacients, cal tenir en compte que qualsevol medicament que prenguin pot ser la causa de reaccions cutànies.

Diversos **fàrmacs aplicats per via tòpica** també poden ser causa de fototoxicitat o fotoal·lèrgia. La fotoal·lèrgia és més rellevant amb els fàrmacs tòpics que amb els d'administració sistèmica (com els AINE tòpics i els filtres en protectors solars), tot i que alguns (p. ex., els psoralens) també poden produir hipersensibilitat a través d'un mecanisme fototòxic.<sup>12</sup>

**Taula 1. Característiques diferencials entre reaccions de fototoxicitat i de fotoal·lèrgia**

Fototoxicitat	Fotoal·lèrgia
Frequent Reacció tòxica no immunològica No és necessària la sensibilització; pot aparèixer reacció en la primera exposició L'aparició de reacció depèn de la dosi L'inici de reacció pot ser immediat després de l'exposició Cremada solar exagerada Localitzada en zones exposades Toxicitat i mort de cèl·lules epidèrmiques, edema dèrmic, inflamació escassa a la histologia	Poc freqüent Reacció immunològica d'hipersensibilitat retardada tipus IV Cal sensibilització; no apareix reacció en la primera exposició Pot aparèixer reacció amb dosis mínimes Inici de reacció retardat (> 24 h) després de l'exposició Eczematosa Pot disseminar-se més enllà de les zones exposades Espongiosi epidèrmica, inflamació limfohistocitària dèrmica prominent

**Taula 2. Principals fàrmacs implicats en reaccions de fotosensibilització**

Sistèmics	
Antimicrobians	Fluoroquinolones i àcid nalidíxic Tetraciclins: tetraciclina, doxiciclina, minociclina Sulfonamides: cotrimoxazole, sulfasalazina Cefalosporines: cefotaxima, ceftazidima Antifúngics: griseofulvina, voriconazole, itraconazole Fàrmacs per a la tuberculosi: isoniazida, pirazinamida Antipalúdics: quinina, cloroquina, hidroxicloroquina, atovaquona/proguanil Fàrmacs per a l'hepatitis C/VIH: inhibidors de la transcriptasa inversa (efavirenz, tenofovir), de la proteasa (simeprevir) <sup>13</sup> i de la polimerasa (faldaprevir)
Fàrmacs cardiovasculars	Tiazides, furosemida, amiodarona, dronedarona, quinidina, IECA, estatines, blocadors dels canals de calci (nifedipina, amlodipina, diltiazem), antagonistes del receptor de l'angiotensina II
Hipoglucemiants	Sulfonilurees, metformina, sitagliptina
AINE	Naproxèn, piroxicam, celecoxib
Retinoides	Etretinat, acitretina, isotretinoïna
Psicofàrmacs	Antipsicòtics (clorpromazina, tioridazina), antidepressius tricíclics (imipramina, clomipramina), ISRS, venlafaxina, ansiolítics (alprazolam, clordiazepòxid)
Quimioteràpics	Inhibidors de BRAF (vemurafenib), inhibidors del VEGF (vandetanib, erlotinib), crizotinib, imatinib, fluorouracil, tegafur, dacarbazina, taxans, doxorubicina, vinblastina
Altres	Pirfenidona, psoralens, porfirines, antihistamínic (difenhidramina, mequitazina), eculizumab, leflunomida, mesalazina, tocilizumab, carbamazepina
Tòpics	
Protectors solars	PABA, benzofenones, dibenzoilmetans, octocrilè, cinamats
AINE tòpics	Ketoprofèn, benzidamina, piroxicam, diclofenac
Altres	Aciclovir, dibucaïna, hidro cortisona, clorpromazina en gel, brea d'hulla ( <i>coal tar</i> ), peròxid de benzoil, salicilanilides halogenades, eritromicina, benzocaïna

La majoria de protectors solars que produeixen reaccions fotoal·lèrgiques inclouen l'àcid p-aminobenzoic (PABA), les benzofenones, els cinamats, els salicilats i l'octocrilè. No obstant això, els nous protectors solars contenen molècules fotoestables i rarament s'associen a reaccions fotosensibles.

## ■ Conclusió

Diversos fàrmacs poden absorbir la llum ultraviolada i generar una reacció fototòxica, o bé, després d'una sensibilització prèvia, una reacció fotoal·lèrgica. Els fàrmacs més sovint implicats són els AINE, les fluoroquinolones, les tetraciclins, la hidroclorotiazida i el vemurafenib. No obstant això, la llista de possibles medicaments associats és molt més llarga, de manera que cal considerar-los en el diagnòstic diferencial de qualsevol lesió cutània en zones exposades al sol.

Atès que tant els fàrmacs administrats per via sistèmica com per via tòpica poden promoure reaccions de fotosensibilitat, és important tenir en compte el risc potencial d'aparició d'aquestes reaccions, especial-

ment en persones exposades crònicament a la radiació ultraviolada.

En els pacients tractats a llarg termini amb fàrmacs potencialment fotosensibles, cal tenir present la possibilitat d'aquests efectes adversos cutanis, i se'ls ha d'aconsellar evitar l'exposició directa a la llum solar i utilitzar una fotoprotecció adequada. Si els pacients es protegeixen amb cura del sol, sovint no és necessari suspendre els tractaments fotosensibles.

Cal notificar les sospites d'aquests tipus de reaccions adverses al Centre de Farmacovigilància de Catalunya, per tal de conèixer-ne millor l'epidemiologia i els fàrmacs implicats.

## Bibliografia

1. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity-An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2019; 19 de març.
2. Khandpur S, Porter RM, Boulton SJ, Anstey A. Drug-induced photosensitivity: new insights into pathomechanisms and clinical variation through basic and applied science. *Br J Dermatol.* 2017;176:902-9.
3. Ibbotson S. Drug and chemical induced photosensitivity from a clinical perspective. *Photochem Photobiol Sci.* 2018;17:1885-903.

4. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, Joo J, Lim HW, Glassman SJ. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1069-75.
5. Hidroclorotiazida: ús continuat a llarg termini i risc de càncer cutani no melanocític. *Butll Farmacovigilància Catalunya*. 2018;16:20. [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butleti\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v16\\_n5.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v16_n5.pdf)
6. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Gaist D. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1120-2.
7. Pedersen SA, Johannsdottir Schmidt SA, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A, Gaist D. Hydrochlorothiazide use and risk for Merkel cell carcinoma and malignant adnexal skin tumors: A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:460-465.e9.
8. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol*. 2016;34:571-81.
9. Jew OS, Provini LE, Treat JR. Severe vemurafenib-induced photosensitivity in a 6-year-old boy. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:e62-e63.
10. Chen P, Chen F, Zhou B. Systematic review and meta-analysis of prevalence of dermatological toxicities associated with vemurafenib treatment in patients with melanoma. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:243-51.
11. Andreson A, Shiffren A, Nathan SD. A safety evaluation of pifenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:975-82.
12. Dawe RS, Ibbotson SH. Drug-induced photosensitivity. *Dermatol Clin*. 2014;32:363-8.
13. Banerjee D, Reddy KR. Review article: safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:674-96.

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

[Textos complets d'aquestes comunicacions.](#)

### ■ Vitamina D: casos greus d'hipercalcèmia per sobredosificació

Tot i que és ben conegut que els medicaments que contenen vitamina D poden causar hipercalcèmia, se segueixen produint casos greus de sobredosificació. Els casos recentment notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV) han estat sobredosificacions amb colecalciferol en infants i amb calcifediol en adults, produïts per errors de medicació, tant en la prescripció com en la dispensació o en l'administració del medicament.

L'AEMPS recorda als prescriptors la necessitat de seleccionar adequadament la presentació i d'assegurar-se que aparegui clarament a la recepta, amb la dosi i la freqüència d'administració. A més, cal donar la màxima informació del medicament als pacients, als pares, als tutors o als cuidadors, i assegurar-se que s'entén. També s'ha d'informar dels riscos derivats de la sobredosificació de vitamina D i dels símptomes suggestius per detectar-ne precoçment l'aparició.

Tanmateix, abans de la dispensació, els farmacèutics han de comprovar que la presentació i la freqüència d'administració s'adeqüen a la situació i han de confirmar que els pacients, els pares, els tutors o els cuidadors coneixen la pauta posològica que s'ha prescrit.

Es recorda que, per a l'ús en pediatria, el colecalciferol com a monofàrmac està comercialitzat com a:

- Gotes orals per a administració diària: Deltius® i Thorens® 10.000 UI/ml (1 gota conté 200 UI); Vitamina D3 Kern Pharma 2.000 UI/ml (3 gotes o 0,1 ml contenen 200 UI).
- Ampul·les bevibles per a administració cada 6-8 setmanes, segons l'edat de l'infant: Videsil® 25.000 UI solució oral. Només per als casos en què no és possible l'administració diària.

Les solucions orals de Deltius® i Thorens®, en flascons unidosi de 2,5 ml, no estan indicades per a infants a causa de la seva alta concentració (25.000 UI).

Les presentacions comercialitzades de calcifediol en adults (Hidroferol®) són les següents:

- Administració diària: Hidroferol® gotes orals: 6.000 UI/ml (25 gotes) (240 UI/gota).
- Administració mensual: Hidroferol® 0,266 mg càpsules i solució oral: 16.000 UI per càpsula o ampul·la bevable.
- Administració única: Hidroferol® xoc 3 mg solució oral: 180.000 UI per ampul·la bevable.

[Alerta de seguretat amb referència 2019020](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comitè editorial Montserrat Bosch, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambina, Maria Perelló, 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 2462-5442 - 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>