



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Fotosensibilidad: Fotoalergia y fototoxicidad asociada a medicamentos y cosméticos.

Q.F. Carmen Gloria Lobos
Q.F. Jessica Cárdenas

El objetivo de este artículo es presentarles una revisión acerca de la patogenia, el mecanismo, la clínica y el tratamiento de las reacciones dermatológicas de fotosensibilidad que pueden asociarse a medicamentos, y conservantes, perfumes y filtros solares contenidos en productos cosméticos.

Fotosensibilidad

La fotosensibilidad es una respuesta exagerada o anormal de la piel a la radiación, ya sea proveniente del sol o de una fuente artificial. Se produce por sustancias que absorben la energía lumínica de una determinada longitud de onda, y posteriormente cede esa energía produciendo radicales libres y especies

reactivas de oxígeno o bien se une a proteínas de membrana y se transforma en un alérgeno, en cualquier caso el mecanismo de lesión de estas sustancias se produce por radiación. A estas sustancias se les llama fotosensibilizantes, las cuales pueden ser endógenas como las porfirinas (algunas forman parte de la hemoglobina) o exógenas como los medicamentos o los cosméticos. Existe una amplia gama de medicamentos y productos químicos que son capaces de inducir una reacción cutánea tras una exposición, a veces mínima, a la radiación luminosa¹⁻⁴. Las tablas N°1 y 2 muestran los medicamentos y algunos sensibilizantes exógenos utilizados en cosmética capaces de producir fotosensibilidad.

Tabla N°1:Listado de algunos medicamentos fotosensibilizantes^{3, 5, 6}.

AINES	Diclofenaco
	Ácido mefenámico
	Piroxicam
	Ibuprofeno
	Ketoprofeno
	Ácido tiaprofénico
	Nabumetona
	Diflunisal
COX2	Celecoxib
Ansiofíticos	Alprazolam
	Clordiazepóxido
Antineoplásicos	Dacarbazina
	Fluorouracilo
	Metotrexato
	Vinblastina
Antidepresivos	Amitriptilina
	Desipramina
	Imipramina
Antifúngicos	Griseofulvina
	Ketoconazol
Antipalúdicos	Cloroquina
	Quinina
Antimicrobianos/Antibióticos	Ciprofloxacina
	Enoxacina
	Gemifloxacina
	Lomefloxacina
	Moxifloxacina
	Ácido nalidíxico
	Norfloxacina
	Ofloxacina
	Eparfloxacina
	Sulfonamidas
	Ceftazidima
	Doxiciclina
	Minociclina
	Tetraciclina
	Triclosán
	Trimetoprima
Antipsicóticos	Clorpromazina
	Perfenazina
	Proclorperazina
	Tioridazina
	Trifluoperazina
Cardiológicos	Amiodarona
	Captopril
	Quinidina
Colorantes	Fluoresceína
	Rosa bengala
	Eosina
	Azul de metileno
Diuréticos	Furosemida
	Bendroflumetiazida
	Clorotiazida
	Hidroclorotiazida
Furocumarinas	8-metoxipsoraleno
	4,5',8-trimetilpsoraleno
	5-metoxipsoraleno
Hipoglucemiantes	Acetohexamida
	Clorpropamida
	Clipizida
	Gliburida
	Tolazamida
	Tolbutamida
Retinoides	Acitretina
	Isotretinoína
	Etretinato
Otros	Flutamida
	Hipericina
	Piridoxina (vitamina B6)
	Ranitidina

Tabla N°2:Sensibilizantes tópicos usados en productos cosméticos¹²⁻¹⁹.

Protectores solares	Benzofenonas (oxibenzona y avobenzona)
	Ácido p-aminobenzoico (PABA) y sus esteres
	Cinamatos (octil metoxicinamato)
	Fenilbenzimidazol sulfonato de potasio
Tinturas/colorantes	Parafenildiamina (PPD) y sus sales
	Sales de fluoresceína
	Pigmentos rojos (C.I. 15850)
Aceites esenciales/fragancias	Bergamota
	Sándalo
	Verbena
	Cedro
	Cítricos (lima, limón)
	Lavanda
	Geraniol
Preservantes	Alcohol cetílico
	Propilenglicol
	Trietanolamina
	Fenoxietanol
	Parabenos (metilparabeno, propilparabenos)
	Triclosan
	Imidazolidinil urea / diazolidinil urea
Exfoliantes	AHAs ácidos alfa hidroxil (ácido glicólico, ácido láctico)
	BHAs beta alfa hidroxil (ácido salicílico)
Agentes oxidantes	Peroxido de benzoilo

La fotosensibilidad es también la base del uso terapéutico de algunos medicamentos como los psoralenos para el tratamiento de la psoriasis o la verteporfina para el tratamiento de degeneración macular^{2, 7}.

La fotosensibilidad puede desencadenarse tanto por contacto como por la administración sistémica del agente fotosensibilizante. Si existe implicación inmunológica la fotosensibilidad se denomina fotoalergia, de lo contrario fototoxicidad. Alrededor del 95% de las reacciones de fotosensibilidad son fototóxicas, y sólo una pequeña parte son reacciones fotoalérgicas¹⁻³.

Fototoxicidad

La fototoxicidad se desarrolla desde la primera exposición y cursa con un cuadro patológico parecido al de una dermatitis actínica aguda de una gravedad desproporcionada en relación al tiempo de exposición. Las lesiones hacen su aparición en las zonas expuestas a la luz solar al poco tiempo de haber tomado el fármaco (entre unos minutos a varias horas), presentan unos bordes nítidos y, como norma general, revierten espontáneamente a los 2-7 días de haber suspendido el tratamiento, aunque algunos episodios dejan como secuela una hiperpigmentación que puede durar hasta varios meses antes de desaparecer. Algunas manifestaciones fototóxicas, menos frecuentes pero más graves, son: foto-oncolisis (caída de las uñas acaecida semanas después de la exposición), pseudoporfiria (erupción

clínica asimilable a la porfiria tardía que tarda semanas e incluso meses en desaparecer), síndrome de pigmentación gris pizarra, erupción liquenoide o incluso dermatitis actínica crónica^{1, 2, 8}.

Existen tres pasos individuales que han sido identificados en el mecanismo mediante el cual diversos agentes inducen fototoxicidad:

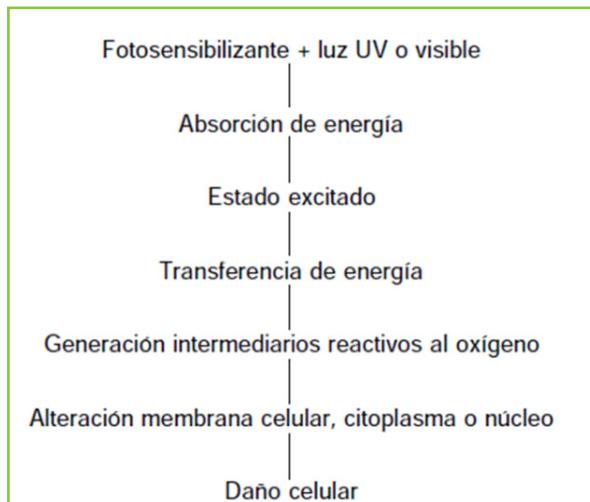
- el medicamento o metabolito activo debe alcanzar células vivas de la piel
- la luz de longitud apropiada debe penetrar la piel
- la absorción de fotones de luz por el químico fotosensibilizante³.

Por otra parte existen factores de riesgo tanto del individuo como del ambiente que pueden explicar por qué esto no se presenta en el 100% de las personas expuestas. Entre ellos podemos mencionar la naturaleza y concentración de la sustancia, el grosor y color de la piel, la humedad y temperatura ambiental, el tiempo de exposición e intensidad de la radiación³.

A continuación, la figura N° 1 muestra el mecanismo mediante el cual se produce una reacción fototóxica.

Figura N°1:

Mecanismo de producción de reacciones fototóxicas³.



Existen algunos estudios que muestran una relación entre la fototoxicidad y el posible aumento en la incidencia de cáncer de piel⁹⁻¹¹.

Estas sustancias en condiciones normales no producen daño, pero al ser fotosensibilizantes y reaccionar con los rayos UV en la piel expuesta desencadenan la reacción adversa debido a su interacción con lípidos, proteínas o el ADN, provocando enrojecimiento (eritema) de la piel, que en ocasiones similar a las quemaduras solares (ver tabla N°3)³.

Tabla N°3:

Diferencias entre fototoxicidad y fotoalergia^{2, 4}.

	Fotosensibilidad Fotoalérgica	Fotosensibilidad Fototóxica
Epidemiología	Toda la población	Individuos predispuestos
Dosis dependiente	No	Sí
Dosis necesarias para reacción	Alta	Pequeña
Vía de aplicación	Sistémica	Más frecuentes vía tópica
Inicio de las manifestaciones clínicas	Desde la primera exposición, inmediata (minutos a horas)	Requieren fase de inducción retardada (mayor a 24 horas)
Lesión clínica	Eczema, dermatitis de contacto	Quemadura
Topografía	Áreas foto/no fotoexpuestas	Áreas Fotoexpuestas
Presencia de pigmentación	Sí	No
Histopatología	Reacción espongiótica	Necrosis epidérmica
Reacciones cruzadas	Sí	No
Secuelas	Pigmentación residual	No
Lesiones	Lesión exclusivamente en el área expuesta	Lesiones diseminadas, brotes
Clínica	Quemadura solar exagerada, no eczematosa	Aparece hiperemia, vasodilatación eczema y/o ampollas.
Sensibilización	El individuo no queda sensibilizado	El individuo queda sensibilizado, incluso durante años
Características del individuo	A cualquier edad y tipo de piel.	A cualquier edad, pero depende del tipo de piel.

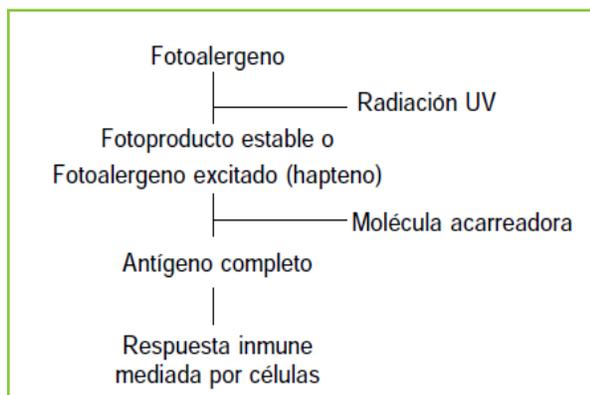
Fotoalergia

La fotoalergia consiste en una reacción mediada por el sistema inmunitario de hipersensibilidad retardada por exposición a un agente fotosensibilizante y al mismo tiempo a la radiación que puede ser de tipo UVA o UVB. Para que se desencadene una reacción de fotoalergia se requiere una exposición previa al agente fotosensibilizante y es necesario que el fotoalergeno se transforme en un fotoantígeno por efecto de la radiación y se una a las proteínas de la piel, para desencadenar así la reacción inmunitaria¹⁻⁴.

Son menos frecuentes que las reacciones fototóxicas, y presentan una respuesta tardía, entre 2-10 días tras la exposición a la radiación. Son más habituales por contacto tópico que por vía sistémica y aparecen con pequeñas cantidades de la sustancia y en general sólo precisan dosis pequeñas de radiación. Clínicamente, la erupción se localiza en zonas expuestas, aunque en el curso evolutivo se pueden afectar las zonas no expuestas, con lesiones que van desde eczema alérgico con prurito y eritema hasta placas vesículo ampollosas. Las lesiones suelen resolverse con descamación, sin dejar pigmentación residual (ver tabla N°1)²⁻⁴. La figura N°2 muestra el mecanismo mediante el cual se produce una reacción fotoalérgica.

Figura N°2:

Mecanismo de producción de reacciones fotoalérgicas³.



Tratamiento

Existen diversos tratamientos, el principal es la suspensión del agente fotosensibilizante, siempre que sea posible. Si se trata de un medicamento y este es considerado imprescindible y no hay una alternativa terapéutica válida, se debe valorar el tipo y gravedad de la reacción adversa antes de retirarlo definitivamente. Si el medicamento no es imprescindible la existencia de reacciones de fotosensibilidad clínica justifica su retirada^{20, 21}.

Las medidas de fotoprotección son útiles en la fase inicial de la reacción de fotosensibilidad. Se pueden utilizar también antihistamínicos y corticoides para el alivio sintomático si la intensidad de la reacción así lo requiere. En casos de reacción persistente a la luz es importante que la radiación ultravioleta y a veces, la luz visible no alcancen la superficie corporal, siendo necesario el uso de prendas de vestir especiales y filtros solares^{20, 21}.

Otra posibilidad de tratamiento, para minimizar o evitar las reacciones de hipersensibilidad es utilizar una dosis nocturna de los medicamentos, como por ejemplo las quinolonas²¹.

Es importante recordar la posibilidad de reacción cruzada de las tiazidas con el ácido para-aminobenzoico contenido en algunos fotoprotectores, con las sulfonamidas y la parafenilendiamina²¹.

Por lo anterior, el llamado a los profesionales de la salud es tener en consideración las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, cosméticos y otros agentes exógenos las cuales pueden ser confundidas con quemaduras solares o dermatitis, e informar a sus pacientes las formas más adecuadas de prevenir, minimizar o manejar este efecto. Mientras que a los pacientes se les recomienda dar aviso a su médico si ha presentado anteriormente alguna reacción dermatológica asociada a estos medicamentos o cosméticos, además de seguir las recomendaciones de su médico, evitar la exposición al sol, utilizar ropas de color claro y filtros solares o hacer uso de camas solares al momento de estar en tratamiento con estas sustancias.

Referencias:

1. Skincancerorg. [En línea]. [Disponible en: <http://www.skincancer.org/publications/photosensitivity-report>]. (Consultada: 04/01/ 2017).
2. Anedidiccom. [En línea]. [Disponible en: http://www.anedidic.com/descargas/formacion-dermatologica/26/reacciones_de_fotosensibilidad_fototoxia_y_fotoalergia.pdf]. (Consultada: 04/01/2017).
3. Medigraphiccom. [En línea]. [Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2000/cd003i.pdf>]. (Consultada: 04/01/2017).
4. Euskadi.eus. [En línea]. [Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v18_n5.pdf]. (Consultada: 05/01/2017).
5. Archivosdermato.org.ar. [En línea]. [Disponible en: http://www.archivosdermato.org.ar/Fototoxicidad_por_cosméticos.pdf]. (Consultada: 23/11/2016).
6. Asociación Chilena contra el Cáncer. Aeccs. [En línea]. [Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/Prevencion/elsol/Paginas/medicamentosfotosensibilizantes.aspx>]. (Consultada: Accessed 23/11/2016).
7. DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2016 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada: 06/01/2017).
8. Bonet, R, Garrote, A. Farmacoterapia y exposición solar. Revisión. *Offarm* 2011; 30(4):40-7.
9. Ibrahim, S.F, Singer, J.P, Arron, S.T. Catastrophic Squamous Cell Carcinoma in Lung Transplant Patients Treated with Voriconazole. *Dermatol Surg.* 2010; 36(11):1752-55.
10. Keating, M, Dasanu, C.A. Severe phototoxic reaction secondary to subcutaneous 5-azacitidine. *J Oncol Pharm Pract.* 2016; 0(0) 1-3.22.
11. Siiskonen, S.J, Koomen, E.R, Visser, L.E, Hering, R.M, Guchelaar, H.J, Stricker, B.H, et al. Exposure to phototoxic NSAIDs and quinolones is associated with an increased risk of melasma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(7):1437-44.
12. Food and Drug Administration. Label. Alpha Hydroxy Acids. [Disponible en: <http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductsIngredients/Ingredients/ucm107940.htm>]. (Consultada: 12/01/2017).
13. Moysan, A, Morlière, P, Averbeck D, Dubertret, L. Evaluation of phototoxic and photogenotoxic risk associated with the use of photosensitizers in suntan preparations: application to tanning preparations containing bergamot oil. *Skin Pharmacol.* 1993; 6(4):282-91.
14. Shen, L. Photophysical and photosensitizing characters of 2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid. A theoretical study. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2015; 150:187-9.
15. Zammit, M.L. Photosensitivity: Light, sun and pharmacy. *J Malta College of Pharm Pract.* 2010; 16:12-17.
16. Tanning Fact Book 2008/2009. [Disponible en: <https://www.vitiligosupport.org/newsletters/fall2012/medication.pdf>]. (Consultada: 12/01/2017).
17. Fluorescein sodium salt. [Disponible en: <http://datasheets.scbt.com/sc-206026.pdf>]. (Consultada: 12/01/2017).
18. Birgin, B, Fetil, E, Ilknur, T, Tahsin, Güneş, A, Ozkan, S. Effects of topical petrolatum and salicylic acid upon skin photoreaction to UVA. *Eur J Dermatol.* 2005; 15(3):156-8.
19. Rodríguez, E, Valbuena, M.C, Rey, M, Porras de Quintana, L. Causal agents of photoallergic contact dermatitis diagnosed in the national institute of dermatology of Colombia. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006; 22(4):189-92.
20. Cofpo.org. [En línea]. [Disponible en: https://www.cofpo.org/tl_files/Docus/Bim_farma/064.pdf]. (Consultada: 06/01/2017).
21. Gómez-Bernal, S. Fotosensibilidad por tiazidas. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(4): 359-66.