

Fototoxicidad por antiinflamatorio no esteroideo

¹Nogueras Ormazábal E, ²Sarrasqueta Sáenz P, ²Díaz de Cerio Mayayo B, ²Adán Marcos A, ²Díaz Benito JA, ³Sarrasqueta Sáenz L

¹Centro de Salud de Allo

²Centro de Salud II Ensanche

³Clínica Universitaria de Navarra Navarra

Mujer de 50 años de edad, que acude a consulta por presentar en la pierna derecha lesiones eritemato-descamativas, exudativas, con ampollas de contenido purulento (figuras 1 y 2) muy pruriginosas. Relacionaba su aparición con la aplicación en el tobillo de gel de ketoprofeno durante cuatro días seguidos y posterior exposición de la zona al sol.

Se inicia tratamiento con corticoides tópicos (metilprednisolona aceponato). A la vista de la progresión de las lesiones, que alcanzan hasta la rodilla, se realiza una cura oclusiva con el mismo producto.

Una semana después acude de nuevo porque no mejora y se indica metilprednisolona por vía oral, en pauta descendente, y antihistamínicos.

El primer día sin corticoides presenta un rebrote de las lesiones en la pierna derecha y afectación de la izquierda, que obliga a reintroducir el tratamiento con corticoides (figura 3).

Tres semanas después del inicio las lesiones han desaparecido y la piel presenta un aspecto seco, cuarteado y descamativo. La paciente refiere que con anterioridad otro producto, cuyo nombre no recordaba, le había producido la misma reacción. Su vivienda es urbana, sin animales de compañía, no fuma y sus antecedentes personales o familiares carecen de interés (no enfermedades crónicas ni alérgicas).

Se realizan pruebas epicutáneas con analgésicos, caucho y corticoides. Los resultados con el grupo de analgésicos son positivos para ketoprofeno 5 % (serie irradiada) a las 48 y 96 horas; la serie control es negativa. El Prick con ketoprofeno es negativo en lectura inmediata y tardía.

Los tests epicutáneos con grupo estándar del níquel también son positivos; por el contrario son negativos a las 48 y 96 horas con el grupo de productos industriales derivados del caucho y la serie de corticoides.

La paciente es diagnosticada de dermatitis por fotoalergia tras sensibilización de contacto con níquel, ketoprofeno y etofenameto.

COMENTARIO

En los últimos años las enfermedades por fotosensibilidad han experimentado un gran incremento debido al uso masivo de sustancias químicas exógenas (naturales o sintéticas). Se estima que alrededor de 8 % de los efectos adversos de los medicamentos son reacciones de fotosensibilidad.

La fotosensibilidad o aumento anómalo de la sensibilidad de la piel a la luz puede deberse a fototoxicidad (reacción exagerada de la piel a la cantidad de luz a la que se expone) o por fotoalergia (reacción por idiosincrasia). Alrededor de 95 % de las reacciones de fotosensibilidad inducida por fármacos son fototóxicas y se relacionan con fármacos como tetraciclinas, ácido nalidíxico, psoralenos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (tópicos aril-propiónicos) y clorpromazina¹. También pueden deberse a los componentes habituales de cosméticos, perfumes, jabones y filtros solares.

Las experiencias epidemiológicas demuestran que la variabilidad individual en la absorción y metabolización del fármaco y la tipología de la piel (grosor y pigmentación cutánea) tienen un papel determinante tanto en la aparición como en la intensidad de las reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes más susceptibles a este tipo de reacciones son los oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico reciente, los psiquiátricos que toman fenotiazinas, los tratados con quinolonas por infecciones crónicas, los hipertensos o con alguna cardiopatía (por los diuréticos tiazídicos) y los aquejados de dolor crónico que siguen tratamiento con AINE; también los ancianos y los pacientes

inmunodeprimidos, por la concurrencia en ellos de polimedicación (crónica e intermitente), alteraciones del metabolismo y otros factores yatrogénicos².

La dermatitis por fototoxicidad es una respuesta cutánea exagerada producida por la interacción entre una sustancia química fotosensibilizante (neoantígeno) y la exposición a la radiación electromagnética de la luz solar (especialmente al espectro de luz ultravioleta) o a una fuente artificial. El neoantígeno es el resultado de los cambios que la radiación solar provoca en la estructura original de la molécula de un medicamento (puede ser tanto un principio activo como un excipiente). Las reacciones de fototoxicidad son de naturaleza tóxico-irritativa y se desarrollan desde la primera exposición, al poco tiempo de haber tomado el fármaco (entre unos minutos a varias horas) y revierten espontáneamente a los 2-7 días de suspender el contacto con el agente implicado, aunque algunos episodios dejan como secuela una hiperpigmentación que puede durar incluso varios meses.

Se localiza en áreas fotoexpuestas (donde coinciden la molécula fotosensibilizante y la radiación solar), aunque con frecuencia se extiende a zonas próximas tanto cubiertas como descubiertas, lo que crea confusión en el diagnóstico. Su cuadro patológico es parecido al de una dermatitis actínica aguda (lesiones eritemato-edematosas, formación de vesículas o ampollas con dolor o prurito...), de una gravedad desproporcionada en relación con el tiempo de exposición. En su fase inicial la dermatitis es exudativa y posteriormente aparecen lesiones eritemato-descamativas (subaguda) que terminan en placas engrosadas liquenizadas (crónica).

Los síntomas fundamentales son el prurito intenso, constante y la quemazón. Otras manifestaciones

fototóxicas, menos frecuentes pero más graves, son fotooncolisis (caída de las uñas acaecida semanas después de la exposición), pseudoporfirina (erupción clínica asimilable a la porfiria tardía que perdura durante semanas e incluso meses), síndrome de pigmentación gris pizarra, erupción liquenoide o incluso dermatitis actínica crónica.

Las reacciones fotoalérgicas son de hipersensibilidad retardada. Los individuos han tenido un contacto de sensibilización previo con el fármaco y el producto ha sufrido la transformación química tras la absorción de fotones de luz ultravioleta. El periodo de sensibilización tras el primer contacto suele ser de 1-2 semanas y su efecto puede persistir durante meses, años o hacerse permanente. La molécula química modificada actúa como un hapteno que, tras unirse a las proteínas de la piel, acaba adquiriendo propiedades antigénicas. El alérgeno es presentado a los linfocitos T por las células presentadoras de antígeno, lo que da como resultado la activación de las células linfocitarias y la producción de anticuerpos IgE específicos, que se unen a los receptores de membrana de mastocitos y los basófilos. Una nueva exposición induce la activación celular de los mastocitos subepiteliales y la transmisión de una serie de señales que provocan su degranulación y la liberación de mediadores (primarios y secundarios) y de factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos.

En el origen de la fotoalergia se ha implicado a los filtros ultravioleta (aminobenzoatos, benzofenonas, dibenzoilmetanos), cosméticos, vegetales, AINE, psicofármacos y antimicrobianos. Por su naturaleza inmunitaria pueden presentarse reacciones cruzadas entre fármacos estructuralmente relacionados y las manifestaciones clínicas se suelen iniciar en la superficie expuesta al sol, pero suelen extenderse a otras zonas protegidas de la piel o

Figuras 1 y 2. Lesiones eritematosas exudativas con ampollas de contenido purulento
Figura 3. Aspecto de las lesiones al finalizar el tratamiento con corticoides



producir reacciones a distancia³.

El médico de atención primaria tiene un papel fundamental en el diagnóstico de una fotosensibilidad inducida por fármacos. Debe realizar una historia clínica completa, establecer la relación cronológica entre la aparición de las lesiones, la administración de la sustancia potencialmente sensibilizante y la exposición a la fuente de radiación. También puede solicitar la determinación de IgE específica.

Los consejos a los pacientes que presentan reacciones fotoalérgicas deben impartirse en las consultas del primer nivel. Se debe recomendar que tomen los fármacos sensibilizantes (siempre que sea posible) por la noche para reducir su concentración cutánea en los momentos de máxima exposición solar; evitar la exposición solar en las horas de insolación máxima y protegerse con ropa adecuada, así como gorra o sombrero con visera y gafas de sol de calidad óptica contrastada y utilizar de fotoprotectores. Hay que recordar que los filtros solares físicos (óxido de zinc, dióxido de titanio y mica) actúan a modo de pantalla controlando los rayos ultravioleta, los visibles y el infrarrojo, porque son impermeables a la radiación solar y raramente producen reacciones de fotosensibilización. Los filtros químicos transforman la radiación solar ultravioleta en otra de una longitud de onda distinta, inocua para la piel. Los más conocidos son el PABA (ácido para-amino benzoico), el ácido cinámico, el ácido sulfónico, el alcanfor, la benzofenona 3 (oxibenzona) y el dibenzoilmetano. El aminobenzato, los cinamatos y las benzofenonas pueden producir reacciones de fotosensibilidad en algunas personas⁴.

Los cuadros eritemato-inflamatorios leves pueden aliviarse con la aplicación de compresas húmedas frías o lociones hidratantes; si son más intensos estarán indicados los corticoides tópicos (hidrocortisona, betametasona, fluticasona...) e incluso la administración de AINE por vía oral. Las lociones astringentes (sulfato de cobre, permanganato potásico...) pueden ser de utilidad en el caso de lesiones exudativas. En cuadros más graves puede ser necesario recurrir a la administración de corticoides sistémicos. La administración de antihistamínicos es de utilidad en las reacciones fotoalérgicas.

En las tablas 1 y 2 se muestran algunos de los principales fármacos que más comúnmente producen reacciones de fotosensibilización⁵.

TABLAS

Tabla 1. Principios activos de administración por vía oral

Antiacneicos	Acitretina Disopiramida Isotretinoína	Antiparasitarios	Amodiaquina Bitionol Buclosamida Pirimetamina Pirimetamina+sulfadoxina Cloroquina Quinacrina Quinina Hidrocloroquina Mebendazol Mefloquina Pirvinio (embonato y pamoato) Tiabendazol
Antiarrítmicos	Amiodarona Disopiramida Flecainida Metoprolol Sotalol Quinidina		
Antiartríticos	Sales de oro		
Antibióticos	Tetraciclinas: clortetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina Fluoroquinolonas: ácido nalidíxico, ácido pipemídico, ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, levofloxacino, oxifloxacino Sulfonamidas: sulfadoxina, sulfadiazina, sulfatiazol, sulfametoxazol, sulfasalazina Aminoglucósidos: gentamicina, Cefalosporinas: ceftazidima Macrólidos: azitromicina, eritromicina Lincosamidas Nitrofurantoína Trimetoprim Tigeciclona Capreomicina Clofazimina Dapsona Isoniazida Pirazinamida	Antiulcerosos	Omeprazol Lansoprazol Pantoprazol Ranitidina
		Antifúngicos	Griseofulvina Ketoconazol Voriconazol
		Antieméticos	Aprepitant
		Antihistamínicos	Astemizol Azatidina Cetirizina Clemastina Clorfeniramina Ciproheptadina Desloratadina Dexclorfeniramina Difenhidramina Dimenhidrinato Loratadina Meclozina Mequitazina Prometazina Tietilperazina Terfenadina
Antidepresivos	Tricíclicos: imipramina, clomipramina, trimipramina, doxepina, amitriptilina ISRS: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina IMAO Duloxetina Maprotilina Mirtazapina Venlafaxina Trazodona	Antineoplásicos	Bleomicina Bexaroteno Bortezomib Capecitabina Dacarbazina Desatinib Epirubicina Flucitosina Fluorouracilo

Tabla 1. Principios activos de administración por vía oral (Cont.)

Antineoplásicos	Flutamida Imatinib Interferón alfa y beta Metrotexato Mitomicina Nilotinib Pentostaína Procarbazina Tegafur Vinblastina	Antiinflamatorios no esteroideos	Ketoprofeno Lornoxicam Meloxicam Nabumetona Piroxicam Sulindac Tenoxicam Tolematina Naproxeno Celecoxib
Hipolipemiantes	Lovastatina Pravastatina Simvastatina Bezafibrato Clofibrato Fenofibrato Gemfibrozilo	Psicofármacos	Benzodiazepinas: clordiazepóxido, alprazolam, tetrazepam Barbitúricos: amobarbital, fenobarbital, pentobarbital, secobarbital
Hormonas sexuales	Estrógenos: estradiol, etinilestradiol Progestágenos: algestona, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel	Diuréticos	Ahorradores de potasio: amilorida, triamterene Diuréticos del asa: furosemida, torasemida Tiazidas: bendroflumetazina, clortalidona, hidroclorotiazida, hidroflumetazida, indapamida, triclormetiazida, xipamida, clorotiazida Bumetanida Quinetazona Acetazolamida
Antivíricos	Amantadina Ganciclovir Ribavirina Ritonavir Saquinavir Valaciclovir		
Antihipertensivos	Antagonistas del calcio: amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino IECA: captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril,trandolapril Acebutolol Losartán Metildopa Minoxidil.	Antipsicóticos	Fenotiazinas: clorpromazina, flufenazina, levopromazina, metdilazina, pipotiazina, periciazina, perfenazina, perazina, trifluoperazina, tiopropazina, tioridazina Butirofenonas: haloperidol Atípicos: clotiapina, clozapina, loxapina, olanzapina, risperidona Aripiprazol
Antiinflamatorios no esteroideos	Aceclofenaco Bencidamina Dexketoprofeno Diclofenaco Diflunisal Fenilbutazona Flurbiprofeno Ibuprofeno	Antidiabéticos orales	Tolbutamida Glipizida Gliburida Clorpropamida Glibenclamida Glicazida Glimepirida

Tabla 1. Principios activos de administración por vía oral (Cont.)

Antidiabéticos orales	Gliquidona Glisentida Glisojepida	Miscelánea (se incluyen las plantas medicinales)	Ciclamato Ciclobenzaprina Danazol Diltiazem Disulfiram Hematoporfirina Hypericum perforatum Nicorandil Omalizumab Penicilamina Piritinol Sales de hierro Selegilina Tacrólimus Triflusal Temporfin Varteporfina Vardenafilo Vitaminas: piridoxina
Antiepilépticos	Ácido valproico Carbamezapina Fenitoína Fenobarbital Valpromida		
Antipsoriásicos	Etretinato Psoralenos: trioxaleno, metoxaleno		
Miscelánea (se incluyen las plantas medicinales)	Acenocumarol Azatioprina Auranofina Aurotiomalato Bupropión		

Tabla 2. Principios activos de administración por vía tópica

Anestésicos locales	Benzocaína Cinococaína Procaína	Antiinflamatorios no esteroideos	Ácido niflúmico Benzidamina Diclofenaco Dexketoprofeno Etofenamato Indometacina Ketoprofeno Piroxicam Tenoxicam
Antiacneicos	Adapaleno Isotretinoína Peróxido de benzoilo Tretinoína		
Antibióticos y antisépticos	Bitionol Clorhexidina Cloro-2-fenil-fenol Eritromicina Mupirocina Formaldehído Hexaclorofeno Mercurocromo (merbromina) Nonoxinol Sulfamidas Triclosán	Derivados del carbón de alquitrán	Coaltar Antraceno Fenantreno Metoxaleno
		Cremas y protectores solares	Ácido P-aminobenzoico (PABA) y sus ésteres Cinamatos Pfenildiamina Isoamil-P-N N-dimetilaminobenzoato 6-acetoxi-2,4-dimetil-M-dioxano Oxibenzona y otras benzofenonas Salicilatos
Antifúngicos	Buclosamida Clioquinol Fenticlor Triclocarbán	Antipsoriásicos	Brea de hulla Metoxaleno
Antihistamínicos	Difenhidramina Prometazina	Cortioides	Desoximetasona Hidrocortisona

BIBLIOGRAFIA

1. Borbujo J, Olmos O. Piel y fármacos. Formación Médica Continuada 2003;10:42-58.
2. Bel Pla S, García Fernández D, García-Patos Briones V. Toxicodermias: etiología, patogenia y patrones (I). Jano 2001;61(1399):35-41.
3. Mateo Borrega MB. Mecanismos celulares: reacciones tardías a medicamentos. En: Vega Castro A, Beitia Mazuecos JM, Cardenas Contreras R, Alonso Llamazares A, Mateo Borrega MB, Las Heras Almazán P. Actualizaciones en Alergia. Ache ediciones. Guadalajara 2007; pág 141-6.
4. Gaig Jané P. Manual de alergia cutánea. MRA ediciones 2011; pág 131-3.
5. www.aemps.es. Centro de Información on-line de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios