

## I.—FOTOSENSIBILIDAD PRODUCIDA POR DROGAS

### I.—INTRODUCCIÓN

El mecanismo iatrogénico de la fotosensibilización adquiere importancia por el aumento progresivo de drogas introducidas en la terapéutica que son responsables de fotosensibilización.

A la comprensión del tema han contribuido estudios clásicos como los de Epstein (1), Blum (2), Kestin y Slatkin (3), Ippen (4), Stokes y Berman (5),

En los años subsiguientes se han producido aportes importantes a las erupciones por fotosensibilidad a medicamentos, sobre todo en el campo de técnicas de investigación (6).

Para comprender mejor el tema conviene consignar ciertos conceptos fundamentales y recordar algunas definiciones básicas pues el dermatólogo debe conocer no sólo las manifestaciones clínicas sino también la naturaleza fundamental de la "fotodermatosis" en general, ya que la patología por la luz adquiere importancia también dentro del campo de las enfermedades profesionales y de las toxicodermias.

### II.—FOTOBIOLOGIA DE LA PIEL

Si vemos una reacción fotobiológica como un todo, nos encontramos con varios problemas en las diferentes fases. En la primera fase hay que considerar como el fotosensibilizador llega a la piel. Puede llegar porque es formado en nuestro organismo, fotosensibilizador fisiológico, por ejemplo en un eritema solar corriente; puede ser debido a procesos metabólicos complicados o a mecanismos genéticos, como en las porfirias; o la presencia del fotosensibilizador puede ser meramente por contacto externo como en el caso de las salicilanilidas halogenadas contenidas en los jabones, o en el de otros compuestos antimicrobianos.

La segunda fase de la respuesta fotoquímica en la piel es una reacción fotoquímica por sí misma. La última fase concierne a los cambios celulares que siguen a la reacción fotoquímica» por ejemplo, la liberación de mediadores químicos, tales como la histamina, que es lo que probablemente ocurre en la urticaria

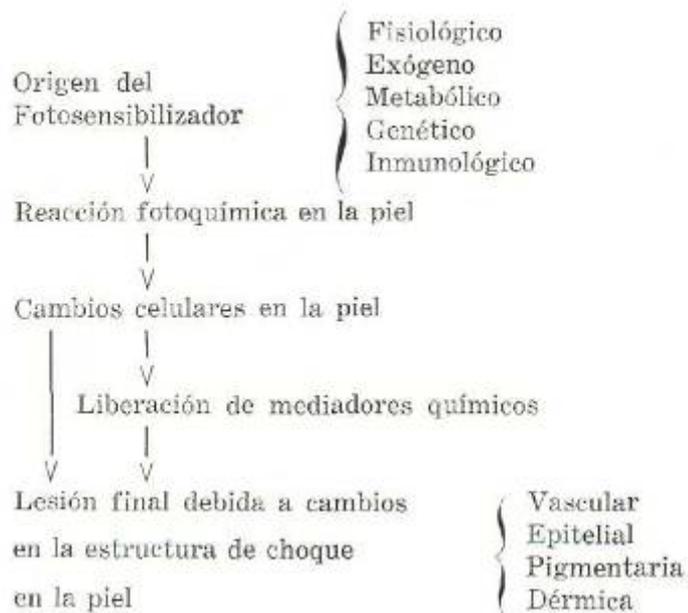
solar. Esto incluye el mecanismo final, cualquiera que sea, de la formación de una lesión patológica, tal como cáncer o una fisiológica como en el envejecimiento.

La investigación del fenómeno fotobiológico puede realizarse en cualquiera de las tres fases.

Atacarlo en el estadio fotoquímico es difícil, pero nos conduce al centro del problema; nos habla de la naturaleza del fotosensibilizador y su modo de acción.

La figura N° 1 es un esquema tentativo de los estadios de una reacción fotobiológica en la piel, según Magnus (7).

FIG. N° 1



### III.—DEFINICIONES

#### A) Acción fotodinámica

Kirshbaum y Beerman (8) proponen usar el término acción fotodinámica para implicar todas las formas de cambio que son producidas por la energía de la luz, en él se incluyen la acción

fotobiológica (por ejemplo, fotosíntesis) y el fenómeno fotoquímico, así como fotosensibilidad y fototoxicidad. Actualmente algunos autores reservan la denominación de acción fotodinámica a la reacción fototóxica especial que requiere obligadamente la presencia del oxígeno.

### B) **Reacción** fotoquímica

Es una reacción química producida por la absorción de luz. El espectro de absorción de una sustancia es la representación gráfica de la absorción de energía lumínica por dicha sustancia. Muchas sustancias transmiten por lo menos una parte de la luz que llega a ellas. La luz no transmitida, o bien se refleja en su superficie o es absorbida. Una molécula absorbe luz de ciertas longitudes de onda solamente, dependiendo de su estructura química. Una molécula absorbe solamente un fotón (haz cuantitativo de energía de luz) de su longitud de onda dada. La cantidad de energía representada por un fotón varía con la longitud de onda. Tanto más corta es la longitud de onda, más alta es la energía. Pues bien, cuando los fotones de longitud de onda ultravioleta y visible, son absorbidos por moléculas, contienen suficiente energía para iniciar una reacción química. Los fotones de onda infrarroja no tienen suficiente energía (9).

El espectro de absorción es pues específico para cada longitud de onda. Aunque se conocen algunos cambios bioquímicos en la piel después de la irradiación, el cuadro completo de tales cambios no se conoce aún. La fotoquímica y la fotobiología son campos aún desconocidos en muchos aspectos.

Cuando un compuesto orgánico, absorbe energía ultravioleta, este es primero elevado a un alto nivel de energía. Entonces las moléculas excitadas pueden permanecer estables y transmitir energía a otras moléculas o pueden reemitirla **por** fluorescencia o pueden, finalmente, disociarse y un radical retener la energía absorbida. En un estado patológico puede encontrarse involucrado uno o más de estos mecanismos.

La piel contiene proteínas complejas, carbohidratos y lípidos. En este complejo un determinado material puede absorber

irradiación de una determinada longitud de onda, transmitir esta energía selectivamente a un segundo material y entonces volver, el primero, a su nivel energético normal. A su vez el segundo material puede utilizar cualquiera de los mecanismos citados para disipar la energía anormal.

Los intermediarios reactivos formados por la descomposición fotoquímica son radicales libres en la naturaleza y sufren reacciones típicas de los radicales libres.

Los efectos degradantes de la luz ultravioleta no se pueden separar de los del oxígeno. La manera normal de atacar del oxígeno en materiales relativamente inertes es por medio del mecanismo de radicales libres.

Hay cambios enzimáticos en la piel después de irradiación. Se ha observado inactivación de las enzimas deshidratantes, fosfatasa alcalina y esterasas *no* específicas. Los fosfolípidos epidérmicos se han visto disminuir con irradiaciones prolongadas.

Se sabe que algunos de los procesos metabólicos más importantes que ocurren en la epidermis involucran sulfidrilo y disulfuro. Una sola exposición a la luz ultravioleta produce aumento en la concentración de estos dos grupos en una hora y después de algunas variaciones, diferentes para cada uno de ellos, alcanzan valores normales a los seis o diez días.

Se ha encontrado baja del contenido del ácido urocánico, también una marcada deficiencia en el nucleótido difosfopiridina (en la pelagra).

Parece haber alteración o degradación del colágeno insoluble en la piel con daño solar crónico y también descenso de prolina e hidroxiprolina en relación al contenido de nitrógeno.

### C) La acción espectro

Es la representación gráfica de la eficacia de diferentes longitudes de onda para provocar un efecto biológico determinado. La relación de una longitud de onda particular a una acción biológica o química determinada, es decir, el surgimiento de la "espectroscopia de acción" es trascendental.

Gran pionero fue Raab (1900) (cit. por Magnus) ; es de interés su filtro líquido para definir la acción espectro.

Los filtros líquidos de absorción fueron comunes en los primeros tiempos de la fotobiología y fotoquímica. El nacimiento de la espectroscopia de acción dermatológica, es decir, determinar que particular longitud de onda produce bien una reacción cutánea, se inició con los estudios del pionero alemán Hausser.

Es crédito suyo haber demostrado que el eritema actínico y la pigmentación retardada, como resultado de la melanogénesis, son producidos por longitudes de onda UV más cortas que aproximadamente 310 *nm*.

#### **D) Fotodermatosis**

Este término significa cualquier enfermedad de la piel que es primariamente causada o evocada por la luz. La luz es indispensable para que la dermatosis aparezca porque energiza el proceso necesario para su producción.

#### **E) Fotosensibilidad**

Entraña una reacción en la cual una sustancia contenida en un sistema biológico, y extraña a tal sistema, inicia un cambio observable por medio de su absorción de luz. No connota per se una relación directa con un proceso alérgico.

#### **F) Fotosensibilizador**

Es sustancia fotosensibilizadora la que aumenta la reactividad de la piel a los rayos ultravioleta o a la luz visible. Es **la** sustancia que absorbe luz en el sistema biológico y que resulta fotosensibilizada. Cada fotosensibilizador tiene su espectro de absorción específico, esto es, molécula capaz de absorber fotones de alta energía, (cuantos de luz de energía específica), de las zonas correspondientes a la luz UV o visible. Un fotosensibilizador induce una reacción fotoquímica. En esta reacción puede actuar como un participante directo o como un catalizador. **El espectro de absorción** generalmente es igual a la banda de luz que suscita la reacción de fotosensibilidad, es decir la **acción espectro**.

### G) Fotosensibilización

Este término define un estado alterado de reactividad de la piel a la luz, producido por la acción de una sustancia química ingerida o aplicada tópicamente.

## IV.—ERUPCIÓN FOTOTOXICA Y FOTOALERGICA A DROGAS

La fotosensibilización ocurre en dos formas:

(a) Reacción fototóxica y (b) un verdadero estado fotoalérgico.

Los estudios clásicos de Stephan Epstein (1) han proporcionado la base para esta clasificación de fotosensibilidad inducida por drogas y Baer y Harber (10) han diferenciado las reacciones a drogas fotoalérgicas de las fototóxicas en base a estos criterios:

- 1.—Las reacciones fotoalérgicas ocurren solamente en un pequeño porcentaje de las personas expuestas a las drogas más luz solar, en tanto que las reacciones fototóxicas pueden ser producidas en todas o en muchas de las expuestas.
- 2.—Una reacción fototóxica a droga puede ocurrir en la primera exposición a la droga y a la energía radiante, en tanto que una fotoalérgica a droga, solamente ocurre después de un período de incubación (desarrollo de anticuerpos).
- 3.—Una reacción fototóxica a droga, generalmente aparenta un eritema solar intenso. Una reacción fotoalérgica a droga, puede semejar un eritema solar también pero con frecuencia semeja otras formas de reacción cutánea, comúnmente asociadas con reacciones alérgicas.
- 4.—En varios casos de reacciones fotoalérgicas a drogas, se pueden obtener "photopath tests" que tienen características de una reacción alérgica.
- 5.—En las reacciones fotoalérgicas a drogas se puede demostrar el fenómeno de fotosensibilización cruzada a alérgenos inmunológicamente relacionados.
- 6.—En reacciones fotoalérgicas a drogas pueden observarse erupciones en sitios no expuestos, distantes del lugar de

exposición. Se cree que en la reacción fotoalérgica a droga, ésta actúa como un prohapteno que es transformado en un hapteno por la acción de la luz ultravioleta. El hepteno se combina con una proteína para formar una molécula alérgica completa, capaz de estimular la producción de anticuerpos en el individuo genéticamente apto.

La localización frecuente de la erupción en áreas expuestas al sol sugiere que la molécula alérgica está circunscrita de alguna manera a dichas áreas, o que de alguna manera la exposición a la luz, activa la reacción antígeno anticuerpo.

La acción espectro depende de la droga en cuestión, pero para aquellas que más frecuentemente producen reacciones fotoalérgicas, tales como diuréticos a base de clorotiazidas, hipoglicemiantes orales y sulfonamidas, se encuentra en el espectro del eritema normal 290-320 nm. **La dosis eritema mínima (DEM)** es generalmente normal en este tipo de reacción y a menos que la acción espectro de la droga se extienda más allá del espectro del eritema actínico, no habrá reacción a la luz filtrada por un cristal de ventana.

**Dosis eritema retardado.** Determinada la DEM, se exponen las áreas de las pruebas en la parte alta de la espalda, de 3 cms. de diámetro a cantidades de luz equivalentes a dos, cuatro, seis, generalmente ocho veces la DEM.

El período de lectura es de 7 a 10 días. Cuando el eritema actínico va desvaneciéndose, allá por los tres días, un segundo eritema, más persistente, puede aparecer. La reacción diagnóstica es la aparición de pápulas o reacción eczematosa en la zona de eritema. Se suelen reproducir las características de la fotodermatitis del paciente. La reacción puede estar ausente en el sitio de la prueba, pero aparece en las áreas afectadas de la piel y a veces es necesario irradiar previamente la piel enferma para provocar la respuesta.

En la interpretación de estos resultados hay que considerar que la respuesta normal a las cantidades de luz administradas sería la de marcado eritema solar con edema seguido de descamación y pigmentación. A veces el eritema actínico con edema, enmascara la reacción eczematosa tan frecuente de las pruebas positivas, que es necesario usar exposiciones más cortas.

La Tabla 1 agrupa las enfermedades por fotosensibilidad (según Harber).

TABLA 1 ENFERMEDADES  
POR FOTOSENSIBILIDAD

Diagnóstico definitivo establecido por:

GENÉTICAS

Xerodema pigmentosum	X		X
Porfiria eritropoyética (PE)	X	X	
Protoporfiria eritropoyética (PPE)	?	X	
Albinismo	X		X

METABÓLICAS

Porfiria cutánea tarda (PCT)	X	X	
Enfermedad de Hartnup	X		X
Pelagra	X		X
Kwashiorkor	X	X	

FOTOTOXICAS

Externas (drogas, plantas, frutas)	?	X	
Internas (drogas)	?	X	

FOTOALÉRGICA

Urticaria solar	X	X	
Fotoalergia a drogas	?	X	

DEGENERATIVAS  
Y NEOPLÁSICAS

Daño cutáneo actínico crónico	X	X	
Queratosis actínica	X	X	
Epitelioma basocelular	?	X	
Carcinoma Espinocelular	?	X	
Melanoma maligno	?	X	

---

Enfermedades por fotosensibilidad	Característ Clínicas	Procedim. de Cónsul.	Biop. piel	Prueba Labor.	Procedim. de Invest.
--------------------------------------	-------------------------	-------------------------	---------------	------------------	-------------------------

### MISCELANEAS

Hidroa estival

Hidroa vacciniforme ?

Erupción lumínica polimorfa X X

### AGRAVADAS CON LA LUZ

Lupus eritematoso discoide X X

Lupus eritematoso sistémico X X

Dermatomiositis X X

Herpes simplex X X X X

Enfermedad de Darier X X

Enfermedad de Bloom X X

---

X-Definitiva

?-Debatible

---

La tabla II muestra las diferencias entre los trastornos fototóxicos y los fotoalérgicos (según **Harber**).

TABLA II TRASTORNOS  
FOTOTOXICOS Y FOTOALÉRGICOS

	Fototóxico	Fotoalérgico
Primera exposición	Daño celular	Ninguna reacción
Período de incubación requerido	No	Sí
Alteración química del sensibilizador	No	Sí
Cambios clínicos	No	Sí
"Brotos" a distancia de los sitios previamente envueltos	No	Pueden ocurrir
Reactores lumínicos persistentes	No	Raramente
¿Reacciones cruzadas?	No	Frecuente
Ensanchamiento de las reacciones cruzadas después de repetidas pruebas del parche	No	Frecuente
Concentración de la droga necesaria para dar reacción	Alta	Baja
Incidencia Espectro de acción	Relativamente alta	Baja
	Generalmente similar al espectro de absorción largo y corto UV	Generalmente mayor longitud de onda que el espectro de absorción fuera de la del eritema solar

## TABLA III

**Una lista de agentes fotosensibilizantes de interés para el Dermatólogo.** (Adaptada por Kirshbaum y Beerman, de una lista de agentes sensibilizantes, preparada por el Capt. James W. Young, USAF (MC) *Bull. Assn. MIL. Dermat.*, 13; **33**, 1964).

## L—DROGAS

- 1.—Agentes antidiabéticos (orales) : incluyendo carbutamida, tolbutamida, clorpropamida (Nadisan, Diabinese, Orinase, Orabetic).
- 2.—Anestésicos: Anestésicos locales del grupo de la procaína.
- 3.—Antibióticos; incluyendo tetraciclina y sus derivados: Clortetraciclina (Aureomicina), oxitetraciclina (Terramicina), dimetilclortetraciclina (Declomicina) y griseofulvina (un derivado penicilínico).
- 4.—Antihistamínicos: incluyendo clorhidrato de difenhidramina (Benadril), Prometazina (Fenergan), clorhidrato de tripirazina (Pyrrolazote), isotipendil (Theruhistin).
- 5.—Anticonvulsivantes: Tridione y Dilantin.
- 6.—Arsénicos. 7.—Barbitúricos.
- 8.—Sustancias hormonales: incluyendo estrógenos y dietilestilbestrol.
- 9.—Agentes tópicos antibacterianos (antisépticos): Bitionol, hexaclorofeno, tetraclorosalicilanilida (TCSA) tribromosalicilanilida (TBS).
- 10.—Derivados de la fenotiazina: incluyendo clorpromazina (Thorazine), proclorperazina (Compazine), mepazina (Pacatal), perfenazina (Trilafon), trimeprazina (Temaryl), trifluorpromazina (Vesprim), promazina (Sparine), dihidroclorato de tiopropazot (Dartal).
- 11.—Psoralenes: derivados de la furocumarina, incluyendo 5-metoxipsoralen, 8-metoxipsoralen y otros.

- 12.—Sulfonamidas; incluyendo sulfacetamida, sulfadiazina, sulfaguanidina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfapiridina, sulfatiazol y sulfadimetoxina.
- 13.—Sulfonilureas: ver drogas antidiabéticas orales, arriba.
- 14.—Diuréticos tiacídicos (preparaciones aromáticas de sulfonamida): clorotiacida (Diuril) y hidrociorotiacida (Hydrodiuril).
- 15.—Metales pesados: sales de oro y plata.
- 16.—Porfirinas: Hematoporfirina (usado en el tratamiento de la melancolía), clorofila.
- 17.—Varios: Trioleato de digaloil, monoglicerol, paraminobenzoato, padimetilammozobenceno, fenilbutazona, **quinina**, estilbamidina, salicilatos, Lantinina, Perlotina, dicianina-A, 5-fluorouracilo, Trietilenomelamina (TEM), 9-aminoacridina.

## II.—COLORANTES

- 1.—Tintura de acridina ,incluyendo acridina ,tripaflavina y otros.
- 2.—"Blancophores" (blanqueadores, principalmente sulfa-derivados),
- 3.—Derivados del diabenzopirano: eosina ,tintura de fluoresceína, rosa de bengala y otros.
- 4.—**Farafenilendiamina.**
- 5.—Tintura de fenotiazina (azul de metileno, azul de toluidina y otros).
- 6.—Tintura de fenoxazina.
- 7.—**Tintura** de fenazina.
- 8.—Azul de tripan.

## III.—ALQUITRÁN DE HULLA Y PRODUCTOS DEL PETRÓLEO:

Alquitrán crudo y sus derivados (benceno ,antraceno, xileno, naftaleno, tolueno, fenantreno, tiofeno, compuestos fenólicos, piridina y otros). Resina y vapores de resina.

#### IV.—ACEITES ESENCIALES Y OTROS:

Incluyendo aceite de lima aromática, aceite de cedro, aceite de cidra, aceite de lavanda, aceite de lima, aceite de vainilla, otros agentes incluyendo varios perfumes y aguas de colonia.

#### V.—PLANTAS:

Principalmente miembros de la familia Umbelliferae incluyendo: chirivía, zanahorias (tipos silvestres y de jardín), apio, mil hojas, angélica, hinojo, eneldo y perejil.

Miembros de la familia Rutaceae (ruda, lima aromática, lima y fresno) grama del prado, mostaza de trébol, agrimonia, lechiguila de maguey, una planta de flores perennes de la familia Amarillis, se ha relacionado a la *Atropa belladonna*. Lantana: un género de la familia Verbenae.

Pulgar de dama y agua de pimiento; flores de hierba de una familia de trigo serranero.

A esta lista hay que agregar actualmente otros fotosensibilizadores informados por diversos autores:

Degos y *Cols.*, (11); dermatitis de partes descubiertas por amoprozan (vasodilatador coronario) ; Burry (12) y otros: Fotodermatitis de contacto al Fenticlor y al Multifunguín. Fousse-reau y *Cols.* (13) han realizado una clasificación alergológica de colorantes y pigmentos orgánicos de síntesis, reactogenos.

Goldman y Epstein (14): Fotosensibilización por un protector solar a base de p-aminobenzoato de glicerilo.

Goodman (15): Fotodermatitis de contacto por agente comúnmente usado en protectores de luz: etoxietyl p-Metoxi-cinamato (EEMC).

Los cinamatos están químicamente relacionados y se encuentran en el bálsamo del Perú y de Tolú, en hojas de coca, ácido cinámico y aceite de canela. Estos compuestos son muy usados en perfumes, cosméticos, sabores, y medicamentos tópicos.

Birkett (16), informó cinco casos de erupción fototóxica por el ácido nalidíxico (Nagram) usado en el tratamiento de infecciones urinarias.

Orentreich y Cols. (28) y Cahn y Col. (29): Demostraron que las reacciones debidas a Declomicina son de tipo fototóxico. Produce también fotooncolisis. Se produciría ésta porque las **longitudes** de onda están situadas entre las que pasan a través de los cristales y asimismo pasarían a través de la lámina ungueal.

**Frank** y Col. (30): Informaron foto-oncolisis debida a Clorhidrato de Tetraciclina y a Doxiciclina.

Ramelli y Col. (31) han informado el 2º caso producido por Doxiciclina.

Las reacciones fototóxicas mas intensas a las tetraciclinas han sido debidas a la dimetilclortetraciclina, pero se han informado también tales reacciones con otras tetraciclinas. Frost y Col. (32) han demostrado que la nueva tetraciclina, clorhidrato de metaciclina tiene mucho menor potencial para producir reacciones fototóxicas que la demetilclortetraciclina.

Más recientemente estos mismos autores (33) han realizado un estudio doble ciego en el que demuestran que 11 de 15 sujetos que tomaron doxiciclina presentaron quemadura solar intensa y parestesias. La sensación de quemadura y de hormigueo de las extremidas y de otras partes expuestas resultó ser un indicador muy sensible a la reacción anormal a la luz solar en estos pacientes. La minociclina mostró ser mucho menos activa a la producción de fototoxicidad.

Jones y Col. (34) describieron recientemente (1972) tres pacientes que desarrollaron una erupción liquenoide después de la erupción eritematosa intensa producida al tomar Demeclociclina (Declomicina) y exponerse a la luz. Esta erupción no pudo ser reproducida clínicamente ni por "patch test" ni por procedimiento de fotoprovocación con luz ultravioleta artificial.

Es probable que el mecanismo involucrado no sea ni el fototóxico ni el fotoalérgico y sugieren que se trate de un mecanismo de fotobiotropismo.

Katz (35) informó respuesta inmediata a pruebas cutáneas con Isoamil-p-N, N dimetilamino benzoato; (Escalol 506), que es una solución usada como protector solar.

Willis y Kligman (36) y Wilson (37), informaron resultados similares. (Figs. 2, 3, 4, 5).



Fig. 2  
Reacción fotoalérgica en paciente  
sensibilizada a Diabinese.



Fig. 3  
Reacción en brazo en paciente  
sensibilizada a Clorotiazida



Fig. 4  
Reacción en pecho y cuello. Se inicia en cara  
en paciente sensibilizada a Clorotiazida.



Fifi. 5  
Foto test en paciente con sensibilidad a clorotiazida. Los sitios de las  
pruebas recibieron 45 y 60 segundos de exposición a la luz no filtrada.  
El test positivo semeja la reacción fotoalérgica a la droga.