

AVANCES RECIENTES EN TRASTORNOS DERMATOLÓGICOS INDUCIDOS POR FOTOSENSIBILIDAD A DROGAS

* *Dr. Hernán Corrales Padilla*
* *Dra. Suyapa Molina de Maas*

WHSIBAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECA*
HIUQTECA MEDICA NACIO&&

Tegucigalpa, D. C., HONDURAS, C. A.

I. CONCEPTOS GENERALES

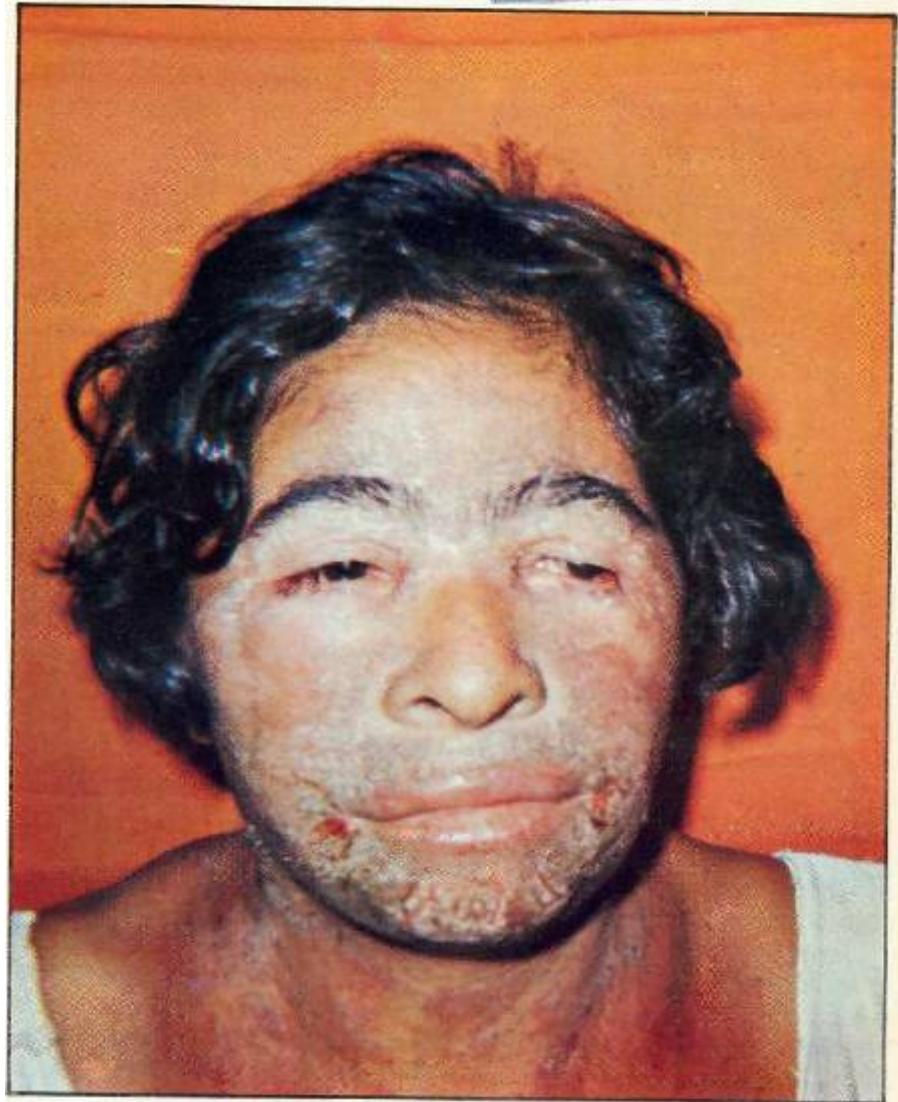
Sin pretender revisar ampliamente los conceptos ya establecidos sobre fotosensibilización, es pertinente recordar algunos para los efectos de la mejor comprensión del tema que desarrollaremos.

Con el término fotosensibilización se designa una reacción anormal a la radiación ultravioleta y/o visible; esto no implica un mecanismo particular y por tanto no se puede tomar como sinónimo de respuesta alérgica. Los mecanismos más conocidos por los cuales las reacciones de fotosensibilización por drogas se pueden producir son la fototoxicidad y la fotoalergia.

Para cierto número de sustancias químicas fotosensibilizan-

* Del Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Dirección para Separatas: Hernán Corrales Padilla. Clínicas Centro Médico Hondureño, Apdo. Postal No. 373. Tegucigalpa, D.C., Honduras, C. A.



tes no hay datos suficientes para ubicar la reacción en una de estas categorías con certeza aunque se acepta que la mayoría de estas reacciones son fototóxicas. Debido a la dificultad para probar que una reacción es verdaderamente fotoalérgica es que cierto número de sustancias consignadas en las listas de fotoalergenos pueden actualmente producir solamente reacciones fototóxicas, es decir que han sido mal clasificadas. Esto es más valioso para varios agentes de uso sistémico a los que se atribuye acción fotoalérgica.

Hay otros mecanismos además de la fototoxicidad y fotoalergenicidad por los cuales las moléculas extrañas pueden causar fotosensibilización en algunos individuos. Así tenemos la inducción de porfiria cutánea tarda por compuestos tales como hexaclorobenzeno, cloroquina, alcohol etílico, di y tri clorofenoles y el etilbestrol; la pelagra inducida en los desnutridos por la hidrazida del ácido nicotínico y la inducción del lupus eritematoso por drogas como penicilina, procainamida, difenil hidantoína, hidralazina y otros.

Además tenemos diferentes enfermedades por fotosensibilidad que podrían llamarse, fotoinmunológicas. Este capítulo incluye la fotoalergia a droga producida por el mecanismo de sistema inmune mediada por células (hipersensibilidad retardada) además debemos recordar que una de las variedades de urticaria solar es mediada por el sistema inmune humoral (hipersensibilidad inmediata) y debemos recordar que la erupción polimorfa por luz y

ciertas enfermedades agravadas por la luz deben considerarse también como foto inmunológicas. La procainamida, que frecuentemente está implicada en la inducción del síndrome lúpico se une al DNA cuando se irradia con luz visible en presencia de azul de metileno, de riboflavina o de pr oto por urina IX y no cuando estas sustancias se mezclan en la obscuridad. El DNA alterado por luz ultravioleta es antigénico 1,2. Estas observaciones sugieren la posibilidad de que la luz pueda desempeñar algún papel en autoalergia-ialopática o lupus eritematoso inducido por drogas. Se necesitan más experiencias para confirmar esta relación.

Fototoxicidad. Significa una reactividad aumentada de la piel a la radiación ultravioleta y/o visible producida por un agente químico en bases no inmunológicas. La respuesta es controlada por una simple relación dosis respuesta, entre la intensidad de la reacción y la concentración del agente químico responsable en el área de la piel afectada y la cantidad de radiación. Sabemos muy bien que en la mayoría de los individuos la reacción fototóxica puede ser producida con la primera exposición a la sustancia fotosensibilizante, siempre que la dosis de dicha sustancia y la exposición a la luz sean suficientes.

FOTOALERGIA: Significa una reactividad aumentada de la piel a la radiación ultravioleta y/o visible producida por un agente químico en bases inmunológicas. Esta respuesta puede ser producida solamente en un pequeño

número de individuos que hayan sido previamente sensibilizados por exposición simultánea a la sustancia fotosensibilizante y a la radiación apropiada. La fotoalergia es menos común que la fototoxicidad. Sin embargo para un pequeño número de fotoalergenos incriminados hay evidencia directa de que la respuesta es inmunológica y no fototóxica. Dicha evidencia está determinada por sensibilización experimental del cobayo y del ser humano, por transferencia pasiva de la sensibilización experimental utilizando células mononucleares de exudado peritoneal en la fotoalergia a la tetraclorosalicil anilida, por la transformación linfocítica usando cultivos en sangre periférica humana en la fotoalergia por Jadit y por la inhibición de migración de macrófagos del cobayo también en la fotoalergia a la tetracloro salicil anuida.

Hay varios mecanismos posibles por los cuales se puede producir una reacción fotoalérgica. Sin embargo el papel de la luz generalmente consiste en la conversión del hapteno en alérgeno completo. Hay dos hipótesis principales respecto a esta acción. De acuerdo con la primera la energía de la luz absorbida por el fotosensibilizador dá por resultado su conversión en un producto fotooxidante que es un sensibilizador alérgico más potente que el compuesto original (4) Por ejemplo en la fotoalergia a la sulfanilamida, la luz parece convertir a la sulfanilamida en el sensibilizador alérgico 4-hidroxilaminobenzeno sulfonamida. Tan es así que los pacientes con fotoalergia a la Sulfanilamida reaccionan a la 4 Hidroxy Amino-

benzeno sulfonamida en la obscuridad 5,6.

De acuerdo con la otra teoría la fotoalergia depende de la interacción entre los estados fotoexcitados y las proteínas cutáneas. Cierta número de fotoalergenos forman radicales libres por la irradiación. Estos radicales libres altamente reactivos, de corta vida, se combinan con proteínas y pueden formar un complejo hapteno-proteína inducido por la luz que puede ser el antígeno completo 7,8.

La inducción experimental de fotoalergia en humanos y cobayos requiere irritación adicional del sitio de inducción ya sea por luz ultravioleta B o un irritante químico 9. Postulando que la fotoalergia es una variedad especial de la dermatitis alérgica de contacto, Jung (10) estudió la morfología y la dinámica de las alteraciones histopatológicas en veinte pacientes, observándolos durante 96 horas después de practicar fotopatch tests. Confirmó el criterio de la reacción retardada mediada por células. Encuentra soporte para la hipótesis de una patogenia puramente alérgica en los estudios in vitro usando el test de transformación de los linfocitos y el de migración de leucocitos.

Fujita y col. (11) utilizando la técnica de la ventana cutánea, para diferenciar la reacción fotoalérgica de la fototóxica, concluyen en que en la reacción fotoalérgica se observa aparición de leucocitos basófilos.

Estudiaron la dermatitis fototóxica de contacto inducida por 8-MOP y la dermatitis fotoalérgica



de contacto producida por 3,3', 4'5- TCSA en cobayos y obtuvieron los siguientes resultados: 1) En la reacción fototóxica aparecieron leucocitos neutrófilos en gran número en 3 horas, en 8 horas se elevaron ligeramente en porcentaje los mononucleares y los neutrofilos descendieron a 16, y en 24 horas el porcentaje de neutrofilos se elevó nuevamente. El porcentaje de neutrofilos fue más alto que en animales de control. No se observaron ni basófilos ni eosinófilos. 2) En la reacción fotoalérgica el patrón de aparición de neutrofilos y mononucleares no mostró diferencia con el patrón de la reacción fototóxica. Pero se observó un significativo número de basófilos y aumentaron gradualmente en porcentaje. Los autores están ahora estu-

diando si estas características se observan en casos clínicos.

11. SUBSTANCIAS QUÍMICAS FOTOSENSIBILIZANTES

Es probable que el primer estudio clínico de fotosensibilización por sustancias químicas lo constituya la Tesis de Prime 12, cuando usó eosina para tratar pacientes de epilepsia. Posteriormente se han usado muchos compuestos fotodinámicos tales como la eritrocina, tripaflavina y porfirina, para inducir foto sensibilidad en varias enfermedades tales como el cáncer, la gonorrea, la tuberculosis y algunas psicosis. Pero la fotosensibilización química como una reacción adversa causada por drogas terapéuticas, tiene su exponente en el uso de la sulfanüamida

durante la segunda guerra mundial. 13.

El informe de reacciones adversas a drogas terapéuticas está constituido por una pequeña fracción de los casos que ocurren en un determinado país. En el Reino Unido, por ejemplo, las autoridades de salud a través de su comité de seguridad en medicinas ha colectado en una amplia lista diversos productos que se usan en casi todos los países. Han encontrado que hasta 1971, la dimetil-clortetraciclina (menos comunmente otras tetraciclinas), la protreptilina y el ácido Nalidixico continúa siendo los que más comúnmente son incriminados como causantes de fotosensibilidad. La fotosensibilidad a la clorpromazina (u otras fenotiazinas), a hidroclorotiazida, a clorpropamida, a sulfanilureas, a las tiazidas, a la griseofulvina, y a las sulfonamidas continúan ocurriendo, sin embargo, no se reportan mucho en el Reino Unido, en tanto son comunes en los países tropicales y mediterráneos. El sulfametoxazole con trimetoprim, parece producir poca fotosensibilización. En una encuesta realizada por Magnus 14, en 1974 se encontró que aproximadamente 1 de cada 4 psiquiatras informaron haber observado uno o dos casos de fotosensibilidad por tranquilizantes. En los grandes centros psiquiátricos la fotosensibilidad fue muy común, la droga más frecuentemente inaplicada fue la fenotiazina (Largactil). En lo concerniente a países tropicales, como los centroamericanos, ya nos hemos referido al problema de la fotosensibilidad inducida por drogas 15.

III. APORTES RECIENTES SOBRE ALGUNOS FOTOSENSIBILIZANTES

Tratamos ahora de exponer algunos conceptos modernos que nos permitan un mejor conocimiento en este campo. Así por ejemplo lo) La foto quimioterapia con psoralenes y luz ultravioleta A (PUVA), que han surgido como un avance muy prometedor en terapéutica dermatológica en los últimos años, merece que se examinen algunos conceptos pues la evidencia de su efectividad en el tratamiento de la psoriasis es impresionante (16, 20) y hay estudios recientes que revelan su utilidad en ciertas formas de micosis fungoide 21.

Es posible ahora concentrar el efecto citotóxico en el órgano enfermo, la piel, y evitar el compromiso de órganos internos. La foto quimioterapia para la psoriasis introducida por PARRISH (16) en 1974 se basa en el efecto combinado de una sustancia fototóxica administrada oralmente, el 8 metoxipsoralen e irradiación con luz ultravioleta de onda larga (UVA 320-400 nm, máximo 365 nm). La molécula del 8-metoxipsoralen absorbe la energía de la luz y de ese modo se transforma en una molécula activa que se une al DNA del núcleo de la célula (22,23,24, 25,26).

Sin irradiación, esta se puede colocar entre las dos cadenas en la doble espiral del DNA, formando un complejo soluble sin ningún efecto biológico conocido. Con irradiación se forman uniones covalentes estables con las bases pirimidínicas, en la misma y en la cadena opuesta del

DNA. Esta unión cruzada se cree que explica la inhibición de la síntesis del DNA 27. Probablemente esta no sea la única explicación en la regresión de las lesiones de psoriasis.

Químicamente el psoralen consiste en un anillo furano condensado con benzo pirona 28. Una estructura tricíclica lineal es esencial para el efecto fototóxico. El 8 metoxipsoralen es un derivado metílico con una ME-substitución en posición 8 (19, 20).

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON PUVA

Los efectos inmediatos comunes de la foto quimioterapia son eritema, náusea y prurito. Vigilancia por largo tiempo hay que realizar para la pigmentación, desarrollo de catarata y carcinogénesis potencial. El prurito es común poco después del tratamiento. Los síntomas severos requieren altas dosis de antihistamínicos y/o sedantes. La pigmentación producida por PUVA es más intensa y persiste más que la pigmentación producida por UVB sola. El aumento de la pigmentación melánica por psoralenes se realiza a través de los procesos siguientes: 1) el número de melanocitos funcionales aumenta como resultado de la proliferación y/o activación, 2) el número de melanosomas en los melanocitos y células malpighianas se aumenta, 3) la actividad de la tiroxinasasa aumenta así que la tirosina es sintetizada en los melanocitos proliferantes; 4) la transferencia de melanosomas aumenta como resultado de la transformación más rápida de los queratinocitos; 5) el patrón de la

distribución de los melanosomas en la piel caucásica cambia de la forma agregada a la no agregada. El aumento de la hiperpigmentación debido al PUVA puede ser resultado de la mitogénesis específica del melanocito y de la inducción de funcionamiento aumentado del melanocito.

El desarrollo de cataratas en pacientes en tratamiento con PU—VA constituye una complicación potencial muy seria.

Es necesario un seguimiento por largo tiempo para llegar a establecer la incidencia de catarata, si esta realmente ocurre. Ligman y cols. 30, 31 han demostrado cambios en los fotoreceptores de la retina y opacidad del cristalino en ratones expuestos a UVA. Por otra parte, Freeman y Fitzpatrick y cols. 32, 33 no han podido demostrar efectos adversos en ojos con dosis de 8-MOP comparables a la dosis corrientemente usada en terapéutica. Hasta la fecha no hay informes de desarrollo de cataratas en pacientes de vitiligo tratados por muchos años con psoralenos.

Leoman y Burkman 34 informaron que el 8-metoxipsoralen puede concentrarse en el cristalino de ratas. La concentración encontrada por ellas es del orden 10^5 molar. Esto tiene importancia porque la luz ultravioleta ambiental ha sido en el pasado implicada en la producción de cataratas seniles en el hombre, siendo un tanto posible que el 8-metoxipsoralen en el cristalino pudiera aumentar el daño en este por la luz ultravioleta ambiental.

En la actualidad se examina el potencial efecto carcinogénico.

Teóricamente la exposición acumulativa a UVA y la unión de 8-MOP al DNA podría constituir un medio para el desarrollo de carcinoma. El estudio en animales ha revelado datos conflictivos concernientes a la carcinogénesis 35, y algunos han creído que la pigmentación producida podría ser protectora. Así mismo, no hay informe de queratosis actínicas, carcinomas espinocelulares o basocelulares en pacientes de vitiligo en tratamiento por largo tiempo. El efecto potencial requiere la prueba del tiempo.

No parece haber toxicidad sistémica con PUVA, así mismo, no se han observado anormalidades hematológicas consistentes o de funcionamiento hepático 16,20, 36,37,38.

Se han informado en Estocolmo valores elevados de transaminasas séricas, en tanto que en Viena 39, 40 se ha observado normalización de los valores patológicos, temprano, probablemente debido a la reducción de la ingesta de alcohol. Ni en Estocolmo ni en (Tromsøe 40) Noruega, puede ser excluido el hecho de que la moderada y usualmente rápida desaparición de los valores elevados de transaminasas durante el tratamiento pueda ser producida por la baja en el consumo de alcohol. Los síntomas de hepatotoxicidad que fueron reportados inicialmente no pueden ser considerados reales ya que no se hicieron exámenes antes del tratamiento. Estudios más completos no han probado ninguna influencia en el hígado 41, 42. Puesto que la substancia es metabolizada por el hígado y excre-

tada por los riñones, los pacientes con enfermedades hepáticas y renales no deberían ser tratados con este método.

En los órganos afectados por la energía UVA, sin embargo, esta puede causar efectos colaterales. Por eso, es necesario repetirlo, que teóricamente es posible esperar efectos colaterales en la piel y los ojos. Muchas de estas PREGUNTAS no pueden considerarse contestadas en tanto no se disponga de los informes de tratamientos a largo plazo de los proyectos multicéntricos que actualmente se realizan.

Los pocos experimentos conducidos han mostrado que grandes dosis de 8 MOP i n trapén tone al e irradiación con dosis extremadamente altas de UVA mantenidas por largo tiempo pueden causar carcinomas espinocelulares en animales de experimentación.

Como la irradiación con UVA penetra a la dermis superior, es posible el riesgo de efectos citotóxicos en las células circulantes en los ápices de las papilas dérmicas. Estudios citogenéticos in vitro e in vivo- han mostrado una frecuencia elevada de anormalidades cromosómicas 38 las cuales, por otra parte, pueden observarse después del tratamiento con ditranol y también en pacientes con psoriasis no tratada. De esta experiencia no se puede sacar una conclusión definitiva.

El rendimiento de energía de los sistemas modernos de irradiación es enorme y este hecho nos lleva a concluir que el tratamiento no debe considerarse

como rutinario para todo paciente con psoriasis Debería realizarse solamente bajo condiciones cuidadosas de control y con aparatos adecuados. El uso de PUVA debería ser evaluado por procedimientos analíticos controlados.

Nosotros 43 hemos realizado desde 1974 foto quimioterapia con éxito para la mayoría de nuestros pacientes usando equipos de UVA de baja intensidad, elevando en algunos casos la dosis de 8-MOP. La dosis inicial ha sido de 50 mgr. y se ha elevado de acuerdo con la respuesta. El promedio de exposición a la luz ha sido de 2 a 2.5 Joules/cm².

Se aconsejan incrementos de 0.3 joules/cm² cuidadosamente realizados cada 3 ó 4 tratamientos, y aún aquellos que no responden satisfactoriamente después de unas 10 sesiones, se puede elevar la dosis de luz cada 2 ó 3 sesiones, en 0.5 joules/cm². No es aconsejable más de 10 joules/cm² por tratamiento.

El espectro de radiación de estas candelas es de 320 a 450 nm o de 300-475nm, con un punto máximo de 365nm (Se usan candelas general electric F 20 T12 BLoGEF40B1).

Una reacción fototóxica retardada a las 48 a 72 horas es característica del 8 MOP. Las exposiciones muy frecuentes con efectos fototóxicos repetidos son innecesarias y aumentan el peligro de quemadura severa, por lo cual no se aconsejan tratamientos diarios con PUVA.

Algunas preguntas no contestadas aún en relación al uso de PUVA son :

- 1) El número total de Joules que un paciente puede tolerar.
- 2) La profundidad de penetración de UVA
- 3) La persistencia del fármaco o sus metabolitos en la piel y otros órganos.
- 4) El potencial carcinogénico.

¿Podría el arsénico más PUVA inducir epiteüomas? Los cambios histológicos en piel, secundarios a tratamiento con PUVA, favorecen un daño cutáneo solar acentuado.

La comparación de biopsias cutáneas por microscopio de luz, de piel antes y después del tratamiento, reveló evidencia de daño dérmico solar : aumento de ácidos mucopolisacáridos en la dermis papilar y reticular superior. Se observaron también cambios inconsistentes de las fibras elásticas. Estas se observaron normales unas veces y disminuidas, hiperplásticas o fragmentadas otras. Los cambios epidérmicos tardíos son hiperqueratosis mediana, acantosis y pigmentación aumentada de la capa basal 44, 45.

Petrozzi y Cois. 46 pudieron limpiar completamente 12 pacientes con psoriasis y 9 fueron mejorados en 3 a 5 semanas con metoxalen tópico y luz negra. El metoxalen tópico y luz negra es, según los autores, apropiado para el tratamiento de pacientes externos de psoriasis en placas de extensión limitada.

Tanto el procedimiento descrito como el de foto quimioterapia de

la psoriasis usando metoxalen y luz solar, empleado por Parrish y cois 47, con dosis convencional de 0.6 mg/kg, deberían ser empleados con un dosímetro de rayos ultravioleta para evitar quemaduras fototóxicas.

ALQUITRÁN DE HULLA Y FOTOTOXICIDAD EN HUMANOS

La reacción fototóxica la vemos los médicos generalmente como un efecto colateral indeseable de drogas empleadas comúnmente. Sin embargo tales drogas las continuamos usando a pesar de su potencial fototóxico, ya que sus beneficios superan sus efectos colaterales. Los dermatólogos, sin embargo, hemos adoptado algunos fotosensibilizantes a las ventajas terapéuticas. Kaidbey y Klugman 48 consignan que curiosamente, la familiaridad con las propiedades fotosensibilizantes del alquitrán de hulla, ya sea en trabajadores expuestos al alquitrán o en tratamiento de Goeckerman se ha deseado saber la naturaleza de la reacción. Los trabajadores con brea han experimentado una reacción de escorador después de exponerse a la luz solar. Los clínicos, sin embargo muy poco hemos reparado en la reacción urticariana inmediata característica de la fototoxicidad del alquitrán. Aparte de saber que la fotosensibilización requiere rayos ultravioleta de onda larga poco se ha conocido respecto a la histopatología y la fisiopatología de la reacción. La actividad farmacológica se ha sacrificado en aras de mejorar cosméticamente los preparados de alquitrán. Esto tiene importancia si consideramos que los

alquitranes son quizá después de los corticosteroides los tópicos más ampliamente prescritos para dermatosis crónicas. Los autores compararon alquitranes de diferentes orígenes con relación a su capacidad para producir reacción fototóxica. La potencialidad fotosensibilizante se encontró que era diferente. Los alquitranes parcialmente refinados mostraron menor actividad que el alquitrán crudo.

La reacción fototóxica del alquitrán de hulla reveló ser un proceso de dos estadios. Una reacción inmediata consistente de un disco asociado a escozor, seguido de una lesión infiltrada levantada y roja, que alcanza su mayor desarrollo de 24 a 48 horas.

La reacción fototóxica se puede prevenir completamente cuando se cierra el flujo arterial.

Histológicamente la reacción fue prominentemente epidérmica con intenso edema intracelular, algunas veces con formación de microvesículas.

Stoughlon y Cols. 49 postulan que el alquitrán crudo de hulla y un producto refinado, cuando son combinados con luz ultravioleta A (320-400 nm) deprimen la síntesis del DNA in vivo en la piel normal y proliferante, del ratón sin pelo. Encontraron que este mismo tipo de luz ultravioleta sola no interfiere con la síntesis del DNA, pero el alquitrán de hulla sin UVA tiene un efecto inhibitorio en la síntesis del DNA de la piel normal. Este efecto del alquitrán de hulla sin UVA no es tan intenso como el efec-

to de la combinación de UVA y alquitrán de hulla.

ASPECTO PORFIRICO DE LA PIEL RESULTANTE DE SENSIBILIZACIÓN POR CLORHIDRATO DE TETRACICLINA.

Epstein y col. 50 describieron cambios cutáneos resultantes de sensibilización de bajo grado por clorhidrato de tetraciclina en cinco pacientes que recibieron 250 mgs. dos veces al día, durante seis meses, y se expusieron intensamente al sol antes del inicio del cuadro clínico.

Los cambios fueron indistinguibles de aquellos observados en algunos trastornos porfíricos, consistentes en fragilidad, desnudación y formación de vesículas en áreas expuestas al sol. El examen histopatológico reveló formación de ampollas subepidérmicas y depósito de material PAS-positivo diastasa resistente e IgG alrededor de las paredes vasculares de la dermis superior. No se observó ninguna formación de porfirina anormal. En cuatro pacientes, al suspender la medicación, se observó remisión completa, a pesar de subsecuentes exposiciones al sol. El quinto paciente mejoró mucho, pero siete meses más tarde la piel aún estaba frágil.

FOTOSENSIBILIDAD A LA BENZIDAMINA

Mizuno y col. 51 han estudiado 11 pacientes que mostraron fotosensibilidad a la benzidamina con cuadro clínico de quemadura solar en áreas expuestas durante 3 a 15 días después del tratamiento. Cinco de los 11 pacientes fueron reactivos persistentes.

Ninguno mostró patch test positivo, en tanto que todos mostraron fotopatch test positivo con la droga. Uno de ellos mostró patchtest positivo con benzidamina irradiada con luz ultravioleta. El espectro activo está situado en UVB y A y el espectro de absorción de la droga se encontró en longitudes de onda menores de 340 nm.

FOTOALERGIA A LA CLORPROMAZINA DE TIPO INMEDIATO Y RETARDADO.

Horio 52 informó fotoalergia a la clorpromazina en una paciente de 54 años de edad en la cual coexistía el tipo inmediato y el retardado de alergia. La paciente desarrolló no solamente reacciones de contacto y fotocontacto sino también fotosensibilidad alérgica de un tipo inmediato. Estas fueron verificadas por fotopatch test repetidos, inyección intradérmica y transferencia pasiva.

La fotoalergia de tipo inmediato por clorpromazina no se ha descrito previamente. Es sabido que es infrecuente el desarrollo simultáneo de ambos tipos de hipersensibilidad inmediata y retardada a un alérgeno de contacto, la dermatitis fotoalérgica de contacto de tipo retardado se identificó por estudios morfológicos e histológicos de un fotopach test y una erupción a distancia. La formación urticariana inmediata, después de exponer a la luz ultravioleta el sitio de inyección de clorpromazina, debe ser diferenciada de una reacción fototóxica, ya que la clorpromazina inyectada intradérmicamente en concentración adecuada, puede desarro-

llar un elemento urticariano cuando se irradia con suficiente energía de luz 53. Pues bien, la concentración de clorpromazina y la energía ultravioleta usados en el estudio de Horio, no fue suficiente para producir un elemento urticariano en controles normales.

DERMATITIS FOTOALERGICA Y DERMATITIS DE CONTACTO POR DIFENHIDRAMINA

Horio 54, informó un paciente de 52 años de edad que desarrolló dermatitis de contacto y dermatitis fotoalérgica causada por el clorhidrato de defenhidramina, así como dermatitis de contacto por Parafenil en diamina. La fotoalergia a la difenhidramina fue provocada por luz ultravioleta de onda larga. El espectro activo es diferente de aquel encontrado por Emmett, quién encontró que el espectro de absorción más alto de la difenhidramina se encuentra en UVB. Consigna Horio que su hallazgo de fotoalergia por difenhidramina provocado por UVA no es inconsistente con el hecho de que la longitud de onda para reacciones fotoalérgicas inducidas por droga, puede ser más amplia que el nivel más alto del espectro de absorción.

Consecuentemente resultaría que ambos UVA y UVB podría producir fotoalergia a la defenhidramina por diferentes procesos fotobioológicos.

En el paciente de Horio la alergia de contacto y la fotoalergia coexistieron, en tanto que en el caso descrito por Emmett no hubo alergia de contacto. Esto po-

dría estar relacionado con la diferencia en el espectro activo en los dos casos.

La dosis total de irradiación usada en estas investigaciones no podría haber sido suficiente para producir reacción fototóxica. Además Sams y Epstein 55 no pudieron demostrar fototoxicidad a la difenhidramina en cobayos. Estos resultados parecen ser razonables, ya que ningún informe de fototoxicidad se ha producido después del de Schreiber y Naylor 56 a pesar del uso tan común de esta droga.

El caso de Horio es el tercero informado de fotosensibilidad a la difenhidramina, por lo menos en la literatura inglesa y la combinación de dermatitis de contacto y fotosensibilidad a la difenhidramina no ha sido informado previamente.

La hipersensibilidad simultánea a la difenhidramina y a la parafenil endiamina en el caso reportado por Horio según dicho autor no es una reacción cruzada ya que los dos compuestos no están químicamente relacionados. Posiblemente el paciente fue sensibilizado iatrogénicamente a la difenhidramina durante el tratamiento para su dermatitis producida por el colorante del cabello que la precedió.

DERMATITIS DE FOTOCONTACTO POR FILTROS SOLARES

Thompson, Maibach y Epstein 57 han informado sobre 2 pacientes varones con historia conocida de fotosensibilidad, que presentaron exacerbación de su der-

matitis. El patch test reveló la presencia de sensibilidad alérgica de contacto al filtro solar que ellos estaban usando (ésteres de ácido aminobenzoico uno de ellos y benzofenona el otro). El patrón de distribución clínica de la reacción adversa a los filtros solares simuló reacciones inducidas por patch test y foto patch tests.

Estos hallazgos destacan que la dermatitis alérgica de contacto o de fotocontacto inducidas por filtros solares usados profilácticamente pueden complicar o agravar la fotodermatitis preexistente para lo cual el filtro había sido prescrito.

Horio y Higuchi 58 reportan una niña de seis años de edad con Xeroderma pigmentosa que fue sensibilizada por contacto y por fotocontacto al PABA que usaba como protector. La longitud de onda que activó la dermatitis de fotocontacto se encontró en luz ultravioleta de onda larga. La sensibilización al fotocontacto no pudo ser inducida en el cobayo. Aunque el PABA es el compuesto más efectivo y el más ampliamente usado como filtro solar para piel normal, parece que induce la sensibilidad de fotocontacto especialmente en piel enferma o dañada. Aunque PABA es un filtro para el rango UVB, el espectro activo de la dermatitis fotoalérgica de contacto de este agente se encontró en el rango UVA. Esto no es inconsistente, lo repetimos, con el hecho de que las longitudes de onda para reacciones fotoalérgicas inducidas por drogas pueden ser más largas que el punto máximo del espectro de absorción.

Kligman 59, usando el método de maximización ensayó PABA al 20o/o en petrolatum y no pudo sensibilizar a ninguno de 25 sujetos. Thompson y cols. 57 sensibilizaron 3 de 200 hombres con PABA al 15o/o en petrolatum usando el "Draize" sensibilización humana.

Las experiencias de Thompson y col. sugieren que la sensibilización depende de la concentración y del vehículo por lo menos en ensayos predictivos.

REACCIÓN FOTOTOXICA POR PADIMATO A.

Recientemente Kaidbey y Kligman 60 informaron que un ester de ácido para aminobenzoico, amil paradimetil aminobenzoato (padimato A), fue capaz de provocar una reacción fototóxica. Se desarrolló una reacción, en varios sujetos que simuló groseramente un eritema solar, con UV-A en dosis de 30 joules /cm². Otros filtros conteniendo padimato A produjeron también una reacción similar.

La similitud entre el eritema solar y una reacción fototóxica ha retrasado, según los autores, el reconocimiento de este efecto adverso y la explicación para esta paradoja, de un filtro solar que provoca "eritema solar" es que el producto ha sido inefectivo y es que, en efecto, la descripción habitual de una respuesta fototóxica es la de un eritema solar exagerado.

En relación a lo consignado, debemos recordar que Emmett y Col 61 en 1975 encontraron que varios trabajadores en la manufactura de tinta curada para UV,

desarrollaron una erupción, habiendo estado expuestos a varias sustancias químicas incluyendo absorbentes de IV. Pues bien, estas contenían preparados con isómeros mezclados de amildimetil aminobenzoato y varios obreros notaron que su dermatitis se exacerbaba por la exposición a la luz solar.

FOTOSENSIBILIDAD A LA HEMATOPORFIRINA

Zalar y col 62 han informado sobre pacientes con reacción fototóxica aguda después de inyección intravenosa de hematoporfirina (7mg/kg) y exposición a la luz. La reacción se caracterizó por dolor e inflamación de los sitios interesados.

Realizaron estudios clínicos controlados usando tipos y cantidades de luz para verificar el grado de fotosensibilidad a varios intervalos después de la administración de la droga.

El estudio del espectro activo reveló una respuesta a 405 nm (± 5 nm).

Los efectos fototóxicos de la hematoporfirina fueron descritos por primera vez por Hausman 63, 64, 65, 66 en 1908. Sus informes se refirieron a furamecia, glóbulos rojos y ratones. Hace 64 años Meyer Betz 67 informó fotosensibilidad a la hematoporfirina, inyectándose él mismo. Otros autores han observado fotosensibilidad a la hematoporfirina, Strauch 68, Mack y Col. 69, Gray y Col. 70, Lipson y Col. 71, Gregorie y Col. 72. Kynazis 73.

En años recientes se ha renovado el interés por el uso de la hematoporfirina como agente diagnóstico y terapéutico en el manejo de neoplasias malignas. Se ha usado principalmente en la evaluación de tumores del cérvix uterino, boca, aparato respiratorio superior y tracto gastrointestinal, en tumores de mama, del colon, del recto y de la piel.

Se encontró fluorescencia por hematoporfirina en melanomas transplantados a la cámara anterior del ojo en el Hámster. En 1974 el desarrollo de un oftalmoscopio indirecto modificado permitió el estudio de melanomas retinianos en conejos y más tarde en el hombre.

Los autores han informado dos casos de fotosensibilidad a las hematoporfirinas. Cada uno de estos pacientes recibió más del doble de la dosis que Meyer Betz 67 se aplicó él mismo. Esto se realizó durante una evaluación oftalmológica de masas retinianas en el que la fluorescencia se usó como criterio de malignidad. Los pacientes desarrollaron eritema y edema de la cara. Uno de los pacientes pudo exponerse a la luz sin reacción aguda 12 semanas después de la infusión.

FOTOALERGIA POR DROGA Y RETICULOIDE ACTINICO ¿ALGUNA RELACIÓN?

El reticuloide actínico, una dermatosis por sensibilidad a la luz, caracterizada por un espectro de acción amplio con características clínicas e histológicas de linfoma cutáneo, revela semejanzas a los reactores persistentes a la luz.

Los foto-patch tests frecuentemente son difíciles por la dermatitis extensa que se produce y aproximadamente un 1/3 de estos pacientes presenta foto patch test positivos a uno o más fotoalergenos. Sin embargo, la relación, si la hay, entre el desarrollo del reticuloide actínico y la fotoalergia por droga es poco entendida. Harber se pregunta si el reticuloide actínico es una reactividad persistente a la luz.

En Europa se han informado Linfomas entre reticuloides actínicos, pero no en la experiencia de Epstein y Harber con reactividad persistente a la luz.

DENUDACIÓN DE LA EPI- DERMIS Y DERMATITIS DE BERLOCK

La razón por la cual la dermatitis Berlock afecta a pocos pacientes, es que la susceptibilidad de la epidermis varía ampliamente. La denudación del estratum córneo antes de hacer el test cutáneo produce un 100% de resultados positivos.

TRASTORNOS UNGUEALES Y SENSIBILIDAD A LA LUZ.

La onicolisis por un mecanismo fototóxico en pacientes tomando derivados de tetraciclina es conocida desde que Orentreich y cois la informaron 74. Rothstein 75 ha informado un caso que presentó dolor e inflamación de los pulpejos de los dedos de las manos en un joven de 20 años de edad, quién una semana antes había experimentado parestesias de ambas manos. Dos días antes de ser examinado había intenso edema y pocos días después los lechos ungueales se aprecia-

ron pálidos, las láminas ungueales levantadas 2 mm por encima del hiponiquio con despegamiento distal o lateral. La uña era muy sensitiva a la presión. Se hizo una punción ligera bajo la uña y se obtuvo líquido incoloro, lo cual mejoró el dolor, se eliminaron burbujas de aire del lecho ungueal, lo cual reveló que había despegamiento de los pliegues periungueales. El paciente había recibido 250 mg diarios de tetraciclina por dos años y había tomado un baño de sol, que generalmente toleraba bien. Es bien conocido el informe de Frank 76 de fotoonicolisis inducida por tetraciclina, así como los de fotoonicolisis y descoloración descritas por Kestel 77 así como el caso de Betkley y Samman 78, en el cual la descoloración se consideró secundaria a hemorragia. Finalmente, es muy conocido el estudio de Frosto 79 de 12 pacientes tratados con demeclociclina que experimentaron parestesias después de 48 horas de exposición a la luz. Rothstein explica la sintomatología del caso que presenta postulando que la lámina ungueal es un filtro solar poco eficaz y puede concentrar la radiación solar. La separación incompleta de la lámina ungueal por el fluido formado pudo haber sido el primer estadio de una onicolisis más típica que no se completó. Rau y cois. 80, han informado un caso de onicolisis de todos los dedos de la mano en un paciente en tratamiento con PUVA, y comentan que la asociación de psoralenos, que son potentes sensibilizadores, con onicolisis, que es un resultado reconocido de fototoxicidad, luce muy lógica. Nosotros hemos

estudiado dos pacientes con cambios de coloración y onicolisis moderada después de tratamiento con PUVA. Hasta nuestro conocimiento este sería el siguiente informe después del de RAU, relativo a la asociación de PUVA y cambio de coloración ungueal.

LIQUEN PLANO POR FOTO- SENSIBILIDAD PRODUCIDA POR 5 FLUOROURACILO.

Horio T 81, ha estudiado un caso de dermatitis con apariencia de liquen plano por fotosensibilidad, producido por 1- (2 tetrahydrofuryl)-5fluorouracil, droga anti cáncer, en un paciente de 63 años de edad. La reacción se produjo durante el período posterior a la quimioterapia con este compuesto. El espectro activo se encontró en la luz ultravioleta de onda larga (UVA).

El autor pudo reproducir la erupción al readministrar la droga y exponer el paciente a UVA. Durante el test se observó una reproducción de las lesiones en los sitios previamente interesados. El fotopatch test fue negativo con la droga. Los pacientes que tomaron la droga y que no tuvieron la dermatitis no fueron sensibles a UVA. Los estudios del autor sugieren que la fotosensibilidad observada en el paciente es posiblemente fotoalérgica.

RESUMEN

Fotosensibilización es el término con que se designa una reacción anormal a la radiación ultravioleta y/o visible. No es sinónimo de respuesta alérgica.

Los mecanismos más conocidos de fotosensibilización por drogas

son la fototoxicidad y la fotoalergia.

Entre los mecanismos por los cuales moléculas extrañas pueden causar fotosensibilización tenemos: la inducción de porfiria cutánea tarda por compuestos como hexaclorobenceno, cloroquina, alcohol etílico y etilbesterol. La inducción de lupus eritematoso por penicilina, procainamida, hidralazina, etc.

Fototoxicidad significa una reactividad aumentada sin base inmunológicas. La fotoalergia se realiza por un mecanismo inmunológico.

Continúa observándose fotosensibilidad a la clorpromazina u otras fenotiazinas, a hidroclorotiazida, a clorpropamida, a sulfonilureas, a las tiazidas, a la griseofulvina y a las sulfonamidas.

La fotoquimioterapia con psoralenos y luz ultravioleta A (PUVA) constituye un método muy prometedor. Las complicaciones del tratamiento son: eritema, náusea, prurito y pigmentación. Habría que vigilar por largo tiempo el desarrollo de catarata y carcinogénesis potencial, aunque el estudio en animales ha revelado datos conflictivos. Teóricamente es posible esperar estos efectos colaterales.

Muchas preguntas no pueden contestarse mientras no se disponga de informes sobre tratamientos a largo plazo en proyectos multicéntricos, actualmente en desarrollo.

El rendimiento de energía de los sistemas modernos de irradiación es enorme y esto nos lleva a concluir que el tratamiento no debe

considerarse como rutinario para todo paciente de psoriasis. Debería realizarse solamente bajo condiciones cuidadosas de control.

Los cambios histológicos en piel, secundarios a tratamiento con PUVA semejan daño solar acentuado.

Poco se ha reparado en la reacción urticariana inmediata característica de la fototoxicidad del alquitrán, afirman Kaidbey y Kligman.

La reacción fototóxica del alquitrán de hulla reveló ser un proceso de dos estadios. Pudieron prevenir completamente la reacción fototóxica cuando se cerró el flujo arterial. El alquitrán de hulla mas luz ultravioleta A (UVA) afecta la síntesis del DNA en la piel normal y proliferante del ratón sin pelo.

Epstein y Col. describieron cambios cutáneos indistinguibles de los observados en algunos trastornos porfíricos, resultantes de sensibilización por clorhidrato de tetraciclina.

Mizuno y col. informan sobre fotosensibilidad a la benzidamina. Horio estudió un paciente en quien coexistía el tipo inmediato y el retardado de fotoalergia a la clorpromazina. Otro paciente desarrolló dermatitis de contacto y dermatitis fotoalérgica por clorhidrato de difenhidramina.

Varios investigadores han informado dermatitis alérgica de contacto o de foto-contacto producidas por filtros solares (benzofenona, PBA). Se ha descrito

reacción fototóxica por inyección de hematoporfirina (agente diagnóstico de neoplasias malignas).

Continúa siendo poco entendida la relación entre el reticuloide actínico y la fotoalergia por droga.

Persiste el interés por la fotonicolisis inducida por tetraciclina.

Horio informó liquen plano por fotosensibilidad inducida por un derivado del fluorouracilo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Fan, E.M.: Antibodies deoxyribonucleic acid irradiated with ultraviolet light. Detection by immunofluorescence, *Science*, 1961: 1353, 1968.
- 2) Jarzabek-Chorzelska, M., Zarebska, H. and Rzeska, G.: Immunological Phenomena induced by Uv-rays, *Acta Dermatovener*, 56: 15, 1976.
- 3) Storck, H.: Photoallergy and Phototoxicity: *Arch. Dermatol* 91: 469, 1965.
- 4) Wüls, I. and Kligman, A.M.: The mechanism of photoallergic contact dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 51: 378, 1968.
- 5) Schwarz, K. and Speck, M.: Experimentelle untersuchungen zur frage der photoallergic der sulfonamide. *Dermatológica* 114: 232, 1957.
- 6) Burkhardt, W. and Schwarz-Speck, M.: Photoallergische Eczeme duren radisan. *Schweiz Med Wochenschr.* 87: 954, 1957.

- 7) Harber, L. C., Fargormik, S.E. and Baer, R.L.: Contact photosensitivity patterns to halogenated salicyl anilides in man and guinea pigs. *Arch. Dermatol.* 96: 646; 1967.
- 8) Jung, E. G., Dummler, V. and Immich, H.: Photoallergic durch triacetyldiphenolisatin. II Photochemische untersuchungen fur pathogenese. *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 231: 39, 1967.
- 9) Harber, L.C. and Baer, R.L.: Pathogenic Mechanisms of drug induced photosensitivity. *J. invest. Dermatol.* 58: 327, 1972.
- 10) Joung, E.G. "Photoallergy XV Congressus Internationalis Dermatologiae (Compendium) pp 65. México, october, 1976.
- 11) Fujita, H. Niskioka, K., Nishiyama, K. and Naniwas.: Experimental studies on the toxic and photoallergic Reaction by the skin window technique, XV Congressus Internationalis Dermatologiae (Compendium) pp 186, México, october 1976.
- 12) Prime, J.: Des accidente toxiques producis par lizosinate de sodium. Thesis Faculté de Medicine de Paris. Jouve et Boyer, Paris, 1900.
- 13) Peterkin, G.A.: Sulphonamide Rashes, An Analysis of 500 cases seen in north. África and Italy. *Br. Med. J.* 21: 1 1945,
- 14) Magnus, LA.: *Dermatological Photobiology Clinical and Experimental Aspects.* Blackwell Scientific publications, Oxford, pp. 212.
- 15) Corrales, P. H.: Fotosensibilidad y Yatrogenia en Dermatología, *Med. Cat. Vfl.* 103-114, 1973.
- 16) Parrish, J.A. Fitzpatrick, T.B.; Tanenbaum L. et al: Photocellmothered of Psoriasis with oral Methoxsalen and Long Wave ultraviolet light. *N. Engl. J. Med.* 291:1207 1974.
- 17) Swanbeck, G.: Thyresson- Hokm.; Bredberg, A. et al: Treatment of Psoriasis with oral psoralens and longwave ultraviolet light. *Acta Derm. Venereol* 55: 367, 1978.
- 18) Roenigk, HH Jr.; Martin, J.S. Photochemotherapy for Psoriasis. *Arch. Dermatol* {in Press}
- 19) Benedetto, A.V.; Roenigh, H.A. Jr.: Photochemotherapy (PUVA) in Psoriasis. *J. Am osteopath Assoc.* 75: 885, 1976.
- 20) Melski, J.W. et al: Oral Methoxsalen photochemotherapy for the treatment of Psoriasis: A cooperative Clinical Trial. *J. Invest Dermatol.* 68: 328, 1977.
- 21) Roeningk, H.H. Jr.: Photochemotherapy for Mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* 113: 1047, 1977.
- 22) Pathak, MA.; Alien, B.; Ingram, D.J. E. and Fellman, J.H.: Photosensitization and the effect of ultraviolet radiation on the production of unpaired electrons in the presences of furocoumarins (Psoralens) *Biochim. Biophys Acta* 54:506, 1961.
- 23) Musajo, L.; Rodighiero, G; and Dall'acqua, F.: Evidence of Photoreaction of the Photosensitizing furocoumarins with DNA and with Pyrimide Nucleosides and nucleotides, *Expeirentia* 21: 42, 1965.
- 24) Musajo, L., and Rodighiero, G.: Studies on the Photo C4-Cyclo-Addition reactions between skin photosensitizing furocoumarins nuclei acids. *Photochem. Photobiol.* 11: 27, 1970.
- 25) Pathak, M.A. and Kraemer, Phtosensitization of skin in vivo by furocoumarins (psoralens) *Biochin. Biophys Acta* 195: 197 1969.
- 26) Rodighiero, C; Musaje; L.; Dall'acqua, F.; Marciano, S.; Caporale G. and Ciavatta, L.: Mechanism of skin Photosensitization by furocoumarins photoreactivity of various furocoumarins with native DNA and with ribosomal RNA. *Biochin, Biopshy. Acta* 217: 40, 1970.
- 27) Epstein, JH, and Fukuyama, K.: Study of 8 methoxypsoralen induced phototoxic effects on mammalian epidermal macromolecule synthesis in vivo. *Photochem. Photobioc.* 21: 325, 1975
- 28) Fitzpatrick, T.B.; Arndt, K.A.; El Mofty, A.M. and Pathak, M.A.: Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis and vitiligo *Arch. Dermatol.* 93: 589, 1966.
- 29) Pathak, M.A. et al.: The Effect of Structural Alterations on the erythema activity of furocoumarins: Psoralens. *J. invest. Dermatol.* 35: 165, 1960.
- 30) Zigman, S.; Yulo, T.; Schaltz, J.: Cataract-induction in Mi-

- ceexposed to near U-V Light. *Ophthalmol Res* 6: 259, 1974
- 31) Zigman, S.; Vaughan, T.: Near Ultraviolet Light effects on the lenses and retinas of Mice. *Invest. Ophthalmol.* 13: 462, 1974
- 32) Freeman, R.G.; Troll, D.; Photosensitization of the eye by 8-Methoxypsoralen (Abstract). *J. Invest Dermatol* 53: 449, 1969.
- 33) Fitzpatrick, T.B.; Arndt, K.A.; El Mofty, A.M.; et al: Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis and Vitiligo. *Arch. Dermatol* 93:589, 1966.
- 34) Leuman, S. and Burkman, P.: *Science*, 197: 1287, 1977.
- 35) Pathak, M.A.; Kramer, D.M.; Fitzpatrick, T.B.: Photobiology and photochemistry of coumarins in sunlight and Man (Fitzpatrick, T.B. et al eds). Tokyo, University of Tokyo Press. 1974.
- 36) Fitzpatrick, T.B.; Imbrie, J.D.; Labby, D.; Effect of Methoxsalen on Liver Function *JAMA*. 167: 1586, 1958.
- 37) Roenigk, H.H. Jr.; Martin, J.S.: Photochemotherapy for Psoriasis comparison of Phototherapy systems. *Arch. Dermatol* (in Press).
- 38) Swanbeck, G.; Thyresson-Hok, M.; Bredberg, A. and Lambert, B.; Treatment of Psoriasis with oral Psoralens and Longwave ultraviolet Light. *Acta Derm. Venereol.* 55: 367, 1975.
- 39) Wolf, K.; Honingsmann, H.; Gschnalt, F.; and Konrad, K.: photochemotherapie bei psoriasis. *Dtsch. Med. Wochenschr* 100: 2471, 1975.
- 40) Wolff, K. et al.: Photochemotherapy of Psoriasis with oral 8-Methoxypsoralen. *Arch. Dermatol* in press.
- 41) Fitzpatrick, T.B.; Imbrie, J.E. and Labby, D.H.: Studies of Liver Function in subjects receiving 8-methoxypsoralen. *JAMA* 167: 186, 1958.
- 42) Tucker, H.A.: Clinical and Laboratory Tolerance Studies in volunteers given oral methoxalen. *J. Invest. Dermatol.* 32: 277, 1959.
- 43) Corrales, P.H.: Fotoquimioterapia de la Psoriasis con Psoralene por vía oral y luz negra. *Med. Cut I.L.A.* No. 5. 387, 1975.
- 44) Bergfeid, W.F.: Histopathologic changes in the skin after photochemotherapy. *Cutis.* 20: 504, 1977.
- 45) Cerimele, D. and Del Forno: The pathogenesis of Chronic Actinic Dermatitis, XV Congressus internationalis Dermatologiae (Compendium) pp65 México octubre 1976.
- 46) Petrozzi, J.W.; Kaidbey, K. and Kligman, A.M.: Topical Methoxalen and black light in the treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol* 113: 292, 1977.
- 47) Parrish, J.A.; White, H.A.D.; Kingsbury, T. (Zahar), M. and Fitzpatrick, T.B.: Photochemotherapy of Psoriasis Using Methoxsalen and Sunlight *Arch Dermatol.* 113: 1529, 1977.
- 48) Kaidbey, K. M. and Kligman, A.M.: Clinical and Histological study of coal tar phototoxicity in Humans. *Arch. Dermatol* 113: 592, 1977.
- 49) Stoughton, R.N.; De Quoy, P. and Walter, J.F.: Crude Coal Tar Plus near ultraviolet light suppresses DNA Synthesis in Epidermis, *Arch Dermatol.* 114: 43, 1978.
- 50) Epstein, J.H.; Tuffanelli, D.L., Seibert, J.S. and Epstein W.L.: Porphyria-Like cutaneous changes induced by tetracycline Hydrochloride photosensitization, XV Congressus internationalis Dermatologiae (Compendium) pp. 67 México, october, 1976.
- 51) Mizuno, N.; Vematsu, S.; O HNO, M. and Suzuki, K.: Photosensitivity due to benzydamine hydrochloride XV Congressus Internationalis Dermatologiae (Compendium) pp 187, México, October, 1976.
- 52) Horio, T.: Chlorpromazine Photoallergy coexistence of immediate and delayed type. *Arch Dermatol.* 111: 1469.
- 53) Kligman, A.M.; Breit, R.: The Identification of phototoxic drugs by Human Assay. *J. Invest Dermatol* 51:90-99, 1968.
- 54) Horio, T.: Allergic and Photoallergic Dermatitis From Diphenhydramine. *Arch. Dermatol.* 112: 1124, 1976.
- 55) Sams, W.M. and Epstein, J.A.: The Experimental production of Drug phototoxicity in guinea Pigs. *J. Invest. Dermatol* 48: 89-94, 1967.

- 56) Schreiber, M.N. and Naylor L.Z.: Antihistamine photosensitivity. *Arch. Dermatol* 86: 58-62, 1962.
- 57) Thompson, G., Maibach, H. and Epstein, J.: Allergic contact Dermatitis From Sunscreen Preparation Complicating Photodermatitis. *Arch. Dermatol.* 113: 1252, 1977.
- 58) Horio, T. and Higuchi, T.: Photocontact Dermatitis From P—Aminobenzoic Acid, *Dermatología* 156: 124, 1978.
- 59) Kligman, A.M.: Allergic Aromatic, Amines. *Arch Dermatol* 105: 459, 1972.
- 60) Kaidbey, K.H. and Kligman, A.M.: Phototoxicity to a Sunscreen ingredient, *Arch. Dermatol.* 114, 547, 1978.
- 61) Emmett, E.A.; Taphom, B.R.; Kominsky, J.R.: Phototoxicity Occurring during the manufacture of ultraviolet cured. Ink *Arch. Dermatol* 113: 770, 1977.
- 62) Zalar, G.L.; Fitzpatrick, M.P.; Krohn, D.L.; Jacobs, R. and Harber, L.C.: Induction of Drug Photosensitization in man after parenteral exposure to hematoporphyrin. *Arch Dermatol* 113: 1392, 1977.
- 63) Hausmann, W.: Diesensibilisierende Wirkung Tierischer Farbstoffe und Ihre physiologische Bedeutung. *Wien. Klin Wochenschr* 21: 1527, 1908.
- 64) Hausmann, W.: Über die giftige Wirkung des Hamatoporphyrins auf warmblütige bei Belichtung. *Wien Klin Wochenschr* 22: 1820. 1909.
- 65) Hausmann, W.: Die sensibilisierende Wirkung des Hamatoporphyrins. *Biochem. Z.* 30: 276, 1911.
- 66) Hausmann, W.: Über diesensibilisierende Wirkung des Porphyrins, *Biochem Z.* 67: 309, 1914.
- 67) Meyer-Betz, F.: Untersuchungen über die biologische (Photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer Derivate des Blut und Gallenfarbstoffes. *Dtsch. Arch. Clin. Med.* 112: 476, 1913.
- 68) Strauch, C.B.: Photosensitization *Am. J. DisChild.* 40: 800, 1930.
- 69) Mack, H.P.; Kiehl, W.K.; Peck, G.C. et al: Evaluation of the combined effects of hematoporphyrin and radiation, *Cancer* 10: 529, 1957.
- 70) Gray, M.J.; Lipson, R.; Mack, J.V.S. et al: Use of Hematoporphyrin derivative in detection and management of Cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 99: 766. 1967.
- 71) Lipson, R.L., Baldes, E.J.; Gray, M.H.: Hematoporphyrinderivate for detection and management of Cancer. *Cancer* 20: 2255, 1967.
- 72) Gregorie, H.B.; Horgler, E.O.; Ward, J.L. et al: Hematoporphyrin derivative fluorescence in malignant neoplasms. *Ann Surg.* 167: 820, 1968.
- 73) Kyriazis, G.A.; Balin, H.; Lipson, R. L.: Hematoporphyrin derivative fluorescence test colposcopy and colposcopy in the diagnosis of atypical metaplasia, dysplasia and carcinoma in situ of The Cervix Uteri. *Am. J. Obstet Gynecol.* 117: 732, 1973.
- 74) Orentreich, N., Harber, L.C. Tromovitch, T.A.: Photosensitivity and Photo-onycholysis due to dimethylchlortetracycline *Arch. Dermatol.* 83: 730, 737, 1961.
- 75) Rothstein, M.S.: Onycholysis through phototoxicity. *Arch. Dermatol* Vol 113-520, 1977. (Letters to the Editor).
- 76) Frank, S.B.; Cohen, H.J., Minkin W.: Photoonycholysis due to tetracycline hydrochloride and doxycycline. *Arch. Dermatol* 103: 520-521, 1971.
- 77) Kestel, J.L. Fr.: Tetracycline induced onycholysis unassociated with photosensitivity. *Arch. Dermatol* 106: 766, 1971.
- 78) Bettley, F.R., Sanrivan, P.D.: Photo-onycholysis *Proc. Roy Soc. Med.* 67: 600, 1974.
- 79) Frost P.; Weinstein, G.D. Gómez, E.C.: Methacycline and demecloeyeline in relation to sunlight *JAMA* 216:326-329, 1971.
- 80) Rau, R.C.; Flowers, S.P. and Barrett, J.L.: Photo-Onycholysis Secondary to Psoralen USE. *Arch. Dermatol* 114: 448, 1978 (letters to the Editor).
- 81) Horio, T.: Photosensitive Lichen-Planus like Dermatitis *Comunicación personal*, 1978.