

Boletín de

farmacovixilancia

Nº 3 • AGOSTO 2003

3

REACCIÓN DE FOTSENSIBILIDADE CAUSADAS POR MEDICAMENTOS: FOTOTOXIA E FOTOALERXIA

ÍNDICE

	páx.
CONCEPTO E CLASIFICACIÓN	1
MEDICAMENTOS FOTSENSIBILIZANTES (TÁBOA II)	2
REACCIÓN ADVERSAS DEBIDAS A FOTSENSIBILIDADE NOTIFICADAS AO SEFV	3
AVALIACIÓN CLÍNICA DO PACIENTE CON SOSPEITA DE REACCIÓN DE FOTSENSIBILIDADE	4

CONCEPTO E CLASIFICACIÓN

O concepto de reacción de fotosensibilidade engloba todas aquelas lesións cutáneas debidas á presenza de substancias químicas de orixe exóxena que precisan da interacción da radiación lumínica para exercer a súa acción. En función da vía de administración pola que o axente exógeno contacta co organismo divídense en:

a) Reaccións por contacto, cando a substancia actúa por vía tópica e inclúe desde os propios ingredientes dos factores de protección solar a cosméticos e axentes farmacolóxicos tópicos.

b) Reaccións sistémicas, provocadas por substancias, habitualmente medicamentos, que penetran no organismo por vía oral ou parenteral.

En canto ó mecanismo fisiopatolóxico implicado pódense dividir en dous grandes grupos, as chamadas reaccións fototóxicas e as fotoalérxicas.

Reacción de tipo fototóxico

É debida á lesión celular directa secundaria á interacción entre o axente fotosensibilizante químico e a radiación lumínica. Pode ocorrer en calquera individuo sempre que se expoña ás doses adecuadas do axente fototóxico. Cando a reacción depende da presenza de osíxeno, xerando radicais libres que son os responsables do dano tisular, fálase de **reacción fotodinámica**.

Reacción de tipo fotoalérxico

É unha forma de hipersensibilidade celular retardada de tipo IV, na que a substancia fotosensibilizante se converte nun fotoantígeno despois da absorción da radiación. Ó tratarse dunha reacción de hipersensibilidade require unha fase de sensibilización previa trala cal mesmo unha mínima concentración do fotoalérxico é capaz de desencadear os síntomas.

As principais diferencias entre ambos os dous tipos de reaccións recóllense na táboa I.

Táboa I. Diferencias entre as reaccións fototóxicas e fotoalérxicas

	Reacción fototóxica	Reacción fotoalérxica
<i>Epidemioloxía</i>	Pode afectar ao 100% da poboación exposta	Só afecta a suxeitos sensibilizados
<i>Histoloxía</i>	Necrose de queratinocitos, infiltración na dermede linfocitos, macrófagos e neutrófilos	Esponxiose
<i>Clínica</i>	Lesión tipo queimadura. Pode deixar hiperpigmentación residual	Lesión eczematososa, prurixinosa
<i>Presentación na 1ª exposición</i>	Si	Non
<i>Período de latencia</i>	Minutos-horas	De 24 a 48 horas
<i>Dose desencadente</i>	Elevada	Baixa
<i>Reactividade cruzada</i>	Non	Si

MEDICAMENTOS FOTOSENSIBILIZANTES (TÁBOA II)

Son numerosos os medicamentos e grupos terapéuticos que se asocian coa aparición de reaccións de fotosensibilidade, sendo descoñecida a súa incidencia real na maioría dos casos. Estas reaccións están orixinadas polo propio medicamento ou polos seus metabolitos ó se concentraren na pel do paciente e reaccionar diante de determinadas lonxitudes de onda.

A fotosensibilidade inducida por medicamentos é fundamentalmente de tipo fototóxico (o 95%), e prodúcese, na maioría dos casos, trala administración por vía sistémica. As reaccións de tipo fotoalérxico son máis raras, e prodúcense xeralmente coa administración tópica do medicamento. Algúns medicamentos poden producir a reacción por un mecanismo mixto e con independencia da vía de administración, tópica ou sistémica, como por exemplo o piroxicam.

Táboa II. Lista de medicamentos fotosensibilizantes máis comúns

Medicamentos sistémicos					
<i>Antiacné</i>	Isotretinoína	<i>Antihistamínicos</i>	Prometazina	<i>Contraceptivos orais</i>	Etinilestradiol
<i>Antiarrítmicos</i>	Amiodarona Quinidina		Clorfeniramina Difenhidramina Terfenadina		Noretindrona
<i>Antiartríticos</i>	Sales de oro			<i>Diuréticos</i>	Furosemida Clorotiazida Hidroclorotiazida
<i>Antibióticos</i>	Tetraciclina Ácido nalidixico Fluoroquinolonas Piracinamida Azitromicina Eritromicina	<i>Antineoplásicos</i>	Dacarbazina Metotrexato Vinblastina Fluorouracilo	<i>Fenotiazinas</i>	Clorpromazina Prometazina Perfenazina
<i>Antidepressivos</i>	Imipramina Doxepina Amitriptilina	<i>Antiprotozoarios</i>	Quinina Cloroquina	<i>IECAs</i>	Captopril Enalapril
<i>Antiepilépticos</i>	Carbamacepina	<i>AINEs</i>	Piroxicam Naproxeno Sulindac	<i>Sulfonamidas</i>	Sulfametoxazol Sulfasalazina
<i>Antifúngicos</i>	Griseofulvina	<i>Antiviricos</i>	Amantadina Ganciclovir	<i>Sulfonilureas</i>	Tolbutamida Gliburida
				<i>Psoralenos</i>	–
Medicamentos tópicos					
<i>Alcatráns</i>	Antraceno Fenantreno Metoxaleno	<i>Antihistamínicos</i>	–	<i>Protectores solares</i>	Cinamatos Benzofenonas PABA e derivados
<i>Aceites esenciais</i>	Bergamota Cedro Lavanda	<i>Colorantes</i>	Eosina Fluoresceína Azul de metileno Rosa de bengala		
		<i>Furocumarinas</i>	Ác. aminobenzoico		

REACCIÓN ADVERSA DEBIDA A FOTOSENSIBILIDADE NOTIFICADA AO SEFV

Dende outubro de 1981 ata xuño de 2003 notificáronse ao Sistema Español de Farmacovixilancia (SEFV) un total de 823 reaccións adversas codificadas en FEDRA como fotosensibilidade alérxica (99), fotosensibilidade tóxica (51) e fotosensibilidade sen especificar (673). Os medicamentos implicados con maior frecuencia na produción des-

tas reaccións son os antiinfecciosos (nun 33 %), seguido dos cardiolóxicos (nun 24 %) e dos antiinflamatorios (nun 22 %). Na táboa III figuran os grupos terapéuticos que aparecen en FEDRA asociados con máis frecuencia á produción de fotosensibilidade.

Táboa III. Grupos terapéuticos implicados en reaccións de fotosensibilidade segundo número de notificacións rexistradas en FEDRA (ata xuño de 2003)

Grupo Terapéutico	N	% do total	Grupo Terapéutico	N	% do total
AINEs	179	21,75%	Antidiabéticos orais (sulfonilureas)	12	1,46%
Tetraciclina	143	17,38%	Antihistamínicos (bloqueantes colinérxicos)	12	1,46%
Diuréticos (tiazidas)	58	7,05%	Antiagregantes (trifusal)	10	1,22%
Quinolonas	57	6,93%	Betalactámicos (amoxicilina)	10	1,22%
IECAs e ARA II	44	5,35%	Vasoprotectores e vasodilatadores perif.	9	1,09%
Antiarrítmicos (amiodarona)	41	4,98%	Antiepilépticos (carbamacepina)	8	0,97%
Hipolipemiantes (estatinas + fibratos)	31	3,77%	Antiparasitarios (cloroquina)	8	0,97%
Hormonas (flutamida + AAOO)	23	2,79%	Antiulcerosos (inhibidores bomba protóns)	7	0,85%
Antidepressivos (tricíclicos + ISRS)	20	2,43%	Vacinas (toxóide tetánico)	7	0,85%
Antagonistas do calcio	19	2,31%	Analxésicos (paracetamol)	6	0,73%
Macrólidos	18	2,19%	Bloqueantes adrenérxicos (alfa e beta)	6	0,73%
Sulfamidas	15	1,82%	Antipsicóticos	5	0,61%
Dermatolóxicos (psoralenos + retinoides)	14	1,70%	Vitaminas	5	0,61%
Antifúngicos (imidazoles)	13	1,58%			

NOTA: Entre paréntese figuran os principios activos ou grupos estruturais que máis se repiten.

En Galicia, no mesmo período, notificáronse ao Centro de Farmacovixilancia un total de 38 sospeitas de reaccións de

fotosensibilidade, a maioría relacionadas con AINEs, Amiodarona e Fluoroquinolonas (táboa IV).

Táboa IV. Medicamentos implicados en reaccións de fotosensibilidade en Galicia segundo número de notificacións rexistradas en FEDRA (ata xuño de 2003)

Grupo terapéutico	N	% do total	P. activo	Grupo terapéutico	N	% do total	P. activo			
AINEs	14	36,84%	Diclofenaco (2)	Macrólidos	2	5,26%	Azitromicina			
			Droxicam				Claritromicina			
			Celecoxib				Tetraciclina	2	5,26%	Demeclociclina
			Ketoprofeno							Doxiciclina
			Meloxicam							Diuréticos
Naproxeno	Hidroclorotiazida									
Piroxicam (5)	Antagonistas del Ca	1	2,60%	Amlodipino						
Tenoxicam (2)				Tuberculostáticos	1	2,60%	Rifater®			
Antiarrítmicos	4	10,52%	Amiodarona	Antineoplásicos	1	2,60%	Paclitaxel			
Fluoroquinolonas	3	7,89%	Ciprofloxacino	Antiparasitarios	1	2,60%	Cloroquina			
			Grepafloxacino (2)	Antipsicóticos	1	2,60%	Sulpirida			
Antidepressivos	2	5,26%	Amitriptilina	Estatinas	1	2,60%	Atorvastatina			
Hormonas	2	5,26%	Venlafaxina	Retinoides	1	2,60%	Tretinoína			
			Flutamida							
			Raloxifeno							

AVALIACIÓN CLÍNICA DO PACIENTE CON SOSPEITA DE REACCIÓN DE FOTOSENSIBILIDADE

COMPRENDE VARIAS ETAPAS:

I. RECOÑECEMENTO POLA HISTORIA CLÍNICA E EXPLORACIÓN FÍSICA DE LESIÓNS SUXESTIVAS DE REACCIÓN DE FOTOSENSIBILIDADE

O tipo de lesión cutánea característico das reaccións de **tipo fototóxico (fig. 1)** é a queimadura solar esaxerada de presentación inmediata con formación de eritema sobre a que, posteriormente, se asenta edema e aparición de ampolas. Estas lesións localízanse en áreas como a cara e a rexión do escote, dorso das mans e brazos (se estes estiveron

expostos). Polo contrario, as reaccións de **tipo fotoalérxico (fig. 2)** prodúcense tras un período de latencia de 24 a 48 horas e consisten na aparición de intenso prurito con eritema e posterior aparición de lesións eczematosas que poden estenderse máis alá da zona exposta ou mesmo presentar lesións a distancia.

Fig. 1. Reacción fototóxica



Fig. 2. Reacción fotoalérxica



2. IDENTIFICACIÓN E ELIMINACIÓN DO AXENTE CAUSAL

O recoñecemento do axente implicado non é sempre doado de realizar. Débese investigar sobre o emprego de medicamentos e produtos tópicos aplicados polo paciente, motivo da prescrición, posoloxía e relación temporal entre a administración da substancia sospeitosa e a exposición á luz solar. No caso de pacientes polimedicados procederase á retirada, en primeiro lugar, dos medicamentos máis

frecuentemente implicados neste tipo de reaccións pero, no caso de non observar melloría trala suspensión dos mesmos, tentárase a suspensión do resto de tratamentos. Nalgunha ocasión a reacción á luz pode persistir despois de ter eliminado o axente, convertendo ó suxeito nun **reactor persistente á luz**.

3. TRATAMENTO SINTOMÁTICO DAS LESIÓNS DE FOTOSENSIBILIDADE E PREVENCIÓN DE LESIÓNS POSTERIORES

No caso de lesións leves pode non ser preciso tratamento ningún e a soa suspensión do medicamento e medidas para evitar a exposición solar son abondos para controlar o proceso. Débese insistir nas medidas de fotoprotección, evitando permanecer no exterior durante as horas centrais do día, utilizando roupa que protexa o máximo posible de

superficie corporal e aplicando filtros solares sen axentes fotosensibilizantes. No caso de lesións intensas ou extensas, poderase proceder á aplicación tópica ou sistémica de corticosteroides e antihistamínicos xerais que controlen o prurito das lesións. Desaconséllase o emprego de antihistamínicos tópicos polo seu alto poder sensibilizante.

4.DEMOSTRACIÓN DA IMPLICACIÓN DO AXENTE CAUSAL: PROBA DE FOTOPARCHE

Realizárase naqueles casos de sospeita de reacción fotoalérxica. Aplícanse 2 parches pechados idénticos, simultaneamente e cóbrense con papel negro opaco. Despois de 24-48 horas, descóbrese un dos parches e elimínase con lavado calquera resto da substancia aplicada antes de a expor á radiación lumínica. Corenta e oito horas despois realízase a lectura do parche e compárase co parche que non foi sometido á luz. Considerárase positiva aquela proba que

reproduza unha lesión eccematosa na zona exposta á radiación ultravioleta, sen reacción na equivalente non exposta. Cando se sospeita unha reacción fotoalérxica a un medicamento administrado sistemicamente, pódese realizar unha **proba de provocación controlada** consistente na administración do medicamento en dose terapéutica con posterior exposición á radiación, igualmente controlada, nunha zona concreta de pel.

AGRADECEMENTOS:

Agradecemoslle á Dra.Carmen Vidal Pan,alergóloga do Hospital de Conxo (C.H.Universitario de Santiago), a súa inestimable colaboración e asesoramento na redacción e elaboración deste boletín.





PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

¿QUEN debe notificar?

“Os **PROFESIONAIS SANITARIOS** teñen o deber de comunicar con celeridade ás autoridades sanitarias ou ós centros especializados que aquelas designen, os efectos inesperados ou tóxicos para as persoas ou a saúde pública que puidesen ser causados polos medicamentos.”
(Art.57 Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento).

¿QUE se debe notificar?

As sospeitas de **REACCIÓNS ADVERSAS POR MEDICAMENTOS (RAM)** que cumbran as seguintes características:

- De todos os medicamentos:
 - As mortais.
 - As graves.
 - As inesperadas ou non coñecidas.
- Dos medicamentos de recente comercialización (< 3 anos): TODAS.
- De todos os medicamentos sospeitosos de producir cancro, teratoxenia ou dependencia.

¿COMO notificar?

A través da **TARXETA AMARELA**, que é o formulario estandarizado de recollida de datos para a notificación espontánea de sospeitas de RAM, debidamente cuberta.

¿ONDE notificar?

Ó CENTRO DE FARMACOVIXILANCIA DE GALICIA

Enderezo

División de Farmacia e Produtos Sanitarios
Servicio Galego de Saúde
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA

Teléfonos: 981 543 692 / 981 543 677
Fax: 981 541 804
E-mail: dfps.direccion@sergas.es