



Fotosensibilidad inducida por fármacos Drug-induced photosensitivity

¹Dra. Mariana Pacheco Muñoz

Hospital Manuel Mora Valverde - Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS),
Puntarenas, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-9786-7687>

²Dr. Danny Montero Valverde

Hospital Manuel Mora Valverde - Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS),
Puntarenas, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-0752-7756>

³Dr. Ignacio Abarca Brenes

Hospital Manuel Mora Valverde - Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS),
Puntarenas, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-3050-3480>

Recibido
15/03/2022

Corregido
10/04/2022

Aceptado
26/04/2022

RESUMEN

La fotosensibilidad inducida por fármacos hace referencia a las erupciones cutáneas producto de una respuesta exagerada o anormal de la piel posterior a la exposición a radiación ultravioleta (UV), ya sea de la luz solar o de una fuente artificial en pacientes que se encuentran utilizando algún medicamento. Estas pueden subdividirse en reacciones fototóxicas y fotoalérgicas. La reacción de fototoxicidad es dada por una respuesta no inmunológica que resulta en lesión celular y daño tisular, mientras que la fotoalérgica corresponde a una reacción inmunológica de hipersensibilidad tipo IV tardía.

Los medicamentos más comúnmente asociados a estas reacciones incluyen la amiodarona, la clorpromazina, la doxiciclina, la hidroclorotiazida, el naproxeno, el piroxicam, las tetraciclinas, el voriconazol, la griseofulvina, las quinolonas, las sulfonamidas, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los retinoides sistémicos. La presentación de la reacción dependerá de la dosis de los medicamentos, así como del tiempo de exposición a la radiación UV. El diagnóstico se basa principalmente en una historia clínica detallada y la exploración física, aunque varios métodos como el fototest o el fotoparche pueden ser útiles. La mayoría pueden tratarse con compresas frías, emolientes o calamina tópica, sin embargo, dependiendo del caso se pueden llegar a necesitar analgésicos orales y corticosteroides tópicos. Si la afectación es grave se pueden utilizar corticosteroides sistémicos.



PALABRAS CLAVE: exantema, transtornos por fotosensibilidad, erupciones por medicamentos, rayos ultravioleta

ABSTRACT

Drug-induced photosensitivity refers to skin rashes resulting from an exaggerated or abnormal response of the skin following exposure to ultraviolet (UV) radiation, either from sunlight or an artificial source, in patients using any drug. medicine. These can be subdivided into phototoxic and photoallergic reactions. The phototoxicity reaction is given by a non-immunological response that results in cell injury and tissue damage, while the photoallergic reaction corresponds to a delayed type IV hypersensitivity immunological reaction.

Medications most commonly associated with these reactions include amiodarone, chlorpromazine, doxycycline, hydrochlorothiazide, naproxen, piroxicam, tetracyclines, voriconazole, griseofulvin, quinolones, sulfonamides, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and systemic retinoids. The presentation of the reaction will depend on the dose of the drugs, as well as the time of exposure to UV radiation.

Diagnosis is mainly based on a detailed clinical history and physical examination, although various methods such as phototesting or photopatch may be useful. Most can be treated with cold compresses, emollients or topical calamine, however, depending on the case, oral analgesics and topical corticosteroids may be needed. If the involvement is severe, systemic corticosteroids can be used.

KEY WORDS: exanthema, photosensitivity disorders, drug eruptions, ultraviolet rays

¹Médica especialista en Pediatría, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED14571](#) Correo: maripachecomunoz@gmail.com

²Médico especialista en Geriátría y Gerontología, graduado de la Universidad de Hispanoamericana (UH). Cód. [MED11130](#). Correo: dannymonterov0409@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16518](#). Correo: igabarca95@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de fotosensibilidad representan la tercera causa más frecuente de reacciones adversas cutáneas por fármacos, sin embargo, aún sigue siendo una patología subdiagnosticada (1,2).

Estas reacciones pueden ser causadas tanto por el componente activo del fármaco como por sus excipientes. Son independientes de la vía de administración, es decir, pueden aparecer tras la aplicación por vía oral, parenteral o tópica del medicamento (1,3).

Existen factores de riesgo individuales que pueden propiciar a las personas a presentar este tipo de reacciones, por ejemplo, las personas de fototipos I y II (piel clara) que sufren quemaduras con facilidad van a estar

más predisuestas a sufrir reacciones de fotosensibilidad (3,4).

Esta revisión pretende explicar los tipos de reacciones de fotosensibilidad, realizando una comparación entre ambas, así como su diagnóstico y tratamiento.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica de los principales artículos y estudios científicos relevantes para el objetivo de este artículo. Se buscaron estudios en los idiomas inglés y español, así como publicaciones entre los años 2016 y 2021 por medio de bases de datos médicas como PubMed, Cochrane Library, SciELO y Medline. Las palabras de búsqueda utilizadas fueron “exantema”,

“trastornos por fotosensibilidad”, “erupciones por medicamentos” y “rayos ultravioleta”. Para la selección de estos artículos, se leyó cada uno de forma completa, se seleccionaron 15 de ellos y se descartaron tres que no contenían información relevante para el desarrollo de esta revisión.

REACCIONES FOTOTÓXICAS Y FOTOALÉRGICAS

Las reacciones de fotosensibilidad pueden clasificarse a grandes rasgos en reacciones fototóxicas y fotoalérgicas, siendo más comunes las de fototoxicidad. Lograr realizar una diferenciación entre ambas resulta laborioso, y su diagnóstico se basa principalmente en las manifestaciones, patogénesis y el momento en el que se realiza la sospecha clínica. El manejo es similar entre ambas reacciones, siendo la prevención el gold standard (1,3). Sus principales características se describen en la **tabla 1**. La fototoxicidad es una respuesta no inmunológica que resulta en daño tisular rápido y directo que ocurre luego de la exposición a un medicamento fotosensibilizante que se activó con la radiación ultravioleta. No requiere una sensibilización previa y puede manifestarse desde la primera exposición (5).

Entre los medicamentos fototóxicos más comunes se encuentran la amiodarona, la clorpromazina, la doxiciclina, la hidroclorotiazida, el ácido nalidíxico, el naproxeno, la piroxicam, las tetraciclinas, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los retinoides sistémicos y el voriconazol (1,3). La reacción fotoalérgica se refiere a un tipo de reacción inmunológica de hipersensibilidad tipo IV tardía, que por lo

general requiere un periodo de sensibilidad y una segunda exposición subsecuente para generar la reacción, con un periodo de sensibilización que dura al menos 7-10 días y solo ocurre en ciertos individuos. El metabolismo propio de cada droga puede explicar el por qué solamente algunos individuos se ven afectados y por qué hay diferentes rangos de severidad de la reacción. La primera exposición resulta en únicamente la sensibilización, sin hallazgos físicos evidentes. En la segunda exposición aparecen los síntomas entre las primeras 24-48 horas (6,7).

Las reacciones fotoalérgicas son reacciones menos frecuentes que las fototóxicas; por lo general, no dependen de la dosis del fármaco, y afectan tanto las zonas fotoexpuestas como las no fotoexpuestas. Es más frecuente con medicamentos que se utilizan tópicamente. Entre los fármacos más relacionados con este tipo se encuentran los AINE tópicos, los protectores solares, la griseofulvina, las quinolonas y las sulfonamidas. Los medicamentos sistémicos están menos implicados en la fotoalergia; por lo general, se da más con los medicamentos tópicos, siendo el más común el bloqueador solar y derivados del ácido paraaminobenzóico. Casi todos los fotoalergenos tienen un espectro de acción en el rango de la UVA (1,3,8).

EPIDEMIOLOGÍA

Aún no hay estudios a nivel internacional con evidencia suficiente o de alta calidad que logren determinar la incidencia real de las reacciones de fotosensibilidad inducida por fármacos, sin embargo, se estima que hay más de 300 medicamentos capaces de producir esta reacción.

Tabla 1. Características principales de las reacciones fototóxicas y fotoalérgicas.

Factor	Reacción de fototoxicidad	Reacción fotoalérgica
Incidencia	Alta	Baja
Tipo de la reacción	No inmunológica, daño tisular directo	Inmunológica, de hipersensibilidad tipo IV
Cantidad de fármaco necesario	Alta	Baja
Cantidad de radiación UV necesaria	Alta	Baja
Dependiente de la dosis	Sí	No
Vía de administración más frecuente	Sistémica	Tópica
Inicio de la reacción	Menor a 24 horas, y puede producirse desde la primera exposición	Mayor a 24 horas, es retardada y requiere de una exposición previa
Localización	Superficie fotoexpuesta	Superficie fotoexpuesta y la no fotoexpuesta
Clínica	A semeja una quemadura solar importante	Eccematosa, asemeja una dermatitis de contacto
Reacción cruzada	No	Sí
Cronificación	No	Sí
Cambios pigmentarios	Frecuente	Inusual
Histología	Queratinocitos necróticos, infiltrado dérmico predominantemente de linfocitos y neutrófilos	Espongiosis epidérmica, exocitosis de linfocitos e infiltrados perivasculares inflamatorios

Fuente: Elaboración propia a partir de Mora RM, Diego L, Sabaté LR. Fotosensibilidad inducida por fármacos. FMC - Form Médica Contin Aten Primaria [Internet]. 2021;28(6):357–70. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2021.02.006>

Según la literatura, se habla que 5-16% de las reacciones adversas por medicamentos corresponden a reacciones de fotosensibilidad, siendo el 95% reacciones de fototoxicidad (3,9).

La incidencia según la raza es desconocida, sin embargo, se han descrito reacciones en diferentes fototipos de piel, teniendo mayor riesgo las personas de fototipos I y II. Se ha

reconocido que los hombres están más predispuestos a padecer este tipo de reacciones, y que puede producirse a cualquier edad (7).

FISIOPATOLOGÍA

El espectro de longitud de onda de luz ultravioleta A (UVA) que activa la reacción

fotosensibilizante suele ser de 320-400 nm, ya que este tipo de radiación penetra en la dermis para llegar a la droga fotosensible. En el caso de luz ultravioleta B (UVB), el rango de longitud de onda debe ser de 290-320 nm (3,6). En el caso de las reacciones de fototoxicidad, se forman radicales libres por dos vías de activación del fotosensibilizador, que, combinados con el oxígeno, generan aniones superóxido y radicales hidroxilo altamente reactivos y citotóxicos generando daño tisular directo y rápido (2,4).

En las reacciones fotoalérgicas, los fotoalérgenos absorben energía después de la exposición a la luz ultravioleta que promueve un estado de excitación. Esta energía se adhiere a una proteína transportadora, formando un fotoantígeno. Las células de Langerhans encuentran este fotoantígeno en la dermis, lo procesan y luego lo presentan a los linfocitos T en los nódulos linfáticos. Los linfocitos T son activados y estimulan la liberación de quimiocinas, que resulta en la respuesta que se observa en la dermis (1,9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las reacciones por fototoxicidad, la severidad de la reacción depende de la dosis de los medicamentos, así como del tiempo de exposición a la radiación UV. Puede presentarse desde una reacción asintomática hasta una clínica similar a una quemadura solar severa con la presencia de eritema, edema, prurito, vesículas, ampollas y bulas. Por lo general, las lesiones se encuentran en zonas expuestas a la luz, y aquellas que no reversion entre dos y siete días posterior a la exposición, pueden continuar con hiperpigmentación, la cual se ha visto más comúnmente en personas con tipos de piel. Hay estudios que indican que

la cantidad de melanina en una persona se puede ver como un factor protector en contra de la fototoxicidad (1,3,10).

Otras manifestaciones menos comunes de la fototoxicidad son la fotooncolisis (principalmente con las tetraciclinas y los psoralenos), la seudoporfiria (causada frecuentemente por AINE, especialmente el naproxeno), la hiperpigmentación de color gris pizarra (con la amiodarona, los antidepresivos tricíclicos y el diltiazem), sensación de quemazón o dolor (con la amiodarona) y erupciones liquenoides (con la quinina y la quinidina) (9,10).

El principal medicamento que produce la pseudoporfiria es el naproxeno (AINE). Esta se presenta por lo general con edema, eritema y vesículas en la piel. Dentro de los medicamentos más relacionados con la reacción liquenoide se encuentran los antihipertensivos, diuréticos y AINE (1,8).

Las lesiones fotoalérgicas pueden tener una descarga serosa y generar costra, y por lo general son autolimitadas luego de discontinuar con el medicamento. No suelen dejar hiperpigmentación residual a diferencia de las reacciones por fototoxicidad. (1)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es difícil de establecer debido a la similitud con otras reacciones adversas y por la escasa evidencia de causalidad; por esta razón, se deben cumplir los siguientes criterios (1,2,11):

- 1) Los signos y síntomas deben ocurrir únicamente secundario a la exposición de radiación visible (UVA o UVB).
- 2) La droga o sus metabolitos deben estar presentes durante la exposición a la radiación.

- 3) La droga o sus metabolitos deben absorber y consecuentemente reaccionar a la exposición a la radiación.

Se debe realizar una historia clínica detallada con la correlación entre el uso del medicamento y la nueva aparición de la reacción adversa cutánea. Se debe valorar el tipo de erupción, si aparece o no en zonas no fotoexpuestas y el grado de afectación general (1,2).

Dentro de la topografía sugestiva de las lesiones se encuentran la cabeza, el cuello, la cara, el tórax, los brazos y las piernas. Si las lesiones están en la barbilla, los labios, los pliegues nasolabiales o postauriculares, suele ser sugestivo de alguna otra patología. Rara vez amerita la realización de una biopsia de piel (1,4).

Cuando se tiene la sospecha clínica, se pueden utilizar pruebas complementarias, como lo son el fototest y fotoparche, siendo este último el gold standard para el diagnóstico. El fototest debe realizarse en piel no fotoexpuesta, durante el uso del medicamento en sospecha y después de haberlo suspendido. La normalización de una dosis eritematosa mínima (DEM) al suspender el fármaco estudiado confirma la fototoxicidad (odorici, pan). El fotoparche se utiliza en las reacciones fotoalérgicas como diagnóstico, y se basa en la aplicación oclusiva de los posibles alérgenos por duplicado al lado de la columna vertebral. Posteriormente, se descubren los parches las 48 horas, y se anota cuales han dado reacción, luego se cubre una de las series duplicadas con material opaco y la otra se irradia con 5 J/cm² de UVA, a los 2 días se realiza otra lectura y se valoran las reacciones según una escala consensuada llamada escala del *Grupo de Investigación Internacional de la Dermatitis de Contacto*,

que va desde ninguna reacción hasta una reacción muy intensa basado en el eritema, infiltración, vesículas y ampollas que se presenten. Si existe duda, se realiza otra lectura a los 7 días (3,11,12).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran todos los tipos de dermatitis, quemaduras solares, quemaduras químicas, lupus eritematoso sistémico (LES), dermatomiositis, pseudoporfiria, entre otros. Siempre se debe realizar una historia clínica completa. El hecho de que los pacientes sepan cuáles medicamentos se encuentran utilizando en el momento de la aparición de la reacción y la exposición solar, ayuda a orientar el diagnóstico (8,12,13). Siempre se debe preguntar a los pacientes si están recibiendo quimioterapia o si están tomando anticonceptivos orales para el momento de la consulta (2,7,14).

PRONÓSTICO

El pronóstico de las reacciones fotosensibilizantes es excelente cuando se procede a retirar el medicamento causante del efecto adverso, sin embargo, en algunos casos la reacción puede perdurar por semanas, o incluso meses (4,6).

Existen algunos tipos de reacciones fototóxicas que son más graves, como son la fotooncólisis, la pseudoporfiria, la hiperpigmentación como en el síndrome de pigmentación gris pizarra, las erupciones liquenoides, el eritema multiforme, las telangiectasias, entre otros (4,6).

Se ha visto que la fotosensibilidad inducida por fármacos puede aumentar el riesgo a futuro de malignidad. Una de las drogas más estudiadas implicadas ha sido la tetraciclina, la cual se ha visto que incrementa el riesgo

de carcinoma basocelular en hasta un 11% (1,8).

MANEJO Y PREVENCIÓN

Las reacciones fototóxicas, debido a que simulan una quemadura solar, la mayoría se pueden tratar con compresas frías, emolientes o loción de calamina. Si se considera necesario, se puede valorar el uso de analgésicos orales (6). En las reacciones fotoalérgicas, el uso de corticosteroides tópicos en las áreas afectadas reduce el prurito y la respuesta inflamatoria. En algunas circunstancias graves, puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides sistémicos (9,13).

Lo ideal en estas situaciones sería suspender el medicamento fotosensibilizante siempre que sea posible, debido a su naturaleza de reacción dosis dependiente; sin embargo, en los casos en los que no se pueda suspender, se recomienda darlo durante la noche, para así reducir las concentraciones cutáneas del fármaco en los momentos de máxima exposición solar (1,15).

En caso de persistencia de los síntomas, se puede considerar la aplicación de esteroides tópicos y sistémicos, además de antihistamínicos. La hiperpigmentación post inflamatoria se puede tratar con retinoides tópicos o láser (1,15).

EDUCACIÓN A LOS PACIENTES

Es importante educar a los pacientes en cuanto a medidas de prevención tanto primaria como secundaria en las situaciones en las que no se pueda suspender el medicamento. Estas medidas incluyen tomar el medicamento por la noche en los casos que se permita; evitar al máximo la exposición solar, especialmente durante las

horas de mayor intensidad de radiación (entre las 11 de la mañana y 5 de la tarde, así como las fuentes artificiales de rayos ultravioleta como en las cámaras de bronceado). Además, es importante insistir en el uso de filtros solares contra UVA y UVB, con un factor de protección solar elevado (FPS 50), y volver a aplicarlo cada 2 horas; además, utilizar ropa protectora, como lo son prendas de manga larga, sombreros, gorros, entre otros (2,4).

Los medicamentos fotosensibles vienen identificados en el cartonaje a través de un símbolo con un triángulo rojo y un sol parcialmente tapado, con el objetivo de crear consciencia en el usuario.

CONCLUSIÓN

La fotosensibilidad inducida por fármacos es una condición relativamente frecuente que generalmente sucede en personas que se encuentran tomando algún medicamento y se exponen a la radiación UV. Ante la sospecha de este diagnóstico, se debe diferenciar entre una reacción de fototoxicidad y una reacción fotoalérgica.

Las reacciones de fototoxicidad son las de más alta incidencia, generan una reacción de tipo no inmunológico y producen un daño tisular directo. Este tipo de reacciones suceden al exponerse a una alta concentración de fármaco, usualmente de uso sistémico, generando manifestaciones en las primeras 24 horas desde la primera exposición. Por el contrario, las reacciones fotoalérgicas tienen una incidencia más baja, y suelen estar mediadas por una reacción inmunológica de hipersensibilidad tipo IV, presentando manifestaciones clínicas en zonas tanto fotoexpuestas como no fotoexpuestas, en un periodo de tiempo que supera las primeras 24 horas.

El uso de medios físicos, emolientes y lociones para el prurito son de elección ante una reacción de fototoxicidad, sin embargo, ante una reacción fotoalérgica se plantea el uso de corticosteroides tópicos para disminuir el prurito y la inflamación local.

El sospechar de esta condición en un paciente con criterios de riesgo permite plantear medidas terapéuticas y preventivas para disminuir el riesgo de lesiones más graves que comprometan la vida del paciente.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montgomery S, Worswick S. Photosensitizing drug reactions. *Clin Dermatol* [Internet]. 2021. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.08.014>
2. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol* [Internet]. 2016;34(5):571–81. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.006>
3. Mora RM, Diego L, Sabaté LR. Fotosensibilidad inducida por fármacos. *FMC - Form Médica Contin Aten Primaria* [Internet]. 2021;28(6):357–70. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2021.02.006>
4. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity-an update: Culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf* [Internet]. 2019;42(7):827–47. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-019-00806-5>
5. Ioele G, De Luca M, Garofalo A, Ragno G. Photosensitive drugs: a review on their photoprotection by liposomes and cyclodextrins. *Drug Deliv* [Internet]. 2017;24(2):33–44. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/10717544.2017.1386733>
6. Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2021;19(1):19–29. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.14314>
7. Drug-induced photosensitivity [Internet]. *Medscape.com*. 2021 [cited Feb 13, 2022]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1049648-overview>
8. Odorici G, Monfrecola G, Bettoli V. Tetracyclines and photosensitive skin reactions: A narrative review. *Dermatol Ther* [Internet]. 2021;34(4). Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14978>
9. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatolog a*. 4a ed. Elsevier; 2018.
10. Ibbotson S. Drug and chemical induced photosensitivity from a clinical perspective. *Photochem Photobiol Sci* [Internet]. 2018;17(12):1885–903. Doi: <http://dx.doi.org/10.1039/c8pp00011e>
11. Lugović-Mihić L, Duvančić T, Ferček I, Vuković P, Japundžić I, Česić D. Drug-induced photosensitivity - a continuing diagnostic challenge. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2017;56(2):277–83. Doi: <http://dx.doi.org/10.20471/acc.2017.56.02.11>
12. Balakirski G, Merk HF. Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnosis. *Cutan Ocul Toxicol* [Internet]. 2017;36(4):307–16. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/15569527.2017.1319379>
13. Pan P, Svirskis D, Rees SWP, Barker D, Waterhouse GIN, Wu Z. Photosensitive drug delivery systems for cancer therapy: Mechanisms and applications. *J Control Release* [Internet]. 2021;338:446–61. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.08.053>
14. Ethinylestradiol/levonorgestrel: Phototoxic reaction: case report. *React Wkly* [Internet]. 2018;1709(1):97–97. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40278-018-48508-8>
15. Coelho L, Almeida IF, Sousa Lobo JM, Sousa e Silva JP. Photostabilization strategies of photosensitive drugs. *Int J Pharm* [Internet]. 2018;541(1–2):19–25. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.012>