

Educación médica continua

Fotoalergia y fototoxía



Dra. María de Lourdes Alonzo Pareyón,* Dra. Marta Coutté Mayora**

RESUMEN

Las fotodermatosis, una causa frecuente de consulta dermatológica, comprenden un grupo extenso de padecimientos cuya etiología puede ser muy variable. Las reacciones inducidas por la combinación de agentes externos, capaces de absorber energía y la luz, pueden ser dos tipos: fotoalérgicas y fototóxicas. Presentamos una breve revisión de ambos tipos de reacciones.

Palabras clave: Fotodermatosis, reacciones fotoalérgicas, reacciones fototóxicas.

ABSTRACT

Photodermatoses, a group of disorders of diverse etiology, are a frequent cause of dermatologic consult. Cutaneous reactions induced by a combination of an exogenously acquired agent and light energy can be divided into two broad categories: photoallergy and phototoxicity. We present a review of this types of reactions.

Key words: Photodermatoses, photoallergy, phototoxicity.

El término fotosensibilidad en su sentido más amplio, se refiere a cualquier alteración inducida por la absorción de la energía no ionizante.¹ En dermatología puede ser utilizado para abarcar todas las alteraciones cutáneas que surgen de la interacción de la luz y la piel, incluso aquellas consideradas "normales" como las quemaduras solares, el bronceado, el fotoenvejecimiento y otras alteraciones inmunológicas inducidas en la piel por la radiación solar.^{1,2}

Las fotodermatosis constituyen un grupo de dermatosis caracterizadas por la aparición de una erupción cutánea luego de la exposición a la radiación UVA I, UVA II, UVB y a la luz visible.³

No existe una clasificación estricta de las fotodermatosis o enfermedades que cursan con fotosensibilidad. En términos generales, podemos dividir las en cuatro grandes grupos: idiopáticas, secundaria a agentes químicos exógenos, secundaria a agentes químicos endógenos y las dermatosis fotoexacerbadas^{2,3} (Cuadro I).

La fotosensibilidad por agentes exógenos comprende de aquellas enfermedades de la piel producidas por la

interacción de la radiación electromagnética y un agente químico exógenamente adquirido. La vía de exposición puede ser tópica o sistémica y los mecanismos de respuestas irritativo o alérgico. Esto resulta en cuatro posibles entidades clínicas: (Cuadro II).

1. Dermatitis por contacto fotoirritativa
2. Dermatitis por contacto fotoalérgica
3. Fototoxía por agentes sistémicos
4. Fotoalergia por agentes sistémicos^{4,5}

1) Dermatitis por contacto fotoirritativa

La dermatitis por contacto fotoirritativa tiene una alta incidencia y se presenta cuando un químico exógeno es aplicado sobre la piel de manera intencionada o inadvertida, y posteriormente expuesta a la luz. Esta reacción se presenta teóricamente en todos los individuos expuestos a la combinación químico-luz y no es mediada inmunológicamente. Las manifestaciones pueden presentarse a la primera exposición de la combinación agente químico e intensidad suficiente de radiación ultravioleta y luz visible. El espectro de acción de estas respuestas se encuentra en la radiación UVA y en la luz visible.^{3,6,7}

* Médico Dermatóloga, CDP.

** Residente 4to. Año de Dermatología, CDP.

CUADRO I. CLASIFICACIÓN DE LAS FOTODERMATOSIS

A. Idiopáticas 1. Erupción polimorfa lumínica 2. Prurigo actínico 3. Hidroa vacciniforme 4. Dermatitis crónica actínica 5. Urticaria solar	D. Dermatitis fotoexacerbadas 1. Autoinmunes a. Lupus eritematoso b. Dermatomiositis c. Pénfigos d. Penfigoide buloso 2. Genodermatosis a. Pénfigo benigno crónico familiar b. Xeroderma pigmentoso c. Tricotiodistrofia d. Enfermedad de Hartnup 3. Enfermedades infecciosas a. Herpes labial simple 4. Deficiencias nutricionales a. Pelagra b. Deficiencia de piridoxina 5. Otras enfermedades de la piel a. Dermatitis atópica b. Dermatitis acantolítica transitoria c. Poroqueratosis actínica superficial d. Psoriasis e. Acné Rosácea
B. Secundarias a agentes exógenos 1. Fototoxicidad: contacto y sistémica 2. Fotoalergia: contacto y sistémica	
C. Secundarias a agentes endógenos 1. Porfirias	

CUADRO II. TIPOS DE FOTOSENSIBILIDAD POR AGENTES QUÍMICOS EXÓGENOS

Vía de exposición	Fisiopatología	
	Tóxica	Alérgica
Tópica	D x C fotoirritativa	D x C fotoalérgica
Sistémica	Fototoxicidad por agentes sistémicos	Fotoalergia por agentes sistémicos

Patogénesis

Tres pasos individuales han sido identificados en el mecanismo mediante el cual diversos agentes inducen fototoxicidad:

- La droga o un metabolito activo debe alcanzar células de la piel vivas
- Luz de longitud apropiada debe penetrar la piel

- Absorción de fotones de luz por el químico fotosensibilizante

Algunos factores tanto del huésped como del ambiente, pueden explicar porqué esto no se presenta en el 100% de las personas. Entre ellos podemos mencionar la naturaleza y concentración de la sustancia, el grosor y color de la piel, la humedad y temperatura ambiental, el tiempo de exposición e intensidad de la radiación.^{4,8}

Cuando la luz interactúa con el agente químico exógeno en la piel, ésta excita electrones en el agente químico creando un estado inestable. A medida que estas moléculas inestables regresan a su estado basal ocurre transferencia de energía, la energía transferida produce daño a las macromoléculas celulares y organelos, así como liberación de mediadores de la inflamación que lesionan a los queratinocitos^{4,6} (Figura 1).

Tres grupos de agentes son los principalmente involucrados:

- Furocumarinas
- Alquitranes

c) Colorantes

a) Furocumarinas

Las furocumarinas de uso terapéutico como el trimetilpsoralen y el 8-metoxipsoralen (8-MOP) se utilizan como agentes tópicos para el tratamiento del vitiligo y la psoriasis. La aplicación accidental a áreas de piel no afectada o la protección inadecuada luego del tratamiento puede asociarse a exposición solar inadvertida y a respuestas fototóxicas severas (Figura 2). La reacción es tipo retardada con pico entre 48-72 horas.¹

Las furocumarinas como el 5-MOP, el 8-MOP y el isopsoraleno se presentan también de manera natural en plantas, principalmente de las especies Rutaceae (lima, limón, naranja), Umbelliferae (apio, perejil, eneldo, zanahoria) Compositae y Moraceae (higo).^{10,12} La dermatitis por contacto fotoirritativa inducida por estos agentes se denomina fitofotodermatitis. Debido a que esta reacción es retardada (48-72 horas) muchos pacientes no reconocen el origen del problema. Las reacciones por limón se presentan generalmente alrededor de situaciones recreacionales, mientras que las del apio se observan con mayor frecuencia en situaciones ocupacionales, afectando empacadores, cocineros y cajeros de supermercados.^{1,9}

Las furocumarinas también se utilizan como ingrediente en las fragancias, a pesar de que esto ha sido restringido considerablemente por la industria de las fragancias.¹

Algunas manifestaciones clínicas de la fitofotodermatitis reciben nombres específicos como la dermatitis de Berloque y la dermatitis del "pasto de las praderas". La dermatitis de Berloque se produce en sitios expuestos a una combinación de algunos perfumes y la luz solar. El eritema de la erupción va seguido de pigmentación. El aceite de bergamota, que contiene bergapteno (5-MOP), es probablemente la causa principal de las fotodermatitis producidas por perfumes y aguas de colonias.⁶ La dermatitis del pasto de las praderas (Dermatitis bulosa estriada de la pradera) es producida por el contacto de la piel con pasto de la pradera, seguido de exposición solar. La erupción se caracteriza principalmente por la disposición abigarrada de las lesiones de eritema, vesículas y ampollas que curan dejando hiperpigmentación.^{6,7}

b) Alquitrane y sus derivados

Los alquitrane y algunas sustancias relacionadas como la acridina, el antraceno, el aceite de creosota

y algunas resinas son también causa moderadamente frecuente de dermatitis por contacto fotoirritativa. Esto puede observarse en situaciones terapéuticas cuando se utilizan preparados para el tratamiento de la psoriasis. Estas reacciones pueden presentarse también en el ambiente ocupacional como por ejemplo en personas que trabajan sellando techos y que utilizan algunas de estas resinas como material de trabajo, o personas que trabajan con madera tratada con aceite de creosota. Estas reacciones son inmediatas con presencia de sensación de quemadura y "piquetes" en la piel durante la exposición solar.^{1,10}

c) Colorantes

En esta serie de sustancias con capacidad de producir reacciones fototóxicas se incluyen la eosina, la fluoresceína, el azul de metileno, el azul de toluidina, el azul disperso, el rosa de bengala y el rojo neutro.¹⁰⁻¹²

Manifestaciones clínicas

Los sitios más frecuentemente afectados son áreas expuestas a la luz solar incluyendo cara, V del escote, región de la nuca, dorso de las manos, superficies extensoras de antebrazos y porción anterior de las piernas.⁴

Generalmente la reacción se manifiesta como una quemadura solar exagerada con eritema o edema acompañada a veces de vesículas. El paciente puede referir dolor, sensación de quemadura o "piquetes".^{1,4,9}

Debido a que el daño fototóxico induce muerte celular, el recambio de las células epidérmicas muertas se presenta como descamación. El eritema agudo se asocia a estimulación en la producción de melanina, lo que conduce a hiperpigmentación que puede persistir varios meses luego de la resolución de la reacción aguda^{1,4} (Figura 3).

El tiempo de aparición de la respuesta varía dependiendo del químico involucrado, por ejemplo los alquitrane inducen reacciones positivas inmediatas en la piel luego de la exposición a la radiación, mientras que los psoralenos inducen respuesta 48-72 horas después de la exposición a la luz.⁴

Histología

Los hallazgos no son específicos y muestran generalmente necrosis epidérmica con presencia de infiltrado dérmico.¹

Diagnóstico

Se basa en una historia clínica minuciosa en busca de posibles agentes causales y asociación con exposición solar.^{1,7}

Tratamiento

Consiste principalmente en hacer al paciente consciente de la etiología de su problema con el fin de evitar nuevos episodios en el futuro. El manejo sintomático puede incluir fomentos, lociones secantes, esteroides tópicos y antihistamínicos sistémicos. Además en la fase de pigmentación residual pueden utilizarse protectores solares y agentes despigmentantes.^{4,7}

2) Dermatitis por contacto fotoalérgica

Las reacciones fotoalérgicas están basadas en mecanismos inmunológicos y pueden ser provocadas en un pequeño número de individuos que han sido sensibilizados previamente.¹¹ Representan una manifestación de inmunidad celular retardada por exposición a un agente fotosensibilizante y al mismo tiempo a radiación que puede ser de tipo UVA o UVB.¹²

Patogénesis

El evento inicial en la dermatitis por contacto fotoalérgica es la absorción de energía radiante por un cromóforo, en este caso un fotoantígeno. La energía absorbida produce un cambio fotoquímico en el fotoantígeno, que resulta en la producción de un fotoproducto estable o una molécula en esta, excitado, de vida corta. Esta molécula se conjuga posteriormente con una proteína transportadora para producir un antígeno completo. A partir de este momento el mecanismo involucrado en la inducción de sensibilidad es el mismo involucrado en la inducción de la dermatitis por contacto alérgica. Este incluye procesamiento del antígeno por las células de Langerhans y la presentación del antígeno al sistema linforreticular con activación de células T de manera antígeno-específico. Las células T proliferan, se diferencian y recirculan a la piel, a los sitios donde el compuesto fotosensibilizante fue expuesto a la luz; en este sitio producen una respuesta inflamatoria con objeto de erradicar a las células conjugadas con el fotohapteno^{4,5} (Figura 4).

Los agentes capaces de inducir dermatitis por contacto fotoalérgica se clasifican en tres grupos:

- a) Agentes antimicrobianos
- b) Fragancias
- c) Protectores solares^{1,5}

a) Agentes antimicrobianos
Durante la década de los años 60 los agentes antimicrobianos utilizados en barras de jabón produjeron un gran número de casos de dermatitis por contacto fotoalérgica. Estos agentes incluyen las sali-

cilanillidas halogenadas, antifúngicos como el jadic, el multifungin, el fenticlor y derivados de la sulfanilamida. A pesar de que estos agentes no son tan ampliamente utilizados hoy en día, ocasionalmente se observan casos de fotoalergia todavía, luego del contacto con antibióticos tópicos. Algunos pacientes con "reacciones persistentes a la luz" iniciaron su problema hace 10 ó 15 años con estos agentes.^{4,5}

b) Fragancias

Entre los años 1970 y 1980 dos fragancias: el musk ambrette, en las colonias de hombres, y la 6-metilcumarina, en las lociones para bronceado pasan a ser fotoalergenos relevantes.^{1,5}

Las reacciones por contacto fotoalérgicas a los perfumes son debidas a dos de los principales componentes de estos productos: la fragancia por sí misma y los fijadores utilizados para mantener la fragancia o aumentar su aroma. Las fragancias pueden ser naturales o sintéticas. Los fijadores son generalmente secreciones de las glándulas sexuales de algunos animales, pero pueden ser también sintetizados. El musk ambrette es un fijador sintético de fragancias utilizado ampliamente en la industria de los alimentos y cosméticos.^{10,13}

El uso de fragancias es ubicuo, y no se encuentra limitado a cosméticos utilizados por su aroma, como los perfumes, aguas de colonia, desodorantes y lociones para después de afeitar. Virtualmente todos los cosméticos contienen fragancias; incluso aquellos marcado como "libres de fragancia" o "sin olor" pueden contener enmascaradores de fragancias. Los productos para

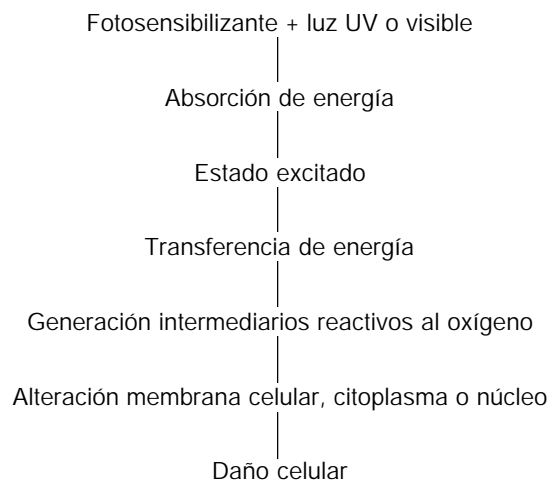


Figura 1. Mecanismo de producción reacciones fototóxicas.



Figura 2. Fototoxía inducida por psoralenos tópicos para el tratamiento del vitíligo.



Figura 3. Hiperpigmentación residual debida a daño fototóxico por cítricos.

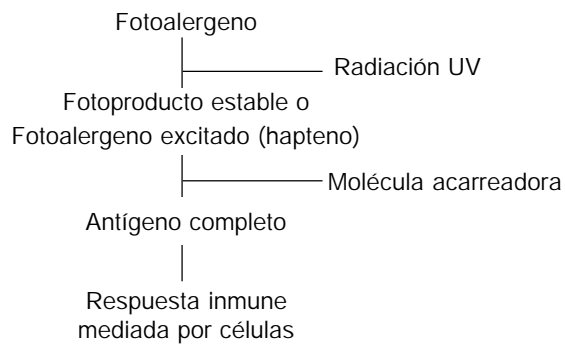


Figura 4. Mecanismo de producción reacciones fotoalérgicas



Figura 6. Eritema que semeja una quemadura solar que fue inducida por hidroclorotiazida.



Figura 5. Fotoalergia a PABA.



Figura 7. Imagen clínica de quemadura solar por ingesta de piroxicam.

higiene oral, los detergentes, los limpiadores, los desodorantes ambientales, el papel y derivados del papel como pañales, toallas faciales, papel de baño, los insecticidas, las pinturas, los medicamentos tópicos, las especias y saborizantes contienen fragancias, podemos decir que prácticamente toda persona se encuentra en contacto diariamente con fragancias.¹³

c) Protectores solares

Más recientemente los agentes para protección solar han pasado a ocupar el primer lugar como fotosensibilizantes. Muchas de las cremas y lociones con filtros solares contiene dos o más ingredientes activos para proporcionar un espectro de fotoprotección más amplio. Además muchos cosméticos y cremas suavizantes incorporan en la actualidad agentes de protección solar.^{1,5,10}

La oxibenzona también conocida como Benzofenona-3 o Eusolex 4360, es la benzofenona más frecuentemente utilizada en los filtros solares, y también el agente de protección solar que con mayor frecuencia produce dermatitis por contacto fotoalérgica.⁵

Manifestaciones clínicas

Las lesiones se localizan al igual que en el caso anterior en áreas fotoexpuestas y se manifiestan clínicamente como respuesta ecematosas. Los pacientes desarrollan eccema agudo o subagudo con presencia de eritema, pápulas y ocasionalmente vesículas (Figura 5). La exposición repetida a la radiación UVA y el agente contactante condicionan que la reacción fotoalérgica progrese a cuadros clínicos mas generalizados. En estos casos subagudos o crónicos pueden observarse eritema, escama y liquenificación. La reacción se presenta de manera retardada 1-3 días después de la exposición, sin embargo no todos los pacientes reconocen la relación entre la exposición solar y la aparición de la erupción.^{4,7,9}

Histología

Muestra la presencia de espongiosis, vesículas e infiltrado linfocitario en dermis.⁹

Diagnóstico

El diagnóstico de la dermatitis por contacto fotoalérgica requiere la realización de pruebas de fotoparche. El fotoparche corresponde a una prueba epicutánea a la cual se le adiciona radiación para inducir la formación de un fotoantígeno. En la espalda del paciente, se colocan dos juegos de los antígenos a estudiar y se cubren

con un material opaco a la luz. A las 48 horas se retiran los parches, se realiza la lectura y se irradia uno de los juegos volviendo a cubrir todo, con el material opaco a la luz. A las 48 horas de la radiación se realiza la lectura de ambos parches, de acuerdo a la escala descrita por el Grupo Norteamericano de Dermatitis por Contacto (0, +, ++, +++), y la prueba es interpretada de la siguiente manera:^{5,10,14}

Lado irradiado	Lado no irradiado	Interpretación
0	0	no sensibilidad
+	-	dermatitis por contacto fotoalérgica
+	+	dermatitis por contacto alérgica
++	+	dermatitis por contacto alérgica y fotoalérgica

Tratamiento

Una vez el antígeno ha sido identificado, el tratamiento consiste en evitar el agente fotosensibilizante. Algunas reacciones, incluyendo aquellas a la oxibenzona, pueden persistir y presentar recurrencias con la exposición solar incluso aún cuando el agente no esté siendo utilizado, por lo que el paciente debe evitar la exposición solar hasta la resolución de la sensibilidad.

El tratamiento definitivo reside en la suspensión de los agentes agresores, el agente químico fotosensibilizante y la luz. Los esteroides sistémicos deben reservarse a los casos severos. Incluso luego de la suspensión del agente sensibilizante es necesario dar tratamiento durante algunas semanas para el control de los síntomas; este incluye fomentos, lociones secantes, antihistamínicos y esteroides tópicos.^{4,9}

3) Fotosensibilidad por agentes sistémicos

Los agentes químicos exógenos que con mayor frecuencia producen fotosensibilidad por vía sistémica aparecen en el cuadro III. La mayoría de estas reacciones son mediadas por mecanismos tóxicos más que alérgicos. El espectro de acción de la mayoría de estas respuestas se encuentra en el rango de la luz UVA. A pesar de que algunos medicamentos producen erupciones características puede presentarse variación en la presentación clínica incluso con un mismo agente.^{1,15} El hallazgo clínico característico es la erupción distribuida en áreas fotoexpuestas.

Los antibióticos como las tetraciclinas, la griseofulvina y el ácido nalidixido producen erupciones eritematosas con presencia de edema y ampollas que semejan una quemadura solar exagerada. Las sul-

CUADRO III. DROGAS CAPACES DE INDUCIR FOTSENSIBILIDAD SISTÉMICA

Fotoalergia	Fototoxia
Sulfanilamida	Antibióticos
Clorpromazina	Griseofulvina
Piroxicam	Acido nalidíxico
	Sulfanilamida
	Tetraciclinas
	Agentes quimioterapéuticos
	Dacarbazina
	5-Fluorouracilo
	Vinblastina
	Clorpromazina
	Amiodarona
	Captopril
	Diuréticos
	Furosemda
	Hidroclorotiazida
	Antiinflamatorios no esteroideos
	Benoxaprofeno
	Piroxicam
	Naproxen
	Ketoprofeno
	Psoralenos
	Hipoglicemiantes orales
	Clorpropamida
	Gliburida
	Tolbutamida

fanilamidas, los diuréticos tiazídicos y las sulfonilureas producen un patrón semejante aunque puede observarse una respuesta más papular y eccematosa (Figura 6).^{1,9}

Las reacciones a la clorpromazina pueden ser variables y presentar respuestas de aspecto liquenoi-de. Las fenotiacinas y la amiodarona pueden inducir además de la respuesta eritematosa-pigmentación. Los antiinflamatorios no esteroideos constituyen un grupo interesante, a pesar de diferir en su estructura química varios de ellos producen erupciones fotodistribuidas. El piroxicam es sin duda, el principal agente agresor de este grupo (Figura 7).^{1,4,16} Por otro lado, algunos agentes quimioterapéuticos (dacarbazina, 5-fluorouracilo, vinblastina) producen también reacciones fototóxicas manifestándose por respuestas edematosas y predominantemente eccematosas.^{1,15}

Diagnóstico

El diagnóstico de fotosensibilidad secundaria a agentes sistémicos se basa en primer lugar en una historia de ingesta del medicamento potencialmente fotosensibilizante asociado a una erupción localizada a áreas expuestas al sol.^{1,15} Existen algunos reportes de fotopruebas positivas a agentes aplicados de manera tópica, pero estas están sujetas a resultados falsos positivos o negativos. En algunos casos puede confirmarse el diagnóstico mediante pruebas de provocación oral con exposición solar, sin embargo, el reiniciar el medicamento una vez suspendido para realizar pruebas no se recomienda a menos de que sea absolutamente necesario para el tratamiento del paciente.^{1,5}

Tratamiento

Cuando se sospeche este tipo de reacción el medicamento en cuestión debe ser suspendido. La sensibilidad a algunos medicamentos persistirá por días o semanas después de discontinuar el medicamento. Los diuréticos tiazídicos y la quinidina se han asociado a fotosensibilidad persistente y prolongada.¹

BIBLIOGRAFÍA

1. De Leo V, Maso M. Photosensitivity. In: Moschella and Hurley Dermatology WB Saunders Company Third Edition Philadelphia 1992: 507-531.
2. Pathak M, Nghiem P, Fitzpatrick T. Acute and Chronic Effects of the Sun. In: Freedberg M, Eisen A, Wolff K et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. McGraw-Hill Companies Fifth Edition International Edition 1999: 1598-1607.
3. Lim H, Epstein J. Photosensitivity diseases. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 84-90.
4. Gould J, Gail M, Elmetts C. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 551-573.
5. De Leo V. Photocontact Dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am 1997; 17: 451-469.
6. Gonzáles E. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 871-885.
7. Hawk J, Norris P. Abnormal Responses to Ultraviolet Radiation: Idiopathic. In: Freedberg I, Eisen A, Wolff K et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. The McGraw-Hill Companies Inc. Fifth Edition 1999; I: 1573-1588.
8. Epstein J. Phototoxicity and photoallergy in man. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 141-146.
9. Arnold H, Odom R, James W. Dermatoses due to Physical factors. In: Andrew's diseases of the skin clinical dermatology WB Saunders Company Eighth Edition Philadelphia 1990: 27-50.
10. De Leo V, Harber L. Contact Photodermatitis. In: Rietschel R, Fowler J. Fisher's contact dermatitis. Williams & Williams Fourth Edition Maryland 1995: 524-543.

11. Wilkinson J, Rycroft R. Contact Dermatitis. In: Champion R, Burton J, Ebling F. Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology. Blackwell Scientific Publications Fifth Edition 1992: 611-715.
12. Romaguera C. Fotoalergia y Fototoxia. En: Grimalt F, Romaguera C. Dermatitis por contacto. Editorial Fontalba 1ª. Edición Barcelona 1980: 367-391.
13. De Groot A, Frosch P. Adverse reactions to fragrances. A clinical review. Contact Dermatitis 1997; 36: 57-86.
14. British Photodermatology Group. Workshop report Photopatch testing-methods and indications. Br J Dermatol 1997; 136: 371-376.
15. Rodarte M. Fotosensibilidad a drogas (fototoxicidad y fotoalergia). Tesis de Posgrado Centro Dermatológico Pascua 1988.
16. Alonzo L, Pérez J, Navarrete G y cols. Piroxicam como agente causal de reacciones de fotosensibilidad. Revista Centro Dermatológico Pascua 1994; 3: 165-169.