

1. Reacciones de fotosensibilidad por fármacos
2. Información sobre el buen uso de los medicamentos en ola de calor.

1. Reacciones de fotosensibilidad por fármacos.

Ahora que el verano está aquí, creemos necesario recordar el riesgo de las reacciones de fotosensibilidad. Los trastornos por fotosensibilidad guardan relación con la administración tópica o sistémica de fármacos y otras sustancias químicas (excipientes, cosméticos...), que una vez depositados en la piel, absorben la radiación UV o visible y la liberan, dañando el ADN y/o las membranas celulares de las estructuras cutáneas. Las reacciones de fotosensibilidad se pueden manifestar como reacciones fototóxicas y como fotoalérgicas y pueden presentarse con un espectro muy amplio de síntomas: eritemas similares a las quemaduras solares, reacciones eczematosas y liquenoides o lesiones bullosas que pueden recordar a la porfiria cutánea tarda. En este sentido, a la hora de establecer un diagnóstico de fotosensibilidad producida por un fármaco, es necesario descartar siempre otras causas de fotosensibilidad, tales como el lupus eritematoso sistémico o la ya mencionada porfiria cutánea tarda, cuya aparición puede precipitarse en algunas mujeres tras el uso de estrógenos. Las principales diferencias entre las reacciones de fototoxicidad y fotoalergia se recogen en la Tabla 1.

La reacción de fotosensibilidad más frecuentemente causadas por fármacos (95%) es la **reacción fototóxica**. En este proceso, que requiere una alta concentración del fármaco en la piel, se forman radicales libres, que combinados con oxígeno, generan aniones superóxido y radicales hidroxilo altamente reactivos y citotóxicos. Estas reacciones no requieren una sensibilización previa ya que no son de tipo inmune, y son más frecuentes con

los fármacos administrados por vía oral. La fototoxicidad aparece después de unos minutos o algunas horas del contacto con el fármaco. Se caracteriza por la presencia de eritema, edema, vesículas, ampollas con prurito y cursa con una manifestación clínica similar a las quemaduras producidas por la exposición excesiva al sol. Estas lesiones se presentan en las zonas expuestas a la luz y pueden revertir en 2-7 días después de suspender el fármaco. Sin embargo, algunos episodios se resuelven con una marcada hiperpigmentación que puede durar meses. Se han descrito otras manifestaciones clínicas que incluyen: fotooncólisis, pigmentación gris pizarra, erupción liquenoide, pseudoporfiria y evolución a dermatitis actínica crónica.

La **reacción de fotoalergia** es mucho menos común y se diferencia en que el sistema inmunitario participa en el proceso patológico, por lo que estas reacciones necesitan una exposición previa al fármaco fotosensibilizante, además este debe sufrir una transformación química por la radiación UV, es decir, el fotosensibilizante en estado de excitación crea radicales libres hapténicos muy inestables que se unen a macromoléculas para formar un antígeno funcional capaz de producir una respuesta de hipersensibilidad retardada (tipo IV). Las manifestaciones clínicas suelen aparecer entre 1-14 días tras la exposición al fármaco y se diferencian típicamente de las de la fotosensibilidad en que tiende a predominar una dermatitis eczematosa intensamente pruriginosa que evoluciona a una piel liquenificada y engrosada, similar al cuero, en las zonas expuestas al sol, si el fármaco se administra de forma tópica o con una erupción si la administración es oral. Pueden presentarse reacciones cruzadas entre fármacos similares y la sensibilización puede ser permanente.

Algunos de los fármacos que provocan reacciones de fotosensibilidad se recogen en la Tabla 2 y 3, dependiendo de que se traten de fármacos sistémicos o tópicos.

Dentro de los fármacos fotosensibilizantes, cabe destacar las tetraciclinas, las quinolonas, la amiodarona, las fenotiazidas, el metotrexato, los antiinflamatorios no esteroideos tanto de administración tópica como sistémica y las sulfonamidas, los diuréticos y los antidiabéticos:

• **Del grupo de los antibióticos:** las quinolonas, las **tetraciclinas** y las **sulfonamidas** se asocian a reacciones de fotosensibilidad. La exposición a la luz de las tetraciclinas pueden generar pseudoporfiria y fotooncólisis, doxiciclina parece tener un mayor potencial fotosensibilizante que minociclina, la fotosensibilización es más frecuente con altas dosis y con tratamientos que duran más de 8 días. Todas las fluoroquinolonas y las quinolonas de primera generación tienen riesgo de fotosensibilidad e incluso pueden generar fotooncólisis, las **quinolonas** tiene una alta incidencia de fotosensibilidad (0,25%-15%). También se han comunicado casos con sulfonamidas como el sulfametoxazol, y con otros antibióticos, aunque con menos frecuencia, como trimetoprim, antileproso como dapsona, antituberculosos como pirazinamida, antifúngicos como griseofulvina, terbinafina y voriconazol, antivirales como ribavirina y antimaláricos como quinina y con menos frecuencia con cloroquina, estos antimaláricos pueden producir una erupción liquenoide que puede evolucionar a dermatitis actínica. La clorhexidina, un antiséptico local también se ha descrito que puede causar fotosensibilidad.

Tabla 1. Diferencias entre fototoxicidad y fotoalergia

Características	Reacción fototóxica	Reacción fotoalérgica
Incidencia	Casi 100%	Muy baja
Reacción en la primera exposición	Sí	No
Reacción en la dosis-respuesta	Sí	No
Sintomatología	Ardor, quemadura	Prurito
Lesiones cutáneas	Eritema, edema	Vesículas, eczema
Periodo de incubación previo	No	Sí
Reacción cruzada con fármacos similares	No	Sí
Formación de haptenos	No	Sí
Activación de células de Langerhans	No	Sí
Necrosis de epidermis	Sí	No
Neutrófilos	Sí	No
Edema de dermis	No	Sí

TABLA 2
Fármacos fotosensibilizantes sistémicos

Grupo Terapéutico	Fármaco	Grupo Terapéutico	Fármaco
Amnésicos locales	Benzocaína Procaína		Piroxicam
Antiacnéicos	Isotretinoína	Antimicrobianos	Capreomicina Dapsona Isoniazida Pirazinamida
Antiarrítmicos	Amiodarona Flecainida Quinidina Sotalol	Antineoplásicos	Bleomicina Dacarbazina Epirubicina Flucitosina Fluorouracilo Imatinib Interferón alfa y beta Metotrexato Mitomicina Pentostatina Procarbazina Vinblastina
Antibacterianos	Gentamicina Ceftazidima Azitromicina Ácido pipemídico Ciprofloxacino Norfloxacino Lovofoxacino Sulfametoxazol Sulfadiazina Sulfasalazina Clortetraciclina Oxitetraciclina Doxiciclina Trimetoprim	Antiparasitarios	Cloroquina Mebendazol Primetamina Quinina
Antidepresivos	Fluoxetina Paroxetina Sertralina Trazodona Mirtazapina Amitriptilina Clomipramina Imipramina	Antipsicóticos	Haloperidol Clorpromazina Flufenazina Levomepromazina Trifluoperazina Tioproperazina Tioridazina Clotiapina Clozapina Olanzapina Risperidona
Antidiabéticos orales	Clorpromazina Glibenclamida Cliclazida	Antipsoriásicos	Psoralenos (Metoxaleno)
Antiepilépticos	Ácido Valproico Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital	Antivirales	Glanciclovir Ribavirina Ritonavir Saquinavir
Antifúngicos	Ketoconazol Voriconazol	Diuréticos	Acetazolamida Amilorida Furosemida Clortalidona Hidroclorotiazida Indapamida
Antihipertensivos	Amlodipino Diltiazem Nifedipino Hidralazina Captoprilo Enalaprilo Ramiprilo Metildopa Minoxidilo	Hipolipemiantes	Simvastatina Gemfibrozilo
Antihistamínicos	Difenhidramina Loratadina	Hormonas sexuales	Etinilestradiol Levonorgestrel
AINES	Diclofenaco Ibuprofeno Indometacina Ketoprofeno Naproxeno	Psicofármacos	Alprazolam
		Vitaminas	Piridoxina
		Otros	Acenocumarol Azatioprina Danazol Omeprazol
		Penicilamina Ranitidina Sales de Hierro Sales de Oro: Auroblomalato Selegilina Sulfasalazina Tacrolimus	

- **Sistema cardiovascular:** Antiarrítmicos, diuréticos, antihipertensivos e hipolipemiantes.

- La **amiodarona** con una frecuencia muy elevada (3-15%) puede generar una pigmentación gris pizarra en el área expuesta al sol, suele aparecer tras varios meses de tratamiento y la hiperpigmentación desaparece lentamente varios meses o años después de la retirada del fármaco. Otros antiarrítmicos como flecainida, quinidina e hidroquinidina también se han asociado a casos de fotosensibilidad.

- Los **diuréticos de asa** (bumetadina y furosemida) y las **tiazidas** (altizida, indapamida, bendroflumetiazida e hidroclorotiazida) pueden causar reacciones de fotosensibilidad, pseudoporfiria se ha descrito con furosemida y bumetanida y pseudoliquen con hidroclorotiazida.

- Otros casos de fotosensibilidad han sido descritos con el grupo de los **antihipertensivos** y los **hipolipemiantes**, el diltiazem y el nifedipino (bloqueantes de calcio) y el enalaprilo, inhibidor de la angiotensina convertasa así como casos con fibratos (bezafibrato y fenofibrato) y estatinas.

- **Psicotrópicos:** fenotiazidas, carbamazepinas y algunos antidepresivos

La clorpromacina, es uno de los neurolepticos que más frecuentemente pueden causar fotosensibilidad (3-25%), generando una pigmentación gris azulada.

Aunque la carbamazepina puede causar fotosensibilidad, también se han descrito casos con otros antiepilépticos como el felbamato, lamotrigina y rufinamida.

Los **antidepresivos**, como la imipramina y la desimipramina pueden provocar pigmentación gris pizarra y gránulos de color plata depositados en la dermis. También se han descrito casos de fotosensibilidad con duloxetina, fluoxetina y venlafaxina y con algunas benzodiazepinas como el alprazolam. La hierba de San Juan también contiene agentes fotosensibilizantes.

- De los **AINE**, destaca el piroxicam, que puede provocar reacciones inmediatas y que aparecen hasta 14 días después del inicio del tratamiento. El naproxeno se asocia a reacciones pseudoporfíricas. En relación al ketoprofeno, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado una nota informativa 2010/10 y 2010/06 sobre el beneficio/riesgo de administrar este fármaco por vía tópica. Las recomendaciones para la prescripción del ketoprofeno, aplicables también al dexketoprofeno, son: valorar detalladamente los antecedentes de reacciones de fotosensibilidad al ketoprofeno o al dexketoprofeno tópicos o a otros productos, que puedan hacer sospechar la susceptibilidad del paciente a este tipo de reacciones y evitar el uso de estos medicamentos en estos pacientes. El tratamiento con estos fármacos será de un máximo de 7 días.

TABLA 3
Fármacos fotosensibilizantes tópicos

Grupo Terapéutico	Fármaco
Anestésicos locales	Benzocaína Procaína
Antibacterianos	Isotretinoína
Antibióticos	Sulfamidas
AINES	Bencidamina Diclofenaco (colirio) Piroxicam
Antipsoriásicos	Psoralenos (Metoxaleno)
Antisépticos	Mercurocromo (Merbromina) Clorhexidina
Otros fármacos	Bálsamo del Perú Centella asiática

• De los **antineoplásicos**, con el **metotrexato** se han descrito casos de reactivación de quemaduras solares, algunos pacientes que padecían quemaduras solares, incluso de poca relevancia, tuvieron un recrudecimiento o agravamiento de las lesiones cuando empezaron el tratamiento con metotrexato, incluso sin haberse expuesto nuevamente al sol. Hay un alto riesgo de fotosensibilidad en áreas de la piel tratadas tópicamente con imiquimod, un inmunomodulador usado como agente citotóxico local en carcinoma basocelular. Darcabazina, fluouracilo y vinblastina son también fotosensibilizantes.

• **Otros**, un gran número de medicamentos se han visto implicados en casos aislados de reacciones a la luz, entre ellos se incluyen **antiacnéicos** como ácido azelaico para su aplicación tópica, isotretionina oral, antipsoriasisicos tipo metoxaleno (psoralenos), antihistamínicos (prometazina), otros antiinflamatorios tipo sales de oro, sulfasalazina, hormonas anticonceptivas, inhibidores de las fosfodiesterasa V (valdenafilo), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), sulfonilureas y glibenclamida.

Algunas de las poblaciones de pacientes más sensibles a desarrollar estas reacciones, son por tanto:

- Pacientes con infecciones crónicas: osteomielitis, fibrosis quística, infecciones urinarias de repetición y otras, y pacientes tratados con quinolonas.
- Pacientes hipertensos o cardiopatas, en tratamiento con diuréticos tiazídicos
- Pacientes psiquiátricos en tratamiento crónico con fenotiacinas.
- Pacientes oncológicos con un tratamiento reciente de quimioterapia.
- Pacientes con dolor crónico tratados con AINE de forma frecuente.

Para diagnosticar un cuadro de fotosensibilidad se necesita una anamnesis cuidadosa para confirmar o descartar la posibilidad de que sean reacciones iatrogénicas debido a fármacos, cosméticos o plantas medicinales, se debe definir la duración de los signos y síntomas, el intervalo entre la exposición a la luz solar y la aparición de los síntomas, así como las alteraciones visibles de la piel. La confirmación del diagnóstico de fototoxicosis y fotoalergia puede obtenerse muchas veces mediante técnicas de fotoprueba.

El tratamiento de la fotosensibilidad frente a los fármacos consiste en primer lugar y ante todo en eliminar la exposición a las sustancias químicas causantes de la reacción y reducir la exposición solar al mínimo posible. Los síntomas agudos pueden mejorar con compresas frías húmedas, glucocorticoides tópicos (hidrocortisona, betametasona, fluticasona) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) administrados por vía sistémica. En las personas con afección grave puede resultar útil un tratamiento con corticoides sistémicos. Las reacciones fotoalérgicas requieren técnicas terapéuticas similares, junto con los antihistamínicos orales que también se pueden emplear.

Algunos de los medicamentos comentados y que se usan como tratamiento pueden ser también fotosensibilizantes por lo que se contraindica absolutamente la exposición a fuentes de radiación UV, sobre todo durante el tratamiento. En algunos pacientes en quienes los glucocorticoides generales en dosis elevada administrados por periodos prolongados plantean riesgos inaceptables, puede requerirse el empleo de inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o mofetil de micofenolato.

Para evitar estas reacciones se recomienda

- Identificar los medicamentos que pueden producir esta reacción,

mediante el prospecto, así como consultando la ficha técnica y al objeto de facilitar esta información, en el 2011 ha entrado en vigor una normativa europea, que pretende informar a los pacientes de estos riesgos, con un nuevo pictograma en los envases de los fármacos alertando sobre las posibles reacciones de fotosensibilidad, este riesgo estará representado por una señal triangular de peligro en la que aparece dibujado un sol y una nube. La finalidad es que el usuario al primer vistazo, pueda ver el riesgo de fotosensibilidad.



Fotosensibilidad: ver prospecto

- En el caso de prescribir un medicamento fotosensibilizante, se debe recomendar al paciente una mínima exposición a la radiación solar, sobre todo durante el verano. Esta limitación también incluye la exposición a las fuentes artificiales de radiación UV. Se debe recomendar a los pacientes la utilización de ropa adecuada, gorras, gafas de sol de calidad óptica contrastada. Se debe recordar que la sombra puede reducir la radiación UV directa pero no la indirecta que proceden de superficies cercanas, como la nieve, arena, agua u otras. Los fotoprotectores tópicos pueden complementar las recomendaciones anteriores, especialmente los de amplio espectro, que protegen de las radiaciones UV-A y UV-B.
- Algunos de estos protectores pueden causar también fotosensibilidad debido a su contenido en ácido aminobenzoico, cinamatos y benzofenonas. No obstante, los que contienen avobenzona, dióxido de titanio y/o óxido de zinc se pueden utilizar sin problemas, pese a ser más efectivas para las radiaciones UV-A.
- Los repelentes de insectos, reducen el factor de protección solar, por lo que si se administran conjuntamente se debe usar un factor de protección mayor y re-aplicar con más frecuencia.
- Algunos autores recomiendan administrar por la noche aquellos medicamentos fotosensibilizante de una dosis diaria. De esta manera se reduciría la concentración de fármaco en los momentos de mayor exposición a la luz solar.

Bibliografía

1. Bickers DR. Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 17ª Edición.
2. Frutos Pérez-Surio A, Sala Piñol F, Juárez Giménez JC, Lalueza Broto P, Girona Brumos L, Monterde Junyent J. Fármacos y Fotosensibilidad. Aten Farm 2006; 8 (6): 360 -373.
3. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Reacciones de fotosensibilidad, disponible en <http://www.portalfarma.com>.
4. Jiménez Cerezo MJ, Silgado Arellano R, Ferrari Piquero JM, Herreros de Tejada y Lopez Coterilla A. Fotosensibilidad asociada a medicamentos: una reacción adversa frecuente y poco conocida. Revista de la OFIL 2006;16;1:61-70.
5. Nota informativa 2010/10 Ketoprofeno de administración tópica: finaliza el proceso de evaluación de su relación beneficio/riesgo: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-10_ketoprofeno.htm
6. Dug-induced photosensitivity. Prescrire International 2009, vol 18. nº 103.
7. Félix RH and Smith AG "Skin disorders". In textbook of Adverse Drugs Reactions (4th edn) Davies, DM ed.
8. Meyler's Side Effects of Drugs. Aronson JK, Dukes MNG. Elsevier 14 th edition, 2000.

2. Información sobre el buen uso de los medicamentos en ola de calor.

En Murciasalud (www.murciasalud.es/ciems) está disponible información sobre el buen uso de los medicamento en caso de ola de calor, que incluye información sobre la conservación de los medicamentos en el periodo estival, así mismo información sobre situaciones clínicas especiales en ciertos grupos de pacientes especialmente susceptibles, en los que se indican acciones a tener en cuenta en caso de ola de calor, e información sobre como controlar la temperatura corporal y cómo conservar y utilizar los medidores de glucemia.

1. Las altas temperaturas son un factor a tener en cuenta por su posible influencia, fundamentalmente en terapias farmacológicas prolongadas. En casos de calor extremo los ancianos, los lactantes, los niños y las personas con una afección crónica que requieran medicamentos son los grupos de principal riesgo. Los ancianos son particularmente vulnerables a causa del deterioro de la capacidad de sentir la sed, por un menor control de la homeostasia del metabolismo hidro-sódico y una disminución de su capacidad de termorregulación mediante la transpiración.

2. En caso de ola de calor algunos medicamentos pueden agravar el síndrome de agotamiento–deshidratación o de golpe de calor, principalmente como los siguientes:

- Medicamentos que provocan alteraciones en la hidratación y/o trastornos electrolíticos.
- Medicamentos que pueden afectar la función renal.

- Medicamentos cuyo perfil farmacocinético puede ser afectado por la deshidratación.
- Medicamentos que pueden alterar la termorregulación central o periférica.

Los medicamentos que pueden inducir una hipertermia y los medicamentos que indirectamente pueden exacerbar los efectos del calor también deben tenerse en cuenta en el análisis de los factores de riesgo en individuos susceptibles de una menor adaptación al calor.

3. Se recomienda a los profesionales sanitarios, por tanto:

- Revisar la lista de los medicamentos de prescripción médica o de automedicación, utilizados por el paciente, e identificar aquellos que pueden alterar la adaptación del organismo al calor.
- Reevaluar la necesidad de cada uno de los medicamentos y suprimir cualquier medicamento que parezca ser inadecuado o no indispensable; en particular prestar atención a los pacientes mayores en tratamiento con medicamentos neurotóxicos.
- Evitar la prescripción de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), especialmente nefrotóxicos en caso de deshidratación.
- En caso de fiebre, evitar la prescripción de paracetamol debido a su ineficacia para tratar la insolación y por el posible empeoramiento de enfermedad hepática, a menudo presente.
- Cuando se prescriba un diurético, se debe verificar que la ingesta de líquidos y de sodio están adaptadas.
- Recomendar a los pacientes que no tomen ningún medicamento sin consejo médico, incluidos los medicamentos sin receta.

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y en especial:

- Reacciones adversas inesperadas cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- Reacciones adversas graves, es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen su discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- Reacciones adversas a medicamentos nuevos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados por el triángulo amarillo.
- Reacciones adversas a medicamentos autorizados utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas.
- Reacciones adversas a medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación.

XI Jornadas de Farmacovigilancia en Bilbao (www.farmacovigilancia2011.com)

Las próximas Jornadas de Farmacovigilancia se celebrarán en Bilbao, los días 29 y 30 de Septiembre de 2011. La fecha límite de presentación de comunicaciones es el 4 de septiembre de 2011.

Para cualquier duda puede dirigirse a:

CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Teléfono: 968 36 66 45/44

Fax: 968 36 59 40

e-mail: ciemps@listas.carm.es

Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud:

<http://www.murciasalud.es/ciems>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez-Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas. DL. MU-1834-1993 ISSN: 1135-2647