

R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 7 N° 1

Septiembre 2000

Índice

1. REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD POR FÁRMACOS
2. NOTICIAS SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
 - 2.1. Vigabatrina (Sabrilex®) y defectos del campo visual
 - 2.2. Nota informativa sobre Cisaprida
 - 2.3. Nefropatía irreversible por utilización de especies vegetales de *Aristolochia spp.*
 - 2.4. Discrasias sanguíneas (pancitopenia, anemia aplásica) en pacientes tratados con ENBREL® (etanercept)

1. REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD POR FÁRMACOS

1. ¿Por qué mecanismo se produce la fotosensibilidad y las reacciones adversas por fotosensibilidad a fármacos?

La fotosensibilidad es una reacción cutánea desencadenada por la exposición a dosis habitualmente inocuas de radiación ultravioleta o visible¹. Estas reacciones pueden desencadenarse por algunas enfermedades, como errores genéticos del metabolismo (porfirias) o enfermedades del colágeno vascular. Algunos alimentos, fármacos, perfumes, compuestos de oleorresinas, líquenes o caucho, pueden inducirla al ser ingeridos o usados tópicamente cuando el paciente se expone a la luz solar. Estos mismos fár-

macos serían inofensivos para la piel en ausencia de exposición a la luz solar.

Las sustancias químicas fotosensibilizantes usualmente son de bajo peso molecular (200 a 500), tienen una configuración plana, tricíclica o policíclica, con estructuras resonantes que absorben la luz ultravioleta o visible de una determinada longitud de onda. Por tanto, la aparición de fotosensibilidad por un fármaco requiere la presencia del fármaco en la piel y la absorción de fotones (partículas de luz) de una determinada longitud de onda². El espectro de longitud de onda de la luz activadora de la mayoría de los fármacos fotosensibilizadores está en el rango ultravioleta.

Dirigir la correspondencia a:
**CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA
DE LA COMUNIDAD DE MADRID**
Servicio de Ordenación y Asistencia Farmacéutica
C/ O'Donnell, nº 50, 2ª planta - 28009 MADRID
Teléfs. 915 867 691 / 640
Fax 915 867 675
Correo electrónico: cfv.cm@comadrid.es

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicados en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad y otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

leta A (320-400 nm) con alguna extensión al ultravioleta B (290-320 nm)¹.

Las reacciones de fotosensibilidad inducidas por fármacos pueden ser de dos tipos: fototóxicas y fotoalérgicas.

La reacción fototóxica se desencadena cuando el fármaco depositado en las estructuras cutáneas absorbe la energía lumínica de los rayos UVA y libera esta energía dañando las estructuras cutáneas actuando sobre el ADN y/o las membranas celulares. No es necesario que se produzca una alteración química del fármaco sensibilizante para que aparezca la reacción, y no es frecuente que se produzca reacción cruzada con fármacos estructuralmente relacionados^{2,3,4}. Las longitudes de onda que componen el espectro de acción de los fármacos que actúan por este mecanismo se encuentran entre los 300 y 400 nm⁵.

Las reacciones fotoalérgicas requieren para su aparición la transformación química del fármaco por la radiación ultravioleta, de forma que el fármaco se transforma en un hapteno que al combinarse con las proteínas de la piel forma un nuevo antígeno y desencadena la reacción por un mecanismo inmune. Las longitudes de onda que componen el espectro de acción de los fármacos que actúan por este mecanismo se encuentran entre los 290 y 450 nm. Puede producirse reacción cruzada con fármacos estructuralmente similares.

2. ¿Qué fármacos se han asociado con la aparición de fotosensibilidad?

Distintos fármacos o grupos de fármacos se han asociado con la aparición de reacciones de fotosensibilidad, la incidencia de aparición con cada uno de ellos no se conoce, aunque algunos autores estiman que es igual o inferior al 1%², mientras que en otras revisiones para fármacos, como la clorpromazina, se ha estimado una frecuencia de hasta el 25%⁶.

Las reacciones que producen los fármacos son fundamentalmente de fototoxicidad con cerca del 95% de las reacciones de fotosensibilidad. Los fármacos que producen este tipo de fotosensibilidad generalmente se administran por vía sistémica; aunque algunos fármacos, como los psoralenos, también lo producen por vía tópica.

Las reacciones de tipo fotoalérgico por fármacos son muy raras. Este tipo de reacciones se produce generalmente con la administración tópica de fármacos o de perfumes o de otro tipo de sustancias. Cuando un paciente desarrolla una reacción de fotoalergia a un fármaco que se ha aplicado tópicamente en crema o gel, la reacción también aparece con la administración por vía sistémica, y puede haber reacción cruzada con fármacos de la misma familia.

Sustancias "naturales" como la vitamina B6, también se han asociado con la aparición de fotosensibilidad⁷.

Tabla 1. Listado de los agentes fotosensibilizantes más comunes²

	<i>Fármacos</i>
<i>Agentes sistémicos</i>	
antiacné	isotretinoína
antiarrítmicos	amiodarona quinidina
antiartríticos	sales de oro
antibióticos	demeclociclina doxiciclina tetraciclina ácido nalidíxico fluoroquinolonas
antidepresivos	imipramina doxepina amitriptilina
antifúngicos	griseofulvina
antihistamínicos	prometazina clorfeniramina terfenadina
antineoplásicos	dacarbazina metotrexato vinblastina fluorouracilo
antiprotozoarios	quinina cloroquina
AINEs	piroxicam naproxen
contraceptivos orales	etinilestradiol noretindrona
diuréticos	furosemida clorotiazida hidroclorotiazida
fenotiazinas	clorpromazina promazina perfenazina
sulfonamidas	sulfametoxazol
sulfonilureas	sulfasalazina tolbutamida gliburida
<i>Agentes tópicos</i>	
derivados del carbón de alquitrán	antraceno fenantreno metoxaleno
furocumarinas	ácido aminobenzoico
protectores solares	cinamatos benzofenonas

El mecanismo es fototóxico con la mayoría de estos fármacos, pero con la clorpromazina administrada por vía sistémica, o con la administración tópica de fenotiazina o perfumes, puede aparecer fotoalergia⁶. Algunos fármacos producen la reacción por un mecanismo mixto como el piroxicam⁸.

Los antihistamínicos H1 también se han asociado con la aparición de fotosensibilidad, aunque resulte paradójico,

ya que están indicados para disminuir la sintomatología de las reacciones de hipersensibilidad.

La posibilidad de que un paciente se sensibilice a un antihistamínico H1 es mayor cuando se administra por vía tópica, aunque también existen casos descritos con terfenadina, prometazina y clorfeniramina^{2,9}. No obstante la posibilidad de que un paciente se sensibilice a un antihistamínico H1 es muy remota, cuando lo hace, el tipo de reacción suele tener las características de las reacciones fotoalérgicas.

3. ¿Qué pruebas se utilizan para identificar el potencial de fotosensibilización de los fármacos?

De cara a tomar medidas preventivas o de tratamiento con los fármacos que son fotosensibilizadores químicos sería necesario conocer su absorción ultravioleta y espectro de acción, pero de momento no se tiene esta información con la mayoría de los fármacos^{6,10}. Actualmente se encuentra en fase de borrador los requisitos que las autoridades sanitarias europeas y norteamericanas van a exigir para comprobar la fototoxicidad de un fármaco antes de su comercialización.

A pesar de este vacío legislativo algunos investigadores están desarrollando diseños experimentales para demostrar el grado de efecto fotosensibilizante de los fármacos, la longitud de onda de luz con la que aparece y la duración del efecto de la fotosensibilización. Los fármacos que se eligen para estos estudios son aquellos que se considera que pueden ser fotosensibilizadores, bien porque se han observado casos de fotosensibilización en pacientes con otros fármacos de ese mismo grupo^{10,11}, o con ese mismo fármaco¹².

En las pruebas "in vitro" que se han desarrollado para identificar el potencial fototóxico de los fármacos, se utilizan cinco modelos diferentes: 1) *Candida albicans*, 2) fotohemólisis, 3) destrucción de histidina por fotosensibilidad, 4) inhibición de la síntesis de ADN en linfocitos humanos y 5) muerte de los macrófagos peritoneales de ratón por fotosensibilización^{12,10,11}. Además se realizan estudios en voluntarios sanos a los que se administra el fármaco y se les expone a distintas longitudes de onda de luz monocromática^{12,10,11,13}.

Estos estudios permiten identificar el potencial fototóxico de los fármacos, pero no los fármacos que pueden dar lugar a reacciones fotoalérgicas, para los que hay que utilizar otro tipo de estudios^{14,15}.

En cualquier caso los resultados negativos de los estudios "in vitro" e "in vivo" no excluyen que un paciente pueda presentar una reacción de fotosensibilidad cuando se expone a ese fármaco, de hecho con piroxicam no se ha observado la fotosensibilización en voluntarios o en

animales de experimentación, aunque puede producirla en algunos pacientes. Una de las razones puede ser que el agente fototóxico sea un metabolito de piroxicam que se formaría en los individuos que sufren fotosensibilización (esto se ha demostrado en ratón y cultivos celulares), otra razón sería que cause fotoalergia en vez de fototoxicidad^{8,16}.

4. ¿Cómo se diagnostican las reacciones de fotosensibilidad por fármacos?

En el diagnóstico de una reacción de fotosensibilidad por un fármaco es fundamental recoger la información sobre la secuencia temporal entre la exposición al(os) fármaco(s) y a la luz solar y la aparición de las lesiones, además de examinar el tipo y localización de éstas. Cuando existe información de que una nueva exposición del paciente al fármaco reproduce los síntomas también apoya la relación causal. En ocasiones y dependiendo de la severidad o duración de las lesiones, pueden realizarse pruebas complementarias como la biopsia cutánea y/o pruebas dirigidas a determinar el grado de hipersensibilidad del paciente. Las pruebas de fotosensibilidad que se realizan al paciente sólo se requieren cuando no está clara la etiología de la reacción o cuando se necesita clasificar el espectro de fotosensibilidad del paciente de cara a establecer la fotoprotección más adecuada.

El diagnóstico diferencial entre una reacción fototóxica y una reacción fotoalérgica es difícil porque los síntomas y signos clínicos pueden superponerse, y porque algunos fármacos pueden producir ambos tipos de reacción.

A continuación se comentan algunas de las características diferenciales de las reacciones fototóxicas y fotoalérgicas^{2,3,4,5}.

Las reacciones fototóxicas pueden aparecer con la primera exposición al fármaco, el período de latencia es corto (unos minutos o pocas horas tras la exposición a la luz). La frecuencia e intensidad de la reacción es proporcional a la dosis administrada. Las lesiones cutáneas aparecen en áreas expuestas a la luz, en general son similares a quemaduras. Las alteraciones morfológicas que se encuentran en la histología obtenida de la biopsia cutánea son signos de necrosis epidérmica, separación dermo-epidérmica y un infiltrado linfocitario escaso y superficial en dermis.

Para que aparezca una reacción fotoalérgica se requiere que exista historia de contacto con el fármaco en una ocasión previa a la que desencadena la reacción en el paciente. Las lesiones cutáneas aparecen generalmente después de 5 a 10 días de exposición continuada, de forma similar a la dermatitis de contacto, aunque pueden aparecer en las primeras 24-48 horas cuando hay una reexposición al fármaco y a la luz. La aparición de las

lesiones no depende de la dosis y pueden aparecer con niveles de exposición a la luz más bajos que las reacciones fototóxicas. La distribución de las lesiones está peor delimitada que en las reacciones fototóxicas, pudiendo extenderse a zonas no expuestas a la luz. Muestran una morfología más variada pudiendo ser eritematosas, eczematosas, urticariformes o papulovesiculares. La apariencia histológica de las lesiones es de espongiosis epidérmica, edema de la dermis papilar e infiltrado linfocitario profundo.

Las pruebas de fototoxicidad requieren la exposición de la espalda del paciente a simuladores monocromáticos de luz solar haciendo un barrido de distintas longitudes de onda y distintas intensidades de irradiación lumínica que va a permitir comparar la dosis mínima que produce eritema con la exposición al fármaco y sin la exposición al fármaco^{2, 17, 18}. Las pruebas de fotoalergia utilizan fuentes de luz artificial y un grupo de fotoantígenos aplicados a la piel seguido de pruebas de "photopatch", lo que permite identificar los agentes a los que la persona es hipersensible¹⁴.

5. ¿Cómo evolucionan los pacientes que presentan reacciones de fotosensibilidad por fármacos?

Las reacciones que aparecen por fototoxicidad (las más frecuentes) generalmente revierten en los siguientes 2 a 7 días después de suspender la administración del fármaco². En algunos pacientes que desarrollan fotosensibilidad con fármacos fototóxicos, como la quinina o las tiazidas, la fotosensibilidad puede persistir durante meses después de suspender el fármaco, pero esto no significa que se desarrolle una reacción persistente a la luz como se observa en la dermatitis por fotosensibilidad^{12,19}. En un estudio realizado con pacientes diagnosticados de fotosensibilidad a benoxaprofeno (un antiinflamatorio no esteroideo), que años después de la retirada de este fármaco seguían presentando este fenómeno, se encontró que en estos pacientes la causa más probable de que siguiesen presentando fotosensibilidad era la ingesta de otros medicamentos que también pueden producirla¹⁷.

Sin embargo, los pacientes que presentan reacciones de fotosensibilidad de tipo fotoalérgico pueden permanecer sensibles a la luz incluso años después de suspender la exposición al producto fotoalérgico^{2,20}.

Cuando aparece fotosensibilidad a un fármaco la actitud que se toma suele ser suspender su administración oral o su administración tópica, pero cuando por la enfermedad del paciente se considera necesario seguir utilizándolo, el paciente debe evitar la exposición a la luz solar o bien aplicar cremas fotoprotectoras como el óxido de zinc. No hay que olvidar que algunos de los componentes de las cremas protectoras solares pueden producir fotosensibilidad en determinados pacientes, entre ellos se ha descrito con aminobenzoico, cinamatos y benzofenonas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 FÉLIX, RH. and SMITH, AG. "Skin disorders". In *Textbook of Adverse Drugs Reactions* (4th edn). Davies, DM. ed., pp. 491-534. Oxford University Press, New York, 1991.
- 2 BEASLEY, S., ARAUJO, OE., Flowers. Drug induced photosensitivity: a clinical review. *J. Pharm. Technology*, 1996; 12: 52-7.
- 3 FERGUSON, SJ. Drug-induced photosensitivity. *Can. Pharm. J.*, vol. 118, iss 4, pág. 166-178 (1985).
- 4 WECK, AL. Immunopathological Mechanisms and Clinical Aspects of Allergic Reactions to Drugs. In *Handbook of Experimental Pharmacology*. Weck, AL. and Bundgaard, H. eds. Springer-Verlag, Berlín, 1983, pp. 75-133.
- 5 ALLEN, JE. Drug induced photosensitivity. *Clin. Pharmacology*, 1993; 12: 580-587.
- 6 GONZÁLEZ, E., GONZÁLEZ, S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses and sunscreens. *J. Am. Acad. Dermatology*, 1996; 35: 871-885.
- 7 MORIMOTO, K., KAWADA, A., HURAMA, M. et al. Photosensitivity from pyridoxine hydrochloride (vitamin B6). *J. Am. Acad. Dermatology*, 1996; 35: 304-5.
- 8 KOICHEVAR, IE. Phototoxicity of Nonsteroidal Inflammatory Drugs. Coincidence or specific mechanism? *Arch Dermatol*, 125: 824-6.
- 9 STRICKERS. Skin reactions to Terfenadine. *Br. Med. J.* 1986; 293: 536.
- 10 FERGUSON, J., JOHNSON, BE. Clinical and laboratory studies of the photo sensitizing potential of norfloxacin, a 4-quinolone broad-spectrum antibiotic. *Br. J. Dermatol.*, 1993; 128: 285-295.
- 11 FERGUSON, J., JOHNSON, BE. Ciprofloxacin-induced photosensitivity: in vitro and in vivo studies. *Br. J. Dermatol.*, 1990; 123: 9-20.
- 12 FERGUSON, J., ADDO, HA., JOHNSON, BE., Frain-Bell. Quinine induced photosensitivity: clinical and experimental studies. *Br. J. Dermatol.*, 1987; 117: 631-640.
- 13 DIFFEY, BL., DAYMOND, TJ. Airgreaves H. Phototoxic reactions to piroxicam, naproxen and tiaprofenic acid. *Br. J. Rheumatol.*, 1983; 22: 239-242.
- 14 HOLZE, E., NEUMANN, N., HAUSEN, B. et al. Photopatch testing: the 5-year experience of the German, Austrian, and Swiss photopatch test group. *J. Am. Acad. Dermatology*, 1991; 25: 59-68.
- 15 GUIDICI PAULA, A., MAGUIRE, HC. Experimental photoallergy to systemic drugs. *J. Invest. Dermatol.* 1985; 85: 207-211.
- 16 KOICHEVAR, IE., MORRISON, WL., LAMM, JL. Possible Mechanism of Piroxicam-induced photosensitivity. *Arch. Dermatol.*, 1986; 122: 1283-87.
- 17 FRAIN-BELL, W. A study of persistent photosensitivity as a sequel of the prior administration of the drug benoxaprofen. *Br. J. Dermatol.*, 1989; 121: 551-562.
- 18 JOHNSON, BE., MACKENZIE, LA. Techniques used in the study of the photodermatoses. *Sem. Dermatol.*, 1982; 1: 217-31.
- 19 ADDO, HA., FERGUSON, J., FRAIN-BELL, W. Thiazide-induced photosensitivity: a study of 33 subjects. *Br. J. Dermatol.*, 1987; 116: 749-760.
- 20 ADDO, HA. Frain-Bell, W. Persistence of allergic contact sensitivity in subjects with photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome. *Br. J. Dermatol.*, 1987; 117: 555-559.