

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 17, n.º 2 • marzo - abril 2019



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Fotosensibilidad inducida por fármacos
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

## Fotosensibilidad inducida por fármacos ■

La fotosensibilización cutánea es una reacción cutánea patológica a la luz, generalmente a la radiación ultravioleta (UV), que se manifiesta como una quemadura solar o como una erupción producida después de la exposición a la luz. La radiación UV es responsable del fotoenvejecimiento, las quemaduras solares, la carcinogénesis y las fotodermatosis. La fotosensibilidad causada por medicamentos se produce cuando un fármaco es capaz de absorber la radiación del sol (generalmente ultravioleta A, UVA), dando lugar a reacciones químicas. Se puede manifestar como una reacción fototóxica o, más raramente, fotoalérgica (tabla 1).<sup>1</sup>

La manifestación clínica puede variar considerablemente, tanto en la presentación como en la gravedad, desde una quemadura solar leve hasta un cuadro grave con grandes ampollas.<sup>2</sup> Se han creado estrategias de detección y guías para predecir si un fármaco es fotorreactivo durante su desarrollo. No obstante, no permiten garantizar que los nuevos medicamentos no causen fotosensibilidad.

Las reacciones fototóxicas y fotoalérgicas se pueden detectar con pruebas de fotoparche. Para su manejo, se recomienda la fotoprotección, la identificación del fármaco fotosensibilizante y, si es posible, su retirada, aunque en algunos casos el fármaco implicado es indispensable.

## ■ Fármacos implicados

Numerosos fármacos pueden causar fototoxicidad, fotoalergia o dermatitis agravada por la luz (tabla 2).<sup>3</sup> La mayoría de los fármacos administrados por vía sistémica desencadenan fotosensibilidad mediante un mecanismo fototóxico. En una revisión sistemática reciente de 240 estudios sobre la calidad de las pruebas que respaldan la sospecha de **fototoxicidad** inducida por fármacos por vía oral, la mayoría de asociaciones (89 %) se basaban en estudios de baja o muy baja calidad.<sup>4</sup> Hubo 1.134 casos de sospecha de fototoxicidad a 129 fármacos. Los medicamentos con un grado de evidencia más alto fueron el **vemurafenib**, los **AINE** y los antibióticos, sobre todo **fluoroquinolonas** y **tetraciclinas**. Los fármacos notificados con más frecuencia fueron el vemurafenib, el voriconazol, la doxiciclina, la hidroclorotiazida, la amiodarona y la clorpromazina. La evaluación fotobiológica se llevó a cabo en solo un 23,3 % de los casos, y la prueba de reexposición en un 10 % de los casos.

Los **diuréticos tiazídicos** parece que a menudo actúan por procesos idiosincrásicos, y pueden estar implicados diversos mecanismos. Las tiazidas provocan fotosensibilización más frecuentemente a través de fototoxicidad, pero también se ha descrito más raramente lupus inducido por tiazidas, pseudoporfiría y reacción liquenoide. De los tiazídicos, la hidroclorotiazida es el más fotosensible. Dada su biodisponibilidad, si el fármaco se suspende, la fotosensibilidad suele resolverse, pero puede persistir de 3 a 6 meses. Se ha descrito algún caso con indapamida, furosemida y triamtereno. Puede ser recomendable cambiar a un diurético del asa no fotosensibilizante, ya que la furosemida puede producir ampollas por fototoxicidad.<sup>3</sup>

Por otro lado, recientemente se ha alertado del riesgo de **cáncer cutáneo** no melanocítico (carcinoma basocelular y espinocelular) asociado al tratamiento crónico con hidroclorotiazida, a raíz de los resultados de dos estudios daneses.<sup>5</sup> En estudios observacionales posteriores, también se ha relacionado con un riesgo de melanoma<sup>6</sup> y de carcinoma de células de Merkel y cutáneo anexal.<sup>7</sup> Se ha sugerido que el efecto fotosensibilizador de la hidroclorotiazida podría explicar el riesgo de cáncer cutáneo asociado con los rayos UV.

La **amiodarona** y la **clorpromazina** también son fototoxinas potentes; ambas causan fotosensibilidad a través de un mecanismo dependiente de los UVA, como las tiazidas. Cuando se suspende la clorpromazina, el cuadro de fotosensibilidad se resuelve rápidamente, mientras que con la amiodarona pueden transcurrir de nueve a doce meses desde su retirada. Con la clorpromazina así como con la amiodarona es frecuente observar hiperpigmentación en las zonas con fototoxicidad previa. También se ha descrito algún caso con la dronedarona.<sup>8</sup>

La **quinina** puede causar hipersensibilidad por idiosincrasia. El mecanismo se considera fototóxico, aunque también puede provocar un patrón liquenoide, con unas características clínicas muy similares a las de la fotosensibilidad por tiazidas o por doxiciclina. El espectro de acción para inducir la fotosensibilidad de la quinina implica tanto las partes UVA como las UVB del espectro. Cuando se suspende el fármaco, la fotosensibilidad puede persistir durante seis meses o más.<sup>8</sup>

La fotosensibilidad es un efecto conocido de las **fluoroquinolonas** que se ha documentado en modelos preclínicos. Puede atribuirse a la fotodehalogenación o a la generación de especies reactivas de oxígeno y la transferencia de energía. En realidad, la 6,8 dehalogenación parece estar asociada con un aumento de la fototoxicidad (como con el lomefloxacin y el esparfloxacin, no comercializados), mientras que la sustitución metoxi (como con el gatifloxacin, no comercializado, y el moxifloxacin) reduce de manera significativa el riesgo de fotosensibilización. El lomefloxacin se considera una de las fluoroquinolonas más fototóxicas en humanos. Cuando se suspende el tratamiento, generalmente el cuadro se resuelve en 48 horas. Existe una amplia variación en el grado de fotosensibilización entre las diferentes fluoroquinolonas; desde algunas que no son más que placebo hasta otras que presentan un índice de fotosensibilización de más de 90. El levofloxacin y el ciprofloxacino se han asociado a una incidencia relativamente baja de fototoxicidad. Las fluoroquinolonas también pueden causar hiperpigmentación, hecho que se ha atribuido a una interacción de la melanina con el fármaco y su impacto en la melanogénesis y el depósito de melanina, que puede persistir durante más de un año.<sup>8</sup>

En cuanto a otros antimicrobianos, las cefalosporinas de tercera generación raramente se han asociado a reacciones de fotosensibilidad, aunque hay algún caso descrito con la cefotaxima y con la ceftazidima. Se ha descrito algún caso de erupción liquenoide en pacientes tratados con isoniazida y pirazinamida.<sup>1</sup>

En pacientes tratados con **voriconazol**, se han descrito casos de fototoxicidad grave con quemaduras solares exageradas y erupción en zonas expuestas al sol, habitualmente en inmunodeprimidos. El mecanismo todavía se desconoce, pero se ha relacionado con el metabolito N-óxido, que tiene una absorción máxima en UVC y UVB, y fotoproductos inducidos por UVB. Inicialmente, el cuadro se manifiesta como un eritema facial y en zonas expuestas al sol, a menudo también con queilitis y efectos adversos similares a los retinoides. El riesgo puede aumentar en pacientes inmunodeprimidos. El voriconazol también se ha asociado a pseudo-porfiria y fotoenvejecimiento, lupus eritematoso discoide y fotocarcinogénesis (carcinoma escamoso agresivo y melanoma). El riesgo fotocarcinogénico parece estar relacionado con la duración del tratamiento.<sup>8</sup>

Los **AINE** han mostrado ser una causa frecuente de reacciones de fotosensibilidad, sobre todo el benoxaprofeno (que fue retirado del mercado por hepatotoxicidad y reacciones cutáneas graves), el piroxicam y el naproxeno. El celecoxib se ha asociado a reacciones fotoalérgicas y de pseudo-porfiria. En general, el ibuprofeno no se considera fototóxico, aunque se ha descrito algún caso de toxicidad.<sup>1,8</sup>

Los inhibidores de BRAF, como el **vemurafenib**, se han asociado a fototoxicidad, con algún caso grave.<sup>9</sup> Las reacciones se han producido por las radiaciones UVA.<sup>10</sup> Las reacciones de fotosensibilidad también son frecuentes en pacientes tratados con el **vandetanib**, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como reacción fototóxica o fotoalérgica. También se han descrito casos con otros anti-neoplásicos, como el imatinib, el fluorouracilo, el paclitaxel y la dacarbazina.

La **pirfenidona**, indicada para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, se ha asociado con reacciones cutáneas por fotosensibilidad en alrededor de un 10 % de los pacientes.<sup>11</sup>

De los psicofármacos, las **fenotiazinas** (sobre todo la clorpromazina) son, por lo general, fotosensibilizantes potentes y pueden producir tanto fototoxicidad como fotoalergia. El tratamiento prolongado con clorpromazina y tioridazina a dosis altas puede causar cuadros de hiperpigmentación. La olanzapina y la clozapina no han mostrado ser fotosensibilizantes potentes. Con respecto a los **antidepresivos**, la fotosensibilidad es un efecto adverso relativamente raro de los tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) tampoco se consideran fotosensibilizantes potentes, aunque se han descrito algunos casos.<sup>1,8</sup>

En pacientes que toman fármacos durante un período de tiempo prolongado (p. ej., AINE o fármacos para una enfermedad cardiovascular), el problema surge cuando una fotosensibilidad inducida por fármacos no reconocida en la piel se manifiesta en los meses de verano. Cuando se realiza la anamnesis a los pacientes, se debe tener en cuenta que cualquier medicamento que tomen puede ser la causa de las reacciones cutáneas.

**Tabla 1. Características diferenciales entre reacciones de fototoxicidad y de fotoalergia**

Fototoxicidad	Fotoalergia
Frecuente	Poco frecuente
Reacción tóxica no inmunológica	Reacción inmunológica de hipersensibilidad retardada tipo IV
No es necesaria la sensibilización; puede aparecer reacción en la primera exposición	Es necesaria la sensibilización; no aparece reacción en la primera exposición
La aparición de reacción depende de la dosis	Puede aparecer reacción con dosis mínimas
El inicio de reacción puede ser inmediato después de la exposición	Inicio de reacción retardado (> 24 h) después de la exposición
Quemadura solar excesiva	Eccematosa
Localizada en zonas expuestas	Puede diseminarse más allá de las zonas expuestas
Toxicidad y muerte de células epidérmicas, edema dérmico, inflamación escasa en la histología	Espongiosis epidérmica, inflamación linfocitaria dérmica prominente

**Tabla 2. Principales fármacos implicados en reacciones de fotosensibilidad**

Sistémicos	
Antimicrobianos	Fluoroquinolonas y ácido nalidíxico Tetraciclinas: tetraciclina, doxiciclina, minociclina Sulfonamidas: cotrimoxazol, sulfasalazina Cefalosporinas: cefotaxima, ceftazidima Antifúngicos: griseofulvina, voriconazol, itraconazol Fármacos para la tuberculosis: isoniazida, pirazinamida Antipalúdicos: quinina, cloroquina, hidroxicloroquina, atovaquona/proguanil Fármacos para la hepatitis C/VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa (efavirenz, tenofovir), de la proteasa (simeprevir) <sup>13</sup> y de la polimerasa (faldaprevir)
Fármacos cardiovasculares	Tiazidas, furosemida, amiodarona, dronedarona, quinidina, IECA, estatinas, antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, amlodipino, diltiazem), antagonistas del receptor de la angiotensina II
Hipoglucemiantes	Sulfonilureas, metformina, sitagliptina
AINE	Naproxeno, piroxicam, celecoxib
Retinoides	Etretinato, acitretina, isotretinoína
Psicofármacos	Antipsicóticos (clorpromazina, tioridazina), antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina), ISRS, venlafaxina, ansiolíticos (alprazolam, clordiazepóxido)
Quimioterápicos	Inhibidores de BRAF (vemurafenib), inhibidores del VEGF (vandetanib, erlotinib), crizotinib, imatinib, fluorouracilo, tegafur, dacarbazina, taxanos, doxorubicina, vinblastina
Otros	Pirfenidona, psoralenos, porfirinas, antihistamínicos (difenhidramina, mequitazina), eculizumab, leflunomida, mesalazina, tocilizumab, carbamazepina
Tópicos	
Protectores solares	PABA, benzofenonas, dibenzoilmetanos, octocrileno, cinamatos
AINE tópicos	Ketoprofeno, benzidamina, piroxicam, diclofenaco
Otros	Aciclovir, dibucaína, hidrocortisona, clorpromazina en gel, alquitrán mineral ( <i>coal tar</i> ), peróxido de benzoílo, salicilanilidas halogenadas, eritromicina, benzocaína

Varios fármacos que se aplican por vía tópica también pueden ser causa de fototoxicidad o fotoalergia. La fotoalergia es más significativa con los fármacos tópicos que con los sistémicos (como los AINE tópicos y los filtros en protectores solares), aunque algunos (p. ej., los psoralenos) también pueden provocar hipersensibilidad a través de un mecanismo fototóxico.<sup>12</sup>

La mayoría de protectores solares que producen reacciones fotoalérgicas contienen el ácido p-aminobenzoico (PABA), las benzofenonas, los cinamatos, los salicilatos y el octocrileno. Sin embargo, los nuevos protectores solares contienen moléculas fotoestables y raramente se asocian con reacciones de fotosensibilidad.

## ■ Conclusión

Varios fármacos pueden absorber la luz ultravioleta y generar una reacción fototóxica, o bien, después de una sensibilización previa, una reacción fotoalérgica. Los fármacos implicados más a menudo son los AINE, las fluoroquinolonas, las tetraciclinas, la hidroclorotiazida y el vemurafenib. Sin embargo, la lista de posibles medicamentos asociados es mucho más larga, de ma-

nera que es necesario considerarlos en el diagnóstico diferencial de cualquier lesión cutánea en zonas expuestas al sol.

Dado que los fármacos administrados por vía sistémica así como por vía tópica pueden provocar reacciones de fotosensibilidad, es importante tener en cuenta el riesgo potencial de aparición de estas reacciones, especialmente en personas expuestas crónicamente a la radiación ultravioleta.

En los pacientes tratados a largo plazo con fármacos potencialmente fotosensibles, es necesario tener presente la posibilidad de estos efectos adversos cutáneos, y se les debe aconsejar que eviten la exposición directa a la luz solar y utilicen una fotoprotección adecuada. Si los pacientes se protegen adecuadamente del sol, no suele ser preciso suspender los tratamientos fotosensibles.

Se deben notificar las sospechas de estos tipos de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña para conocer mejor la epidemiología y los fármacos implicados.

## Bibliografia

1. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity-An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2019; 19 de marzo.
2. Khandpur S, Porter RM, Boulton SJ, Anstey A. Drug-induced photosensitivity: new insights into pathomechanisms and clinical variation through basic and applied science. *Br J Dermatol.* 2017;176:902-9.
3. Ibbotson S. Drug and chemical induced photosensitivity from a clinical perspective. *Photochem Photobiol Sci.* 2018;17:1885-903.
4. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, Joo J, Lim HW, Glassman SJ. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:1069-75.
5. Hidroclorotiazida: ús continuat a llarg termini i risc de càncer cutani no melanocític. *Butll Farmacovigilància Catalunya.* 2018;16:20. Disponible en línia a: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v16\\_n5.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v16_n5.pdf)
6. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Gaist D. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1120-2.
7. Pedersen SA, Johannesdottir Schmidt SA, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A, Gaist D. Hydrochlorothiazide use and risk for Merkel cell carcinoma and malignant adnexal skin tumors: A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:460-465.e9.
8. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016;34:571-81.
9. Jew OS, Provini LE, Treat JR. Severe vemurafenib-induced photosensitivity in a 6-year-old boy. *Pediatr Dermatol.* 2019;36:e62-e63.
10. Chen P, Chen F, Zhou B. Systematic review and meta-analysis of prevalence of dermatological toxicities associated with vemurafenib treatment in patients with melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:243-51.
11. Andreson A, Shifren A, Nathan SD. A safety evaluation of pifrenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:975-82.
12. Dawe RS, Ibbotson SH. Drug-induced photosensitivity. *Dermatol Clin.* 2014;32:363-8.
13. Banerjee D, Reddy KR. Review article: safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:674-96.

# Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Textos completos de estas comunicaciones.

## ■ Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación

Aunque es bien conocido que los medicamentos que contienen vitamina D pueden causar hipercalcemia, siguen ocurriendo casos graves de sobredosificación. Los casos notificados recientemente en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) han sido sobredosificaciones con colecalciferol en niños y con calcifediol en adultos, producidos por errores de medicación, tanto en la prescripción como en la dispensación o la administración del medicamento.

La AEMPS recuerda a los prescriptores la necesidad de seleccionar adecuadamente la presentación y de asegurarse de que aparezca claramente en la receta, con la dosis y la frecuencia de administración. Además, se debe dar la máxima información del medicamento a los pacientes, los padres, los tutores o los cuidadores, y asegurarse de que se entiende. También se debe informar de los riesgos derivados de la sobredosificación de vitamina D y de los síntomas indicativos para detectar la aparición de forma precoz.

Sin embargo, antes de la dispensación, los farmacéuticos deben comprobar que la presentación y la frecuencia de administración se adecuan a la situación y confirmar que los pacientes, los padres, los tutores o los cuidadores conocen la pauta posológica que se ha prescrito.

Se recuerda que, para el uso en pediatría, el colecalciferol como monofármaco está comercializado como:

- Gotas orales para administración diaria: Deltius® y Thorens® 10.000 UI/ml (1 gota contiene 200 UI); Vitamina D<sub>3</sub> Kern Pharma 2.000 UI/ml (3 gotas o 0,1 ml contienen 200 UI).
- Ampollas bebibles para administración cada 6-8 semanas, según la edad del niño: Videsil® 25.000 UI solución oral. Solo para los casos en los que no es posible la administración diaria.

Las soluciones orales de Deltius® y Thorens®, en frascos unidos de 2,5 ml, no están indicadas para niños a causa de su alta concentración (25.000 UI).

Las presentaciones comercializadas de calcifediol en adultos (Hidroferol®) son las siguientes:

- Administración diaria: Hidroferol® gotas orales: 6.000 UI/ml (25 gotas) (240 UI/gota).
- Administración mensual: Hidroferol® 0,266 mg cápsulas y solución oral: 16.000 UI por cápsula o ampolla bebible.
- Administración única: Hidroferol® choque 3 mg solución oral: 180.000 UI por ampolla bebible.

[Alerta de seguridad con referencia 2019020](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comité editorial Montserrat Bosch, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambrina, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones y bajas: en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 · Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>