

Reacción de fotosensibilidad por benzofenona-3

Photosensitivity reaction due to benzophenone-3.

Amairani Manríquez-Robles,¹ Lilian Elizabeth Andrade-Morelos,² Sonia Toussaint-Caire,³ María Elisa Vega-Memije,³ Adriana Aguilar-Donis,⁵ Rosa María Lacy-Niebla⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La dermatitis por contacto fotoalérgica es una enfermedad poco frecuente y subdiagnosticada debido a la variabilidad de las características clínicas. Ocurre sólo después de previa sensibilización, principalmente en sitios fotoexpuestos, después de contacto directo con el fotoalergeno y exposición a radiación ultravioleta A (UVA). Diversas sustancias pueden actuar como alérgenos y causar fotoalergia por contacto epicutáneo, oral o sistémico, siendo, en muy raros casos, ocasionados por ingredientes activos de filtros solares.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 75 años que tuvo una reacción de fotoalergia a la benzofenona componente de filtros solares orgánicos.

CONCLUSIONES: En el caso que comunicamos surgió la sospecha diagnóstica por la manifestación clínica de las lesiones en áreas fotoexpuestas que después se extendieron a áreas fotoprotegidas por la ropa, como puede suceder en estos casos.

PALABRAS CLAVE: Benzofenona; oxibenzona; fotosensibilidad, fotoalergia.

Abstract

BACKGROUND: Photoallergic contact dermatitis has been considered a rare and underdiagnosed entity due to the variability of clinical features. It occurs only after previous sensitization, mainly in photo-exposed sites, after direct contact with the photoallergen and exposure to ultraviolet A (UVA) radiation. Various substances can act as allergens and cause photoallergy by epicutaneous, oral or systemic contact, being, in very rare cases, caused by active ingredients of sunscreens.

CLINICAL CASE: A 75-year-old female patient who presented a photoallergy reaction to benzophenone, constituent of organic sunscreen.

CONCLUSIONS: In this case report, diagnostic suspicion emerged due to the clinical manifestation of lesions in photoexposed areas that then were extended to photoprotected areas by clothes, as may happen in these cases.

KEYWORDS: Benzophenone; Oxybenzone; Photosensitivity; Photoallergy.

¹ Médico pasante del Servicio Social, Facultad de Medicina, UNAM.

² Residente de tercer año de la especialidad de Dermatología.

³ Servicio de Dermatopatología.

⁴ Unidad de Fototerapia.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México.

⁵ Práctica privada. Ciudad de México, México.

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: mayo 2020

Correspondencia

Rosa María Lacy Niebla
rosilacy@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Manríquez-Robles A, Andrade-Morelos LE, Toussaint-Caire S, Vega-Memije ME y col. Reacción de fotosensibilidad por benzofenona-3. *Dermatol Rev Mex.* 2020; 64 (4): 405-410.

ANTECEDENTES

La dermatitis por contacto fotoalérgica es una enfermedad poco frecuente debido a la variabilidad de las características clínicas. Ocurre sólo mediante previa sensibilización, principalmente en sitios fotoexpuestos, después de contacto directo con el fotoalergeno y exposición a radiación UVA.¹

Las benzofenonas se introdujeron en el mercado en 1950, y en 1978 fueron aprobadas por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) como principio activo para fotoprotectores debido a sus condiciones de seguridad y eficacia;^{2,3} las benzofenonas absorben radiación ultravioleta B (UVB) con longitudes de onda de 290 a 320 nm y UVA de 320 a 400 nm.⁴ Se desconocen los efectos que causan en la salud humana en dosis ambientales bajas o en niveles biomonitorizados de baja exposición al medio ambiente; sin embargo, se sabe que pueden causar irritación, eritema y eccema, pero son especialmente conocidas por su capacidad de inducir alergia y dermatitis fotoalérgica.⁵⁻⁷

Comunicamos el caso de una paciente con reacción de fotosensibilidad por benzofenona-3.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 75 años de edad, originaria y residente de la Ciudad de México, que inició su padecimiento en febrero de 2009; acudió al Departamento de Dermatología con una dermatosis diseminada de seis días de evolución, que afectaba las áreas fotoexpuestas (cara, cuello y extremidades superiores en su parte dorsal), caracterizada por placas eritematosas, ligeramente sobreelevadas, algunas con escama superficial y bordes no bien definidos (**Figura 1**). Se indicó tratamiento con esteroides y fotoprotección con mejoría clínica. En 2010, tras la ingesta de naproxeno y otros antiinflamatorios no esteroi-



Figura 1. Placas eritematoescamosas en áreas de fotoexposición (cuello posterior y cara).

des (AINEs) para tratar el dolor ocasionado por osteoartritis, tuvo fotoagravamiento, por lo que

se sospechó una reacción fotoalérgica. En 2011 tras mostrar remisiones y exacerbaciones con distintos tratamientos, como hidroxiclороquina y posteriormente talidomida con alivio parcial, se realizó una biopsia que mostró dermatitis espongiiforme perivascular superficial por linfocitos, sin daño de interfaz, cuyo diagnóstico diferencial histológico incluyó dermatitis de fotocontacto y reacción a fármacos. Después de suspender esteroides y antihistamínicos durante dos semanas se efectuaron pruebas de fotoparche (**Figura 2**) y se detectó alergia a benzofenona-3, pero no a AINEs. Se sustituyó el fotoprotector indicado por uno inorgánico mineral con dióxido de titanio. Se indicaron esteroides tópicos para la dermatitis, fotoprotección mecánica y se instruyó a



Figura 2. Fotopruera epicutánea positiva para benzofenona: se aprecia eritema e infiltración en el alérgeno 10 del lado izquierdo (irradiado), con prueba negativa en el espacio 10 del lado derecho, que no fue irradiado.

la paciente en evitar fármacos y productos que contengan benzofenona-3, con lo que se obtuvo mejoría clínica notable.

DISCUSIÓN

Las reacciones fotoalérgicas son reacciones de inmunidad celular tipo IV de la clasificación de Gell y Coombs, comprenden las reacciones resultantes de la aplicación tópica de una sustancia fotosensibilizante (dermatitis de contacto fotoalérgica) y de su administración sistémica (fotoalergia sistémica), en pacientes previamente sensibilizados por contacto a esa sustancia.^{8,9}

Las reacciones de fotoalergia comprenden dos fases. La fase de inducción, que es mediada por linfocitos y se distingue por ser una reacción de hipersensibilidad retardada. La radiación absorbida es capaz de convertir la benzofenona en un fotoantígeno, que es reconocido por las células de Langerhans activando linfocitos T CD4+ y CD8+. Cuando el individuo sensibilizado se pone nuevamente en contacto con el mismo fotoalérgeno se inicia la segunda fase, que es la de elicitación en la que el contacto del alérgeno con la piel induce la producción de citocinas inflamatorias que dan la señal para el reclutamiento de linfocitos T específicos, éstos son activados en la dermis y epidermis y se desencadena el proceso inflamatorio causante de las lesiones cutáneas.^{10,11}

Diversas sustancias pueden actuar como alérgenos y causar fotoalergia por contacto epicutáneo, oral o sistémico, siendo, en muy raros casos, ocasionados por ingredientes activos de filtros solares. Se incluyen cuatro tipos de dermatitis por contacto: dermatitis irritativa, alérgica, fototóxica o fotoirritante y fotoalérgica, incluso reacciones de anafilaxia.^{12,13}

Muchos agentes afectan la transmisión de la luz ultravioleta en la piel, éstos incluyen fotopro-

tectores naturales (ozono, nubosidad, latitud, altitud, niebla), agentes biológicos (epidermis, cromóforos), fotoprotectores físicos (ropa, sombreros, maquillaje, lentes de sol) y filtros de luz ultravioleta (ingredientes activos de los filtros solares).¹⁴

La radiación ultravioleta se divide en UVA, que se subdivide, a su vez, en UVA2 (320-340 nm) y UVA1 (340-400 nm), UVB (290-320 nm) y ultravioleta C (UVC, 270-290 nm).¹⁵

Los fotoprotectores son capaces de atenuar la radiación ultravioleta a través de dos procesos principales: dispersión y absorción. Estos procesos no son mutuamente excluyentes y las preparaciones comerciales pueden contener agentes que actúan a través de ambos.¹⁶ El protector solar ideal debe proporcionar protección contra la radiación UVA y UVB, evitar la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y contener enzimas activas que estimulen la reparación del ADN.^{16,17}

Suelen clasificarse en filtros inorgánicos y orgánicos.

Los filtros inorgánicos actúan como una barrera física, reflejando o dispersando la radiación; ejemplos de éstos son el dióxido de titanio y el óxido de cinc que ofrecen algunas ventajas respecto de los orgánicos, como amplio espectro, poco potencial alergénico y fotoestabilidad; sin embargo, debido a su alto grado de comedogenicidad, son poco aceptados.^{17,18}

Por otro lado, los filtros orgánicos actúan absorbiendo la radiación ultravioleta y disipando la energía como luz o calor.^{17,19} Se subdividen de acuerdo con el tipo de radiación que absorben.

Absorben UVB: aminobenzonas, cinamatos, octinoxato (octil-p-metoxicinamato; OMC), octocrileno y salicilatos.

Absorben UVA: avobenzona, ecamsule y las benzofenonas.¹⁹

La benzofenona-3 es una cetona aromática, una sustancia blanca cristalina, oleosa, insoluble en agua, que se absorbe de forma percutánea, tiene la capacidad de atravesar la barrera epidérmica, absorbe radiación UVB con longitudes de onda de 290 a 320 nm y UVA de 320 a 400 nm;^{4,19} es fotolábil, por lo que puede oxidarse rápidamente y sus metabolitos son excretados por orina como parte del metabolismo hepático por el ácido glucurónico tras su aplicación tópica.²⁰ Después de la aplicación de una loción a 4% sobre el cuerpo entero diariamente durante cinco días, un estudio encontró que cerca de 8.7% de la cantidad aplicada de benzofenona-3 es recuperada en la orina.²¹

Su fórmula molecular es C₁₄H₁₂O₃. Puede identificarse con otros nombres: oxibenzona, hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona y 2-benzoil-5-metoxifenol.

La benzofenona-3 se produce naturalmente en algunas plantas con flores. Se utiliza como ingrediente activo en protectores solares, lociones, acondicionadores y cosméticos; también se utiliza en productos de plástico para bloquear y evitar que los rayos UV alteren el plástico y su contenido.²²

Los reportes de alergia a las benzofenonas en México son escasos y no se cuenta con datos estadísticos al respecto; sin embargo, existen diversos análisis retrospectivos que demuestran la prevalencia de alergia a las benzofenonas en todo el mundo.^{7,23} La prevalencia mundial de alergia a este ingrediente activo es menor a 1%.²³

Los hallazgos clínicos e histopatológicos son muy similares a las dermatitis por contacto alérgicas, excepto que la radiación es indispensable para la formación del antígeno, afecta a

muy pocas personas y no es dependiente de la concentración del fotolásergeno o de la duración de la exposición.^{10,11}

En términos clínicos, se limita a las áreas de piel fotoexpuesta y las lesiones pueden incluir eritema, pápulas, vesículas, en casos más severos ampollas, seguidos de descamación y sequedad cutánea; por ser una reacción de hipersensibilidad las lesiones pueden extenderse en ocasiones a áreas de la piel fotoprotegidas. Los cambios histopatológicos incluyen intensa espongirosis en la epidermis e infiltrado perivascular superficial compuesto por linfocitos.¹¹

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, pero el patrón de referencia es la prueba de fotoparche,^{1,11} como sucedió en el caso comunicado.

El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con erupciones eccematosas, enfermedades autoinmunitarias, alteraciones metabólicas, otras reacciones de fotosensibilidad, dermatofitosis y dermatitis atópica.²⁴

El primer paso en el tratamiento de cualquier dermatitis de contacto es evitar el agente etiológico. En caso de fotoalergia o fototoxicidad, la radiación UVA es necesaria para producir la reacción, por lo que se recomienda al paciente evitar la exposición solar, así como utilizar protección mecánica.²⁵

La primera línea de tratamiento de las dermatitis de contacto son los esteroides tópicos con la potencia apropiada según la severidad de la reacción y la parte del cuerpo lesionada. Los inhibidores de la calcineurina como pimecrolimus y tacrolimus pueden ser efectivos en lesiones moderadas, la fototerapia con UVB o UVA con psoralenos también ha mostrado tasa alta de éxito; mientras que la inmunosupresión con ciclosporina, metotrexato o micofenolato

de mofetilo pueden prescribirse como terapia alterna si existe falla terapéutica al tratamiento con esteroides.²⁶

CONCLUSIÓN

Reconocer las dermatitis de fotosensibilidad, en particular las de fotoalergia, no es fácil. En el caso que comunicamos surgió la sospecha diagnóstica por la manifestación clínica de las lesiones en áreas de fotoexposición que después se extendieron a áreas fotoprotegidas por la ropa, como puede suceder en estos casos. Sospechamos de los AINEs como causa de su fotodermatosis porque los conocemos como causa frecuente de esta fotosensibilidad y la paciente los consumía para tratar las artralgias de la osteoartritis que padecía. Como parte del tratamiento, indicamos fotoprotección solar mecánica y con filtros; sin embargo, no mostraba mejoría completa. La importancia de realizar pruebas de fotoparche fue precisar que efectivamente el componente benzofenona-3 de los filtros que indicábamos era el responsable de la dermatosis y no los AINEs. Al sustituir el filtro por uno inorgánico mineral como parte de las medidas terapéuticas, la paciente mostró mejoría.

REFERENCIAS

1. Arellano-Mendoza I, Alcalá-Pérez D, Barba-Gómez JF, Carlos-Ortega B, Castaneda-Cázares JP, de la Barreda-Becerril F, et al. Recomendaciones clínicas para la fotoprotección en México. *Dermatología CMQ* 2014;12(4):243-255.
2. Lodén M, Beitner H, Gonzalez H, et al. Sunscreen use: controversies, challenges, and regulatory aspects. *Br J Dermatol* 2011;165:255-262. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10298.x
3. Schreurs RH, Sonneveld E, Jansen JH, Seinen W, van der Burg B. Interaction of polycyclic musks and UV filters with the estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR), and progesterone receptor (PR) in reporter gene bioassays. *Toxicol Sci* 2005;83(2):264-272. doi: 10.1093/toxsci/kfi035
4. Scalf LA, Davis MD, Rohlinger AL, Conolly SM. Photopatch testing of 182 patients: a 6-year experience at the Mayo Clinic. *Dermatitis* 2009;20(1):44-52.

5. Nixon RL. Contact dermatitis to sunscreens. *Dermatitis* 2012;23:140-141.
6. Lehmann P. Diagnostic approach to photodermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(11):965-975. doi: 10.1111/j.1610-0387.2006.06010.x
7. Lacy-Niebla RM, Cortés-Franco R. Fotodermatosis. En: Torres V, Camacho F, Mihm M, González S, Jurado F, Sánchez Carpinteiro I. Ed. *Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana*. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas, dermocosmética y terapéutica. México, 2013.
8. Flores Alonso O. El Sol y la piel. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2000;9(2):126-136.
9. Greenspoon J, Ahluwalia R, Juma N, Rosen ChF. Allergic and photoallergic contact dermatitis: A 10-year Experience. *Dermatitis* 2013;24(1):29-32. doi: 10.1097/DER.0b013e31827edc8b
10. González S, Fernandez-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol* 2008;26(6):614-26. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2007.09.010
11. Gilaberte Y, Gonzalez S. Update on photoprotection. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101(8):659-672. [https://doi.org/10.1016/S1578-2190\(10\)70696-X](https://doi.org/10.1016/S1578-2190(10)70696-X)
12. Cuadra-Oyanguren J, Pérez-Ferriols A, Lecha-Carretero M, Giménez-Arnau AM, Fernández-Redondo V, Ortiz de Frutos FJ, Silvestre-Salvador JF, Serra-Baldrich E. Resultados y evaluación del fotoparche en España: hacia una nueva batería estándar de fotoalergenos. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:96-101.
13. Kerr A, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(2):56-65. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00494.x
14. Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, Katsambas AD. Sunscreens-- what's important to know. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(9):1110-1118. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02580.x>
15. Nedorost ST. Facial erythema as a result of benzophenone allergy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(5):259-261. doi: 10.1016/s0190-9622(03)00440-7
16. Suppa M, Argenziano G, Moscarella E, et al. Selective sunscreen applications on nevi: frequency and determinants of a wrong sunprotective behaviour. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(3):348-354. doi: 10.1111/jdv.12108
17. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(6):937-958. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.063
18. Gonzalez H, Farbroth A, Larko O, Wennberg AM. Percutaneous absorption of the sunscreen benzophenone-3 after repeated whole-body applications, with and without ultraviolet irradiation. *Br J Dermatol* 2006;154(2):337-340. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.07007.x
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, 2012. [online].
20. Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Heseler M, et al. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters-an update. *Toxicology* 2004;205:113-122. doi: 10.1016/j.tox.2004.06.043
21. Emonet S, Pasche-Koo F, Perin-Minisini MJ, Hauser C. Anaphylaxis to oxybenzone, a frequent constituent of sunscreens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(3):556-557. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.112430>
22. Heurung A, Raju S, Warshaw EW. Benzophenones. *Dermatitis* 2014;25(1):3-10. doi: 10.1097/DER.000000000000025.
23. González E, González S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(6):871-885. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90108-5
24. Scheuer E, Warshaw E. Sunscreen allergy: a review of epidemiology, clinical characteristics, and responsible allergens. *Dermatitis* 2006;17(1):3-11. doi: 10.2310/6620.2006.05017
25. Agin PP, Ruble K, Hermansky SJ, McCarthy TJ. Rates of allergic sensitization and irritation to oxybenzone-containing sunscreen products: a quantitative meta-analysis of 64 exaggerated use studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24(4):211-217. doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00363.x
26. Lehmann P, Schwarz T. Photodermatoses: Diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;108(9):135-141. doi: 10.3238/arztebl.2011.0135

Actualizamos nuestras normas para autores.

Si deseas publicar un artículo en *Dermatología Revista Mexicana* no olvides consultarlas.