

Efectos adversos cutáneos con la administración de terbinafina sistémica

Skin adverse effects with the administration of systemic terbinafine

Dayana Cobos-Lladó
Rosa María Ponce-Olivera
Alexandro Bonifaz

Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México, DF.

La terbinafina es una alilamina sintética que interfiere con la síntesis de la membrana celular fúngica, a través de la inhibición de la enzima escualeno epoxidasa, que al permitir la acumulación de escualeno (tóxico) y por lo tanto, la inhibición de la síntesis de ergosterol, le confiere un doble mecanismo de acción: fungicida y fungistático.^{1,2}

Este fármaco fue aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration*) desde hace más de dos décadas para su administración en el tratamiento de la onicomycosis y otras dermatofitosis; sin embargo, hoy día sabemos que su utilidad no se limita a este espectro de infecciones, sino que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de otras micosis, incluyendo a las profundas, como esporotricosis, cromoblastomicosis y feohifomicosis.³

La gran ventaja que ofrece esta alilamina frente a otros antimicóticos es el hecho de que su metabolismo es independiente del sistema enzimático citocromo P-450, para lo cual utiliza otras vías metabólicas dependientes de CYP2D6 y CYP1A2 principalmente, lo que le confiere un perfil de seguridad mayor y menores interacciones farmacológicas, a diferencia de los triazoles, en especial con itraconazol y fluconazol.¹⁻³

Por otra parte, se han descrito efectos adversos (gastrointestinales en su mayor parte) asociados con la administración de terbinafina hasta en 10.4% de los pacientes tratados, de los cuales hasta 2.7% son reacciones cutáneas, con manifestaciones diversas, desde un exantema o prurito, hasta farmacodermias o incluso alteraciones del pelo o de la pigmentación cutánea. Por lo gene-

Correspondencia: Dra. Dayana Cobos-Lladó
Dr. Balmis 148
06720 México, DF
daycobosllado@hotmail.com

ral, son consideradas reacciones leves, aunque en raras ocasiones pueden llegar a ser graves, pero en su mayor parte reversibles (Cuadro 1).^{1,2,4}

Entre las reacciones adversas cutáneas más frecuentes se encuentran el exantema (generalmente de tipo máculo-papular), el prurito y la urticaria; la mayor parte de las manifestaciones no son graves y sólo requieren discontinuar el tratamiento en 1% de los casos; sin embargo, estas manifestaciones cutáneas han presentado un aumento, tal vez debido al incremento de la administración de la terbinafina, especialmente en el tratamiento de onicomiasis, documentándose casos en los que es imperativo la interrupción del fármaco o incluso situaciones en donde está en riesgo la vida del paciente, como es el caso de algunas farmacodermias.⁴

Una de las reacciones secundarias que cabe resaltar es la inducción de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Se estima que la incidencia general de lupus eritematoso inducido por fármacos representa aproximadamente 10%

de los casos, documentándose los primeros reportes desde 1945, incluyendo a más de 80 compuestos químicos diferentes, entre los que sobresalen: hidralazina, procainamida, quinidina e isoniazida.^{5,6}

Hay que hacer énfasis que en fechas más recientes, con el advenimiento de nuevos fármacos, se encontró que también la administración de terbinafina se podía relacionar con esta entidad; en 1998 se reportó el primer caso de lupus eritematoso cutáneo subagudo (sin antecedente de lupus eritematoso) e inducido por terbinafina. Hasta 2013, Kalinska-Bienias y colaboradores⁷ informaron que se habían publicado 31 casos, lo que representa 26% de todos los casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos.⁶

El mecanismo por el que ocurre esta reacción aún es desconocido; sin embargo, se han postulado diversas hipótesis. Entre ellas se postula un posible mecanismo autoinmunitario, ya que la terbinafina al depositarse en el queratinocito,

Cuadro 1. Efectos adversos cutáneos con la administración de terbinafina^{1,2,4}

| | |
|---------------------------------|---|
| Exantema | Eritematoso, máculo-papular, folicular, purpúrico, pustular |
| Urticaria | |
| Prurito | |
| Alteraciones epidérmicas | Exfoliación, descamación, úlceras superficiales |
| Alteraciones de la pigmentación | Hipopigmentación, vitiligo |
| Dermatosis ampollas | Ampollas, vesículas, penfigoide ampolloso |
| Dermatitis | Por contacto, exfoliativa, eccematosa, reacción liquenoide |
| Eritema | Nudoso, exudativo |
| Farmacodermias | Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda |
| Lupus eritematoso | Lupus eritematoso cutáneo subagudo |
| Psoriasis | Psoriasis pustulosa, psoriasis invertida |
| Alteraciones ungueales | Paroniquia |
| Alteraciones del pelo | Alopecia, decoloración |
| Alteraciones orales | Estomatitis, ageusia-disgeusia |
| Otros | Fotosensibilidad, púrpura, estrías, hiperhidrosis |

podría ocasionar alteraciones en la estructura de los antígenos, con la consecuente formación de autoanticuerpos; principalmente en pacientes con un factor predisponente para autoinmunidad o con enfermedades autoinmunitarias ya establecidas, incluso se han reportado casos de inducción a lupus eritematoso cutáneo subagudo en pacientes con diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico.⁵

De igual manera, se considera que la terbinafina, por sus propiedades lipofílicas y queratofílicas, puede cambiar la configuración de los antígenos nucleares e inducir la formación de anticuerpos antinucleares (ANA).⁶

También se sugiere que el fármaco o sus metabolitos pueden unirse a las proteínas, formando moléculas que serían reconocidas como extrañas y de esta forma iniciar una respuesta inmunitaria contra el hapteno, con formación de autoanticuerpos por mimetismo molecular. Otra hipótesis es que los metabolitos del fármaco pueden causar apoptosis por vías no inmunológicas, sino por una respuesta citotóxica directa.⁶

Además, se ha encontrado correlación con los antígenos HLA DR2, HLA DR3, HLA DR4 y también con la velocidad de la reacción de acetilación, que es también una característica determinada genéticamente, los acetiladores lentos son más propensos a la formación de autoanticuerpos y, por tanto, a este tipo de reacciones.⁶

En los casos reportados se ha demostrado el inicio de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso cutáneo subagudo entre las semanas 1 y 8 después de iniciar el tratamiento con terbinafina, evidenciado una evolución favorable con la suspensión del fármaco y la administración de corticoesteroides tópicos, sistémicos o ambos, con alivio del cuadro dos a ocho semanas posteriores.^{5,6}

Otra de las reacciones a tener presente es la exacerbación de psoriasis preexistente o la inducción de psoriasis *de novo* en pacientes que reciben terbinafina, principalmente en la variante de psoriasis pustulosa generalizada, la cual confiere un riesgo mayor para el paciente, incluso requiriendo hospitalización y en ocasiones manejo en terapia intensiva, aunque también se hace referencia a la manifestación de psoriasis en placas.^{8,9}

Se ha descrito que la psoriasis puede ser exacerbada o inducida por diversos fármacos, principalmente el litio, antimaláricos, β -bloqueadores, antiinflamatorios no esteroides, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, más recientemente, con terbinafina.⁸

Hasta el momento, el mecanismo por el que se desencadena esta reacción cutánea también es desconocido, pero se considera un posible mecanismo autoinmunitario.^{8,9}

En los casos reportados se ha observado un periodo de latencia de una a cuatro semanas entre el inicio del tratamiento con terbinafina y la aparición de los síntomas; contrario al tiempo de latencia que muestra el resto de los fármacos relacionados con psoriasis, que generalmente es mayor a cuatro semanas, incluso llega a ser mayor de 12 semanas, como en el caso del litio. Estos casos reportados han presentado alivio o mejoría significativa del cuadro, en promedio, a las dos semanas de discontinuar el fármaco.⁸

El tratamiento en este grupo de pacientes se basa en la suspensión del fármaco y en la aplicación de corticoesteroides tópicos, sistémicos o ambos en la mayoría de los casos, empero, hay casos que han requerido la administración de metotrexato o incluso internamiento en los casos de psoriasis pustulosa generalizada.⁸

Otro punto importante a mencionar es realizar diagnóstico diferencial entre psoriasis pustulosa generalizada y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) en un paciente que manifiesta lesiones pustulosas mientras está en tratamiento farmacológico.⁹

Pese a que la pustulosis exantemática generalizada aguda se relaciona más con fármacos antibacterianos, también se han reportado algunos casos de esta reacción cutánea con la administración de terbinafina. Se considera una reacción medicamentosa muy poco frecuente, con incidencia de 3-5 casos/1,000,000 habitantes por año. Los principales mecanismos en la patogénesis incluyen la activación, la expansión y finalmente la migración de linfocitos CD4 y CD8 específicos del medicamento a la piel. El periodo de latencia entre la administración de antimicrobianos y la aparición de las lesiones generalmente es de uno a cinco días, mientras que para la terbinafina se ha reportado un periodo mayor de 2 a 44 días.¹⁰

Debido a todo lo anterior, es importante para los médicos, en especial para los dermatólogos, que son los más relacionados con la prescripción de terbinafina, tener presente estos efectos adversos cutáneos, con especial consideración en pacientes con antecedente de autoinmunidad o con psoriasis, en quienes puede inducir o exacerbar la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Debruyne D, Coquerel A. Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:441-472.
2. Leyden J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S42-S47.
3. Gupta A, Shear N. Terbinafine: An update. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:979-988.
4. Gupta A, Lynde C, Lauzon G, et al. Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 1998;138:529-532.
5. Hivnor C, Hudkins M, Bonner B. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Cutis* 2008;81:156-157.
6. Kalinska-Bienias A, Kowalewski C, Wozniak K. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus in two patients with systemic lupus erythematosus successfully treated with topical corticosteroids. *Postep Derm Alergol* 2013;30:261-264.
7. Murphy M, Barnes L. Terbinafine-induced lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1998;138:708-709.
8. Gupta A, Sibbald G, Knowles S, et al. Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis *de novo* or its exacerbation: Four case reports and a review of drug-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:858-862.
9. Verros CD, Rallis E. The role of terbinafine in induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2013;52:1155-1156.
10. Turan H, Hacer E, Erdem H, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with terbinafine: a case report. *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32:325-326.

Re: Poletti ED. Síndrome de Ulises dermatológico. *Dermatol Rev Mex* 2014;58:407-409.

Estimados editores de *Dermatología Revista Mexicana*:

Con mucho agrado leí la editorial de la revista *Dermatología Revista Mexicana* (*Dermatol Rev Mex* 2014;58:407-409) donde el Dr. Poletti nos hace reflexionar sobre cómo se ha ido dando en el ejercicio de la medicina de manera fraccionada e indolente la corrupción de las cualidades más loables de esta profesión, ya sea por la mercadotecnia o por ambición académica de completar un caso, así el paciente va sufriendo el síndrome de Ulises u Odiseo agravado por la cantidad de recetas y exámenes de laboratorio. Pero ¿qué fascinación atrae a los médicos a nombrar las enfermedades por su similitud a personajes de Homero? Seguramente otra de sus cualidades humanas: la afinidad por el arte.

Cuando los pacientes hacen caso omiso o dudan de nuestras impresiones, desmereciendo

nuestro diagnóstico o la recomendación que les brindaría alivio con el estribillo “¿será?”, sufrimos los médicos del síndrome de Casandra, en alusión al personaje mitológico, quien tenía el don otorgado por Apolo de la profecía; sin embargo, castigada por él mismo al decepcionarlo negándole su amor de que sus palabras serían increíbles a los demás; así quizá esto nos sucede como castigo a la ambición que muestran en forma sutil o descarada algunos colegas que deben cubrir cuotas de internamiento o recetas para gozar de las prerrogativas y hegemonías con las que nos tientan los hospitales y la industria farmacéutica. La historia de nuestro país nos ha mostrado cómo hemos ido

adoptando leyes extranjeras y seguramente en un futuro también se adoptará la prohibición de estas prácticas a los hospitales y a la industria farmacéutica y veremos a médicos acusados de fraude por informes de seguros mal llenados con o sin dolo. Vayamos, pues, ejerciendo algo de prevención autorregulando nuestro ejercicio profesional con las mejores prácticas médicas, con el mayor sentido humano, procurando con empatía el bienestar y salud a nuestros pacientes por encima de cualquier remuneración justa, clara y pactada sin dobleces, y devolver con ello la dignidad y credibilidad al médico.

Dr. Jorge Moreno González