



REPORTE DE CASO

EXANTEMA MACULAR ERITEMATOSO VIOLÁCEO NO PRURIGINOSO COMO REACCIÓN ADVERSA A TERBINAFINA: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO.

NONPRURITIC VIOLACEOUS-ERYTHEMATOUS MACULAR RASH INDUCED BY TERBINAFINA: A CASE REPORT.

Saez C¹, Felmer J¹, Santana I², Castillo C³.

¹ Médico Cirujano en Etapa de Destinación y Formación, CESFAM Garín, Quinta Normal, Chile.

² Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³ Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Mayor, Santiago, Chile.

RESUMEN

Las onicomicosis de los pies representan un considerable y serio problema médico. Recientemente, desde mediados del siglo XX, con el surgimiento de la terapia sistémica antimicótica, se puede ofrecer un elevado porcentaje de remisión clínica de esta patología. A fin de aportar a un mayor conocimiento de los efectos adversos e indeseables de los agentes antimicóticos, se presenta el caso de una paciente de género femenino de 58 años de edad con comorbilidades de hipertensión arterial (HTA) y Diabetes mellitus 2 no insulino-requiriente (DM2 NIR) quien consulta por un cuadro compatible con una onicomicosis tricofítica universal de ambos pies y que, 3 días posteriores a iniciar el tratamiento con terbinafina oral a dosis terapéuticas (1 comprimido de 250mg al día), presentó un exantema macular eritematoso violáceo no pruriginoso, afebril en región anterolateral de pierna derecha, el cual disminuyó considerablemente días después de suspendido el esquema antimicótico, aparentemente sin secuelas funcionales en algún órgano.

PALABRAS CLAVES: terbinafina; reacción adversa; exantema.

ABSTRACT

Onychomycosis of the feet represent a significant and serious medical problem. Recently, since the mid-twentieth century, with the emergence of systemic antifungal therapy, it can provide a high percentage of clinical remission of this pathology. To contribute to a better understanding both the adverse and undesirable effects of these antifungal agents, we present the case of a female patient of 58 years old with comorbidities of hypertension (HTA) and Diabetes mellitus type 2 non insulin dependent (DM2 NIR) who consults for a trichophytic onychomycosis of both feet and, three days after starting treatment with oral terbinafina at therapeutic doses (1 tablet of 250mg per day), started a feverless non-pruritic violet macular and erythematous rash, in right anterolateral leg, which





decreased considerably days after suspending antifungal scheme, apparently without functional repercussion in any organ.

KEYWORDS: terbinafine; adverse reaction; rash.

INTRODUCCIÓN

La onicomicosis es la infección ungueal causada por cualquier hongo (Dermatofitos, Cándida o Mohos). Corresponde a la patología ungueal más frecuente¹ (constituye entre el 20 y el 50% de las onicopatías). Puede ser causada por diferentes agentes, siendo los dermatofitos del género *Trichophyton* los más frecuentes (90% de los casos). La infección generalmente se inicia en el borde libre de la uña (hiponiquio), desde donde se extiende hacia proximal determinando cambios visibles al examen físico (onicolisis, hiperqueratosis, cambio de color ungueal característico). Sin embargo, la naturaleza asintomática de esta patología, genera que en un gran número de casos la consulta sea tardía, lo que permite la progresión de la onicomicosis junto con cambios importantes del aparato ungueal².

Su epidemiología varía según la edad: mientras que es una patología infrecuente en niños, en adultos su incidencia varía entre un 4-18% (dependiendo del rango etario estudiado), afectando a un 2-13% de la población general^{3,4}. En la gran mayoría de los casos (70-80%) se comprometen las uñas de los pies, siendo la onicomicosis distal subungueal la forma más común de presentación, mientras que en un porcentaje significativamente menor (27%) sucede lo propio con las uñas de las manos, presentándose de forma menos frecuente la

infección concomitante de uñas tanto de manos como de pies.

En cuanto a su etiología, el agente más frecuentemente aislado es *Trichophyton rubrum* (>80%), seguido por *Trichophyton mentagrophytes*; lo siguen en una frecuencia considerablemente menor (>10%) hongos del género levadura y hongos no dermatofitos^{5,6}.

Previo al ingreso al mercado de los antimicóticos sistémicos, la ya mencionada patología presentaba una limitada tasa de curación con la terapia mediante antimicóticos tópicos, siendo la eliminación quirúrgica o química de la(s) uña(s) afectada(s) una alternativa terapéutica en estos casos. Los derivados imidazólicos (en particular los triazólicos tales como itraconazol y fluconazol) así como una alilamina (terbinafina) han mejorado significativamente el porcentaje de remisión, además de disminuir tanto el tiempo de tratamiento (por lo menos de 10 meses con ketoconazol) como la incidencia de reacciones adversas^{7,8}. No obstante, hasta el momento no se ha logrado el éxito deseado de total efectividad con ninguno de los fármacos ya mencionados y, más aún, no se dispone de alternativas que garanticen seguridad en cuanto a carencia de efectos secundarios se refiere, lo cual obliga a realizar un seguimiento terapéutico exigente.

La terbinafina es un medicamento antimicótico del tipo alilamina, cuyos efectos





farmacológicos se obtienen mediante la interferencia de las primeras etapas de síntesis del ergosterol, inhibiendo la enzima escualeno epoxidasa llevando, finalmente, a la muerte celular. Posee un amplio espectro de acción, actuando contra cándidas o dermatofitos. En cuanto a su farmacocinética, se suele administrar por vía oral en una dosis de 250mg al día por un período de 3 a 4 meses, posee una alta liposolubilidad, se metaboliza a nivel hepático y se excreta a nivel renal. Además, presenta una escasa afinidad por el citocromo P450 (CYP-450), lo cual le confiere un bajo potencial de interacción con otros fármacos. Dentro de sus usos clínicos destaca su utilidad ante la onicomycosis moderada a severa (compromiso ungueal >30%), pudiendo prescribirse, dada su mayor tasa de remisión⁹ (73-79%) en comparación con otros antimicóticos sistémicos, ante el fracaso del tratamiento con griseofulvina o un triazol (itraconazol, fluconazol), o bien, como medicamento de primera línea. Las reacciones adversas reportadas habitualmente son leves o moderadas y transitorias. Las más frecuentes son síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, diarreas, que, ocasionalmente, obligan a interrumpir la terapia). Se describen como trastornos poco comunes, por ejemplo, las alteraciones del gusto, incluyendo su pérdida¹⁰. Se han referido, en diferentes partes del mundo, reacciones cutáneas, como urticaria, ocasionalmente síndrome de Steven Johnson, necrosis epidérmica tóxica, exantemas pustulosos agudos generalizados y reacciones anafilácticas y manifestaciones músculo-esqueléticas (artralgias, neuralgias)¹¹.

A fin de contribuir con un mayor conocimiento en cuanto a efectos adversos de antimicóticos se refiere, se presenta el caso de una paciente que debido a ausencia de respuesta satisfactoria transcurridas 8 semanas de tratamiento con fluconazol oral, se decide cambiar por un esquema oral de terbinafina, tras lo cual, tres días después, desarrolla un *rash* macular eritematoso violáceo no pruriginoso en la pierna derecha, decidiéndose suspender el fármaco y realizar un tratamiento *ad-hoc*, tras lo cual remitió la alteración cutánea hasta su completa recuperación, sin repercusión funcional alguna

CASO CLÍNICO

Paciente de género femenino, de 58 años de edad con antecedentes mórbidos de HTA y DM2 NIR. Acude al Centro de Salud Familiar (CESFAM) Garín por cuadro de 4 meses de evolución caracterizado por “mal aspecto” sumado a “mal olor” ungueal de ambos pies. Al examen físico destaca afección de los tres cuartos distales ungueales, con tinte amarillo de la lámina ungueal, hiperqueratosis subungueal, onicolisis e irregularidad en la superficie ungueal. Se dispone de exámenes de laboratorio de la paciente de un mes de antigüedad, figurando hemograma, función renal y función hepática normales. Teniendo en consideración los limitados recursos diagnósticos que se disponen a nivel de la Atención Primaria de la Salud (APS), se decide iniciar el tratamiento *ad-hoc* a la patología sospechada: onicomycosis. Se indican medidas generales de tratamiento (corrección de factores





predisponentes tales como humedad u oclusión prolongadas de los pies y el uso de calcetines y calzado adecuado, junto con prohibición de consumo de bebidas alcohólicas). En vista del antecedente de inadecuada adherencia a tratamiento de sus patologías crónicas, se inicia fluconazol 150mg a la semana, vía oral. Tras controlar clínicamente a la paciente en dos nuevas ocasiones a las 4 y 8 semanas posteriores de iniciado el tratamiento médico (junto con control de pruebas de función hepática, resultando en ambos casos normales) y corroborándose una adecuada adherencia a tratamiento junto con una nula respuesta clínica, se decide suspender fluconazol e iniciar terbinafina 250mg al día, vía oral¹², destacando, nuevamente, las medidas no farmacológicas previamente señaladas. Tres días después, acude la paciente por exantema macular eritematoso violáceo no pruriginoso, afebril en región anterolateral de pierna derecha, sin otros síntomas ni signos asociados, refiriendo, al interrogatorio dirigido, haber consumido alcohol el día anterior, por lo que se procede a suspender el tratamiento farmacológico, se notifica al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia, del Instituto de Salud Pública de Chile, se deriva a la Unidad de Dermatología en el Hospital Félix Bulnes (Quinta Normal) y se indica tratamiento tópico con corticoides y control clínico en 1 semana con exámenes, pesquisándose una disminución considerable del exantema, con leve descamación de la región afectada, sin secuelas funcionales hepáticas.

DISCUSIÓN

Si bien terbinafina presenta una tasa mayor de remisión de cuadros de onicomycosis en comparación al resto de las terapias antimicóticas sistémicas¹², este fármaco no se encuentra exento de reacciones adversas, por lo cual, si se considera pertinente su prescripción, es necesario, por un lado, hacer hincapié en las medidas no farmacológicas (incluida la prohibición de consumo de alcohol de forma concomitante con el tratamiento farmacológico) y, por otro, establecer una adecuada relación médico-paciente de tal forma que permita tener al clínico una estrecha vigilancia de eventuales reacciones adversas.

Correspondencia:

Iván Santana Larraguibel.
santanalarraguibel@gmail.com

Los autores no declararon conflictos de interés ni percibir financiamiento para la realización de este trabajo.

El presente Reporte de Caso es publicado conforme a la normativa Ética Internacional y Nacional y con el Consentimiento Informado respectivo.

Recibido el 26 de febrero de 2016.
Aceptado el 2 de mayo de 2016.
Publicado el 29 de mayo de 2016.





REFERENCIAS

1. Finch J, Arenas R, Baran R. Fungal melanonychia. *J Am Acad Dermatol.* 2012 May;66(5):830–41.
 2. Midgley G, Moore Mk. Onychomycosis. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15:113-7.
 3. Singal A, Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Dec;77(6):659–72.
 4. Grover C, Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses.* 2012; 55:541-51.
 5. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3): 415-29.
 6. Moreno G, Arenas R. Other fungi causing onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010 Mar 4;28(2):160–3.
 7. Baudraz-Rosselet F, Rakosi T, Wili PB, Kenzelmann R. Treatment of onychomycosis with terbinafine. *Br J Dermatol.* 1992 Feb;126 Suppl 39:40–6.
 8. Shemer A. Update: medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther.* 2012 Dec;25(6):582–93.
 9. Gupta AK, Paquet M, Simpson F, Tavakkol A. Terbinafine in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: a meta-analysis of efficacy for continuous and intermittent regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Mar;27(3):267–72.
 10. Lujan C. Ageusia por terbinafina; reporte de un caso. *Dermatología Peruana* 2002; 12: 218-19.
 11. Lombardo M, Cerati M, Pazzaglia A. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jul;49(1):158–9.
 12. Díaz MC, Díaz P, Espinoza J, Carrillo AJ. [Evaluation of the in vitro susceptibility pattern of clinical isolates of *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum* in Santiago, Chile]. *Rev Iberoam Micol.* 2015 Jun;32(2):83–7.
-

