

Efectos adversos de itraconazol y terbinafina. Presentación de dos casos y breve revisión de la literatura

Adverse reactions of itraconazole and terbinafine. Presentation of two cases and brief review of literature

SILVIA FERNÁNDEZ,* ROBERTO ARENAS,** LUCIANO DOMÍNGUEZ-SOTO***

*Dermatóloga egresada; **Dermatólogo adscrito; ***Jefe del Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

RESUMEN

PRESENTAMOS DOS CASOS DE REACCIÓN A DROGAS, UNO POR TERBINAFINA Y OTRO POR ITRACONAZOL, AMBAS MUJERES, CON DERMATOSIS DISEMINADAS A TODOS LOS SEGMENTOS CORPORALES Y CARACTERIZADAS POR ERUPCIÓN MORBILIFORME Y URTICARIAL. EL INFORME DE ESTOS CASOS DEBERÍA SER PARTE DE LA VIGILANCIA FARMACOLÓGICA.

PALABRAS CLAVE: ERUPCIÓN MORBILIFORME, ITRACONAZOL, TERBINAFINA

ABSTRACT

WE PRESENT TWO CASES OF DRUG ERUPTION, ONE OF THEM CAUSED BY TERBINAFINE AND THE OTHER DUE TO ITRACONAZOLE. BOTH PATIENTS WERE FEMALE WITH DERMATOLOGICAL LESIONS AFFECTING ALL THE BODY SEGMENTS AND CHARACTERIZED BY A MORBILLIFORM ERUPTION OR AN URTICARIFORM REACTION. PHARMACOLOGICAL SURVEILLANCE SHOULD BE A ROUTINARY METHOD IN THESE CASES.

KEY WORDS: MORBILLIFORM REACTION, ITRACONAZOLE, TERBINAFINE

Introducción

Los medicamentos antimicóticos pueden presentar efectos adversos e interacciones medicamentosas importantes. Desde el punto de vista dermatológico pueden ocasionar diversas dermatosis que varían en gravedad, como necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema y exantemas generalizados, entre otras. Las publicaciones son numerosas, y por lo general aparecen como reporte de casos. Desgraciadamente, todavía no es un hábito en el médico informar acerca de dichas reacciones para una mejor vigilancia farmacológica.

Casos clínicos

Caso 1

Femenino de 44 años de edad, con una dermatosis diseminada bilateral, con tendencia a la simetría, que afectaba todos los segmentos corporales excepto cabeza, caracterizada

por placas eritematoedematosas (urticariformes) de forma anular o irregulares, bien delimitadas y pruriginosas.

Presentaba el antecedente de ingesta de itraconazol a causa de vaginitis por *Candida* dos semanas atrás; refiere un par de días con el cuadro actual pero ha tenido cuadros similares con otros medicamentos como diuréticos (tiazidas). Se observó remisión completa de la dermatosis al suspender el antimicótico y se manejó con un antihistamínico oral y un esteroide tópico.

Caso 2

Femenino de 58 años de edad, con una dermatosis diseminada bilateral con tendencia a la simetría que afectaba todos los segmentos excepto cabeza, caracterizada por erupción morbiliforme en algunos sitios y placas urticariformes de diferente tamaño y forma, sobre todo en el tronco.

Tiene el antecedente de ingesta de terbinafina para tratamiento de onicomiosis desde hacía un mes. La dermatosis se resolvió al suspender el antimicótico y administrar un antihistamínico oral y esteroide tópico. No había ingesta de otros medicamentos concomitantes ni antecedentes de otras alergias.

CORRESPONDENCIA:

Calzada de Tlalpan 4800, México, DF, CP 14000.

Discusión

Los agentes antimicóticos orales itraconazol, fluconazol y terbinafina son indicados en el tratamiento de micosis sistémicas y superficiales. Estos medicamentos han probado ser seguros, con un rango muy amplio de riesgo-beneficio; sin embargo, se reporta en la literatura que la incidencia de efectos adversos en piel por itraconazol es de aproximadamente 15.4 por cada 10 000 personas que lo toman por año; el de terbinafina es de 11.1, seguidos por fluconazol con 10.4 y griseofulvina con 4.6.¹

En otras comunicaciones se han señalado efectos adversos por terbinafina entre 7.7 y 11% de los pacientes con ingesta del mismo, pero únicamente 2.7% corresponden a reacciones cutáneas.² Algunas de las reacciones adversas esperadas pueden ser atribuidas a interacciones medicamentosas.

Las interacciones se presentan cuando otros medicamentos, el alcohol o los alimentos alteran la acción específica de un medicamento concomitante. Pueden ser farmacocinéticas, como los cambios en la absorción, distribución, metabolismo o eliminación del medicamento, o farmacodinámicas y ocasionar antagonismo, o efectos aditivos que dependen de receptores similares o actividad fisiológica.¹⁻³

Muchos medicamentos se metabolizan en el hígado, y en dermatología una de las enzimas más importantes es la isoenzima CYP3A.⁴ Actúan en esta isoenzima: astemizol, terfenadina, antiarrítmicos, cortisol, ciclosporina A, estradiol, tacrolimus, itraconazol y ketoconazol).

El riesgo de reacciones adversas puede ser minimizado obteniendo una historia clínica detallada de medicamentos tomados previamente por el paciente. En muchos casos es posible predecir una interacción medicamentosa al utilizar un agente alternativo o ajustar la dosis del fármaco en cuestión. Durante una interacción se puede, por lo tanto, inducir o inhibir la acción de este tipo de enzimas. Los inductores de CYP3A incrementan la biotransformación y el fármaco tiene menor efectividad (carbamazepina, fenitoína, cortisol, dexametasona, griseofulvina, rifampicina y fenobarbital); por otra parte, los inhibidores reducen la biotransformación y por lo tanto aumentan la toxicidad (cimetidina, eritromicina, etinilestradiol, ciprofloxacina, itraconazol, ketoconazol, y la narigenina que se encuentra en el jugo de toronja).¹⁻³ A continuación enumeramos los principales medicamentos con que pueden interactuar los agentes antimicóticos (Cuadro 1).

Están formalmente contraindicadas las combinaciones de antimicóticos y antihistamínicos como astemizol y terfe-

CUADRO I
.....
Interacciones de itraconazol

Medicamento concurrente	Consecuencia interacción	Manifestación clínica	Tratamiento
Alprazolam midazolam	> nivel alprazolam	> sedación	No administrar
Antiácidos	< nivel itraconazol	< eficacia itraconazol	Separar dosis × 2 horas
Astemizol	> nivel astemizol	Arritmia cardíaca	No administrar
Carbamazepina	< nivel itraconazol	< eficacia itraconazol	> dosis itraconazol
Ciclosporina	> nivel ciclosporina	> efectos colaterales ciclosporina	> Monitoreo ciclosporina
Digoxina	> nivel digoxina	Toxicidad digoxina	Ajustar dosis digoxina
Isoniazida Rifampicina	< nivel itraconazol	< eficacia itraconazol	No administrar
Metilprednisolona	> nivel metilprednisolona	> colateral metilprednisolona	Ajustar dosis metilprednisol
Nifedipina	> nivel nifedipina	edema periférico	Ajustar dosis
Fenitoína	< itraconazol, nivel fenitoína	< eficacia itraconazol, toxicidad fenitoína	Ajustar ambas dosis
Ranitidina	> nivel itraconazol	< eficacia itraconazol	Dar itraconazol con cocacola
Simvastatina	> nivel simvastatina	miopatía o rabdomiolisis	No administrar
Tacrolimus	> nivel tacrolimus	> efectos tacrolimus	Monitorear tacrolimus
Terfenadina	> nivel terfenadina	<i>torsades de pointes</i>	No administrar
Warfarina	> nivel warfarina	sangrado	Ajustar dosis warfarina



Figura 1. Lesiones anulares urticariformes por itraconazol.



Figura 2. Lesiones eritematopapulares y urticariformes por terbinafina.

nadina con derivados azólicos, por la posibilidad de efectos cardiológicos graves como *torsades de pointes*; también la combinación de itraconazol con simvastatina y lovastatina por la posibilidad de rabdomiolisis; incluso se ha documentado muerte por la combinación de antibióticos y antimicóticos. La terbinafina es el medicamento a elegir cuando el paciente está tomando otros medicamentos concomitantes que pudieran afectar la farmacocinética o dinámica del itraconazol o del fluconazol, o viceversa. Aun así, la terbinafina cuenta con interacciones medicamentosas, aunque en menor número que para los antimicóticos previos (Cuadro 2).¹

Hay más reportes de reacciones al itraconazol, pero también es un medicamento con más años en el mercado y su metabolismo es fundamentalmente a nivel de citocromo P-450. La terbinafina parece tener un índice menor de interacciones medicamentosas.¹⁻²

La mayoría de las reacciones por antimicóticos pertenecen a los siguientes sistemas: gastrointestinal, principalmente con náuseas, diarrea y dolor abdominal; sistema nervioso central con cefalea e irritabilidad; y piel con diversas manifestaciones cutáneas. Los efectos adversos habitualmente son de leves a moderados, la mayoría no ameritan hospitalización y se resuelven con la suspensión del medicamento implicado o con antihistamínicos y esteroides por pocos días cuando ocasionan dermatosis. Sin embargo, está bien establecida la posibilidad, aunque muy rara, de falla hepática aguda secundaria a ingesta de antimicóticos, de pancreatitis por itraconazol, así como alteraciones temporales o permanentes en el sentido del gusto o del olfato, principalmente por terbinafina.³⁻¹⁰

La erupción cutánea más frecuente con estos medicamentos es de tipo morbiliforme, como hemos observado en

CUADRO 2

Interacciones de terbinafina

Medicamento concurrente	Consecuencia interacción	Manifestación clínica	Tratamiento
Cafeína	> nivel cafeína	ninguna o poca ingesta cafeína	ingesta moderada de cafeína
Ciclosporina	< nivel ciclosporina mínima interacción	ninguna significativa	ajustar dosis si es necesario
Nortriptilina	> nivel nortriptilina	un caso reportado	vigilar toxicidad nortriptilina
Rifampicina	< nivel terbinafina	< eficacia terbinaf	> dosis terbinafina
Terfenadina	> nivel terfenadina	clínicamente no significativo	ninguno
Teofilina	< 14% aclaración > 16% nivel teofilina	sin efecto clínico	monitorear nivel teofilina
Warfarina	2 casos > nivel warfarina	sangrado	ajustar warfarina si es necesario

los casos que presentamos, así como el eritema pigmentado fijo; este último es raro por antimicóticos pero ha sido informado fundamentalmente por fluconazol seguido de ketocanazol.^{11, 12, 13}

También se ha comunicado urticaria o angioedema con asociación a fiebre y artralgias,¹⁴ pustulosis exantemática generalizada aguda secundaria a fluconazol y terbinafina, que es una entidad de inicio agudo acompañada de fiebre, astenia, neutrofilia. La pustulosis remite espontáneamente aunque está reportado que cuando es por antimicóticos tarda más la resolución, debido a la farmacocinética de estos medicamentos que tardan en excretarse del organismo. La mejoría puede acelerarse con el uso de esteroides tópicos o sistémicos. También hay reportes de pustulosis sólo palmo-plantares.^{10, 11, 15-19}

Se reporta inducción de penfigoide ampuloso, lupus eritematoso subagudo-like o fotosensibilidad, tanto por terbinafina como por itraconazol,²⁰⁻²³ así como la exacerbación o desencadenamiento de lesiones de psoriasis por la ingesta de terbinafina,²⁴ eritema tóxico, eritema anular centrifugo-like,¹⁹ y finalmente las más severas, como necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme.^{10, 19, 21, 25} Sin embargo, consideramos que cualquier efecto adverso, aunque no caiga dentro de esta severidad, debe ser reportado a la comunidad médica para mejorar la calidad de la salud pública. También es importante reconocer los signos de riesgo de una interacción, como cualquier modificación en el régimen terapéutico, falla renal o hepática y administración de productos con margen terapéutico estrecho, como warfarina, anticonceptivos, anti-convulsivantes, benzodiazepinas, litio, digoxina, teofilina, y en general cualquier medicamento inductor o inhibidor de citocromo P-450.^{1, 2, 9, 22}

REFERENCIAS

- Katz HI. *Drug interactions of the newer oral antifungal agents*. Br J Dermatol 1999; 141 suppl 56: 26-32
- Teixeira F, Arenas R. *Interacciones medicamentosas en el tratamiento de las onicomicosis con itraconazol o fluconazol*. Dermatología Rev Mex 1996; 40 (5): 340-344
- Gupta AK, Shear NH. *A risk-benefit assessment of the newer oral antifungal agents used to treat onychomycosis*. Drug Saf 2000; 22 (1): 33-52
- Johnstone D, Berger C, Fleckman P. *Acute fulminant hepatitis after treatment with rabeprazole and terbinafina*. Arch Intern Med 2001; 161 (13): 1677-1678
- Agarwal K, Manas DM, Hudson M. *Terbinafina and fulminant hepatic failure*. N Engl J Med 1999; 340 (16): 1292-1293
- Nores JM, Biacabe B, Bonfils P. *Olfactory disorders due to medications: analysis and review of the literature*. Rev Med Intern 2000; 21 (11): 972-977
- Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. *Terbinafina-induced persistent agueusia: first reported case*. Ann Dermatol Venereol 2000; 127 (3): 341
- Duxbury AJ, Oliver RJ, Pemberton MN. *Persistent impairment of taste associated with terbinafina*. Br Dent J 2000; 188 (6): 295-296
- Langers AM, Jonkers GJ. *Pancreatitis ascribed to the use of itraconazole*. Ned Tijdschr Geneesk 2001; 145 (23): 1127-1128
- Castellsague J, García-Rodríguez L, Duque A et al. *Risk of serious skin disorders among users of oral antifungals: a population-based study*. BMC Dermatology 2002; 2: 14
- Taberner R, Puig L, Gilaberte M et al. *Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafina*. Eur J Dermatol 2003; 13 (3): 313-314
- Ghislain PD, Ghislain E. *Fixed drug eruption due to fluconazole: a third case*. J Am Acad Dermatol 2000; 42 (5 Pt 2): 883-884
- Lane JE, Buckthal J, Davis LS. *Fixed drug eruption due to fluconazole*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 95 (2): 129-130
- Weiss JM, Mockenhaupt M, Schopf E et al. *Reproducible drug exanthema to terbinafina with characteristic distribution of baboon syndrome*. Hautarzt 2001; 52 (12): 1104-1106
- Martínez-Alonso JC, Domínguez-Ortega FJ, Fuentes-Gonzalo MJ. *Urticaria and angioedema due to itraconazole*. Allergy 2003; 58 (12): 1317-1318
- Alsadhan A, Taher M, Krol A. *Acute generalized exanthematous pustulosis induced by oral fluconazole*. J Cutan Med Surg. 2002; 6 (2): 122-124
- Fabre B, Albes B, Belhadjali H et al. *Acute generalized exanthematous pustulosis due to fluconazole*. Ann Dermatol Venereol 2002; 129 (3): 294-297
- Saissi EH, Beau-Salinas F, Jonville-Bera AP et al. *Drugs associated with acute generalized exanthematous pustulosis*. Ann Dermatol Venereol 2003; 130 (6-7): 612-618
- Lombardo M, Cerati M, Pazzaglia A. *Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafina*. J Am Acad Dermatol 2003; 49 (1): 158-159
- Hill VA, Chow J, Cowley N et al. *Subacute lupus erythematosus-like eruption due to terbinafina: report of three cases*. Br J Dermatol 2003; 148 (5): 1056
- Aksakal BA, Ozsoy E, Arnavut O et al. *Oral terbinafina-induced bullous pemphigoid*. Ann Pharmacother 2003; 37 (11): 1625-1627
- Álvarez-Fernández JG, Castaño Suárez E, Cornejo-Navarro P et al. *Photosensitivity induced by oral itraconazole*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14 (6): 501-503
- Callen JP. *Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized*. J Am Acad Dermatol 2001; 45 (2): 315-316
- Szepietowski JC. *Terbinafina exacerbates psoriasis: case report with a literature review*. Acta Dermatovenereol Croat 2003; 11 (1): 17-21
- Ghislain P. *Fixed drug eruption due to fluconazole; a third case*. J Am Acad Dermatol 2002; 46 (3): 467