

Eritema fijo pigmentoso asociado a terbinafina

Reporte de un caso

Estefhaníe Villalba Leiva¹
Jaime Andrés Benítez Kellendonk²
Ana María Kellendonk³, William Portilla⁴

Autor para correspondencia: fito_estefy@hotmail.com

¹ Médico Cirujana. RedMédica.

² Médico Cirujano. Hospital de SOLCA

³ Dermatóloga. Hospital Un Canto a la Vida

⁴ Patólogo. Hospital Un Canto a la Vida

Manuscrito recibido el 16 de abril de 2014
Aprobado tras revisión el 10 de febrero de 2015

RESUMEN

El eritema fijo medicamentoso es una variante especial de toxicodermia caracterizada por la aparición de lesiones cutáneas posteriores a la administración de un fármaco. Su diagnóstico fundamentalmente es clínico, a través de una historia clínica detallada con mayor énfasis en la descripción de medicamentos utilizados. Dentro de este grupo de fármacos se encuentra la terbinafina, un antimicótico usado a menudo para tratar afecciones menores y por un período prolongado. Entre las principales reacciones adversas medicamentosas están la alteración o pérdida del gusto y la aparición de erupciones compatibles con reacciones de hipersensibilidad o fotosensibilidad. Se describe el caso clínico de un paciente que acude al servicio de Dermatología del Hospital Un Canto a la Vida, ubicado en el sur de Quito, por presentar una placa eritematosa de varios meses de evolución localizada en el muslo izquierdo. Por medio de una correcta anamnesis e historia farmacológica, se determinó que el paciente había tomado terbinafina por un período prolongado. Se realizaron diferentes exámenes complementarios y se estableció que el paciente presentaba una reacción fija medicamentosa asociada al uso de terbinafina. El presente artículo describe un caso clínico muy poco descrito dentro de nuestro medio y su estudio es de gran interés y que puede constituir un reto el diagnóstico para el médico.

Palabras claves: terbinafina, eritema fijo medicamentoso, hipersensibilidad, reacciones adversas medicamentosas.

ABSTRACT

The fixed drug erythema is a special variant of toxicodermia characterized by the appearance of post-drug administration skin lesions; diagnosis is primarily clinical, through a detailed medical history with emphasis on the description of drugs used. Within this group of drugs is terbinafine, an antifungal often used to treat minor ailments and for a prolonged period. The main adverse drug reactions are the alteration or loss of taste and appearance compatible with hypersensitivity reactions rash or photosensitivity. We report the case of a patient who presented to Dermatology department of the Hospital Un Canto a la Vida, located in the south of Quito, with an erythematous plaque located in the left thigh with several months of evolution. A detailed history was made with a greater interest in the administration of any medication previously, being positive the use of terbinafine. Different complementary tests were performed and it was determined that the patient had a fixed drug reaction associated with the use of terbinafine. The study of this case is of great interest because it can be a diagnostic challenge for the physician.

Keywords: terbinafine, fixed drug erythema, hypersensitivity, adverse drug reactions.

INTRODUCCIÓN

Según Agusti-Mejias, Mejias-Bolis, Messeguer y Alegre De Miquel (2011), el eritema fijo medicamentoso se debe a drogas exógenas o productos químicos. Consiste en una dermatosis caracterizada por lesiones eritematosas redondas u ovaladas de un color rojizo, púrpura o marrón oscuro, a veces con ampollas, ya sea bullas o vesículas. Es un trastorno cutáneo frecuente que puede simular otras enfermedades, por lo que su conocimiento es muy útil para no plantear pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios. Dentro de los estudios médicos relacionados al exantema fijo medicamentoso existen pocos casos asociados al uso de terbinafina que hayan sido reportados.

En un estudio prospectivo, Padmavathi, Manimekalai y Ambujam (2013) encontraron que el eritema fijo medicamentoso es el patrón de reacción más común, y el fármaco causal más frecuente resultó ser el paracetamol; se han identificado dos factores de riesgo: la ingesta múltiple de drogas y los antecedentes de alergia, los cuales presentan una asociación de forma significativa con el nivel de gravedad de la reacción.

Jean Louis Brocq (según refleja el estudio realizado por Lázaro y Avilés Izquierdo, 2004) utilizó por primera vez en 1894 la expresión exantema fijo medicamentoso (EFM), al describir una “erupción eritematopigmentada fija, debida a la antipirina” (p. 66) y tras comprobar que las lesiones tenían la particularidad de reaparecer en la misma localización unas horas después de readministrar por vía oral el fármaco desencadenante. En 1969, la Organización Mundial de la Salud definió la reacción adversa a un fármaco como el efecto que no es intencionado y que ocurre tras las dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de sus enfermedades (Alonzo y López Cepeda, 2000).

Un estudio de 372 casos realizado en el Departamento de Dermatología y Micología de la Coordinación Universitaria del Hospital Civil de la Universidad Autónoma de Sinaloa (CUHC-UAS), de Culiacán, Sinaloa, México, del 1 enero de 1999 al 31 de agosto de 2010, identificó que el 61,29% de los casos correspondía al sexo masculino, con una relación varones/mujeres de 1,6/1; el 48% tenía entre 21 y 40 años de edad; la ocupación más frecuente fue de estudiante (31,18%). La morfología predominante fueron las manchas eritematosas, con un 47,58%; la topografía afectada con mayor frecuencia fueron el tronco, en un 25,91%, y las extremidades inferiores, con el 20,92%, presentándose de dos a cinco lesiones en el 57,8% de los casos, con una evolución de uno a tres meses en el 36,02% de los pacientes. Se identificaron 57 agentes causales, de los cuales el 98,24% correspondió a causas medicamentosas, y el 1,75%, a causas no medicamentosas. En el 31,99% de los casos el agente causal fue trimetoprima con sulfametoxazol (Muñoz, Valenzuela Paz y Rochín, 2011).

A propósito de este caso se ha descrito una patología muy singular que puede constituir un reto en el diagnóstico para el dermatólogo. Como hipótesis se plantea que el uso de terbinafina puede provocar un eritema fijo medicamentoso, por lo que nuestros objetivos serán determinar la etiopatogenia de esta patología e identificar si el uso de este antimicótico puede desencadenar su aparición.

CASO CLÍNICO

Al servicio de Dermatología del Hospital Un Canto a la Vida, acude un paciente masculino de 47 años, de ocupación soldador, casado, nacido en Quito y residente temporalmente en Lago Agrio. Refiere como antecedentes personales

tratamiento de onicomicosis con terbinafina. El paciente expresa que desde hace cinco meses presenta una dermatosis caracterizada por la presencia de placas color marrón localizadas a nivel de la cara lateral externa del muslo izquierdo (Figura 1), acompañadas de prurito esporádico, que el paciente asocia a la presión que ejerce la máquina soldadora. No ha recibido tratamiento alguno. Tras el examen físico se evidencia una mácula de color negruzco con pápulas hiperqueratósicas en el centro, localizadas en la cara lateral del muslo izquierdo, como se ve en la Figura 2.



Figura 1. (izquierda)

Dermatitis localizada a nivel de cara lateral externa de muslo izquierdo

Fuente: Banco de fotos, casos clínicos Kellendonk, A. Servicio de Dermatología, Hospital Un Canto a la Vida (2013)

Figura 2. (derecha)

Pápulas hiperqueratósicas centrales

Fuente: Banco de fotos, casos clínicos Kellendonk, A. Servicio de Dermatología, Hospital Un Canto a la Vida (2013)

MATERIALES Y MÉTODOS

Con la descripción de la anamnesis y lo evidenciado en el examen físico se decidió realizar un raspado de la lesión y colocarlo en solución de hidróxido de potasio (KOH) para identificar si se trataba de una infección micótica; el resultado que se obtuvo fue negativo.

Bajo estos hallazgos, se tomó una muestra de la lesión y se envió para estudio histopatológico. El análisis microscópico de la biopsia realizada identificó la presencia de epidermis con acantosis como se observa en la Figura 3, infiltrado mononuclear en dermis (Figura 4) y alteración vacuolar de acuerdo a la Figura 5.

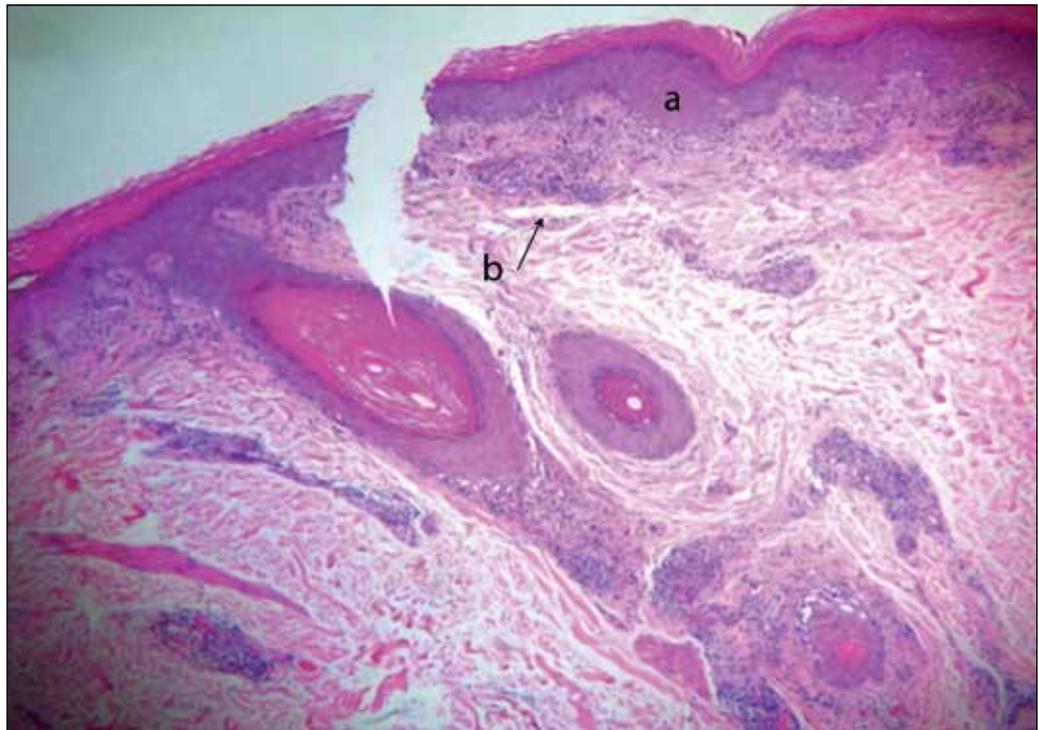


Figura 3. Epidermis con acantosis, ortoqueratosis e hiperqueratosis (a). Dermis con infiltrado mononuclear (b)
Fuente: Banco de fotos, casos clínicos Portilla, W. Servicio de Patología, Hospital Un Canto a la Vida (2013)

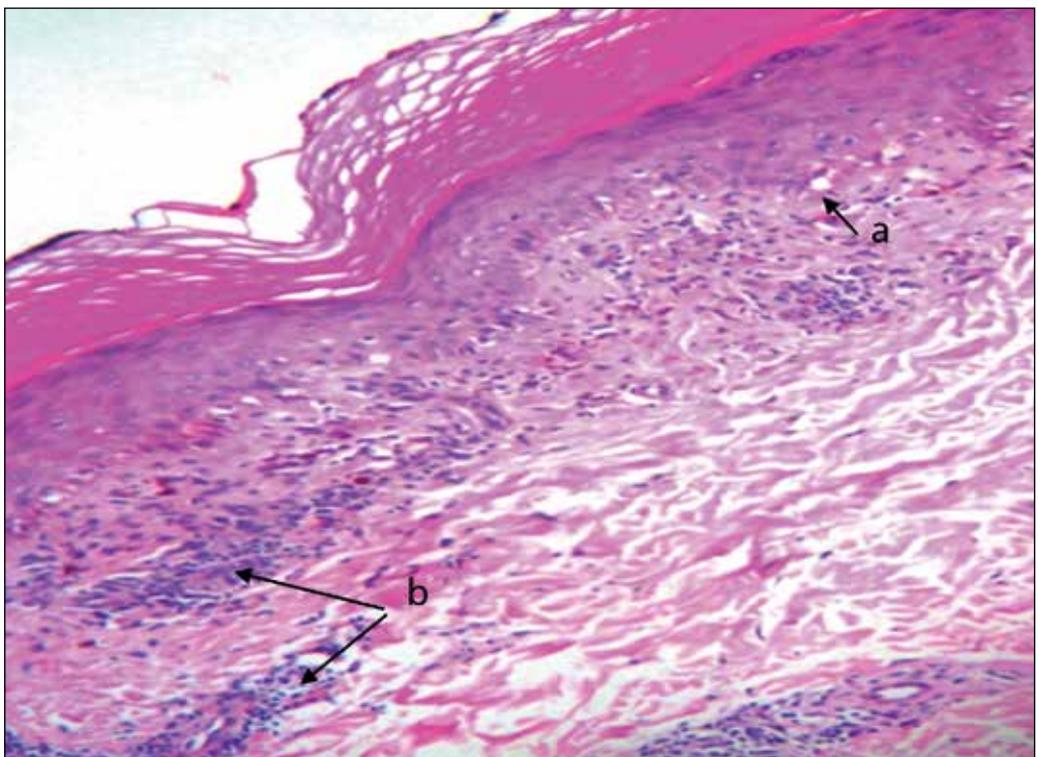


Figura 4. Vacuolización de la basal (a). Infiltrado mononuclear perivascular en dermis superficial (b)
Fuente: Banco de fotos, casos clínico Portilla, W. Servicio de Patología, Hospital Un Canto a la Vida (2013)

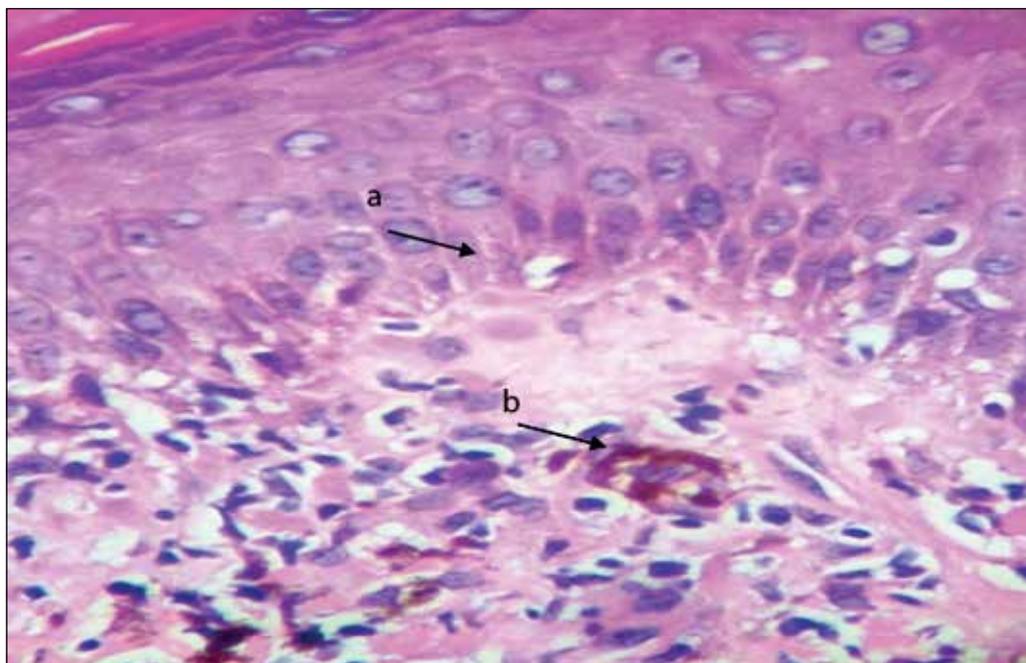


Figura 5. Vacuolización de la basal (a). Incontinencia pigmentaria (b)

Fuente: Banco de fotos, casos clínicos Portilla, W. Servicio de Patología, Hospital Un Canto a la Vida (2013)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el análisis obtenido tras el estudio patológico realizado, se determinó que se trataba de un eritema fijo pigmentoso asociado al uso de terbinafina. Cuando el paciente suspendió la medicación se evidenció mejoría del cuadro clínico como se observa en las Figuras 6 y 7.



Figura 6. (izquierda) Disminución parcial de las lesiones a los 8 días.

Fuente: Banco de fotos, casos clínicos Kellendonk, A. Servicio de Dermatología, Hospital Un Canto a la Vida (2013)



Figura 7. (derecha) Desaparición completa del eritema a los 15 días.

Fuente: Banco de fotos, casos clínicos Kellendonk, A. Servicio de Dermatología, Hospital Un Canto a la Vida (2013)

El eritema pigmentado fijo se manifiesta clínicamente por la presencia de manchas eritematosas, circulares, bien delimitadas, únicas o múltiples, que pueden llegar a formar ampollas y localizarse tanto en piel como en mucosas. Según Muñoz y Valenzuela Paz (2011), su característica distintiva es la recurrencia en los mismos sitios afectados tras la reexposición al agente causal. Predomina en el sexo masculino,

entre los 20 y 40 años de edad, y se localiza principalmente en la boca a nivel de los labios, en los genitales externos y en la región sacra (Muñoz y Valenzuela Paz, 2011). Este no es el caso del estudio que aquí se presenta, el paciente tiene 47 años, pero se encuentra cercano a este grupo etario; de igual manera, la localización del eritema fijo se encuentra en la parte lateral externa del muslo izquierdo, a diferencia de lo anteriormente descrito.

El primer brote suele aparecer varios días después de la toma del agente causal, mientras que en la toma sucesiva, el tiempo medio entre la toma del fármaco y la aparición de las lesiones cutáneas es menor, con una media de dos días (Agusti-Mejias et al, 2011). La lesión se autolimita en una a dos semanas sin dejar cicatriz, salvo una hiperpigmentación postinflamatoria que tarda en desaparecer (Muñoz y Valenzuela Paz, 2011). A medida que el proceso se repite por la continua ingestión del agente, la pigmentación va siendo más oscura y desaparece con mayor dificultad hasta que queda permanente (Echavarría, Mejía Camacho, Vargas Velázquez, Casas Mercado y Muñoz Estrada, 2001).

La piel de las lesiones del eritema fijo medicamento contiene linfocitos intraepidérmicos, la mayoría CD8, con potencial citotóxico, pero sin producir ninguna alteración de los queratinocitos. La ingesta del medicamento responsable provocaría la activación, mediante IgE y otros mecanismos no inmunológicos, de los mastocitos presentes en los vasos vecinos. Estos, al liberar una serie de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) inducen, en los queratinocitos, un aumento de la expresión de moléculas de adhesión intercelular ICAM-1, que facilitan la activación de los linfocitos CD8 con potencial autolítico (Lázaro y Avilés Izquierdo, 2004).

Se han descrito más de 100 fármacos y preparados no farmacológicos diferentes asociados a esta particular erupción cutánea según Agusti-Mejias et al. (2011). Entre estos medicamentos podemos mencionar: sulfonamidas, antiinflamatorios no esteroideos, tetraciclinas, ciprofloxacina, metronidazol, ampicilina, medicamentos antifúngicos, ácido mefenámico, terbinafina, fenitoína, pseudoefedrina, acetaminofén, entre otros (Ríos Yuil y Ríos Castro, 2011).

La terbinafina, introducida en el mercado a fines de 1993, es un antimicótico perteneciente al grupo de las alilaminas cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la enzima escualeno epoxidasa, interrumpiendo la conversión de escualeno al escualeno oxidado; por consiguiente, bloquea la biosíntesis del ergosterol, la subsecuente acumulación de escualeno es tóxica, lo que produce una muerte fúngica (Aquino y Jurado Santa Cruz, 2009). Se han descrito dos grupos principales de reacciones adversas asociadas a la terbinafina: las de las vías gastrointestinales, específicamente alteración o pérdida del gusto, y las de la piel, que incluyen muchas erupciones compatibles con reacciones de hipersensibilidad o fotosensibilidad (Revista Panamericana de Salud Pública, 1997).

El diagnóstico es esencialmente clínico, basado en la forma de las lesiones cutáneas, el antecedente de ingesta de un fármaco, y su resolución, al retirarlo. Las pruebas complementarias que pueden ayudar al diagnóstico son la biopsia cutánea, la realización de pruebas alérgicas de contacto, mediante pruebas de parches cutáneos sobre la piel afectada, y la reexposición a la sustancia sospechosa (Lázaro y Avilés Izquierdo, 2004). Es importante hacer una buena anamnesis de los fármacos tomados por el paciente, teniendo en cuenta que en ocasiones el paciente no considera como tales algunas sustancias (Darwich y Fuertes de Vega, 2008).

CONCLUSIONES

- La terbinafina puede producir un eritema fijo medicamentoso en algunos pacientes que presenten una mayor sensibilidad al fármaco, por ello es importante el correcto seguimiento por parte de los galenos durante su administración.

- La seguridad en los medicamentos es de gran importancia para los pacientes y los profesionales de la salud, ya que las enfermedades relacionadas con fármacos generan una carga considerable para los sistemas sanitarios de todo el mundo.
- La polifarmacia y la historia de alergias son factores de riesgo que deben ser tomados en cuenta con mayor énfasis al momento de la realización de la historia clínica, y una prescripción adecuada de medicamentos, una correcta educación de los pacientes sobre el riesgo de la automedicación y la emisión de una tarjeta de alerta del fármaco, puede reducir el impacto del eritema fijo medicamentoso.
- Se recomienda notificar las reacciones adversas a los medicamentos para realizar una vigilancia posterior a su comercialización, por ello son importantes los programas de prevención farmacológica donde se proporciona información valiosa acerca de los graves problemas que se asocian con el uso de drogas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agusti-Mejias, A., Mejias-Boils, A., Messeguer, F. y Alegre De Miquel, V. (2011). Eritema fijo medicamentoso: claves diagnósticas. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 37(4), 215-218.
- Alonzo, L. y López Cepeda, L. D. (2000). Diagnóstico diferencial de reacciones medicamentosas adversas. *Revista del Centro Dermatológico Pascua*, 9(2), 120-125.
- Aquino, C. y Jurado Santa Cruz, F. (2009). Interacciones medicamentosas en dermatología. *Dermatología Revista Mexicana*, 53(3), 125-140.
- Darwich, E. y Fuertes de Vega, I. (16 de Octubre de 2008). *Diagnóstico a primera vista*. Obtenido de http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1710/39/00390039_LR.pdf
- Echavarría, L., Mejía Camacho, D., Vargas Velázquez, J. J., Casas Mercado, R. y Muñoz Estrada, V. F. (2001). Estudio Epidemiológico, clínico y etiológico del Eritema Pigmentado Fijo, serie de 64 casos. *CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*(6), 44-48.
- Lázaro, P. y Avilés Izquierdo, J. (24 de Septiembre de 2004). *JANO.es*. Obtenido de <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/67/1534/66/1v67n1534a13067001pdf001.pdf>
- Muñoz, V. y Valenzuela Paz, G. A. (2011). Eritema pigmentado fijo genital. Estudio de 69 casos. *Revista del Centro Dermatológico Pascua*, 20(3), 91-99.
- Muñoz, V., Valenzuela Paz, G. y Rochín, M. (2011). Estudio de 372 casos de eritema fijo pigmentario. *Piel*, 26(5), 213-220.
- Padmavathi, S., Manimekalai, K. y Ambujam, S. (2013). Causality, Severity and Preventability Assessment of Adverse Cutaneous Drug Reaction: A Prospective Observational Study in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(12), 2765-2767.
- Revista Panamericana de Salud Pública* (1997). Reacciones adversas. 1(4), 308-310. ISSN 1020-4989. Recuperado de http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49891997000400018&lng=pt&tlng=es. 10.1590/S1020-49891997000400018
- Ríos Yuil, J. M. y Ríos Castro, M. (2011). El concepto P-i: Una nueva teoría inumonológica sobre las reacciones cutáneas asociadas a fármacos. *Revista Médico Científica*, 24(1), 20-32.