

Toxicidad hepática inducida por terbinafina



Terbinafine-induced hepatotoxicity

La hepatotoxicidad por antifúngicos es bien conocida¹. La terbinafina es el único fármaco de la familia de las alilaminas usado en el tratamiento sistémico de la onicomicosis inducida por dermatofitos. Su potencial hepatotoxicidad ha sido descrita, pero anecdóticamente², con una incidencia calculada de 0,5-3 casos/100.000 exposiciones.

Presentamos el caso de una mujer de 47 años, con el único antecedente de espondilitis anquilosante HLA B27+ diagnosticada 30 años antes, que fue tratada por una onicomicosis durante 28 días, con 250 mg diarios de terbinafina. No existía historia previa de consumo de alcohol ni de productos de herboristería; su único tratamiento habitual adicional consistía en etoricoxib (90 mg), usado desde años antes como analgésico puntual, a demanda, en una dosis diaria.

A las 3 semanas de suspender el antifúngico comenzó con ictericia, prurito y astenia, sin *rash* ni adenomegalias. El índice de masa corporal era de 28 kg/m² y no cumplía datos de síndrome metabólico. Se disponía de análisis previos, de

2 años y de 5 meses antes, con bioquímica hepática normal. Las cifras máximas de bilirrubina (3,5 mg/dl) y de transaminasas (GPT: 572 UI/l) se documentaron el día +27 tras la suspensión del fármaco; la cifra máxima de fosfatasa alcalina (1.016 UI/l) se alcanzó el día +51. La evolución cronológica de las alteraciones de la bioquímica hepática y su relación con el empleo y la retirada de la terbinafina se muestran en la figura 1, considerando el momento basal (día 0), el de la suspensión del antifúngico. El HBsAg y los anticuerpos IgG frente al VHC fueron sistemáticamente negativos. Se excluyeron igualmente otras causas de hepatopatía viral (IgM anti-VHA y anti-VHE negativas). La ceruloplasmina (44,5 mg/dl), la α -1 antitripsina (185,5 mg/dl), el índice de saturación de transferrina (29) y el hemograma fueron normales. Una ecografía descartó obstrucción biliar y trastornos vasculares hepáticos. Los anticuerpos antinucleares fueron positivos —a título 1/160, con patrón moteado citoplasmático— el día +51, negativizándose después (día +119); los anticuerpos antimitocondriales, anti-LKM y antimúsculo liso fueron repetidamente negativos. Las gammaglobulinas (1,3 g/dl) y la IgG (1.373,8 mg/dl) fueron normales.

Se definió que existía daño hepático inducido por fármacos (*drug-induced liver injury*), atribuible a terbinafina, con patrón colestásico: $(\text{GPT}/40)/(\text{fosfatasa alcalina}/105) = R$

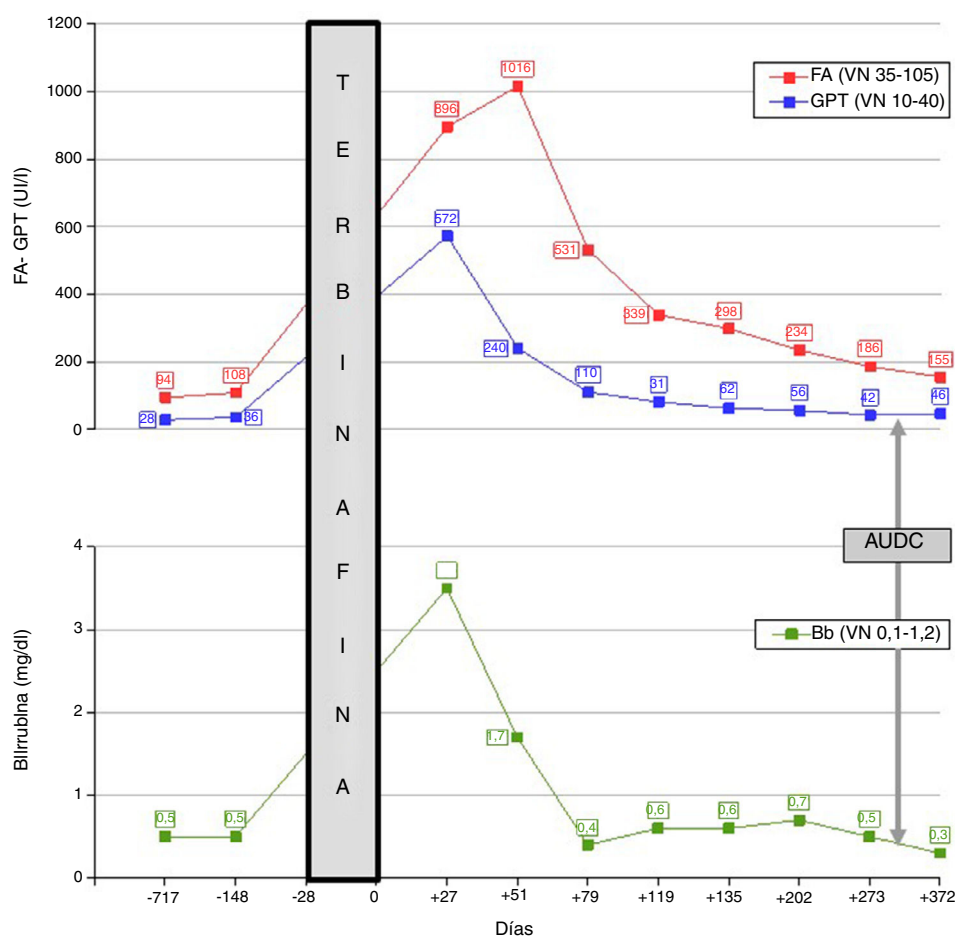


Figura 1 Evolución cronológica de las alteraciones de la bioquímica hepática y su relación con el empleo y la retirada de la terbinafina; se consideró el momento basal (día 0), el de la suspensión del tratamiento antifúngico.

AUDC: ácido ursodesoxicólico; Bb: bilirrubina; FA: fosfatasa alcalina; VN: valores normales.

1,7, calculado al día +27. Se evaluó la causalidad mediante la escala CIOMS/RUCAM, considerándola probable (8 puntos): comienzo de los síntomas entre 5 y 90 días tras el inicio del tratamiento (+2); evolución analítica favorable, con descenso de la fosfatasa alcalina >50% en los 180 días posteriores a la retirada del fármaco (+2); exclusión completa de otras causas o toxinas (+2) y hepatotoxicidad previa conocida para la terbinafina, descrita en el etiquetado (+2). La tendencia a la desaparición de la colestasis hizo prescindible la biopsia hepática. Igualmente se obvió la reexposición, al considerarse desproporcionada.

Aunque la evolución fue favorable, no se llegó a la resolución completa, al menos hasta el noveno mes, por lo que se inició entonces tratamiento con ácido ursodesoxicólico: 300 mg cada 12 h, con respuesta parcial (fig. 1).

Los mecanismos exactos por los que la terbinafina puede inducir daño hepático no han sido aún dilucidados. Recientemente se ha descrito la asociación entre el HLA-A*33:01 y la susceptibilidad para desarrollar hepatotoxicidad colestásica por terbinafina². La terbinafina experimenta una compleja biotransformación hepática y alguno de los metabolitos resultantes presenta capacidad de unirse a proteínas hepatobiliares y de promover una reacción inmune³; en otras ocasiones, la toxicidad hepática es idiosincrásica. El patrón de toxicidad habitual es colestásico, típicamente prolongado (entre 2 y 12 meses), con capacidad, incluso, de progresar hacia la ductopenia⁴. El periodo de latencia (exposición-ictericia) oscila entre 2 y 6 semanas, mientras que el pico máximo de bilirrubina suele darse entre 3 y 5 semanas tras la suspensión del fármaco. La resolución tras la retirada suele ser la norma. No existe tratamiento específico, aunque se ha ensayado, con éxito, el ácido ursodesoxicólico⁵.

En nuestro caso quedó bien documentado que la colestasis fue imputable a la terbinafina, prescrita para su indicación habitual. Para que el diagnóstico de daño hepático inducido por fármacos sea precoz, es necesario un elevado nivel de sospecha clínica. La comunicación de casos como este pretende favorecer el conocimiento al respecto

y promover el estado de alerta clínica, sobre la hepatotoxicidad farmacológica.

Bibliografía

1. Kyriakidis I, Tragiannidis A, Munchen S, et al. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:149–65, <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1270264>
2. Nicoletti P, Aithal GP, Björnsson ES, et al. Association of liver injury from specific drugs, or groups of drugs, with polymorphisms in HLA and other genes in a genome-wide association study. *Gastroenterology.* 2017;152:1078–89, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.016>. Epub 2016 Dec 30.
3. Iverson SL, Uetrecht JP. Identification of a reactive metabolite of terbinafine: Insights into terbinafine-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2001;14:175–81, <http://dx.doi.org/10.1021/tx0002029>
4. Anania FA, Rabin L. Terbinafine hepatotoxicity resulting in chronic biliary ductopenia and portal fibrosis. *Am J Med.* 2002;112:741–2, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01109-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01109-9)
5. Agca E, Akcay A, Simsek H. Ursodeoxycholic acid for terbinafine-induced toxic hepatitis. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1088–9, <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D420>

María de los Ángeles Mejías Manzano*, Álvaro Giráldez Gallego, Guillermo Ontanilla Clavijo y José Manuel Sousa Martín

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marianmejiasmanzano@gmail.com (M.d.l.Á. Mejías Manzano).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.022>
0210-5705/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hemorragia digestiva alta como complicación de un adenoma de glándulas de Brunner. Una presentación inusual



Upper gastrointestinal bleeding as a complication of Brunner's gland adenoma. An unusual presentation

Las glándulas de Brunner se localizan en la submucosa del bulbo y en la segunda porción duodenal. Su principal función es secretar un fluido alcalino rico en mucina que protege el epitelio duodenal del contenido gástrico. El adenoma de las glándulas de Brunner es un tumor extremadamente raro cuya incidencia es menor del 0,4% en estudios endoscópicos¹. Generalmente se trata de un hallazgo casual

en la gastroscopia realizada por otros motivos, y muy rara vez puede presentarse como una complicación aguda².

Se presenta el caso de un adenoma de glándulas de Brunner cuya forma de presentación fue una hemorragia digestiva alta.

Mujer de 57 años con antecedentes de hipertensión arterial y exfumadora que acudió a urgencias por deposiciones de características melénicas de 48 h de evolución. La paciente no presentaba alteraciones en el hábito intestinal ni antecedentes de ingesta de antiinflamatorios no esteroideos. Refería síntomas digestivos leves, como pirosis y dispepsia posprandial ocasionales, sin presentar síntomas de alarma.

A su llegada a urgencias la paciente se encontraba con buen estado general y hemodinámicamente estable. El tacto rectal fue positivo para melenas. La analítica fue estrictamente normal (hemoglobina: 14,1 g/dL; hematocrito: