

# USO DEL KETOCONAZOLE EN MICOSIS \*

HOMAGDY RODRIGUEZ y DANTE BORELLI

Desde hace varios años hemos venido utilizando con gran provecho drogas antimicóticas derivados del imidazol, bien de uso sistémico o tópico, tanto en micosis superficiales como profundas (1, 2, 3, 4).

Informamos ahora sobre el ensayo hecho con un nuevo derivado del imidazol, el Ketoconazole, de uso sistémico utilizado en pacientes con diferentes micosis.

Hemos estudiado 10 pacientes que presentaban las siguientes micosis: Pitiriasis versicolor, 3, tiña 2, candidiasis oral 1, paracoccidioidosis 1, cromomycosis 1, histoplasmosis 1, esporotricosis 1, y una protozoosis : leishmaniasis muco-cutánea.

Se constató gran eficacia en pitiriasis versicolor, tiña, candidiasis oral, paracoccidioidosis e histoplasmosis y muy buena tolerancia en todos los pacientes tratados.

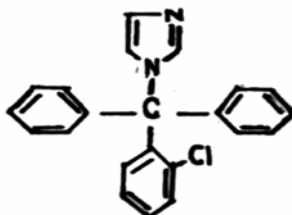
## **IMIDAZOLES ANTIMICOTICOS:**

Desde hace varios años con el descubrimiento del benzimidazole (1944) se dio inicio a una serie de compuestos con diversas propiedades antibacterianas, antihelmínticas, antifúngicas, etc. Dentro del grupo hay cuatro antifúngicos que son actualmente de utilidad terapéutica, con acción contra levaduras y hongos filamentosos. Estos son: clotrimazole, miconazole, econazole y ketoconazole.

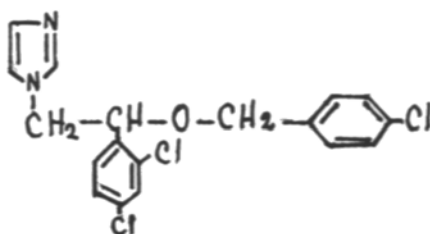
---

\* Trabajo realizado en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical y el Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas. Dirección para pedir separatas: Sección de Micología, Apartado 8250, Caracas, Venezuela.

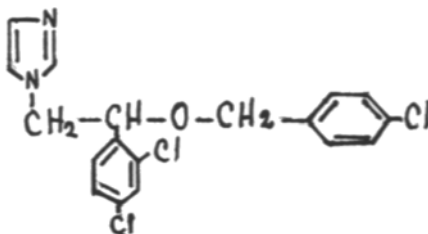
El clotrimazole es derivado tritilimidazol; es comercializado como Canesten (R) o Lotrimin (R); su fórmula estructural es: ( 1 - [ O-clortritil ] imidazol)



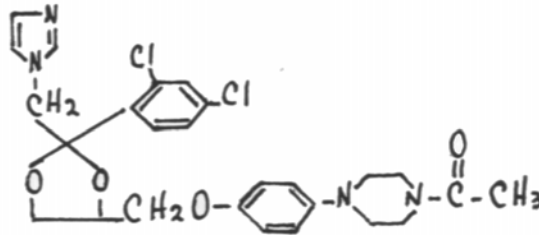
El miconazole es derivado fenetilimidazólico; comercializado como Drinax (R), Daktarin (R), Micatin (R). Su fórmula estructural es: 1- (2,4-dicloro-B[ 2,4 diclobenziloxi ] fenetilimidazol)



El econazole es derivado fenetilimidazólico; comercializado como Pevaryl (R). Su fórmula estructural es: 1- [ 2,4 - dicloro-B- (-clorobenziloxi) - fenetil ] -imidazol



El ketoconazole es derivado dioxolan-piperazínico; no está en el comercio todavía. Su fórmula estructural es: 1- (2,4 dicloro-fenetil imidazol) con un anillo dioxolan y uno piperazínico



Todos estos productos actúan por mecanismo de acción común que causa alteración de la pared celular y produce lisis de las organelas intracitoplasmáticas.

El miconazole inhibe la enzima peroxidativa (muerte celular ocurre por acumulación de peroxidasa).

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 10 pacientes que presentaban: pitiriasis versicolor, 2, tiña 1, tiña + pitiriasis versicolor 1, candidiasis oral crónica 1, paracoccidiodosis 1, cromomicosis 1, esporotricosis 1, histoplasmosis 1, leishmaniasis 1.

El ketoconazole se presenta en tabletas de 200 mg. Se administró por vía oral a la dosis de 200 mg. una o dos veces al día, lejos de las comidas.

## DETALLES CLINICOS Y RESULTADOS

Los datos siguientes aparecen resumidos en el Cuadro I.

**CASO N° 1:** hombre de 25 años con **pitiriasis versicolor** localizada en tronco de 1 mes de evolución.

**Tratamiento:** 200 mg. al día durante 14 días, al cabo de los cuales se le ve curado, por haberse negativizado la fluorescencia y la microscopía.

**Observación post-tratamiento:** 3 meses: asintomático.

**CASO N° 2:** mujer de 48 años con **pitiriasis versicolor** generalizada de 15 años de evolución, con múltiples tratamientos.

**Tratamiento:** 200 mg. al día durante 14 días; curada al finalizar el tratamiento.

CUADRO I

ENTIDAD	SEXO	EDAD	LOCALIZACION	DURACION	TRATAMIENTO	POST
P. versicolor	M	25a	tronco	1 m	200 mg por 14 días	3 meses curado
P. versicolor	F	48a	generalizada	15 a	200 mg por 14 días	1 mes curado
Tinea cruris y P. versicolor	M	18a	inguinoocrural y tronco	7 m	200 mg por 28 días	3 meses recaída
Tinea cruris, corporis y pedis	M	26a	inguinoocrural tronco y pies	1 a	200 mg por 14 días	2 1/2-4 1/2 meses recaída
Candidiasis oral crónica	F	14a	mucosa oral	5 a	1 0 mg por sem. reducción gradual de la dosis	6 meses asintomática
Paracoccidiodiosis cutánea	M	21 a	cara, tronco y brazos	1 1/2a	400 mg un día; 200 mg por 47 días	15 días recaída
Histoplasmosis	M	38a	mucosa oral, pulmones y médula	2 m	400 mg por 60 días	9 meses curado
Cromomicosis	M	60 a	abdomen	6 a	200 mg por 10 días 400 mg por 15 días	inalterado
Esporotricosis	M	49 a	antebrazo D	1 a	400 mg por 7 días	inalterado
Leishmaniasis mucocutánea	M	55 a	mucosa oro-naso-faríngea	2 a	200 mg por 7 días	inalterado

**Observación post-tratamiento:** 1 mes: asintomático.

**CASO N° 3:** hombre de 18 años con **tinea cruris (Epidermophyton floccosum)** y **pitiriasis versicolor** en tronco de 7 meses de evolución.

**Tratamiento:** 200 mg. al día por 28 días. A los 14 días se le encuentra curado de la tiña y a los 28 días de la pitiriasis versicolor, por negatividad de los respectivos exámenes micológicos.

**Observación post-tratamiento:** a los 3 meses se observó reactivación de las lesiones.

**CASO N° 4:** hombre de 26 años, diabético, con **tinea cruris, corporis y pedis (Trichophyton rubrum)** de 1 año de evolución.

**Tratamiento:** 200 mg. al día durante 14 días; curación aparente con examen micológico negativo.

**Observación post-tratamiento:** a los 2 1/2 meses, punto de reactivación de tinea corporis; a los 4 1/2 meses, reactivación también de la tinea pedis y cruris.

**CASO N° 5:** mujer de 14 años, con candidiasis oral crónica de 5 años de evolución; múltiples tratamientos con remisiones parciales.

**Tratamiento:** 200 mg. al día; a la semana estaba curada con desaparición de las lesiones y examen micológico negativo. Se redujo gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 200 mg. a la semana. Se mantiene asintomática y micológicamente negativa por seis meses.

**CASO N° 6:** hombre de 21 años con **paracoccidioidosis** localizada en piel de cara, tronco y brazos, de 1 mes de evolución, fue tratado con Anfotericina B, Sulfametoxipiridazina y simultáneamente Miconazole, durante 3 meses, al cabo de los cuales se vio curado. A los 12 meses, es visto nuevamente por recaída, con lesiones similares a la primera vez.

**Tratamiento:** 200 mg. dos veces el primer día y luego 200 mg. diarios durante 47 días, con regresión total de sus lesiones; se pasa entonces a sulfametoxipiridazine, pero a los 15 días hay nueva recaída.

**CASO N° 7:** hombre de 38 años con **histoplasmosis** diseminada de dos meses de evolución, localizada en mucosa orofaríngea, pulmones y médula ósea. Grave estado general.

**Tratamiento:** 200 mg. dos veces al día durante 60 días. Ya al cabo de la primera semana, comienza la mejoría, que prosigue hasta la regresión total de las lesiones visibles, en 3 semanas.

**Observación post-tratamiento:** 9 meses, asintomático.

**CASO N° 8:** hombre de 60 años, diabético, con **cromomicosis** localizada en región abdominal de 6 años de evolución (**Fonsecaea pedrosoi**).

**Tratamiento:** 200 mg. al día por 10 días; luego se aumenta la dosis a 400 mg. diarios por 15 días más. Al no haber mejoría, se suspende la droga.

**CASO N° 9:** hombre de 49 años con **esporotricosis** de 1 año de evolución, localizada en antebrazo derecho.

**Tratamiento:** 400 mg. al día durante 7 días. Al no haber mejoría, se suspende la droga.

**CASO N° 10:** hombre de 55 años con **leishmaniasis muco-cutánea** de 2 años de evolución.

**Tratamiento:** 200 mg. al día durante 7 días. Al no haber mejoría, se suspende la droga.

## COMENTARIOS

En 7 de los 10 pacientes estudiados se comprobó eficacia terapéutica, con supresión del agente causal, ya que hubo desaparición de las lesiones y negativización del examen micológico.

El Ketoconazole se mostró como un medicamento muy activo contra varias especies de hongos, de fácil administración y muy bien tolerado en todos los pacientes. No se observó efecto colateral alguno ni se comprobó alteración de los resultados de los exámenes de laboratorio realizados.

Llamamos la atención sobre su actividad per os en tiña, pitiriasis versicolor y candidiasis, lo que sugeriría nuevos ensayos. La pronta curación de un paciente con histoplasmosis difusa y severa nos ha impresionado profundamente.

No consideramos insuficiente la duración del tratamiento en sendos casos de cromomicosis y esporotricosis; pensamos que en ellos la droga ha fracasado. En efecto, aplicando respectivamente la asociación 5-fluorocitosina-anfotericina B y los yoduros conseguimos mejoría sustancial en los mismos lapsos de tiempo en que el Ketoconazole fue administrado sin beneficio. Lo que haya fracasado en estos dos casos reduce considerablemente la expectativa en otros casos de las mismas enfermedades; pero no prejuzga completamente su eficacia en otros casos de cromomicosis o esporotricosis porque la sensibilidad de cada cepa a las drogas es diferente y la capacidad de absorción y disposición en el organismo humano puede variar.

## RESUMEN

Hemos administrado per os (1 ó 2 tabletas diarias de 200 mg. c/u) el derivado dioxolan-piperidinico del imidazol llamado ketoconazol, a 3 pacientes con pitiriasis versicolor, 2 con tiña, 1 con candidiasis oral crónica, 1 con cromomicosis, 1 con esporotricosis, 1 con histoplasmosis diseminada, 1 con paracoccidioidosis y 1 con leishmaniasis americana. Todos los pacientes toleraron la droga sin molestias o daños evidentes. Todos terminaron aparentemente curados con negativización del examen micológico, excepto los enfermos de esporotricosis, cromomicosis y leishmaniasis, que no mejoraron. Consideramos que el ketoconazole amerita prueba más amplia.

## SUMMARY

We administered per os one or two tablets (**id est**, 200 or 400 mg) daily of ketoconazole, a dioxolan-piperidine derivative of imidazole, to 10 patients, including 3 with pityriasis versicolor, 2 with tinea, 1 with chronic oral candidiasis, 1 with paracoccidioidosis, 1 with histoplasmosis, 1 with sporothricosis, 1 with chromomicosis and 1 with american leishmaniasis. No gastric or general sign of intolerance to the drug was noted or informed. The patients with sporothricosis, chromomycosis and leishmaniasis did not changed their conditions, whereas all the others did get apparently cured with negativization of the mycological results. We think that further trials with this drug are warranted.

## BIBLIOGRAFIA

1. Borelli, D. y Marcano, C. Miconazole per os en el tratamiento de la tiña. Derm. Venez. XIV: 4853, 1975.
2. Dixon, Denis y others. Comparison of the in vitro antifungal activities of Miconazole and anew Imidazol R 41-400. J. Inf. Dis. 138: 245-248, 1978.
3. Drouhet, E. Antifungal agents. Antibiotics chemotherapy. 25: 277-284, Karger, Basel (1978).
4. Rodríguez, H. y Borelli, D. Miconazole per os en tiña y micosis profundas. Med. Cut. I.L.A. 3:199-204, 1976.

## AGRADECIMIENTO

La droga fue suministrada por la casa JANSSEN PHARMACEUTICA de Beerse, Bélgica.