

QUETOCONAZOL Y SUDORACION *

DANTE BORELLI

INTRODUCCION

El metabolismo del quetoconazol en el organismo humano (y en el de otros mamíferos estudiados) es rápido.

La bio-disponibilidad de dosis únicas de 100, 200 ó 400 mg. fue determinada en 12 voluntarios ⁽¹⁾. La concentración media de la droga en el plasma culminó entre la primera y la segunda horas siguientes a la administración. La declinación de los niveles plasmáticos tuvo dos fases: una de rápida eliminación con media vida entre 1,44 y 2,21 horas y otra lenta, cuya media vida varió entre 6,3 y 9,6 horas. Los valores correspondientes a la dosis de 400 mg fueron significativamente superiores a los de las dosis inferiores (100 y 200 mg., respectivamente). Los datos recogidos en este experimento parecen indicar eliminación del quetoconazol al primer pase con saturación transitoria de la capacidad metabolizante del hígado.

Por otro lado, la ingestión de una sola dosis de quetoconazol (400 mg.) suprime la pitiriasis versicolor (Pv) en casi todos los pacientes ^(2,3).

Para explicar este resultado yo avancé la hipótesis de que el remedio es excretado con el sudor, se distribuye por el estrato córneo, induce daño tal en **Malassezia** que le impide crecer en profundidad y la lleva a separarse junto con las escamas que la sustentan. Otros piensan que el quetoconazol es excretado con el sebo ⁽⁴⁾. En conjunto, nuestra ignorancia sobre esta parte de la farmacodinamia es casi total por falta de experimentación y análisis.

Hasta ahora la resistencia de ciertos pacientes a la acción de quetoconazol fue explicada admitiendo falta de absorción (en algunos casos se demostró rápida y masiva eliminación de la droga con las heces) y la falta de absorción fue explicada por carencia de acidez que impedía la disolución en el estó-

* Trabajo de la Sección de Micología Médica, Instituto de Medicina Tropical (Ap. 2109, Caracas).
El autor es asesor de la Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

mag. Creo que algunos casos de resistencia pueden explicarse por la insuficiente excreción cutánea.

En esta nota quiero informar sobre las primeras observaciones, realizadas en dos pacientes resistentes a la droga y finalmente tratadas tomando en cuenta la corta biodisponibilidad de ésta y la necesidad de una tempestiva sudoración.

CASO I

Estudiante de 20 años, 54 kg de peso y 172 cm. de estatura; enferma de Pv desde hace un año al momento del primer examen. Sus lesiones han venido ocupando los póplites y después otras regiones en los cuatro miembros, tienen tamaño de gruesas monedas y enrojecen y pican, cuando ella recibe sol en la playa. La severidad de su erupción es clasificada en el grado II de una escala de IV. La luz de Wood provoca fluorescencia dorada; la microscopía de las escamas revela **Malassezia ovalis**. Se le entregan 2 pastillas (total: 400 mg.) para que las tome juntas el día 18-8-81. A los 46 días, la paciente vuelve a control e informa que toleró perfectamente el remedio. Ha dejado de percibir la reacción al sol, cuando está en la playa; pero la mayoría de sus lesiones persisten, sobre todo en las caras internas de los muslos. Se le entregan nuevamente 2 pastillas, que ella toma el día 14 de octubre. A los 36 días vuelve para control: persisten activas las lesiones de miembros inferiores (fluorescencia y microscopía positivas). Se le entregan 4 pastillas para que tome una cada 20 días. Vuelve para control el día 1° de febrero; las lesiones parecen aumentadas en miembros inferiores. Se le entregan 8 pastillas para que tome una cada 15 días. Vuelve para control el día 17 de mayo; informa que ha tomado la última pastilla el día 16 de marzo; en ningún momento se ha visto libre de la pitiriasis, cuyas lesiones han ulteriormente aumentado en número y tamaño. Se le entregan 8 pastillas, para que tome 2 por semana en días sucesivos. Vuelve a las cinco semanas, el día 2 de julio; se le observa ulterior acentuación de la erupción, sobre todo en piernas. Se le nota leve estado de xerosis cutis y se le pregunta si suda fácilmente. La paciente contesta que no suele sudar nunca; un poco, si acaso, cuando hace ejercicio intenso. Ella suele correr por las mañanas. Se le entregan 5 pastillas para que tome una al día, una hora antes de correr. Vuelve para control a los 18 días. Reconoce que no sudó mucho, a pesar de haber corrido encerrada en un mono de tela, a la hora indicada; pero está exenta de pitiriasis. Las pruebas de fluorescencia y microscopía son negativas en sendas improntas tomadas de 3 máculas residuales hipocrómicas.

CASO II

Ama de casa de 32 años, residente en Caracas, 68 kg. de peso y 164 cm. de estatura; sufre de Pv desde hace 6 años. Presenta amplias lesiones con

tendencia a confluír en cara, cuello, tronco y miembros superiores: es clasificada en el grado III de una escala de IV. Siente prurito en las partes enfermas, al acalorarse. Da fluorescencia dorada a la luz de Wood y la microscopía de la impronta muestra **Malassezia furfur**. Se le entregan 4 pastillas de quetoconazol, para que tome 1 al día en 2 días sucesivos de 2 semanas sucesivas. Inicia el tratamiento el día 20 de octubre de 1981. Vuelve a los 27 días e informa que toleró el remedio sin molestia alguna. Ahora presenta máculas blancas, no fluorescentes. Al examen directo, encontramos abundantes **Pityrosporum orbiculare** y pocos filamentos en la región interescapular. Se le entregan 4 pastillas para que vaya tomando 1 cada 15 días, complete la supresión de **Malassezia furfur** y prevenga la recaída. Vuelve a los 70 días sin lesiones visibles a simple vista y a la luz de Wood. La microscopía de la impronta de la región interescapular revela abundantes grupos de **Pityrosporum**, sin hifas. Se le entregan 10 pastillas para que siga tomando 1 cada 15 días. Vuelve a los 6 meses, 4 semanas después de tomar la última pastilla y presenta numerosas lesiones numulares en dorso y brazos. En el interrogatorio se revela que ella suda frecuentemente durante el día; pero estuvo tomando las pastillas de noche, poco tiempo antes de retirarse al dormitorio, donde existe aire acondicionado, así que ella nunca suda de noche. Se le entregan 6 pastillas para que tome una cada 15 días por la mañana y trate de sudar aproximadamente 1 hora después de tomarla. Vuelve a las 8 semanas, dice que tomó el remedio como fue indicado; está indemne. Presenta fluorescencia y microscopía negativas. Pocos **Pityrosporum** foliculares en la impronta interescapular. Se le entregan 4 pastillas, para que siga tomando 1 al mes con sudor.

MODUS OPERANDI ACTUAL

Me informo sobre las horas en que el paciente suele sudar. Explico al paciente la farmacodinamia del quetoconazol y le pido de trazar un plan: ¿cuándo piensa tomar la o las pastillas? Entonces le prescribo que a esa hora se bañe, tome las pastillas fragmentadas junto con una porción de yogurt (alimento ácido con parte de grasa, rápidamente digerible), espere una hora, procure sudar y no se bañe por 24 horas.

COMENTARIO

Hay varios puntos que conviene precisar respecto a la importancia de la Pv, la conveniencia de su tratamiento y las ventajas del uso del quetoconazol para lograr su supresión. Permítaseme enumerar algunos y expresar mi opinión al respecto.

1. La Pv desfigura a todos los pacientes y causa prurito en casi la mitad de ellos.

2. La Pv no puede ser erradicada; sólo suprimida.
3. El tratamiento local puede suprimirla, aplicando diariamente por 2 semanas uno cualquiera de varias docenas de remedios.
4. La mayoría de los pacientes no tienen facilidades y/o energía suficiente para eso.
5. La recaída después del tratamiento local supresor no puede prevenirse mediante una o dos aplicaciones, porque para ello se exige la repetición periódica del tratamiento bisemanal completo. Hay personas que lo realizan rutinariamente al comienzo del verano.
6. El quetoconazol es remedio no completamente inocuo y debe evitarse su aplicación intensa y prolongada para enfermedades tan poco dañinas como la Pv.
7. Efectivamente, el quetoconazol suprime la Pv en dosis tan bajas y la mantiene suprimida con dosis tan bajas y tan espaciadas, que no cabe pensar en efecto nocivo alguno sobre la persona que se proponga tomarlo por toda la vida.
8. Hay pacientes que no responden a las bajas dosis usuales; debemos buscar la causa y obviarla.

En esta nota pretendo llamar la atención sobre una posible causa de la resistencia: la falta de contacto entre el medicamento y el parásito por insuficiente excreción cutánea durante la breve biodisponibilidad plasmática del fármaco.

La observación de dos casos no puede tomarse como evidencia suficiente; sólo sirve como oportunidad para exponer la hipótesis e invitar a los otros investigadores a ensayarla.

El modus operandi esbozado arriba es el indicado actualmente a mis pacientes; pero no lo considero definitivo; seguramente será modificado para asegurar ulteriores ventajas que ahora no puedo imaginar.

Cumplo en estos días 4 años de estar lidiando con la Pv por medio del quetoconazol. He ensayado docenas de métodos y dosis, sin preocuparme de que, al final, en la publicación de los resultados, pueda no encontrarse un plan elegantemente trazado ni rigurosamente cumplido. Sólo me propongo buscarle a la enfermedad asideros para someterla.

RESUMEN

La ingestión del quetoconazol es seguida de una concentración en sangre que dura pocas horas. Sin embargo, una dosis de 400 mg. suele causar la supresión de la pitiriasis versicolor en el término de 2-6 semanas. Para explicarlo, recorro a la hipótesis de que el fármaco pasa a la capa córnea por el sudor o por el sudor y el sebo, segregados durante las breves horas de tasa hemática útil. Viceversa, cuando no hay sudoración, no hay secreción cutánea de quetoconazol y no puede esperarse la acción correspondiente. Esta hipótesis podría explicar el fracaso de la medicación en una parte de los pacientes, que no curan con las dosis usuales. He iniciado ensayos y obtenido resultados que corroboran la idea de asociar la administración del quetoconazol con la sudoración provocada en el curso de la segunda hora. Relato en detalle la historia de 2 pacientes. En el tratamiento de la tiña podría aplicarse la hipótesis; pero no he experimentado todavía.

SUMMARY

The ingestion of ordinary doses of ketoconazole (200 or 400 mg.) is followed by a rapid absorption and circulation; its bioavailability in the plasma lasts a few hours. On the other hand, one 400 mg. doses is followed by the disappearance of *Malassezia furfur* in most patients in 2-6 weeks. In order to explain the effects of the drug on the superficial parasite notwithstanding the short bioavailability, the author has advanced the hypothesis that the drug does pass to the stratum corneum with the sweat and/or the sebum. Certain patients resistant to the ordinary doses, have been found not to sweat easily or not to sweat at all. In order to convey to the skin a sufficient amount of the drug, those patients (eventually all of the patients) are instructed to get sweating for a while during the second hour after taking the pill and no to bath for 24 hurs. The cases of two patients are related in detail.

BIBLIOGRAFIA

1. Janssen Pharmaceutica - Ketoconazole investigator's brochure. April, 1982.
2. Borelli, D., H. Rodríguez C. Marcano. Pitiriasis versicolor. Tratamiento per os con ketoconazol. Rev. Fund. J.M. Vargas 3 (10) 19-23, 1979.
3. Borelli, D. Treatment of Pityriasis versicolor with ketoconazole. Rev. Inf. Dis., 2 (4) 592-595, 1980.
4. Van Cutsem, J., Van der Flees, D., Thienpont, D. Docy, J. Quantitative evaluation of ketoconazole in hairs of orally treated rats and guinea pigs. Janssen Pharmaceutica Investigator Brochure, Ref. N. 59. April 1980.