

# ITRACONAZOL: EFICACIA EN CROMOMICOSIS POR CLADOSPORIUM CARRIONII

Maigualida Pérez Blanco\*  
Francisco Yegres\*\*  
Nicole Richard - Yegres\*\*\*  
Leila de Humbria\*\*\*\*  
Rosaura Hernández\*\*\*\*\*  
Guillermo Zeppenfeldt\*\*\*\*\*

Pérez B. M., Yegres F., Yegres N.R., et al **Itraconazol: Eficacia en cromomicosis por Cladosporium Carrionii.** Derm. Venez. 1994; 32: 13-16

## RESUMEN

Se reportan los resultados obtenidos en trece casos de cromomicosis por *Cladosporium carrionii* y uno por *Fonsecaea pedrosoi* tratados con Itraconazol. La dosis administrada fue de 100 a 300 mgrs una vez al día durante tres a seis meses. Se reporta la disminución de los valores leucocitarios en 3 (21%) casos durante la administración del fármaco. En 12 (92%) casos por *C. carrionii* se observó 1 negativización de los cultivos y posterior cicatrización de las lesiones: el seguimiento por más de dos años de siete pacientes ha permitido confirmar la curación. Se considera que

Itraconazol es una droga altamente efectiva en los casos de cromomicosis por *C. carrionii* el agente más frecuente de cromomicosis en Venezuela.

## ABSTRACT

We reported thirteen cases of Chromomycosis by *Cladosporium carrionii* and one by *Fonsecaea pedrosoi* treated with 100 to 300 mgrs of Itraconazole, daily. In 3(21%) cases leucocytes values fell during treatment. Negative mycological cultures and lesions remission in 12 (92%) of *C. carrionii* cases were observed. A two years follow up of seven patients confirmed their cure, itraconazole was considered a highly effective drug against *C. carrionii*, the most frequent agent of chromomycosis in Venezuela.

## INTRODUCCIÓN

La cromomicosis es una enfermedad granulomatosa crónica de la piel, generalmente localizada, puede causar deformaciones e invalidez parcial al cabo de varios años de evolución agravando aún más la precaria calidad de vida de nuestros campesinos. La endemia ha sido estu-

\* Dermatólogo, Profesor de Microbiología, Coordinador Cátedra de Microbiología. Unidad de Microbiología, Centro de investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda

\*\* Biólogo, Profesor de Microbiología, Jefe del Centro de Investigaciones Biomédicas

\*\*\* Biólogo, Profesor de Microbiología. Responsable de la Unidad de Microbiología (CIB)

\*\*\*\* Bioanalista, Profesor de Microbiología.

\*\*\*\*\* Médico, Profesor de Microbiología.

\*\*\*\*\* Auxiliar Docente de Microbiología

diada en nuestra Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda UNEFM, durante la última década estableciéndose que se trata de un problema laboral y familiar en las zonas rurales del Estado Falcón donde se han reportado unos 400 casos hasta la fecha <sup>1,2</sup>.

El tratamiento tópico con 5 - fluorouracilo fue evaluado como alternativa para el tratamiento ambulatorio de los pacientes con lesiones incipientes en un estudio anterior <sup>3</sup>.

Nos propusimos evaluarla efectividad del tratamiento sistémico con Itraconazol en los pacientes de cromomicosis que son referidos a la consulta de la UNEFM. Los primeros ensayos con este nuevo antimicótico fueron realizados por Borelli y Rodríguez et al. <sup>4,5</sup>. Estos autores comprobaron una alta efectividad de este nuevo triazol frente a 9 casos producidos por *C. carrionii*. En dos casos por *F. pedrosoi* se hizo necesario cambiar Itraconazol con 5 - fluorocitosina o termoterapia. Según

Restrepo y Queiroz - Telles et al., se aumenta la eficacia del Itraconazol frente a *F. pedrosoi* manteniendo el tratamiento por dos años o más <sup>6,7</sup>.

En nuestro estudio se observó una eficacia del 92% en 13 casos afectados or *C. carrionii* tratados con Itraconazol.

### MATERIALES Y METODOS

Los casos seleccionados para el tratamiento sistémico presentaban lesiones con un área de 60 cm<sup>2</sup> o más. se incluyó un sólo caso con lesión pequeña por no haber respondido a la terapia previa con 5 - fluorouracilo tópico y electrofulguración. Los pacientes fueron hospitalizados en el Hospital General Alfredo van Grieken. Se realizaron recuento hemático y pruebas de función hepática y renal, antes durante y después del tratamiento.

Diagnóstico micológico: La confirmación de la enfermedad se realizó mediante examen directo de las escamo

- costras retiradas del borde de la lesión, aclaradas con KOH al 10% y sembradas en medio de lactimel en cinco tubos. Para la identificación de la especie causal se realizaron cultivos en láminas. Los controles micológicos se hicieron cada dos semanas.

Tratamiento: El Itraconazol fue donado por Janssen Pharmaceutica. se administró una dosis de 100 a 300 mgrs una vez al día por vía oral después del desayuno. El criterio para establecer la duración del tratamiento fue mantenerlo por dos veces el tiempo necesario hasta la negativización de los cultivos según recomendaciones de Borelli <sup>4,5</sup>

### RESULTADOS

Cromomicosis por *C. carrionii* (Tabla 1 - Figuras 1 y 2)

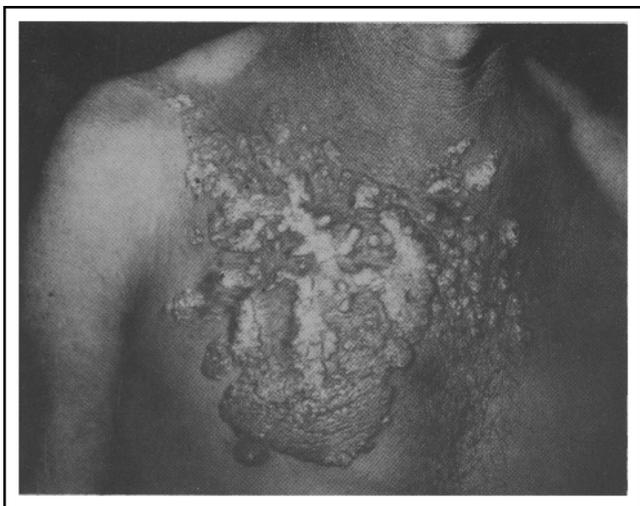
Los primeros indicios de la efectividad del Itraconazol es la desaparición del prurito, la disminución de la

**Tabla 1**  
**ITRACONAZOL**  
*CROMOMICOSIS POR CLADOSPORIUM CARRIONII TRECE CASOS TRATADOS*

	Sexo	Edad	Evolución (años)	Localización		Dosis diaria (mg)	Duración
(Fig. 1/2)	M	56	16	M. S.		100	108
	M	32	10	Tórax		200	80
	M	56	6	M.S.	+D.L.	100	90
	M	62	3	M. S.		100	90
	M	64	20	M. S.		200	90
	F	77	27	M.S.	+ D.L.	200	106
	M	46	7	M. S.		100	180*
	M	51	12	M. S.		100	90
	F	32	2	M. S.		100	50
	M	50	12	M. S.		100	90
	** M	53	5	M.S.	+ D.L.	100	180
	** M	42	8	Tórax		100	90
	** M	61	15	Tórax		100/300	> 1 año Sin remisión

\* Hubo interrupción temporal del tratamiento por parte del paciente

\*\* (Dos casos presentaron valores de leucocitarios inferiores a 5000/ml previo al tratamiento. En los tres se observó disminución progresiva de los niveles durante el tratamiento) (D.L. = Diseminación linfática)



**Figuras 1 y 2**  
*Cromomycosis por Cladosporium carrionii*  
Placas escamo - costrosas con áreas cicatriciales en tórax, mas de 10 años de evolución.  
Antes y después del tratamiento con ITRACONAZOL

descamación y de la inflamación, observándose progresiva recuperación de la movilidad del miembro afectado. se ha podido comprobar el deterioro y paulatina desaparición de las células escleróticas al examen directo durante las primeras semanas. Los cultivos se hicieron negativos en la mayoría de los casos a partir de las seis semanas. Las lesiones cicatrizaron y la piel recuperó su pigmentación normal varios meses después. Once pacientes eran del sexo masculino; el rango de edad abarcó 32 hasta 77 años, promedio 54 años; el tiempo de evolución fue de 2 a 27 años; En 3 casos las lesiones se localizaron en el tórax y en 10 en miembros superiores, con diseminación linfática en dos de ellos. El tiempo máximo de tratamiento en 12 (92%) casos fue de 6 meses observándose la negativización de los cultivos y la remisión de las lesiones. Algunos han sido tratados hace más de dos años.

Sólo uno de los pacientes, el cual había presentado leucopenia previo al tratamiento, no ha respondido satisfactoriamente a pesar de haberse le aplicado 5 - Fluorouracilo tópico y electrofulguración, manteniéndose la medicación hasta el presente. En dos casos se observaron valores leucocitarios inferiores a 5000/ml previo al tratamiento. En tres pacientes

(21 %) se comprobó una disminución progresiva del número de leucocitos durante la terapia.

#### **Cromomycosis por F. pedrosoi**

Un varón infectado por F. pedrosoi de 70 años de edad con una evolución de 30 años, cuyas lesiones abarcaban la totalidad del miembro inferior izquierdo entendiéndose hasta la cintura, fue tratado con 5 - Fluorocitosina 100 mg/Kg por vía oral durante 42 días observándose mejoría clínica. El tratamiento con Itraconazol se inició seguidamente con 300 mg diarios manteniéndose durante un año hasta el presente con mejoría progresiva. Los cultivos sin embargo siguen positivos.

#### **DISCUSION**

El mecanismo de acción del Itraconazol ha sido relacionado principalmente con la alteración de la síntesis de ergosterol, componente lipídico de las membranas fúngicas, por interacción con el citocromo P-450. Se ha reportado que puede inhibir la síntesis de colesterol en linfocitos humanos a altas concentraciones<sup>8</sup>. La alteración de los valores leucocitarios en algunos pacientes tratados por más de un mes con Itraconazol ha sido

señalada por Cauwenbergh et al., así como por Lyman como efecto colateral transitorio 9,10

Se han señalado los trastornos gastrointestinales como reacción adversa más frecuente y ocasionalmente la elevación de los triglicéridos y de las enzimas hepáticas, así como el descenso de los niveles de potasio según un estudio de Tucker et al. en 189 pacientes<sup>11</sup>.

Los pacientes tratados, con dosis relativamente bajas en este estudio, son de edad madura o avanzada y están sometidos a un clima caliente y seco, cabría preguntarse si estas condiciones podrían favorecer la acumulación del fármaco en el organismo.

Recientemente se ha postulado que el Itraconazol podría activar los macrófagos aumentando su capacidad antifúngica según los resultados obtenidos en un estudio realizado frente a Blastomyces dermatitidis<sup>12</sup>.

Es posible que el efecto sinérgico observado en B. dermatitidis pueda jugar algún papel en la buena respuesta frente a ese fármaco en los pacientes infectados por C. carrionii.

En nuestro estudio solo 8(21%)

de los pacientes presentaron disminución de los valores leucocitarios, dos de los cuales ten fan valores bajos antes de iniciar la terapia.<sup>13</sup>

Recientemente se ha sugerido una posible deficiencia a nivel de los linfocitos T e-n los pacientes con cromomicosis

En vista de que se ha postulado una susceptibilidad heredable en la endemia de cromomicosis en Falcón es importante seguir estudiando la respuesta celular en estos enfermos.

El Itraconazol fue altamente efectivo en nuestra experiencia en los casos de cromomicosis por *C. carrionii*.

El control de la cromomicosis representa un reto en la zona endémica de Venezuela. La disponibilidad de este nuevo antifúngico abre la perspectiva de un tratamiento sistémico efectivo en particular en los casos de cromomicosis por *C. carrionii* el agente causal de cromomicosis en aproximadamente 75% de los casos que se reportan en nuestro país.

#### AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido parcialmente financiado por CONICIT RP-IVC-099 y FUNDACITE FALCON FCC-9112-019. Agradecemos a JANSSEN PHARMACEUTICA la donación del Itraconazol.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Richard - Yegres N. Yegres F. y Zeppenfeldt G. Cromomicosis: Endemia rural, laboral y familiar en Venezuela. Rev. Iberoamericana de Mic 1992; 9: 38-41.
- 2.- Yeguez - Rodríguez J. Richard - Yegres N. Yegres F. Rodríguez - Larralde A. Cromomicosis susceptibilidad genética en grupos familiares en la zona endémica del Estado Falcón. Acta Cient. Venez. 1992; 43: 98-102.
- 3.- Medina E. González - Vivas, R. Yegres, F. Richard - Yegres, N. 5-Fluorouracilo tópico (5%) alternativa terapéutica en cromomicosis por *Cladosporium carrionii* en la zona semi-árida del Estado Falcón. Arch. Venez. Farm. y Terap. 1987; 6: 204 - 206.
- 4.- Borelli D. A clinical trial of Itraconazole in the Treatment of deep mycoses and Leishmaniasis. Rev. Infect Dis 1987; 9: 57 - 63.
- 5.- Rodríguez H. Albornoz M. Borelli D. Gohman M. Marcano C. Medina E. Orihuela R. Pérez M. Prado A. Rondón A. Yegres F. y Yegres N. Itraconazol: Ensayo Terapéutico en micosis profundas y Leishmaniasis. Derma Venez. 1987; 24: 121 - 123.
- 6.- Restrepo A. Experiencia Clínica con Itraconazol en micosis subcutáneas y profundas. IV Congreso Bolivariano de Dermatología. 1988; Colombia 55.
- 7.- Queiroz - Telles F. Purin KS. Filus JN. Bordignon GF. Lameira RP. Van Cutsem J. Cauwembergh G. Itraconazole in the treatment of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*. Int J Dermatol 1992; 31: 805 - 812.
- 8.- Grant M.S. and Clissold P.S. Itraconazole. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic use in Superficial and Systemic Mycoses. Drugs 1989; 37: 310 - 344.
- 9.- Cauwenbergh G. Legendre R. and Blatford N. Itraconazol a novel oral antifungal: its efficacy and safety profile. 8Th Regional Conference of Dermatology, Bali. 1988; 16-20.
- 10.- Lyman C.A. and Walsh T.J. Systemically administered antifungal agents. A review of their clinical pharmacological and therapeutic applications. Drugs 1992; 44: 9 - 35.
- 11.- Tucker R.M. Hag Y. Denning DW. and Setevens D.A. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. J Antimicrob Chemother 1990; 26: 561 - 566.
- 12.- Brummer E. Bhagavathula P.R. Hanson L.H. Stevens D.A. Synergy of Itraconazole with Macrophages in Killing *Blastomyces dermatitidis* Antimicrob Agents and Chemother 1992; 36: 2847 - 2492.
- 13.- Fuchs J. et Pecher S. Partial suppression of cell mediated immunity in chromoblastomycosis. Mycopathologia 1992; 119: 73 - 76.

## SOCIEDAD VENEZOLANA DE DERMATOLOGÍA

### XXX REUNION ANUAL

23 al 26 de noviembre de 1994

Hotel Maremares - Pto. La Cruz. Edo. Anzoátegui