

---

# ITRACONAZOL: ENSAYO TERAPEUTICO EN MICOSIS PROFUNDAS Y LEISHMANIASIS

Rodríguez, H.	Orihuela, R.
Albornoz, M.	Pérez, M.
Borelli, D.	Prado, A.
Gohiman, [vi.	Rondón, A.
Marcano, C.	Yegres, F.
Medina, E.	Yegres, N.

Autor principal: Dra. H. Rodríguez

**RESUMEN** Hemos administrado per os este imidazólico (Janssen R 51 211) a 2 pacientes con esporotricosis, 10 con paracoccidiosis, 3 con micetomas, 14 con cromomicosis, 5 con leishmaniasis. Los controles clínicos y de laboratorio mostraron tolerancia completó, ausencia de efectos colaterales, actividad satisfactoria en paracoccidiosis, esporotricosis y cromomicosis por *Cladosporium carrionii*; actividad alentadora en un micetoma por *Madurella grisea* y en algunos casos de leishmaniasis, incluyendo uno por *Leishmania mexicana pifanoi*. La dosis diaria empleada ha sido de 50 mg. en paracoccidiosis, 200 ó 400 mg. en cromomicosis, 200 en micetomas, esporotricosis y leishmaniasis.

## INTRODUCCION

Prosiguiendo los estudios clínicos con derivados imidazólicos informamos en esta oportunidad el ensayo de la nueva droga de Janssen R 51 211, itraconazol, administrada por vía oral.

El itraconazol, desde el punto de vista químico, es una molécula lipofílica que pertenece al grupo de drogas triazólicas. Demuestra actividad antifúngica in vitro y en modelos de animales contra una gran variedad de hongos, incluyendo: *Candida*, dermatofitos, *Pityrosporum*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Sporothrix*, *Cladosporium*, etc. El mecanismo de acción es similar al de otros azotes antifúngicos: tiene gran efecto selectivo sobre el citocromo p 450

y consecencialmente altera la síntesis de esteroides de la membrana fúngica conduciendo a la muerte celular.

Estudios farmacocinéticos en hombres y animales han comprobado la afinidad del itraconazol por los tejidos, en los cuales alcanza niveles altos, superiores a los proporcionados por el ketoconazol.

La síntesis hormonal (especialmente la de la testosterona) no parece alterarse aun con altas dosis de la droga.

Estudios en animales revelan buena absorción del producto administrado por vía oral, encontrándose niveles picos dos a cuatro horas después de la ingestión. La vida media es de seis a 13 horas. Altas concentraciones de la droga son demostrables en el hígado, páncreas, adrenales y ri-

ñón; niveles importantes en pulmón, piel y bazo; bajas concentraciones en el cerebro.

En voluntarios humanos la administración de una sola dosis de 200 mg. produce concentraciones máximas en sangre y tejidos seis a siete horas después de la toma. También en humanos, el itraconazol parece tener una mayor afinidad por los tejidos que el ketoconazol.

Se elimina por las heces en un 85.7 por ciento; y por la orina, en un 5.7 por ciento.

La rifampicina reduce dramáticamente los niveles plasmáticos de itraconazol.

Se recomienda dar la droga durante o después de una comida para obtener la máxima absorción.

Se han descrito efectos colaterales menores, incluyendo entre otros: cefalea, mareos, náuseas, pirosis, dispepsia, diarrea y vómitos. En un estudio con 800 pacientes, sólo 16 (2<sup>o</sup>/o) presentaron alguno de los efectos señalados.

En dermatología, el itraconazol ha comprobado su eficacia en una variedad amplia de micosis superficiales y profundas: pitiriasis versicolor, dermatofitosis, incluyendo onicomicosis, esporotricosis, cromomicosis, paracoccidiosis e histoplasmosis, han respondido favorablemente. Casos de aspergilosis también han sido tratados satisfactoriamente.

Las bondades farmacológicas y los antecedentes de su eficacia anteriormente señalados, nos motivaron a comprobar el valor terapéutico del itraconazol en una serie de enfermedades infecciosas frecuentes en nuestro medio.

## MATERIAL Y METODOS

1. **PACIENTES.** El presente estudio comprende el tratamiento con itraconazol de 34 pacientes, cuyas patologías se especifican a continuación: 2 con esporotricosis, 10 con paracoccidiosis, 3 con micetomas, 14 con cromomicosis y 5 con leishmaniasis cutánea.

Cada paciente fue evaluado de acuerdo con la metodología siguiente:

- a) elaboración de la historia clínica.
- b) exámenes de laboratorio generales: Rx de tórax, hematología, pruebas funcionales hepáticas y renales, química sanguínea y electrolitos, examen de orina.
- c) exámenes de laboratorio específicos: micológico, parasitológico.

No se aceptaron mujeres embarazadas. Se avisaron las mujeres en edad fértil.

Las pruebas especificadas en los apartes b) y c) fueron efectuadas antes, durante y después del tratamiento con la droga.

2. **MEDICAMENTO Y ESQUEMA TERAPEUTICO.** Itraconazol, cápsulas de 50 mg. para uso oral; en la mayoría de los pacientes se administró una dosis diaria con el desayuno, la cual varió entre 50 y 400 mg. La duración del tratamiento en cada paciente dependió de la evolución clínica y microbiológica.

2.1. **Esporotricosis:** Un adolescente de 17 años con la forma linfagítica de la enfermedad (ulceraciones muy supurativas a lo largo del miembro superior derecho) y una mujer de 66 años, con extensas ulceraciones en antebrazo derecho. El esquema utilizado fue 200 mg. diarios por 45 días en el primer paciente y durante cuatro meses y una semana, en el segundo.

2.2. **Paracoccidiosis:** Siete hombres y tres mujeres con edades entre 27 y 72 años (promedio: 51). Dos pacientes presentaban lesiones en mucosa oral solamente. Otro paciente tenía lesión sobre piel y mucosa labial y aumento de tamaño de las glándulas submaxilares. Un paciente con localizaciones cutáneas y pulmonares, a los meses de tratamiento le sobreviene obstrucción del tercio superior del esófago. Tres pacientes con asientos orofaríngeos y pulmonares de la infección. A uno de estos pacientes se le practicó enucleación del ojo derecho por panoftalmía destructiva causada por el hongo y a los meses de tratamiento con la droga presenta obstrucción laríngea. Un paciente con la forma diseminada de la enfermedad (lesiones cutáneas, mucosa oral, hígado, bazo y adenomegalias generalizadas). De los dos pacientes restantes, uno tenía lesiones pulmonares y el otro rectocolitis.

Estos pacientes fueron tratados con 50 mg. diarios; estableciéndose en 1 año el tiempo mínimo de tratamiento.

2.3. **Micetomas:** Dos mujeres y un hombre, de 34, 45 y 68 años respectivamente. Los agentes causales fueron: *Actinomyces madurae* en el primer caso, *Madurella grisea* en el segundo y *Pseudochaetosphaeronema larense* en el restante. La posología empleada fue 200 mg. diarios durante un período variable que se informará más adelante. La tolerancia fue excelente.

2.4. **Cromomicosis:** 11 hombres y 3 mujeres. Rango etario entre 13 y 74 años (promedio: 46.9). Nueve casos causados por *Cladosporium carrionii* y cinco por *Fonsecaea pedrosoi*. El tamaño de las lesiones varió desde pocos centímetros de diámetro en tres pacientes hasta extensas placas a lo largo de toda una extremidad o múltiples localizaciones en los 11 pacientes restantes. En un paciente, sobre una lesión de cromomicosis se había desarrollado un carcinoma espinocelular.

Los esquemas usados fueron: 100 mg. en un paciente de 13 años de edad; 200 mg. en seis pacientes y 400 mg. en siete.

La evolución clínica y micológica orientó la conducta en cada caso. En los casos curados el tratamiento se prosiguió durante otro tiempo igual o mayor al requerido para la completa estabilización clínica y negativización micológica. En caso de respuesta disociada con mejoría clínica, pero persistencia del hongo, el tratamiento se mantiene entre 3 y 7 meses al término de los cuales se suspende y se recurre a otra modalidad terapéutica.

La duración del tratamiento osciló entre 40 días y 7 meses, con una tolerancia excelente.

2.5. **Leishmaniasis cutánea:** Dos hombres y tres mujeres con edades entre 21 y 64 años (promedio: 45). A una de las pacientes se le comprobó el diagnóstico de leishmaniasis difusa anérgica (abundantes parásitos en los frotis,

múltiples nódulos diseminados, leishmanina negativa).

Se indicó 200 mg. diarios por un tiempo que varió de acuerdo con la respuesta clínico-parasitológica. Dos pacientes se trataron durante 15 días; otro paciente durante 5 semanas; el cuarto durante dos meses y el restante lleva actualmente 3 meses de tratamiento.

## RESULTADOS

En los pacientes con esporotricosis la mejoría clínica se aprecia a los pocos días de iniciado el tratamiento y prosigue en forma rápida hasta la total resolución de las lesiones. Igualmente excelente fue la tolerancia a la droga.

De igual manera, los pacientes con paracoccidioidosis acusan mejoría objetiva y subjetiva a los pocos días de estar recibiendo el itraconazol, apreciándose la cicatrización de las lesiones cutáneo-mucosas entre la segunda y tercera semanas. No se apreciaron efectos indeseables de la droga.

Hasta este momento sólo tres de los 10 pacientes con esta micosis han completado el año de tratamiento. Otra paciente recayó a los 5 meses de haber suspendido el tratamiento de 4 meses de duración.

El paciente con micetoma por **Actinomadura maóurae** recibió la droga durante 84 días sin que se evidenciara mejoría alguna.

El micetoma por **Pseudochaetosphaeronema laense** cumplió cuatro meses y medio de tratamiento; el paciente manifestó mejoría subjetiva, pero las fístulas permanecían abiertas y los cultivos positivos. El paciente con micetoma por **Madurella** grisea continúa bajo tratamiento; hasta ahora ha cumplido 16 meses de terapia. Se ha observado evidente mejoría: disminución del tamaño del pie, reabsorción de los nódulos y cierre de las fístulas y abolición del dolor.

Todos los casos de cromomicosis por **Cl. carrionii** curaron y 7 de ellos se han mantenido libres de lesiones en el post-tratamiento que en algunos pacientes ya ha superado el año. Dos pacientes presentaron recaída a los 2 meses de haber completado el tratamiento original. En uno de estos pacientes las lesiones se resolvieron con un nuevo curso terapéutico de 400 mg/día durante dos meses; la curación se ha mantenido durante los 8 meses subsiguientes al término de este segundo ciclo. El otro paciente no acudió a los

controles fijados: llevaba 3 puntos activos en su amplia cicatriz.

De los casos producidos por **Fonsecaea pedrosoi**, uno curó con la administración de 400 mg/día durante seis meses y medio. En los restantes pacientes se observó mejoría clínica variable pero el hongo persistía en las lesiones, razón por la cual se descontinúa el ensayo y se recurre a otro procedimiento terapéutico.

De los pacientes con leishmaniasis, uno curó con 5 semanas de tratamiento, a dos se descontinuó el ensayo por ausencia de respuesta favorable y a los 2 restantes, incluyendo el de leishmaniasis difusa anérgica, se les ha notado mejoría y aún siguen bajo fuerte tratamiento.

## COMENTARIOS

El itraconazol se mostró medicamento activo contra varias especies de hongos, muy bien tolerado por los pacientes, sin mostrar efectos colaterales ni alteraciones significativas de los exámenes de laboratorio realizados.

En los casos de esporotricosis mostró su eficacia con la curación de los 2 casos. Tal vez podría considerarse esta droga como una alternativa en el tratamiento, aunque dos no son suficiente casuística.

En paracoccidioidosis también mostró su eficacia, a dosis relativamente baja, 50 mg. Tenemos la impresión de que a estas dosis es al menos tan eficaz como el ketoconazol a la dosis de 200 mg., sin la preocupación por la inhibición de la testosterona y amenaza al hígado.

En cromomicosis, curó todos los casos por **Cladosporium carrionii**. Aunque tuvimos dos recaídas, creemos que fueron debidas al tiempo insuficiente de tratamiento.

Los resultados no fueron tan satisfactorios en cromomicosis por **Fonsecaea pedrosoi**, micetomas y leishmaniasis. Sin embargo, creemos que el ensayo en micetomas por **Madurella** grisea y Leishmaniasis debe continuarse.

## BIBLIOGRAFIA

1. Itraconazole. Basic Medical Information Brochure. Janssen Pharmaceutica. Fourth Edition, May, 1985.
2. Borelli, D., Rodríguez, H., Prado, A., Marcano, C.- Ensayo clínico del R 51 211 Janssen, Itraconazol. Informe preliminar. Bol. Micol. Chile, 2: 67-72, 1984.