

TRATAMIENTO DE MICOSIS SUPERFICIALES CON ITRACONAZOL

C. Marcano
H. Rodríguez
D. Borelli

Sección de Micología, Instituto de Medicina Tropical y Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas.

El Itraconazol es el nombre genérico de un nuevo derivado triazólico, lipofílico, que ha mostrado tener gran actividad antifúngica in vitro y en animales de experimentación contra una amplia variedad de hongos, incluyendo **Candida**, dermatofitos, **Pityrosporum** (**Malassezia**), **Aspergillus**, **Cryptococcus**, **Cladosporium**, etc.

Su mecanismo de acción es similar al de los otros imidazólicos, con un efecto selectivo sobre el citocromo P 450, lo que da como resultado un trastorno en la síntesis de esteroides de la membrana fúngica y conduce a la muerte de la célula.

Es soluble en cloroformo y diclorometano; menos soluble en polietilenglicol 400 y acetona y muy poco soluble en agua. Se presenta en cápsulas que contienen 50 mg. de la droga soluble en polietilenglicol.

Estudios en animales han mostrado una gran afinidad del itraconazol por los tejidos, incluyendo el cerebro, sin signos de toxicidad ni de inhibición hormonogénica con dosis altas; sin embargo, se han presentado efectos teratogénicos en ratas con dosis superiores a los 40 mg/kg.

En humanos, la máxima concentración en plasma se obtiene a las 4 horas de su administración y ésta es proporcional a la dosis administrada. Niveles moderadamente altos se obtienen con la administración repetida de la droga, aun a dosis tan bajas como 25-50 mg. diarios. La droga debe ser administrada inmediatamente después de la comida para asegurar la máxima absorción.

Estudios clínicos han demostrado

RESUMEN

Hemos administrado per os cápsulas de este nuevo derivado imidazólico (Janssen R 51 211) a 21 pacientes con pitiriasis versicolor, 2 con tinéa capitis, 7 con tinéa pedis, 14 con onicomicosis, 2 con tinéa cruris y 3 con tinéa corporis. Hemos practicado los controles clínicos, micológicos, hematocíticos y bioquímicos pertinentes. No hemos detectado efectos colaterales. La tolerancia ha sido perfecta. Hemos obtenido resultados terapéuticos satisfactorios en tinéa corporis, cruris, pedis, capitis y onicomicosis. En pitiriasis versicolor no demostró ser superior al ketoconazol. Las dosis diarias empleadas fueron de 50, 100 6 400 mg.

que es altamente efectivo en pitiriasis versicolor, tiña, onicomicosis, candidiasis y micosis profundas.

El objeto del presente trabajo fue evaluar su uso en las micosis superficiales más frecuentes en nuestro medio.

MATERIAL Y METODO

Fueron incluidos en este estudio pacientes con diagnóstico clínico y micológico de las siguientes micosis:

Pitiriasis versicolor:	21
Onicomicosis:	14
Tinea pedis:	4
Tinea corporis:	3
Tinea cruris:	2
Tinea capitis:	2
Candidiasis vaginal:	1

En 9 pacientes se encontraron una o más localizaciones de tiña y/o pitiriasis versicolor:

Pitiriasis versicolor	
+Tinéa unguis:	2 casos
Tinéa pedis + tinéa unguis:	3 casos
Tinéa pedis + corporis	
+ unguis:	2 casos

Tinéa corporis et unguis:	1 caso
Tinéa cruris et unguis:	1 caso

La dosis administrada y la duración del tratamiento fue variable, dependiendo de la micosis y del tiempo para alcanzar la curación clínica y micológica.

RESULTADOS

1. Pitiriasis versicolor:

Se trataron 21 pacientes, 16 hombres y 5 mujeres, con edades comprendidas entre 13 y 58 años (mediana 27 años). Se identificó **Malassezia furfur** en 18 y **M. ovalis** en 3.

A cada uno de los pacientes se le entregó la cantidad de droga requerida para su tratamiento y se les pidió volver en 1 mes para el control, excepto los 2 últimos casos que se encontraban hospitalizados y fueron controlados semanalmente. 6 pacientes fueron tratados 2 veces con el mismo u otro esquema de tratamiento.

Tabla No. 1
Pitiriasis versicolor

Dosis:	No. casos:	Curados:	No curados:	Tiempo:
100 mg. stat	13	-	13	-
100 mg. c/15 días (2 veces)	1	-	1	-
100 mg/día por 2 días	1	-	1	-
100 mg/día por 4 días	3	1	2	1 mes
100 mg/día por 5 días	4	1	3	1 mes
50 mg/día por 12 días	2	1	1	1 mes
50 mg/día por 30 días	1	1	-	1 mes
200 mg+100 mg/ día	1	1	-	2 semanas
400 mg/día	1	1	-	1 semana
TOTAL:	27	6	21	

Ninguno de los pacientes que recibieron 100 mg. como dosis única, o por dos días consecutivos o cada 15 días por 2 veces (15 pacientes) llegó a curar de su pitiriasis, aunque en la mayoría disminuyeron los síntomas subjetivos (prurito). En 1 caso curaron unas lesiones, permanecieron invariables otras y aparecieron lesiones nuevas.

Con la dosis de 100 mg/día por 4-5 días (7 casos), 2 casos parecieron curados al mes y en 5 casos las lesiones permanecieron iguales.

Con la dosis de 50 mg/día por 12 días, un caso no llegó a curar al mes. Se repitió la misma dosis por igual número de días y apareció curado a los 2 1/2 meses.

Un caso, que recibió 50 mg. diarios por 30 días, apareció curado al mes. Un caso, que recibió 200 mg. inicial y

luego 100 mg/día curó a las 2 semanas y 1 caso, que recibió 400 mg/día, curó en 1 semana.

2. Onicomycosis:

Se trataron 14 pacientes, 7 de cada sexo, con edades comprendidas entre 6 y 64 años (mediana 34,5 años).

En 9 casos estaban afectadas las uñas de los pies y en 3 casos las uñas de manos.

Las especies identificadas fueron: **Tr. rubrum**, 10; **Tr. mentagrophytes var. nivea**, 1; **M. gypseum** 1; **A. fumigatus**, 2.

La dosis y la duración del tratamiento fue variable, dependiendo de la mejoría y/o curación clínica y micológica.

Una niña de 6 años y 21 kg. de peso, con tinéa unguis por **M. gypseum**

(dedo meñique mano derecha), curó a los 2 meses de tratamiento con 50 mg. diarios (2.4 mg/kg); sigue curada 2 meses después de terminar el tratamiento.

Un caso de tinea unguis mano (**Tr. rubrum**) y 2 casos de tinea unguis pies (**Tr. rubrum**) curaron a los 4, 7 y 10 meses de tratamiento con 50 mg. diarios; un caso no llegó a curar después de 12 meses de tratamiento.

Dos casos con tinea unguis (mano y pie) resultaron mejorados al mes, se les dio tratamiento para 1 mes más y no volvieron al control. Un caso de tinea unguipedalis por **Tr. mentagrophytes var. nivea** no llegó a curar después de 12 meses de tratamiento con 100 mg. diarios.

Dos casos de onicomycosis por **A. fumigatus** recibieron entre 100 y 400 mg. diarios; uno curó a los 5 meses de tratamiento y el otro no llegó a curar a los 4 meses.

Dos casos por **Tr. rubrum** recibieron 400 mg. diarios; uno curó en 2 meses y el otro no ha curado después de 5 meses de tratamiento.

2 casos de tinea corporis y 2 de tinea cruris, todos por **Tr. rubrum**, curaron en 2-3 semanas con 400 mg/día y 50 mg/día y respectivamente. Tres casos de tinea pedis por **Tr. rubrum** resultaron curados en 4-6 semanas con las mismas dosis.

Se trataron 2 casos, por **M. canis**:

Tabla No. 2
Onicomycosis

Dosis:	No. casos:	Especie:	Localiz.	Curados:	Mejorados:	Tiempo:
50 mg/día	6*	M. gypseum	mano	1	-	2 meses
		Tr. rubrum	mano (1)	1	-	4-7-10 meses
			pie (4)	2	1	12 meses
100 mg/día	4*	Tr. rubrum	mano (1)	-	1	1 mes
		Tr. ment.	pie (2)			
100 mg/día, 200 mg/d		var. nivea	pie (1)	-	1	12 meses
(1 mes) (3 meses)	1	A. fumigatus	pie	-	1	4 meses
200 mg/día, 400 mg/d	1	A. fumigatus	pie	1	-	5 meses
(2 m) (3 meses)						
400 mg/día	2	Tr. rubrum	pie	1	1	2 meses 5 meses
TOTAL:	14			6	6	

* Sin control: 3 casos

Tin ea pedis, cruris et corporis:

Tabla No. 3

	Dosis:	No. casos:	Curados:	No curados:	Tiempo:
Tinea pedis:	50 mg/día	3*	2	—	4-6 semanas
	400 mg/día	1	1	—	1 mes
Tinea cruris:	50 mg/día	1	1	—	2-3 semanas
	400 mg/día	1	1	—	2 semanas
Tinea corporis:	50 mg/día	1	1	—	2-3 semanas
	100 mg/día	1*	—	—	—
	400 mg/día	1	1	—	2 semanas
TOTAL:		9	7		

*Sin control: 2 casos.

Tin ea capitis:

Tabla No. 4

Tinea capitis:	Dosis:	No. Casos:	Curados:	No curados:	Tiempo:
	25 mg/día (2.2 mg/kg)	1	1	—	41 días
	50 mg/día (0,7 mg/kg)	1	—	1	1 mes
TOTAL:		2	1	1	

un niño de 15 meses recib o 25 mg/día (2.2 mg/kg) y cur o en 41 días de tratamiento. El otro niño, de 10 años, recib o 50 mg/día (0.7 mg/kg) por un mes, presentando progreso de la lesión inicial (kerion) y aparición de lesiones nuevas.

Candidiasis genital femenina:

Un caso cur o con 100 mg/día por 5 días; recay o a los 2 meses.

TOLERANCIA

La droga fue muy bien tolerada en todos los casos. Los exámenes de laboratorio (hematología, química sanguínea, pruebas hepáticas) practicados antes, durante y después de terminar el tratamiento, en pacientes que recibieron dosis de 100 mg/día o mayores, por más de 1 mes, no revelaron anomalías atribuibles al uso de la droga.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

El Itraconazol es un nuevo derivado imidazólico que, administrado por vía oral es muy bien tolerado y efectivo en

el tratamiento de gran variedad de micosis superficiales y profundas.

En la pitiriasis versicolor no demostró ser superior al ketoconazol. Dosis únicas de 100 mg. o repetidas durante 2-5 días consecutivos resultaron insuficientes para alcanzar la curación. La dosis óptima parece ser la de 100 mg. diarios durante 2 semanas o 400 mg. diarios durante 1 semana, mientras que obtenemos la supresión de la pitiriasis en un alto porcentaje (más del 90%) administrando 400 mg. de Kc en dosis  nica.

En tin ea cruris y tin ea corporis, la dosis de 50 mg/día parece ser suficiente para asegurar la curación en 2-3 semanas y en tin ea pedis durante 4-6 semanas. Dosis superiores (400 mg/día) pueden acortar el tiempo de administración que, de todos modos, no puede ser inferior a 2 semanas en tin ea cruris y corporis o 4 semanas en tin ea pedis.

Estos resultados son muy similares a los que se obtienen con el uso de otros antimicóticos sistémicos (ketoconazol, griseofulvina) y de uso t pico

co (tioconazol, econazol), con la ventaja de ser mejor tolerado, efectivo en dosis 3-10 veces menores y sin los inconvenientes de la aplicación t pica.

En onicomicosis, los resultados han sido satisfactorios en 6 casos: uno por *M. gypseum* y 3 por *Tr. rubrum*, que curaron en 2, 4, 7 y 10 meses de tratamiento con 50 mg/día; un caso por *Tr. rubrum* que cur o en 2 meses de tratamiento con 400 mg. diarios y un caso por *A. fumigatus* que cur o en 5 meses con 200 + 400 mg/día. En 2 casos no se alcanz o la curación después de 12 meses de tratamiento con dosis de 50 y 100 mg/día.

La mejoría fue notoria, en todos los casos, durante los primeros meses de tratamiento, pero aquí la curación parece depender más de la velocidad de crecimiento de las uñas, que es mayor en los jóvenes que en los viejos y mayor en las uñas de manos que en las uñas de los pies.

La efectividad del itraconazol contra *A. fumigatus* y quizá contra otras especies de *Aspergillus* y otros mohos no dermatofitos que pueden atacar las uñas, lo hacen un arma útil para el tratamiento de estas onicomicosis no susceptibles de tratamiento con otros antimicóticos de uso sistémico.

En tinea capitis es difícil sacar conclusiones, ya que sólo fueron tratados 2 casos. Un caso cur o en 41 días con

una dosis de 2.2 mg/kg/día, mientras que en el otro hubo progreso de la enfermedad recibiendo apenas 0,7 mg/kg/día. Sería necesario tratar un número mayor de casos, con dosis proporcionales al peso, para evaluar su eficacia.

En candidiasis, el único caso cur o con 100 mg. diarios por 5 días; pero apenas es un caso. Valdría la pena ensayar con otros casos para determinar la dosis óptima y la posibilidad de su uso profiláctico en mujeres con candidiasis genital r cidivante.

En suma, creemos que el itraconazol es, entre los nuevos imidazólicos, el mejor tolerado, sin efectos colaterales indeseables, de fácil administración por vía oral a dosis más bajas y efectivo contra dermatofitos, levaduras y otros mohos capaces de invadir las estructuras córneas.

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. XX Reunión Anual de la Soc. Venez. Dermat., Caracas, Nov. 1984. Bol. Micológico (Chile), 2(1) 67-72, 1984.
3. Rodríguez, H., C. Marcano & D. Borelli. Experiencia con ketoconazol en el tratamiento de las micosis. Dermat. Venez., 21(1-2) 241-248, 1980.
4. Marcano, C., Rodríguez, H. & Borelli, D. Uso del Econazol en el tratamiento de micosis. Dermat. Venez. 21(11-2) 249256, 1980.
5. Borelli, D., Rodríguez, H., & Marcano, C. Pitiriasis versicolor. Tratamiento per os con ketoconazol. Rev. Fund. J. M. Vargas 3(10) 19-23, 1979.
6. Borelli, D. Tratamiento de la pitiriasis versicolor con ketoconazol. Dermat. Venez., 21(1-2) 219-229, 1980.
7. Borelli, D. Treatment of Pityriasis versicolor with ketoconazol. Rev. Inf. Dis., 2(4) 592-595, 1980.
8. Marcano, C. Uso del tioconazol en micosis superficiales. XV Jornadas Nac. Microb. y I I Jorn. Nac. Infectología, Maracaibo, 6-9 Nov. 1985.

CASUÍSTICA DE LA CONSULTA DE VULVA

Tanto para el Dermatólogo como para el Ginecólogo, las enfermedades de la vulva representan un verdadero reto, ya que el diagnóstico basado en la apariencia de la lesión es a menudo inexacto.

Es por ello que los Servicios de Dermatología y Ginecología del Hospital Vargas de Caracas se unieron para crear una consulta que pueda manejar de una forma racional los problemas que se presenten.

Es de hacer notar que los pacientes que nos llegan a la consulta provienen de las consultas externas de Ginecología o Dermatología, por lo tanto son en su mayoría pacientes con patologías seleccionadas.

Esta consulta fue creada en 1982, teniendo como sede el Instituto de Biomedicina con una frecuencia de una vez a la semana, con una duración de 3 horas, es manejada por médicos Dermatólogos y Ginecólogos, así como por residentes en formación de ambas especialidades.

Los pasos a seguir en el diagnóstico de las enfermedades de la vulva, los hemos esquematizado de la siguiente forma:

I. Historia Clínica

En ella se indagan antecedentes personales o familiares que pueden estar

Dra. Rosa Hernández
Dr. Eduardo Weiss
Dr. Ricardo Pérez Alfonso
Dr. Jaime Piquero Martín
Dr. Humberto Acosta

INSTITUTO DE BIOMEDICINA
SERVICIO DE GINECOLOGIA
HOSPITAL VARGAS, CARACAS

asociados a manifestaciones cutáneas de la vulva, ciclo menstrual, uso de anticonceptivos, alergias cutáneas, etc.

II. Examen físico:

- 1) **General:** Se debe practicar un examen físico completo, así como de piel.
- 2) **Ginecológico:**
 - a) Posición ginecológica
 - b) Uso de lente con lupa de 3 pulgadas de diámetro y luz propia fluorescente montada sobre un brazo universal..
 - c) Separar los pliegues crurales y los vellos de la zona.
 - d) Separación con baja lengua de los labios y exposición de la ra-

nura interlabial, observando las superficies externa e interna de los labios menores.

- e) Examen del clítoris y región periana).
- f) Aplicación de espéculo y exploración de la vagina y del cuello uterino.

III. Fotografía

A cada paciente se le toma una foto en su primera consulta y posteriormente en los sucesivos controles, esto con el fin de poder comparar y así evaluar los resultados del tratamiento aplicado. Para que no existan variaciones siempre se utiliza el mismo rollo, cámara, iluminación y distancia.

IV. Toma de Biopsia:

En los casos que necesitamos confirmar un diagnóstico clínico, se toman biopsias de piel y/o mucosa del área afectada, con el fin de hacer más selectiva la zona donde se va a tomar la Biopsia, se aplica el test de Richart-Collings o de Toluidina.

V. Test de Richart Collins:

Las lesiones de vulva sospechosas de displasia se impregnan con azul de Toluidina al 1%, se deja actuar por 2 minutos, posteriormente se lava con solución de ácido acético al 1%. En las zonas donde persista la coloración azul tomamos las biopsias.