

4

EL CASO DE INFECCIOSAS: ITRACONAZOL COMO TERAPIA ALTERNATIVA A LOS YODUROS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPOROTRICHOSIS

*María Teresa Ochoa,
*Iván Gómez
*Angela Restrepo.

RESUMEN

Se presentan 8 pacientes con diagnóstico de esporotricosis, comprobado por el aislamiento de *Sporothrix schenckii* en cultivo, quienes habían recibido tratamiento previo con yoduro de potasio sin presentar mejoría o experimentar efectos secundarios que obligaran a la suspensión del tratamiento.

Tales pacientes fueron tratados con el nuevo derivado imidazólico, Itraconazol. Todas las lesiones desaparecieron y los cultivos se negativizaron en un período variable de 60 a 180 días. No se presentaron efectos secundarios, ni alteración de las pruebas de laboratorio. Por todo lo anterior, el Itraconazol se convierte en una alternativa para el tratamiento de la esporotricosis.

PALABRAS CLAVES: Esporotricosis, yoduros, Itraconazol.

SUMMARY

This work is a review of 8 patients with the diagnosis of sporotrichosis, established by the isolation of *Sporothrix Schenckii* in culture, who had received treatment with iodides without improvement or presenting secondary effects that led to interruption of treatment.

These patients were treated with the new imidazolic derivative, Itraconazole. All lesions disappeared and the cultures turned negative in a variable period of 60 - 180 days. Neither side effects nor altered laboratory tests were noticed.

Thus Itraconazole arises as a new alternative for the treatment of sporotrichosis.

KEY WORDS: Sporotrichosis, iodides, Itraconazole.

*Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín.

INTRODUCCION:

La esporotricosis es una enfermedad usualmente benigna que compromete la piel, el tejido celular subcutáneo y ocasionalmente algunos órganos profundos. El agente causal es el *Sporothrix schenckii*, un hongo dimórfico que habita en las plantas y en el suelo y que tiene una amplia distribución mundial, prefiriendo, sin embargo, las regiones tropicales y subtropicales (1,2,3).

Generalmente la enfermedad se adquiere después de un trauma, el que puede ser pequeño y pasar desapercibido por el paciente. El tiempo de aparición de los primeros signos de infección es variable, pudiendo ser de semanas y aún de meses. La enfermedad es polimorfa en sus manifestaciones, pero usualmente se presenta bajo dos formas: la forma fija y la forma linfagítica; la forma extracutánea sistémica es rara (1,2).

Si bien algunos casos de esporotricosis pueden resolverse espontáneamente o por la simple aplicación de calor sobre la lesión, la gran mayoría de los pacientes requieren de algún tipo de tratamiento (1,2). En 1903 Beurman y Ramond demostraron la eficacia de los yoduros en el tratamiento de la esporotricosis fija y linfagítica; desde entonces, este medicamento viene siendo utilizado en forma regular constituyendo el único tratamiento para tales formas. Curiosamente su mecanismo de acción es aún desconocido puesto que no tiene actividad *in vitro* y no posee efecto sobre los agentes etiológicos de otras micosis (2,4).

En el tratamiento de las lesiones muy extensas o de las formas diseminadas, la anfotericina B es la droga de elección. Otras drogas tales como la griseofulvina, la estilbamidina, el ketoconazol y la 5-fluorocitosina, han sido también utilizadas, pero sin buenos resultados (4,5). Recientemente, sin embargo, un nuevo derivado imidazólico, el itraconazol, se ha revelado como una excelente alternativa terapéutica; los estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, han demostrado que es de 5

a 10 veces más activo que su predecesor, el ketoconazol (6). La CIM del *Sporothrix schenckii* para el itraconazol es de 0.1 - 1 ug/ml, mientras que para el ketoconazol es de 0.1 - 10 ug/ml. (7).

El itraconazol tiene buena absorción oral, alcanza niveles sanguíneos en 3 a 5 horas y tiene un efecto acumulativo que puede explicar la efectividad en el tratamiento de la esporotricosis, ya que las CIM son mayores que los niveles séricos (7).

Presentamos a continuación los resultados obtenidos al tratar con itraconazol, una serie de pacientes con esporotricosis que no respondieron a la terapia clásica con yoduros.

RESULTADOS:

El grupo estuvo constituido por 8 pacientes, 5 hombres y 3 mujeres, con edades entre 14 y 74 años (promedio 45 años). Dentro de las actividades desempeñadas por los pacientes, figuran la agricultura (2), los oficios domésticos (2) y oficios varios (celador, comerciante, albañil, estudiante).

La enfermedad comprometió en igual proporción los miembros superiores y la cara, con 3 pacientes para cada uno; en los dos casos restantes se presentaron lesiones en los miembros inferiores. La forma fija predominó sobre la linfagítica, con 5 y 3 pacientes respectivamente. El tiempo promedio de evaluación de la lesión fue de 14 meses, variando entre 2 y 36 meses.

Todos los pacientes habían recibido yoduro de K antes de la terapia con itraconazol; en 5 de ellos la medicación había sido suspendida por fracaso terapéutico; otros 2 pacientes lo habían hecho después de presentar reacción alérgica que impidió continuar con la terapia, mientras que el paciente restante, quien tenía una insuficiencia cardíaca controlada, se descompensó durante la administración de yoduros.

EL CASO DE INFECCIOSAS

El promedio de tiempo durante el cual estos pacientes recibieron los yoduros fué de 83 días, con un rango de 2 a 365 días.

Después de recibir el Itraconazol, 7 de los 8 pacientes curaron clínica y micológicamente, en períodos que variaron entre 60 y 180 días, con un promedio de 90 días. Ninguno cicatrizó a los 30 días, 5 lo hicieron a los 60 y los restantes a los 90, 120 y 150 días, uno por fecha. En el paciente restante, un transplantado renal sometido a terapia inmunosupresora, fué necesario establecer una terapia crónica con Itraconazol, pues aún curado clínicamente y con cultivos negativos, la suspensión de la medicación conducía a la exacerbación del proceso.

El promedio de Itraconazol total recibido por paciente fué de 9.4 gr. con un rango de 6 a 18.7 gm. Ningún paciente relató efectos colaterales; solo 3 pacientes presentaron un aumento no significativo de las fosfatasas alcalinas, pero regresaron a lo normal 1 ó 2 meses después y sin que se hubiese suspendido el tratamiento. El resto de los exámenes de laboratorio permaneció dentro de límites normales. Se presentan a continuación las historias clínicas de 2 de los pacientes incluidos en este trabajo.

PACIENTE No. 1 :

Edad 33 años, sexo masculino, celador, con 3 meses de evolución de lesión localizada en región temporal izquierda, de 2 x 3 cms. de diámetro, con aspecto costroso y leve infiltración (Fig. 1). Se diagnosticó esporotricosis por el aislamiento de *Sporothrix schenckii* en cultivo; se iniciaron yoduros pero 2 días después presentó reacción alérgica que le impidió continuar la terapia. Se inició entonces tratamiento con Itraconazol 100 mg/día. Durante el primer mes de tratamiento desaparecieron las costras y 2 meses después la lesión se observó completamente cicatrizada (Fig. 2) y los cultivos fueron negativos. El tratamiento fué suspendido 30 días después y el paciente no relató ningún efecto colateral.



Figura 1: Paciente No. 1
Esporotricosis fija, 3 meses de
evolución a la consulta inicial



Figura 2: Paciente No. 1
Lesión cicatrizada después de 3 meses
de tratamiento con Itraconazol.

PACIENTE No. 2 :

Paciente de 74 años, sexo masculino, jubilado, quien tenía 2 meses de evolución de una lesión en el quinto dedo de la mano izquierda, que apareció después de la mordedura de un mono; la lesión era ulcerada e infiltrada y además presentó compromiso linfático regional, con abscedación de ganglios (Fig. 3). Se realizó el diagnóstico de esporotricosis por el aislamiento del *Sporothrix schenckii* en cultivo. Recibió yoduros durante 3 semanas pero consultó antes de la fecha por disnea de medianos esfuerzos; al examen físico se encontró un paciente taquicárdico, con ascitis y hepatomegalia, por lo que se suspendieron los yoduros y se inició itraconazol a una dosis de 100 mg/día; además se prescribieron hidroclorotiazida y digitálicos.



Figura 3: Paciente No. 2
Compromiso linfático con abscedación de ganglios, antes del tratamiento

Durante los dos primeros meses de tratamiento las lesiones disminuyeron de tamaño y desaparecieron los signos de falla cardíaca. Tres meses después no se palpaban adenopatías y la lesión del dedo se observaba cicatrizada (Fig. 4); los cultivos fueron negativos y el itraconazol fue suspendido 30 días después.



Figura 4: Paciente No. 2
Desaparición de adenopatías después de 3 meses de tratamiento con itraconazol

DISCUSION:

Por muchos años los yoduros han sido el tratamiento de elección tanto para la esporotricosis fija como para la linfangítica; en las formas extracutáneas o lesiones muy extensas, el tratamiento de elección es la anfotericina B (1,2).

Los yoduros son fáciles de conseguir y su costo es bajo; no obstante el fracaso terapéutico ocurre en algunos casos; además, se presentan efectos colaterales tales como intolerancia gástrica, fiebre, estornudos, erupciones acneliformes, linfadenopatías, edema de parótida, alteraciones cardíacas y fenómenos de yodismo que pueden alterar las pruebas de función tiroidea. La administración de los yoduros presenta alguna dificultad, ya que durante el tratamiento se deben aumentar y disminuir gradualmente las dosis, lo que dificulta la comprensión del esquema terapéutico y puede ocasionar una inadecuada dosificación (1, 2, 3, 4).

El itraconazol se había mostrado ya efectivo en el tratamiento de la esporotricosis fija y linfangítica; el período de tratamiento en un grupo de 17 pacientes fue de 90 a 180 días;

co ocurre en algunos casos; además, se presentan efectos colaterales tales como intolerancia gástrica, fiebre, estornudos, erupciones acneliformes, linfadenopatías, edema de parótida, alteraciones cardíacas y fenómenos de yodismo que pueden alterar las pruebas de función tiroidea. La administración de los yoduros presenta alguna dificultad, ya que durante el tratamiento se deben aumentar y disminuir gradualmente las dosis, lo que dificulta la comprensión del esquema terapéutico y puede ocasionar una inadecuada dosificación (1, 2, 3, 4).

El itraconazol se había mostrado ya efectivo en el tratamiento de la esporotricosis fija y linfagítica; el período de tratamiento en un grupo de 17 pacientes fué de 90 a 180 días; 14 de 17 pacientes fueron seguidos durante un promedio de 115 días sin presentar recaídas (7).

En el presente estudio se demuestra cómo el itraconazol es una alternativa terapéutica efectiva cuando han fallado los yoduros. El tratamiento con itraconazol fue seguro y bien tolerado, no se presentaron efectos secundarios ni cambios en las pruebas de función renal, hepática o hematológica; además no hubo fracasos terapéuticos y su forma de administración (una vez en el día), resultó de fácil comprensión para todos los pacientes.

REFERENCIAS:

1. Restrepo, A. Esporotricosis. En: Vélez, H., Borrero, J., Restrepo, J., Rojas W. (eds). Fundamentos de Medicina. Enfermedades Infecciosas. 3a. ed. Medellín. Ediciones CIB 1984, pp. 129 - 34
2. Rippón, J.W. Medical Mycology. The Pathogenic fungi and Pathogenic Acti-

nomycetes, ed. 2. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1982, pp. 277-302.

3. Lacaz, C.S., Porto, E., Costa, J. E. Micología Médica. 7a. ed. Sao Paulo. Ed. Sarvier. 1984, pp. 175 - 183.
4. Speller, D.C.E. Other Antifungal Agents. In: Speller, D.C.E. ed. Antifungal Chemotherapy. New York, John Wiley and Sons. 1980, pp. 183 - 197.
5. Drohuet, E., Dupont, G. Evaluation of Antifungal Agents: Past, present and future. Rev. Inf. Dis. 1987; 9 : S4 - S13.
6. Van Cauteren, H. Heykants, J., De Coster R., et. al. Itraconazole. Pharmacologic studies in animals and humans. Rev. Inf. dis. 1987; 9 : S43 - S46
7. Restrepo, A., Robledo, J. Gómez, I., et. al. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. Arch. Dermatol. 1986; 122: 413 - 417

AGRADECIMIENTOS ;

Expresamos nuestros agradecimientos a los siguientes médicos por remitir sus pacientes a nuestra consulta:

Dra. Beatriz Orozco, Dra. Angela I. Zuluaga, Dra. Beatriz Sierra, Dra. María C. Cock, Dr. Juan P. Velásquez, Dr. Marcos Restrepo y Dr. Jorge Sánchez.