

# 4

## SEGUIMIENTO POST-TERAPIA DE PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS TRATADOS CON ITRACONAZOL

\* María Isabel Múnera,  
\* María Soledad Naranjo,  
\* Iván Gómez  
\* Ángela Restrepo.

### RESUMEN

---

Se hizo un seguimiento post-terapia de 11 pacientes con paracoccidiodomicosis tratados con itraconazol; todos ellos fueron evaluados por 12 meses y 4 por períodos mayores (24 - 48 meses). Durante el tiempo de observación ninguno de los pacientes recayó ni ocurrieron muertes como consecuencia de la micosis. La evolución clínica y radiológica fué satisfactoria, persistiendo en la post-terapia sólo aquellas manifestaciones debidas a procesos cicatriciales (disnea, fibrosis). En general las pruebas serológicas mostraron reducción en los títulos de anticuerpos, en comparación con los resultados iniciales. Los hallazgos anteriores sugieren que el itraconazol constituye un adecuado tratamiento para la paracoccidiodomicosis.

Palabras Claves: Paracoccidiodomicosis, Itraconazol.

### SUMMARY

---

Eleven patients with paracoccidiodomycosis who completed a course of therapy with itraconazole were followed during the post-therapy period, all of them during 12 months and 4 for longer periods (24 - 48 months). There were no relapses, nor fatalities related to the mycosis. Clinical and radiological outcome was satisfactory and there remained only residual findings such as dyspnea and fibrosis. Serologic tests showed decreased antibody activity in comparison with the results obtained at the beginning of therapy. These findings suggest that itraconazole constitutes an adequate treatment for paracoccidiodomycosis patients.

Key Words : Paracoccidiodomycosis, Itraconazole.

\* Corporación para Investigaciones Biológicas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.

## INTRODUCCION

La paracoccidiodomicosis es una micosis restringida a la América Latina, siendo Colombia el tercer país en cuanto a la frecuencia de casos (1). Se trata de una micosis de curso subagudo o crónico que compromete principalmente el pulmón, para luego manifestarse en otros sitios tales como piel, mucosas, ganglios linfáticos, suprarrenales, etc. (2). Existen varias formas clínicas, a saber, una forma progresiva juvenil que cursa en semanas o meses y que generalmente compromete a personas menores de 20 años; esta forma muestra especial predilección por el sistema fagocítico mononuclear. La otra forma corresponde a la progresiva del adulto que es la más frecuente de todas y está caracterizada por su cronicidad, compromiso regular del pulmón, la piel, la mucosas, las suprarrenales y otros órganos. Por último, existe una forma residual en la que ya no hay actividad micótica, correspondiendo la patología a procesos cicatriciales (3).

El escaso armamentario terapéutico existente hasta 1976 (anfotericina B, sulfonamidas) se vió enriquecido con la aparición de los derivados imidazólicos, entre los cuales el ketoconazol ha sido ampliamente empleado (4). Este medicamento permitió acortar la duración del tratamiento sin que se manifestaran efectos secundarios severos. En el presente trabajo se utilizó para la terapia un

nuevo derivado imidazólico, el itraconazol, que presenta una mayor potencia y un más amplio rango de acción que el ketoconazol (5), siendo, igualmente, menos tóxico para el hígado y sin efectos sobre las gonadas. Los resultados del estudio en 38 pacientes han sido ya publicados (6,7), presentándose en el presente informe los resultados del seguimiento post-terapia de 11 de tales pacientes.

## PACIENTES Y METODOS

Fueron seleccionados 11 pacientes cuyo diagnóstico de paracoccidiodomicosis había sido comprobado por el laboratorio y los que habían sido previamente tratados con itraconazol. Tales pacientes tuvieron un seguimiento post-terapia no menor de 12 meses. Los pacientes eran todos del sexo masculino, con edades comprendidas entre los 21 y los 60 años (promedio 48) y fueron estudiados entre Marzo de 1984 y Agosto de 1988. El tratamiento consistió en una sola dosis por vía oral de 100 mg de itraconazol diarios, (tomados con el desayuno), por espacio de 3 - 24 meses (Tabla 1). Un paciente abandonó la terapia a los 3 meses pero continuó asistiendo a los chequeos periódicos; la mayoría (6 casos) fueron tratados por 6 meses mientras que los restantes 4 recibieron terapia por períodos más prolongados. En un paciente y dada la gravedad de su cuadro clínico, el tratamiento fué iniciado con 200 mg diarios por los 3 primeros meses para lue-

TABLA No. 1 DURACION DE LA TERAPIA CON ITRACONAZOL EN 11 PACIENTES CON PARACOCCIDIODOMICOSIS.

Meses terapia	No. casos	Dosis total (mgs)
3	1	9.3
6	6	17.6
8	2	24.7
12	1	35.8
24	1	82.4

go rebajar a 100 mg por espacio de 21 meses. Las dosis totales variaron entre 9.2 y 82.4 gms., con un promedio de 26.2 gms., por paciente (Tabla 1). La terapia se dió por terminada cuando existía mejoría clínica estable, disminución gradual (o desaparición) de los títulos en las pruebas serológicas, negativización de los exámenes directos y de los cultivos, así como mejoría radiológica apreciable (6).

Durante el período de seguimiento se observaron los pacientes cada 3 - 6 meses, evaluándose los siguientes parámetros: cuadro clínico, aspecto radiológico pulmonar, títulos de anticuerpos anti *P. brasiliensis* en las pruebas serológicas (fijación del complemento e inmunodifusión en gel de agar) (2, 6), así como el cuadro hemático. Durante el período post-terapia no se administró ninguna medicación antimicótica.

## RESULTADOS

De los 11 pacientes evaluados, todos fueron seguidos por 1 - 2 años y 4 por 3 - 4 años.

Antes de la terapia la observación de los pacientes reveló cómo solo uno presentaba la forma progresiva Juvenil mientras que los restantes 10, fueron clasificados como formas crónicas del adulto. Entre estos últimos, 1 paciente tenía localización unifocal (pulmonar) y los restantes 9, multifocal; igualmente el paciente juvenil tenía lesiones en más de un sitio. Los pulmones estuvieron comprometidos en 11 casos (100%), seguidos por la mucosa oral o nasal 7 casos (63.6%), los ganglios linfáticos 4 casos (36.3%), la laringe 3 casos (27.1%), órganos profundos 3 casos, suprarrenales 2 casos, el hígado 1 caso, y por último la piel 1 caso. Nueve de los 11 pacientes eran

TABLA No. 2: FRECUENCIA DE LOS SINTOMAS EN PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS TRATADOS CON ITRACONAZOL Y EVALUADOS DURANTE LA POST-TERAPIA.

Síntoma o signo	No. de pacientes con síntomas al :		
	Inicio terapia	Final terapia	Durante post-terapia por : 12 - 24 meses
Tos	9	4	4*
Expectoración	8	2	3*
Disnea	8	5	5*
Disfagia	6	0	0
Disfonía	2	2	2**
Hipertrofia ganglionar	4	0	0
Lesiones piel	1	0	0
Lesiones mucosa	6	0	0

\* Fumadores

\*\* La intensidad de la disfonía mejoró después de la terapia.

fumadores crónicos (una cajetilla de cigarrillos al día por más de 5 años).

La frecuencia de los principales síntomas al inicio de la terapia y su evolución durante los primeros 12 meses post-tratamiento (Tabla 2) permite observar cómo al finalizar el tratamiento y durante la post-terapia sólo persistieron los síntomas debidos a la cicatrización del proceso micótico, tales como la disnea y la disfonía. En cuanto a la tos y la expectoración, 3 de los pacientes que permanecieron con síntomas respiratorios eran fumadores.

Los 4 pacientes estudiados por períodos de 3 - 4 años post-terapia, tampoco presentaron síntomas o signos diferentes a los residuales ya mencionados.

Los aspectos radiológicos pulmonares mostraron cómo al momento del diagnóstico (Fig 1) había predominio de las lesiones confluentes nodulares (81.8%), seguidos por los

infiltrados (54.5%); la fibrosis fue también alta (63.6%). La frecuencia de las lesiones confluentes nodulares disminuyó no solamente al finalizar el tratamiento sino después de terminado éste; las lesiones infiltrativas permanecieron estacionarias en relación con el aspecto al final del tratamiento. En cambio, la fibrosis se hizo más aparente al terminar el tratamiento, permaneciendo estable durante la post-terapia.

Los exámenes micológicos tipo examen directo y cultivo se negativizaron en los pacientes 2 - 3 meses después de iniciada la terapia y continuaron así durante los varios períodos del seguimiento post-tratamiento.

Durante los primeros dos años de post-terapia, el seguimiento serológico por la fijación del complemento (Fig. 2) reveló un aumen-

FIGURA No. 1:

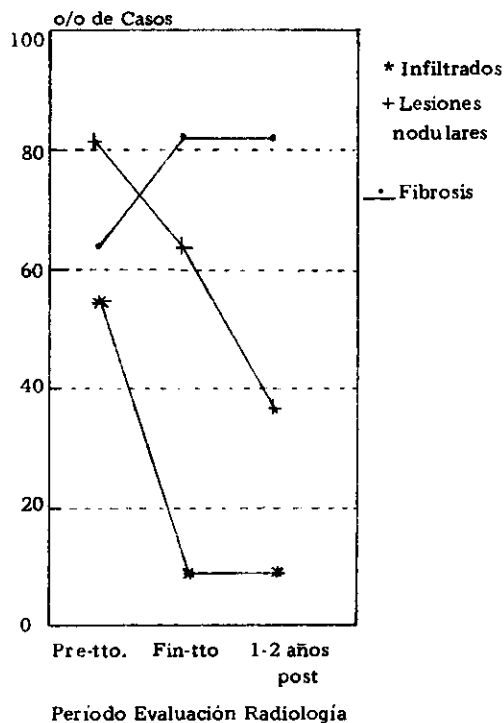
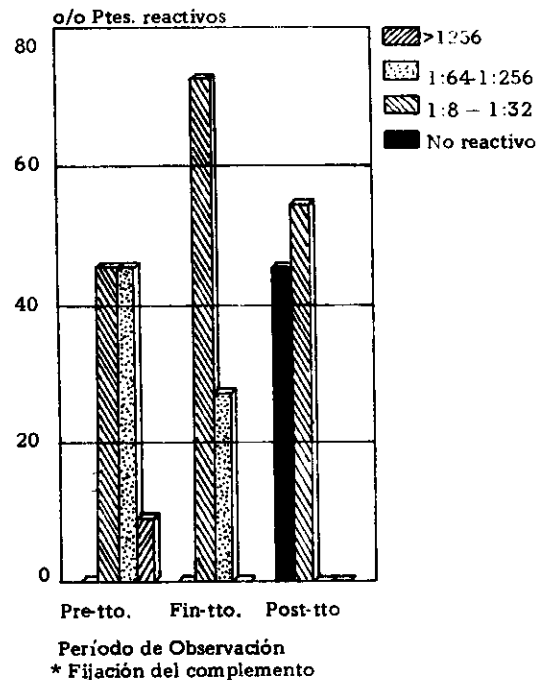


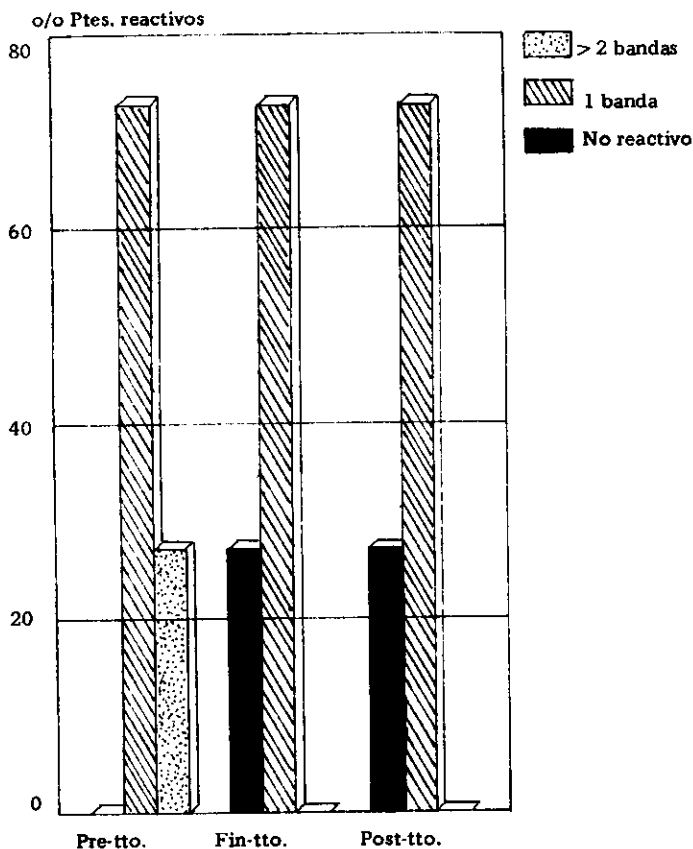
FIGURA No. 2: RESULTADO DE FC - EN PTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS TRATADOS CON ITRACONAZAL



to en la frecuencia de reacciones no reactivas y de títulos bajos (1:8 - 1:32), así como disminución de los títulos altos (1:512). En la prueba de Inmunodifusión en gel de agar (Fig. 3) se encontró disminución en el número de pacientes con bandas múltiples y un aumento en las pruebas negativas, persistiendo con frecuencia ligeramente mayor, el número de pacientes con 1 banda de precipitado.

Durante el período de observación no se presentaron recaídas, permaneciendo los pacientes en buenas condiciones.

**FIGURA No. 3: RESULTADOS DE LA IDGA - EN PTES. CON PARACOCCIDIOMICOSIS TRATADOS CON ITRACONAZOL**



Período de Observación

\* Inmunodifusión en gel de agar

## DISCUSION

El itraconazol es un nuevo imidazólico de amplio espectro, altamente lipofílico, con gran actividad antifúngica para la mayoría de los hongos de interés médico y veterinario. Su mecanismo de acción es similar al del ketoconazol y consiste en la interacción de la droga con el metabolismo de los esteroides y posiblemente con otros lípidos constituyentes de la membrana celular. In vitro su potencia para erradicar *A. fumigatus* y *P. Brasiliensis* es 100 veces mayor que la del ketoconazol (8). Es además útil para dermatofitos, *C. albicans*, *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma capsulatum*, *A. fumigatus* y en ratones ha servido en la criptococosis meníngea; también actúa en infecciones micóticas en pacientes predispuestos e inmunocomprometidos, sin que se hayan encontrado, hasta el momento, efectos secundarios (8, 9).

Los resultados del presente estudio indican que la mejoría clínica obtenida con el itraconazol en pacientes con paracoccidiodomycosis (6, 7) es efectiva y sostenida puesto que ninguno de los pacientes tratados con este medicamento recayó o experimentó exacerbación de los síntomas y signos exhibidos en la preterapia durante períodos de un año o más de haber abandonado la medicación. Con el itraconazol se requieren dosis menores que con el ketoconazol (200 vs. 100 mgs.) y pueden utilizarse tratamientos más cortos (1 año vs. 6 meses). Un paciente, inclusive, acortó su terapia a 3 meses sin recaer.

Las únicas alteraciones que persistieron en el seguimiento fueron las correspondientes a lesiones residuales, tales como disnea y fibrosis, las cuales pueden también tener otro origen, el hábito de fumar, circunstancia común en nuestros casos (9 eran fumadores). En cuanto a la fibrosis, su aumento puede ser simplemente aparente ya que ella pudo haber existido anteriormente y haber estado escondida detrás de los infiltrados; al desaparecer éstos, la fibrosis se hace más aparente.

Los estudios serológicos (Figs. 2, 3) confirmaron la sostenida mejoría clínica, ya que en la post-terapia y en comparación con los niveles al diagnóstico, aumentaron las reacciones negativas y las de bajo título. Ello es indicativo de un mermado estímulo antigénico.

Dados estos resultados, así como la facilidad de administración del itraconazol por vía oral y su menor toxicidad, esta medicación constituye, al momento, la terapia de elección en la paracoccidiodomicosis.

#### REFERENCIAS

1. Restrepo, A. The ecology of *P. brasiliensis*: a puzzle still unsolved. *Sabouraudia* 23: 323-334, 1985.
2. Del Negro, G., Lacaz, C. S., Fiorillo, A. M. Paracoccidiodomicose (Blastomicose Sul Americana). Editorial Sarvier, Sao Paulo, 1982.
3. Montenegro, M. R. G. Formas clínicas de la paracoccidiodomicose, *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 28: 203-204, 1986.
4. Negróni, R. Estado Actual del empleo del ketoconazol en paracoccidiodomicosis. *Rev. Argentina de Micología, Suplemento* 1-26, 1987.
5. Cauwenbergh, G., Doncker, P., Stoops, K., de Dier, A.M., Goyvaerts, H. & V. Schuermans. Itraconazole in the treatment of human mycoses. Review of 3 years of clinical experience. *Rev. Inf. Dis.* 9 (Suppl. 1): S146-S152, 1987.
6. Restrepo, P., Gómez, I., Villar, L.A., Restrepo, A. Itraconazol para el tratamiento de la paracoccidiodomicosis. *Acta Médica Colombiana*, en prensa 1988.
7. Negróni, R., Palmieri, O., Koren, F., Tiraboschi, I.N., Gallimberti, R.L. 1987. Oral treatment of paracoccidiodomycosis and histoplasmosis with itraconazole in humans. *Ref. Inf. Dis.* 9: (Suppl. 1) S47-S50, 1987.
8. Van Cutsem, J., Van Geven, F., Janssen, P.A.J. The in vitro and in vivo antifungal activity of itraconazole, En: *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*, R.A. Frommeling (ed) J.R. Prous, S.A. Publishers. 1987, pp. 5-22.