

7

PERFIL DE SEGURIDAD DEL ITRACONAZOL

- * María Teresa Ochoa
- * María Adelaida Botero
- * Lilliana Franco
- * Iván Gómez
- * Angela Restrepo M.

RESUMEN

Durante el período 1984-1989 fueron tratados con un nuevo derivado imidazólico (itraconazol, ITZ), 110 pacientes que presentaban micosis subcutánea y sistémicas. De estos pacientes, 44 tenían paracoccidioidomicosis (PCM), 34 esporotricosis (ESP), 18 cromoblastomicosis (CMB) y 14 aspergilloma pulmonar (ASP). El ITZ fue suministrado en dosis diarias de 100 mg (89 casos) o 200 mg (21 casos), dependiendo de la severidad de la enfermedad. La duración promedio de la terapia fue de 18 meses en ASP, de 13 en CMB, de 7 en PCM y de 5 en ESP. La droga fue bien tolerada y sólo el 6.3% de los pacientes relataron intolerancia gástrica menor. En cuanto a los exámenes de laboratorio, no se anotó ninguna anomalía en los parámetros hematológicos y de función hepática; inclusive, aquellos pacientes que presentaron disfunción hepática en la preterapia, tendieron a la mejoría durante la terapia con ITZ. Lo anterior comprueba la seguridad de este nuevo derivado triazólico.

Palabras clave: Itraconazol, Toxicidad, Micosis.

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

SUMMARY

During the period 1984-1989 110 patients with systemic and subcutaneous mycose were treated with a new imidazole derivative (Itraconazole, ITZ); 44 patients had paracoccidioidomycosis, 34 sporotrichosis, 18 chromoblastomycosis and 14 pulmonary aspergilloma. According to the severity of the disease, ITZ was administered at dosis of 100 mg/day (89 cases) or of 200 mg/day (21 cases). The mean duration of therapy was 18 months in ASP, 13 in CMB, 7 in PCM and 5 in SPT. ITZ was well tolerated and only 6.3% of the patients complained of minor gastric intolerance. The haematological and hepatic function tests remained within normal limits in all patients, even those patients who showed hepatic dysfunction pretherapy, improved during treatment with ITZ. The results of this study indicated that this new triazole derivative is safe even when administered for prolonged periods.

Key words: Itraconazole, Toxicicity, Mycoses.

INTRODUCCION

El ITZ, un nuevo derivado triazólico de tercera generación, es más potente que su antecesor el ketoconazol (KTZ) y tiene un mayor espectro de acción contra especies de *Aspergillus* y hongos dimórficos, incluyendo el *Sporothrix schenckii* (1).

El mecanismo de acción del ITZ se basa en la inhibición enzimática del citocromo P-450 micótico lo que resulta en la inhibición de la síntesis del ergosterol, componente esencial para el adecuado funcionamiento de la membrana celular; además, el triazol interfiere con la síntesis de quitina. Estas alteraciones llevan a la muerte celular (2,3).

A diferencia del KTZ, el ITZ tiene una afinidad mayor y más selectiva sobre el citocromo P-450 micótico, interfiriendo muy poco con los citocromos humanos; esta cualidad permite disminuir los efectos tóxicos del ITZ a nivel hepático y del sistema endocrino y se preserva así mismo la síntesis de hormonas masculinas y femeninas (4).

El ITZ no presenta interacciones metabólicas mayores con otros fármacos metabolizados en el hígado, a excepción de algunos casos donde se demostró inhibición de la degradación de la ciclosporina (5); en modelos *in vivo* no se ha observado inducción, ni inhibición de las enzimas microsomales hepáticas; por el contrario, el KTZ administrado a altas dosis ha demostrado ser un inhibidor de las enzimas microsomales hepáticas (4).

A continuación se presenta un estudio retrospectivo en el que se evalúa la seguridad del ITZ durante el tratamiento de pacientes con diferentes enfermedades micóticas.

PACIENTES Y METODOS

Durante el período 1984-1989 fueron tratados con ITZ 110 pacientes con micosis subcutánea y sistémicas, comprobadas por exámenes clínicos y micológicos.

La toxicidad se determinó por evaluación clínica mensual, la que incluía un examen físico y la relación de los posibles efectos colaterales; así mismo, se realizaban exámenes de laboratorio que comprendían pruebas hematológicas como hemoglobina (Hgb), hematocrito (Hcto), recuento de blancos, fórmula diferencial, velocidad de sedimentación (VSG) y recuento de plaquetas. También se hicieron las siguientes pruebas de función hepática: tiempo de protrombina (T de P), bilirrubina total (BT), fosfatasa alcalinas (FA), aspartato y alanino aminotransferasas (AST y ALT).

De 110 pacientes estudiados, 44 (40%) tenían PCM, 34 (31%) ESP, 18 (16%) CMB y 14 (13%) ASP.

Predominó el sexo masculino, 90 pacientes (82%) sobre el femenino 20 pacientes (18%). La mayoría de los pacientes eran adultos, a excepción de 7 niños entre 9 y 15 años; los demás estuvieron en un rango de edad entre 17 y 74 años (Tabla 1).

TABLA 1: EDAD DE LOS PACIENTES TRATADOS CON ITRACONAZOL

MICOSIS	PROMEDIO AÑOS	RANGO
Cromoblastomycosis	57	45-72
Paracoccidioidomycosis	47	25-73
Aspergilloma pulmonar	43	18-64
Esporotricosis *	46	9-74

* Incluye 7 niños con edades entre 9 y 15 años.

El ITZ fue suministrado en dosis diarias de 100 mg (89 pacientes) o de 200 mg (21 pacientes), dependiendo de la severidad de la enfermedad.

RESULTADOS

El promedio de duración del tratamiento con ITZ fue de varios meses: 18 para ASP, 13 para CMB, 7 para PCM y 5 para ESP; el rango global para todas las enfermedades varió entre 2 y 30 meses (Tabla 2).

La dosis total recibida por los pacientes fue de 67,9 gm en la ASP, 51,7 gm en la CMB, 22,6 gm en PCM y 14,6 gm en la ESP.

Los principales efectos colaterales relatados por los pacientes fueron intolerancia gástrica, en 7 pacientes; prurito en el sitio de la lesión en 16 pacientes; además, un paciente presentó prurito generalizado. En cuanto a las pruebas de laboratorio, los parámetros hematológicos (Hgb, Hcto y recuento de plaquetas), permanecieron dentro de los rangos de valor normal durante toda la terapia (Tabla 3). El recuento de blancos y la

TABLA 2: DURACION DEL TRATAMIENTO CON ITRACONAZOL

PACIENTES CON	PROMEDIO MESES	RANGO
Cromoblastomicosis	13	4-30
Paracoccidioidomicosis	7	3-13
Aspergilloma	18	6-26
Esporotricosis	5	2-6

TABLA 3: PRUEBAS HEMATOLOGICAS REALIZADAS DURANTE LA TERAPIA CON ITRACONAZOL

PRUEBA (V. NORMALES)	VALORES PROMEDIO				
	TERAPIA	DURANTE TERAPIA (MESES)			
		1	3	6	12
Hemoglobina (12-18 gm)	14.5	14.6	15.1	15.0	14.7
Hematocrito (42 - 52 %)	44	45	46	45	45
Recuento de plaquetas (140-400x10 ³)	338	300	279	290	313

fórmula diferencial tampoco presentaron variaciones con respecto a los valores normales (Tabla 4).

En casi todos los pacientes tratados, el promedio de la VSG fue alto tanto al inicio de la terapia (30 mm), como al finalizar ésta (24 mm); sin embargo, los pacientes con PCM, quienes también presentaron valores promedios elevados en la preterapia (32 mm), experimentaron una disminución progresiva de la sedimentación, alcanzando valores normales al finalizar la terapia (5 mm).

En las pruebas de función hepática tampoco ocurrió alteración; fue así como el T de P, la BT, las FA, los ALT y AST, permanecieron den-

tro de los rangos normales durante toda la terapia (Tabla 5).

Algunos pacientes iniciaron el tratamiento con pruebas de función hepática alteradas; como se observa en las Figs. 1 y 2, 6 pacientes que en la preterapia tuvieron valores elevados de ALT y AST, no incrementaron las cifras durante la terapia; por el contrario, estas regresaron a valores normales durante el tratamiento.

En la preterapia, 35 de los pacientes presentaron FA elevadas; sin embargo durante la terapia con ITZ, estas cifras no se incrementaron anotándose disminución de los valores iniciales (Fig. 3).

TABLA 4: LEUCOGRAMAS REALIZADOS DURANTE LA TERAPIA CON ITRAZONAZOL

PRUEBA (V. NORMALES)	VALORES PROMEDIO				
	TERAPIA	DURANTE TERAPIA (MESES)			
		1	3	6	12
Leucocitos ($7.8 \pm 3 \times 10^3$)	9.624	8.961	8.260	8.555	8.282
Neutrófilos (55 - 65%)	61	58	58	57	59
Linfocitos (25 - 35%)	32	35	34	35	35
Eosinófilos (2 - 5%)	6	5	6	6	6

TABLA 5: PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA REALIZADAS DURANTE LA TERAPIA

PRUEBA (V. NORMALES)	VALORES PROMEDIO				
	PRETERAPIA	DURANTE TERAPIA (MESES)			
		1	3	6	12
Tiempo de protrombina (0.8 - 1.2)	1.01	1.01	0.97	1.04	1.01
Bilirrubina total (< 1.2 mg %)	0.58	0.68	0.64	0.59	0.51
Fosfatasas alcalinas (36 - 92 UI)	89.8	87.4	88.6	92.3	91.3
Aminotransferasas ALT (6 - 37 UI)	18.1	22.2	23.4	19.4	18.1
AST (10-30 UI)	19.7	21.5	23.4	21.8	18.8

Figura 1
A S T (10 - 30 UI)
Niveles de A S T durante terapia con ITZ

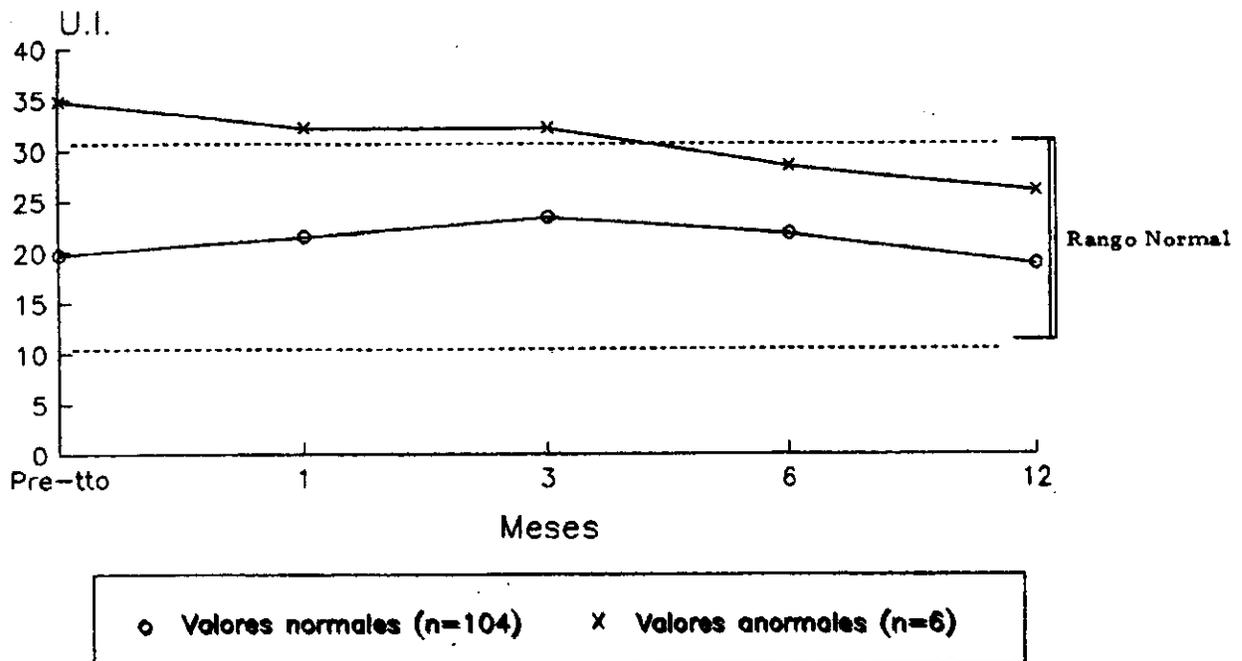


Figura 2
 A L T (6 - 37 UI)
 Niveles de A L T durante terapia con ITZ

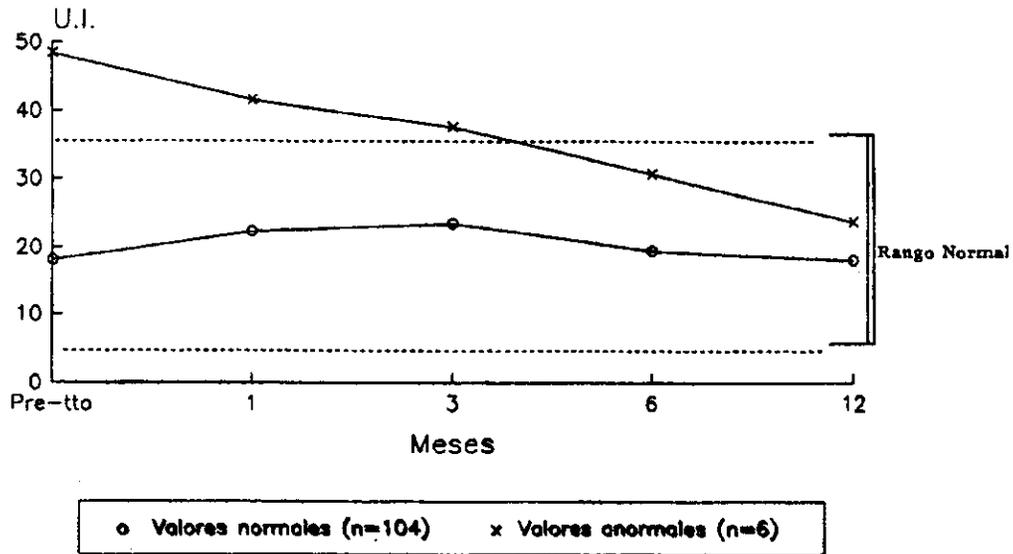
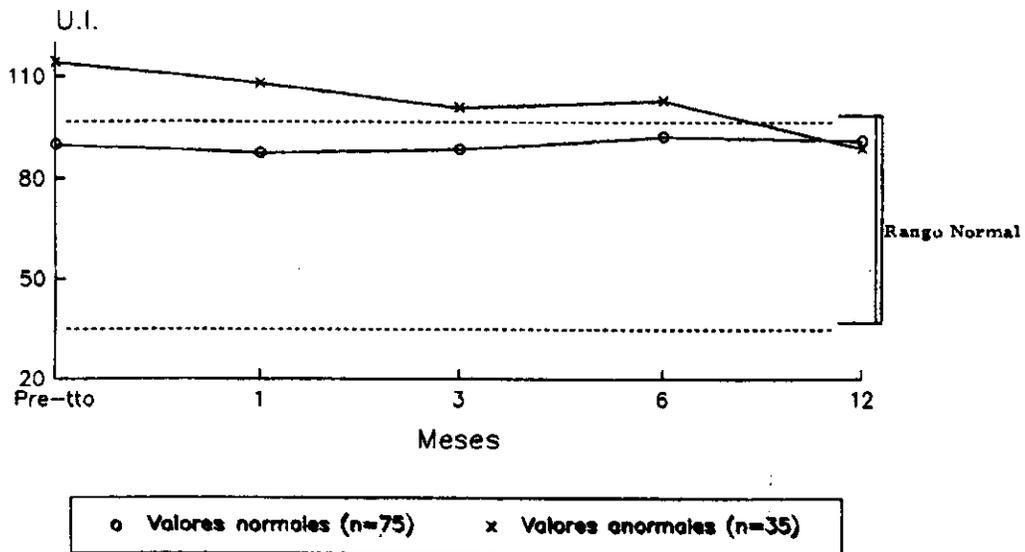


Figura 3
 Fosfatasas alcalinas (36 - 92 UI)
 Niveles de F A durante terapia con ITZ



DISCUSION

Los derivados azólicos para uso oral han demostrado su utilidad en el tratamiento de diferentes enfermedades micóticas; sin embargo el primer azol activo por vía oral, el ITZ, tiene ciertas limitaciones tales como son su pobre efectividad contra *Cándida*, *Aspergillus* y *Sporothrix schenckii* (2); además cuando se administra a dosis altas, exhibe cierta toxicidad hepática y endocrina (3,4).

Recientemente se desarrolló un derivado triazólico (itraconazol) más potente y con mayor espectro de acción; este derivado azólico ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de pacientes con PCM (6), CMB (7) y ESP (8). El ITZ no presenta efectos tóxicos hepáticos o endocrinos y es mejor tolerado (9).

En el presente estudio los 110 pacientes tratados con ITZ recibieron terapias prolongadas (2 a 18 meses); sin embargo, ninguno de ellos presentó disfunción hepática; esto coincide con reportes previos, correspondientes a estudios clínicos de fase III donde solo 1-2% de los pacientes estudiados presentaron elevación transitoria de las pruebas de función hepática pero sin disfunción clínica concomitante (3,4). En un estudio reciente en el que se estudiaron 189 pacientes tratados con ITZ, el 7% de ellos presentaron pruebas de función hepática alteradas durante la terapia, la que incluyó pacientes con dosis elevadas del triazol (10).

La información sobre la seguridad del ITZ en pacientes con disfunción hepática es muy limitada (3); sin embargo, en este estudio se demostró que aunque el paciente inicie el tratamiento con alguna disfunción hepática, tal situación no se agrava durante la terapia. Además, no se produjeron alteración en los parámetros hematológicos ni de función endocrina.

Los efectos colaterales relatados por los pacientes fueron mínimos, a saber, intolerancia gástrica (6.3%) y prurito en el sitio de la lesión (14.5%); tales efectos fueron transitorios y nin-

guno obligó a la suspensión del tratamiento. En otros estudios la incidencia de efectos colaterales fue de 7% en terapias cortas menores de 1 mes y de 17.7% en pacientes con terapias prolongadas mayores de 1 mes (3). Todo lo anterior demuestra un buen perfil de seguridad para el ITZ.

REFERENCIAS

1. Van Cutsem, J. The in vitro antifungal spectrum of Itraconazole. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl 1): 7-13.
2. Borges, M., Van de Ven, M.A. Mode of action of Itraconazole: Morphological aspects. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl 1): 53-59.
3. Grant, S.M., Clissold, S.P. Itraconazole: a review. *Drugs* 1989; 37: 319-344.
4. Van Couteren, H., Lampo, A., Vanderberghe, J., Vanparys, P., Coussement, W., De Coster, R., Marsboon, R. Toxicological profile and safety evaluation of antifungal azole derivatives. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl 1): 60-66.
5. Kramer, M.R., Marshall, S.E., Denning, D.W., et al. Cyclosporine and Itraconazole interaction in heart and lung transplant recipients. *Ann Intern Med* 1990; 113: 327-329.
6. Naranjo, M.S., Trujillo, M., Múnera, M.I., Restrepo, P., Gómez, I., Restrepo, A. Treatment of paracoccidioidomycosis with Itraconazole. *J Med Vet Mycol* 1990, 28: 67-76.
7. Restrepo, A., González, A., Gómez, I., Arango, M., de Bedout, C. Treatment of chromoblastomycosis with Itraconazole. *Antifungal Drug*, 1988; 544; 504-516.
8. Restrepo, A., Robledo, J., Gómez, I., et al. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. *Arch. Dermatol.* 1986; 122: 413-417.
9. Phillips, P., Fetchick, R., Weisman, I., Foshee, S., Graybill, J. Tolerance to and efficacy of Itraconazole in treatment of systemic mycoses: preliminary results. *Rev Inf Dis* 1987; 9: S87- S93.
10. Tucker, R.M., Haq, Y., Denning, D.W., Stevens, D.A. Advers events associated with Itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990, 26: 561-566.