

## INVESTIGACION CLINICO-TERAPEUTICA

# TRATAMIENTO DE LA ESPOROTRICOSIS CON ITRACONAZOL

Robledo Prada, Mary Ann; Franco Restrepo, Liliana;  
Gómez Gómez, Iván; Restrepo Moreno, Angela.

### RESUMEN

El Itraconazol, un nuevo antimicótico para uso oral, fue usado en la terapia de 35 pacientes con esporotricosis cutánea y/o linfagítica, comprobadas por cultivo. En un período comprendido entre los 60 y los 150 días de terapia, desaparecieron el 91.5% de las lesiones y los cultivos se negativizaron. Se realizó una evaluación clínica objetiva de la terapia por medio de un sistema de puntajes, encontrándose que la resolución clínica y micológica era obtenida en un período de 120 días (media). Es importante anotar que 10 de los pacientes del grupo representaban fallas de la terapia con yoduros y que su respuesta no difirió de la del grupo general. En 21 (60%) de los 35 pacientes, se realizó evaluación post-terapia por un período promedio de 18 meses, sin observarse recaídas. Los anteriores datos permiten afirmar que, en la esporotricosis, el Itraconazol es una valiosa alternativa al tratamiento clásico con yoduros.

(Palabras clave: Esporotricosis - Itraconazol)

### INTRODUCCION

La esporotricosis es una micosis de la piel y del tejido celular subcutáneo causada por el *Sporotrix schenckii*, hongo dimórfico cuyo habitat es el suelo. Aunque esta micosis es de

distribución mundial, se la observa más comúnmente en áreas tropicales y subtropicales<sup>1,2</sup>. En nuestro país es la más frecuente de las micosis subcutáneas<sup>3,4</sup>. Por lo general el hongo se inocula por pequeños traumas dérmicos; allí se produce la lesión primaria o chancro de inoculación, pero en muchos de los casos ocurre diseminación a los ganglios regionales, conformándose así la forma linfagítica clásica<sup>2,5</sup>. En la esporotricosis es muy raro el compromiso de órganos profundos<sup>6</sup>.

Desde comienzos del siglo, De Beurmann y Ramond demostraron que los yoduros eran eficaces en el tratamiento de la esporotricosis<sup>7</sup>. Hasta hace poco esta droga, así como la Anfotericina B requerida para el tratamiento de las formas extracutáneas, habían sido las únicas armas terapéuticas de valor en esta micosis<sup>2,7</sup>. La efectividad de otros antimicóticos tales como la griseofulvina y el ketoconazol ha sido poca<sup>8,9</sup>.

El nuevo imidazol triazólico, Itraconazol, posee una buena absorción por vía oral y ha demostrado ser efectivo contra el *S. schenckii*, tanto *in vitro* como en animales de experimentación<sup>10,11</sup>. El objetivo de este trabajo es mostrar los resultados del tratamiento con este nuevo antimicótico en 35 pacientes con formas cutáneas y linfagíticas de la esporotricosis.

### PACIENTES Y METODOS

Desde octubre de 1983 a junio de 1988, 35 pacientes con diagnóstico de esporotricosis cutánea y/o linfagítica, comprobado por cultivo, fueron tratados con Itraconazol a razón de una cápsula de 100 mg/día. Previo a la iniciación de la terapia y con base en la explicación sobre la naturaleza experimental de la droga, se obtuvo consentimiento escrito del paciente o de su tutor. Se realizaron exámenes clínicos y estudios de laboratorio (pruebas hematológicas y bioquímicas) antes y después de la terapia con Itraconazol, para determinar los posibles efectos tóxicos de la droga. Las siguientes fueron las pruebas realizadas: hemoleucograma, recuento de plaquetas, glicemia, colesterol, creatinina, bilirrubinas total y directa, fosfatasas alcalinas, aspartato aminotransferasa sérica,

Mary Ann Robledo Prada MD, Dermatóloga  
Investigadora Asociada, Sección de Micología,  
Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)  
Hospital Pablo Tobon Uribe Medellín

Liliana Franco Restrepo MD,  
Investigadora Asociada, Sección de Micología, (CIB)

Iván Gómez Gómez MD,  
Investigador Asociado, Sección de Micología, (CIB)

Angela Restrepo Moreno PhD,  
Jefe de Sección de Micología (CIB)

Correspondencia: Mary Ann Robledo A.A. 7378  
Medellín Colombia

alanino aminotransferasa sérica,  $\Gamma$ -glutamyl-transpeptidasa y 5- nucleotidasa. Se suspendió el tratamiento una vez que las lesiones clínicas habían desaparecido y los cultivos se tornaron negativos.

La evaluación de la terapia se llevó a cabo siguiendo un sistema de puntajes previamente descrito<sup>12</sup>. Para esta evaluación se le concedió un valor fijo a cada una de las anomalías clínicas y de laboratorio obtenidas en la preterapia; la sumatoria de estos puntos era usada como el denominador de una fracción. Al término del tratamiento se evaluaban los mismos parámetros, se sumaban los puntajes para formar con ellos el numerador de la fracción. Al resolver la anterior ecuación, si el resultado fuese igual a cero, se consideraba que el paciente estaba sin mejoría; si fuese < 0.5, como poca mejoría, si fuera > 0.5, como mejoría marcada. Si el resultado era igual a 1, se aceptaba que el paciente había tenido resolución completa de las alteraciones preterapia.

### RESULTADOS

El grupo de pacientes estuvo constituido por 21 hombres y 14 mujeres, con un rango de edad entre los 9 a los 74 años y un promedio de 45.5 años. Se incluyeron y trataron 5 niños, con edades comprendidas entre los 9 y los 12 años.

La evolución de la enfermedad, previa al comienzo de la terapia fue de 10.3 meses promedio, con un rango de 1 a 216 meses (18 años). Diez pacientes habían recibido anteriormente tratamiento con yoduros sin mejoría de los síntomas; tal medicación había sido suspendida 2 a 8 meses antes de iniciar la administración de Itraconazol.

Clínicamente, 19 de los pacientes presentaban la forma cutánea fija de la esporotricosis mientras que los 16 restantes exhibían la linfagítica. Topográficamente, hubo compromiso facial en 8 de los pacientes; en 18 lo estuvieron los miembros superiores y en 9 los miembros inferiores.

En la mayoría de los casos, la duración de la terapia con Itraconazol varió desde los 90 hasta los 150 días, con un promedio de 138.7 días de tratamiento; la media fue de 120 días mientras que el rango varió entre los 62 y los 433 días (Fig. No. 1)

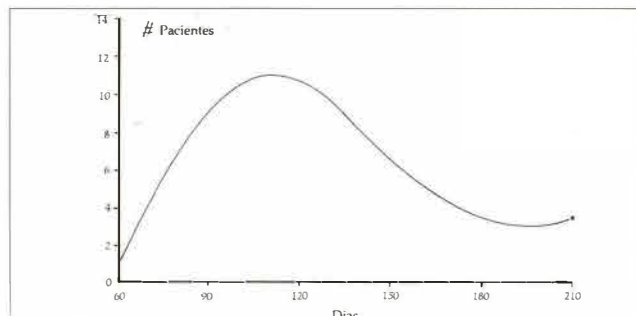


Fig. No. 1. Evaluación de la duración del tratamiento en 35 pacientes con esporotricosis tratados con Itraconazol.

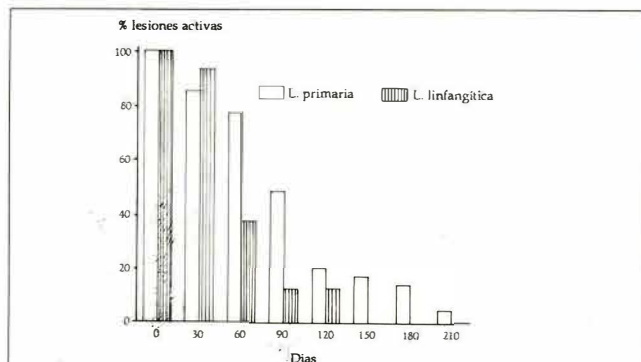


Fig. No. 2. Evaluación clínica durante la terapia en 355 pacientes con esporotricosis cutáneas y linfagíticas tratados con Itraconazol.

No aparecieron efectos secundarios de importancia que requirieran la suspensión de la droga; 16 pacientes experimentaron prurito localizado en la lesión, aproximadamente un mes después de iniciada la terapia, uno presentó prurito generalizado y otro, cefalea y epigastralgias. Igualmente, los exámenes de laboratorio permanecieron entre límites normales excepto en dos pacientes que mostraron un leve aumento de las aminotransferasas séricas, 2-3 meses después de iniciado el medicamento; como el cambio no fue grande, el Itraconazol fue continuado y un mes después, las pruebas retornaron a la normalidad.

Al observar la evolución de las lesiones durante la terapia se vio que la afección cutánea era la primera en desaparecer, (20% a los 30 días) sin embargo, su completa resolución fue más lenta, hasta de 210 días. Por el contrario las lesiones linfagíticas comenzaron a mejorar, alrededor de los 60 días (60% de los casos) y desaparecieron totalmente a los 150 días de terapia. (Fig. No. 2). En las figuras 3A y 3B se ilustra una forma cutánea antes y después del tratamiento.



Fig. No. 3A. Paciente del estudio, aspecto pretratamiento: se observa placa de aspecto granulomatoso úlcero costrosa, en el tercio distal del antebrazo.



Fig. No. 3B. Mismo paciente al final del tratamiento: resolución de la lesión, se observa solo cicatriz con ligera pigmentación post-inflamatoria.

En cuanto a los cultivos, (Fig. No. 4) todos ellos fueron positivos antes de la terapia; a los 30 días, el 36% persistían positivos; entre los 60 y 90 días, 14%. A los 120 días un paciente se reactivó (17%), y a los 210 días 2 de los 3 pacientes problemas (que corresponden al 5.7%), persistieron como positivos. Los casos problemas fueron: 1) Un paciente trasplantado renal, quien anteriormente había fallado con la terapia a base de yoduros. 2) Un enfermo que desarrolló una cicatriz que- loidea en el sitio de las lesiones micóticas. 3) Un paciente a quien una vez negativizados los cultivos por acción de la droga, le fueron formulados corticoesteroides tópicos para lesiones residuales que- loideas; ello llevó a la reactivación clínica y micológica, hasta el punto de que fue necesario tratarlo por 433 días, para controlar definitivamente la infección micótica.

Al hacer la evaluación por puntajes (Fig. No. 5) encontramos que, a los 30 días de terapia, alrededor de un 60% de pacientes presentaban mejoría, mientras los restantes continuaban sin cambio. A los 60 días, las mejorías aumentan a un 80% y un paciente resuelve completamente sus lesiones. A los 90 días ya un 30% de los pacientes muestran resolución completa, mientras continúan 20% con poca mejoría y 50% con marcada mejoría. De los 120 días en adelante se incrementan gradualmente los pacientes con resolución completa clínico-micológica y observamos que un paciente empeora, (aquel a quien se le aplicaron esteroides para su lesión cicatricial); después de los 150 días sólo quedan sin mejorar (8.5%) el equivalente a los 3 pacientes problemas que anotamos anteriormente en las evaluaciones de la clínica y de los cultivos.

Una vez terminada la terapia fue posible evaluar 21 de los 35 pacientes (60%) del grupo; 14 de ellos lo fueron por 3 a 9 meses post-terapia mientras que 7 se evaluaron por períodos más largos (2 a 5 años); en ningún caso se observaron recaídas.

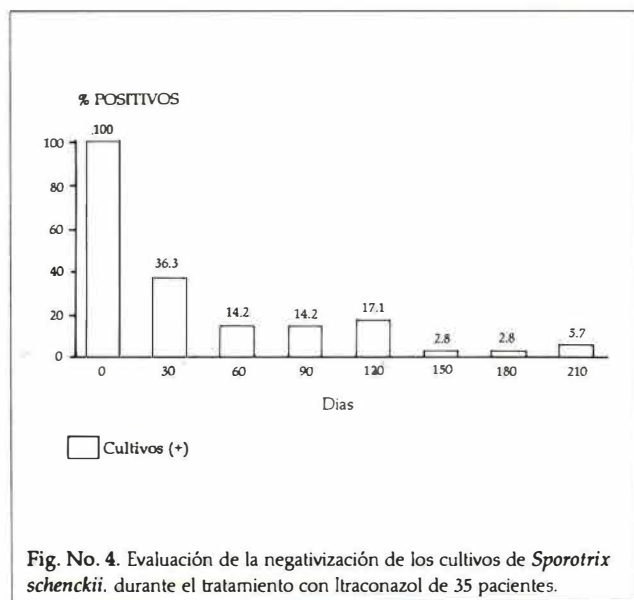


Fig. No. 4. Evaluación de la negativización de los cultivos de *Sporotrix schenckii*. durante el tratamiento con Itraconazol de 35 pacientes.

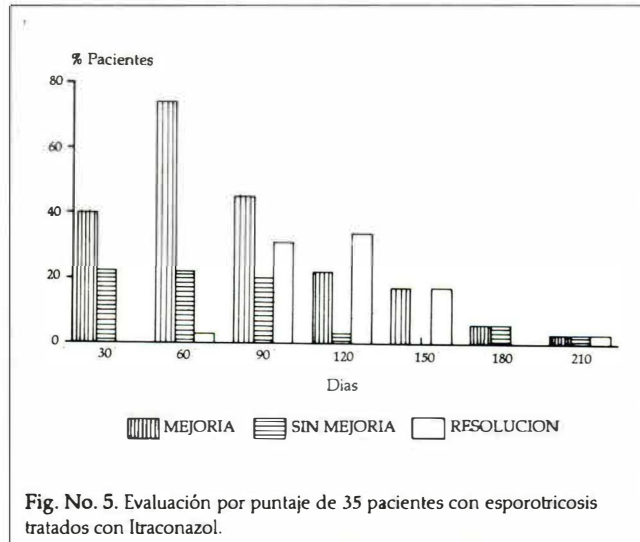


Fig. No. 5. Evaluación por puntaje de 35 pacientes con esporotricosis tratados con Itraconazol.

## COMENTARIOS

Hasta hace poco el tratamiento de la esporotricosis se llevaba a cabo con sólo dos drogas, los yoduros para las formas cutáneas y linfagógicas y la anfotericina B para las formas sistémicas<sup>2,5</sup>.

En la mayoría de los casos el yoduro de potasio es una droga efectiva ya que su uso resulta en la curación de más del 80% de los casos entre 60 y 90 días de terapia<sup>1,2</sup>. En los países del tercer mundo, el bajo costo de los yoduros los hacen asequibles a la mayoría de los pacientes. No obstante, esta terapia tiene ciertos inconvenientes tales como una dosificación complicada, que no es comprendida por muchos pacientes y que lleva al uso de dosis inapropiadas<sup>3,5</sup>. Aparte de esto, la droga es desagradable al gusto y frecuentemente provoca estornudos, lagrimeo e irritación gastrointestinal<sup>1,2</sup>. Estas razones hacen que el enfermo disminuya la dosis o suspenda la droga. Son estas irregularidades en el tratamiento las que explican el fracaso en ciertos pacientes<sup>2,5,8</sup>.

Las observaciones correspondientes a los primeros 17 casos de este trabajo ya habían sido analizadas anteriormente<sup>13</sup> y con el presente estudio extendemos el número de pacientes evaluados y prolongamos el control post-terapia de 115 días hasta 2 y 5 años. Estas observaciones prestan mayor solidez a la conclusión de que el Itraconazol es una droga efectiva en el tratamiento de la esporotricosis cutánea y linfagógica. Un 91.5% de los pacientes curaron de su enfermedad en un período de 60 a 150 días de terapia. De los 3 pacientes que no respondieron a este derivado azólico, 2 usaron drogas inmunosupresoras, lo que explicaría su tardía respuesta, mientras que en el tercer caso, se desarrollaron cicatrices que- loideas que podrían haber bloqueado la penetración del medicamento al tejido fibroso. La droga fue muy bien tolerada y se mostró segura, aun en los niños; además las pruebas de laboratorio no demostraron efectos tóxicos hematológicos ni hepáticos.

El seguimiento post-terapia, realizado en el 60% de los pacientes, no reveló recaídas lo que indica la efectividad del tratamiento. Finalmente, la dosificación del Itraconazol (una cápsula diaria) hace que la medicación sea más aceptable por los pacientes, cumpliéndose así y sin modificaciones, el tratamiento prescrito.

## SUMMARY

Itraconazole, a new orally administered azole, was used (100 mg/day), in the treatment of 35 patients with cutaneous and lymphangitic sporotrichosis. In a period of 60 to 150 days of therapy 91,5% of the lesions disappeared and cultures became negative. Evaluation of the treatment by a scoring system indicated that complete resolution of the pre-therapy abnormalities was obtained in a mean time of 120 days. There were no major side effects. Post-therapy evaluations done in 21 of the 35 (60%) patients for an average of 18 months revealed no relapses. It is concluded that insporotrichosis, itraconazole therapy is an adequate alternative to iodide treatment. (Key words: Sporotrichosis, Itraconazol)

## BIBLIOGRAFIA

1. Lavallo P, Mariat F: Sporotrichosis. Bull Inst Pasteur 1983;81:295-322.
2. Rippon JW: Medical Mycology: The Pathogenic Fungi and Pathogenic Actinomycetes, 2 ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1982, pp 277-302.
3. Velásquez JP, Restrepo A, Calle G: Experiencia de 12 años con la esporotrichosis: Polimorfismo clínico de la entidad. Antioquia Médica 1976;26:153-169.
4. Vélez H, Santana María L, Guzmán G, et al: Esporotrichosis. Acta Med Colomb 1984;9:116-149.
5. Hildick-Smith G, Blank H, Sarkany I: Fungus disease and their treatment. Boston, Little Brown and Co, 1964, pp 282-290.
6. Freidman SJ, Royle JA: Extracutaneous sporotrichosis. Int J Dermatol 1983;22:171-176.
7. De Beurmann G, Ramond J: Abces sous-cutanes multiples d'origine mycosique. Ann Dermatol Syph 1903;4:678-685.
8. Levin HB: Ketoconazole in the Management of fungal diseases. Auckland, New Zealand, ADIS Press, 1982, pp 136-140.
9. Latapi F: Griseofulvin in the treatment of some deep mycoses. Arch Dermatol 1960;81:841-843.
10. Van Cutsem J, Van Gerven R, Zaman R, et al: Pharmacological preclinical results with a new oral and topical broad spectrum antifungal R-51211. Abstract SS408/1-11. Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983, part 40.
11. Heeres J, Backx L JJ, Van Cutsem J: Actinomycotic azoles: Synthesis and antimycotic properties of R-51211 and its congeners. J Med Chem 1984;27:894-900.
12. Restrepo A, Gómez I, Cano LE, et al: Treatment of paracoccidioidomycosis with ketoconazole: A three-years experience. Am J. Med 1983;74(suppl 1B):48-52.
13. Restrepo A, Robledo J, Gómez I, et al: Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous Sporotrichosis. Arch Dermatol 1986;122:413-417.