

11227
2oj. 101



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital Central Sur de Concentración Nacional
Petroleos Mexicanos

**EVALUACION ABIERTA DE INTRACONAZOL EN
PACIENTES CON DERMATOFITOSIS**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título en la Especialidad de
MEDICINA INTERNA
p r e s e n t a

DR. EDUARDO SANTIAGO URUCHURTU CHAVARIN

Asesor de Tesis: Dr. Gilberto Adame Miranda

México, D. F.

1988

FALTA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

Contrario a lo que sucede en el campo de la bacteriología, en el que se cuenta con un gran número y variedad muy extensa de medicamentos para el tratamiento de -- las enfermedades infecciosas, en el campo de la micología contamos con pocos medicamentos efectivos, de baja toxicidad y de precio accesible.

En vista de la gran cantidad de pacientes que presentan enfermedades causadas por hongos y que son vistos tanto por el médico general, como por el especialista en medicina interna y dermatología, se ha intensificado en forma importante el área en este campo, lo que ha llevado a la elaboración de sustancias cada vez más efectivas y de costo accesible, tarea nada sencilla que ha sido encomendada a los laboratorios de investigación farmacológica.

De esta forma, los laboratorios y particularmente hablando, Janssen Farmacéutica a través de la Janssen Research Foundation, se ha desarrollado ampliamente en este campo aportando medicamentos orales de gran efectividad, como lo es el - - Ketazonazol y más recientemente, el Itraconazol, siendo éste último el objeto del estudio realizado por nosotros con la finalidad de conocer más acerca de su efectividad en una de las enfermedades dermatológicas más frecuentes.

EVALUACION ABIERTA DE ITRACONAZOL EN PACIENTES CON DERMATOFITOSIS.

Las dermatofitosis son infecciones superficiales causadas por dermatofitos, es decir, hongos que tan solo crecen en el tejido invariable de la piel y el pelo (estrato córneo, uñas, pelo). Los tres principales géneros son: de hongos que originan las dermatofitosis o tiñas (denominación genérica de las dermatofitosis, p.ej. tiña del cuero cabelludo) son: *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*. (6). Las dermatofitosis junto con la Candidosis y la Pitiriasis Versicolor, constituyen un grupo de enfermedades dermatológicas conocidas como Micosis Superficiales (25).

Casi todos los individuos de ambos sexos en edad adulta, han sufrido en algún momento de su vida una micosis superficial de las que las dermatofitosis y la candidosis son las más frecuentes (24). A pesar de lo anterior, los médicos ven un número muy reducido de estas infecciones, aquellas que son muy sintomáticas o que no responden a la automedicación del paciente. El tratamiento efectivo depende de un diagnóstico acertado, ya que las dermatofitosis y la candidosis pueden confundirse con otras enfermedades dermatológicas que requieren tratamiento distinto.

Las dermatofitosis o infecciones micóticas superficiales de los tejidos queratinizados, incluyen la tiña capitis, tiña del cuerpo, tiña del pie, tiña inguinal y tiña de las uñas; estas entidades son diferenciadas por la etiología y distribución de las lesiones. La característica clínica es la presencia de descamación acompañada de prurito; las infecciones antropofílicas tienden a tener una reacción inflamatoria menos intensa que las infecciones transmitidas del animal al humano (25).

La candidosis, causada en la mayoría de los casos por *Candida albicans* (pueden ser producida por otras especies de *Candida*), puede ser una infección de la piel primaria o secundaria. *C. albicans* es una especie endógena que se localiza en forma saprófita en el tracto alimentario, en las áreas mucocutáneas, mientras que en la piel normal no se encuentra; sin embargo casi cualquier lesión cutánea originada por traumatismo o cambios de tipo ambiental puede originar una colonización rápida de la misma por el organismo.

TINEA CAPITIS. - Ocurre en forma esporádica particularmente en niños. Previo al advenimiento de la griseofulvina se presentaban epidemias de tipo antropofílico en los niños de edad escolar, en la actualidad éstas son raras. Los agentes etiológicos más frecuentes son: *T. tonsurans* y *M. audouinii*. La tiña capitis

antropofónica se caracteriza por zonas de pseudoalopecia con poca o nula inflamación. El hongo invade la cubierta externa del pelo y posteriormente hacia arriba y hacia abajo en toda su extensión, lo que origina que se torne frágil y se rompa a 2 mm de su salida del cuero cabelludo. El aspecto morfológico de la lesión, puede ser distinto si se trata de una tiña tricofítica o microspórica; en la primera las placas son numerosas, mal definidas y distribuidas en forma irregular, en las que el pelo enfermo se mezcla con el sano; en la segunda las placas son más grandes, definidas y menos numerosas. El diagnóstico diferencial incluye a la alopecia areata, dermatitis seborreica y sífilis secundaria. Algunos pacientes presentan una forma de tiña capitis con intensa inflamación, que se adquiere de los animales y habitualmente es causada por *M. canis* o *T. mentagrophytes*, se conoce como Querion de Celso.

TINEA CORPORIS.— Se presenta esporádicamente en dos formas clínicas. La forma crónica y generalizada puede ser causada casi por cualquier dermatofito, aunque *T. rubrum* es el agente etiológico más frecuente. Una forma inflamatoria localizada a las extremidades, pecho y espalda es comúnmente causada por *M. canis* o *T. mentagrophytes*. Esta forma que se presenta en forma clásica como una lesión anular, acompañada por inflamación y bordes vesiculares y levantados, se extiende en forma periférica lo que origina borramiento de la lesión en el centro. El diagnóstico diferencial incluye a la dermatitis atópica, neurodermatitis, psoriasis, pitiriasis rosea, sífilis secundaria, dermatitis seborreica y eczema numular.

TINEA CRURIS.— La mayoría de los casos son producidos por *T. rubrum*, *E. floccosum*, y *T. mentagrophytes*. Es más común en el sexo masculino; se presenta como lesiones descamativas que se extienden con un patrón típicamente anular a lo largo de la cara interna de los muslos y frecuentemente al área pubica - región glútea. Los bordes de la lesión son definidos y levantados, el área central es clara. Se debe diferenciar de la candidosis con esta localización, eritrasma, psoriasis y dermatitis seborreica.

TINEA DE PEDIS.— Es una de las dermatofitosis más frecuentes en la consulta diaria, se conoce también como "pie de atleta". El agente etiológico más frecuente es el *T. rubrum* aunque también puede ser causada por *T. mentagrophytes* o *E. floccosum* (27). Se manifiesta por maceración, descamación y fisuras entre los dedos (forma intertriginosa), en otras ocasiones pueden aparecer vesículas entre los dedos y superficie plantar (forma vesiculosa) o como zonas callosas de extensión y grosor variables en la planta de los pies (forma hiperqueratósica). Las lesiones se pueden extender al

dorso de los pies. El diagnóstico diferencial se realiza con la dishidrosis, eritrasma, psoriasis, dermatitis de contacto y dermatitis atópica. La tina de los pies moderada o grave se puede acompañar de una reacción que afecta las palmas de las manos; esta reacción es una respuesta eczematosa no específica a un agente endógeno es decir, a un foco de dermatofitosis en alguna otra parte del cuerpo, estas lesiones se conocen como ides. Esta reacción desaparece posterior al tratamiento efectivo de las lesión que le dio origen.

TINEA UNGUIS.— Los agentes etiológicos más comunes son el *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*. Las uñas de los dedos de las manos y de los pies de los pacientes que presentan la enfermedad se tornan gruesas, quebradizas, opacas, amarillentas y con estrías verticales. En el diagnóstico diferencial se debe de excluir a la psoriasis, traumatismo de la uña y distrofias secundarias a trastornos de tipo metabólico. *C. albicans* puede originar una distrofia ungueal similar a la causada por la tina de las uñas sin embargo, la inflamación del tejido que rodea a la uña (paroniquia), la cual es típica de la infección por *Candida*, no se encuentra presente en la uña infectada por dermatofitos.

CANDIDOSIS MUCOCUTÁNEA.— Las lesiones se presentan como placas pseudomembranosas en la lengua, paladar blando y mucosa oral. Las lesiones son de color blanco cremoso a grises. Cuando se desprende la pseudomembrana permanece una erosión superficial de color rojo. La vaginitis se presenta como placas en la mucosa vaginal, acompañada de leucorrea de aspecto lechoso. La candidosis cutánea localizada en los pliegues submamario, interglúteo y axilar así como en el periné, se caracteriza por lesiones de superficie roja y húmeda con fisuras y maceración, se pueden presentar lesiones satélites en forma de vesículas y pustulas que distinguen esta forma de intertrigo del eritrasma, de las dermatofitosis y psoriasis.

La maceración del tejido que rodea a la uña por la exposición constante a la humedad puede predisponer a la colonización por *Candida*, lo que resulta en paroniquia. El tejido blando que rodea a la de uña se tornan dolorosos y eritematosos a través de los cuales puede salir pus a la expresión de los mismos. La infección crónica puede llevar a la onicomicosis cuando se invade la uña, se caracteriza por decoloración amarillenta, engrosamiento, endurecimiento y desprendimiento de la misma.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE LAS DERMATOFITOSIS.— El diagnóstico de este tipo de micosis se confirma por medio del examen directo y del cultivo. Se deben de examinar la piel y las uñas en busca de las lesiones más recientes. El área infectada se lava con alcohol al 70% y se seca con una gasa estéril. La muestra se toma de la periferia, en el

borde activo de la lesión que es plana y anular; en las lesiones vesiculares se toma de la parte superior de la vesícula, el líquido puede ser útil. En el caso de uñas infectadas, la muestra se toma al raspar el lecho circundante del tejido infectado. Cuando se encuentra infectada la piel cabelluda, se utiliza la lámpara de Wood con el objeto de localizar el pelo adecuado para la muestra, los cuales pueden mostrar una fluorescencia verde-amarilla en el caso de infección por *Microsporum*. Los pelos infectados una vez identificados deben de ser arrancados para su estudio; las escamas también son útiles.

Estas muestras deben ser estudiadas mediante examen directo y cultivo. Para el examen directo, la muestra debe de ser colocada en un portaobjetos con una solución al 20% de hidróxido de potasio y 40% de dimetil sulfoxido; el portaobjetos no debe de calentarse ya que la queratina se digiere en 5 a 10 minutos. Para su cultivo, la muestra se deposita en la superficie del medio de Sabouraud, después de que éste ha sido ha sido preparado para la siembra.

En el examen directo se deben buscar hifas largas, septadas y ramificadas de 3 a 8 u de diámetro e hifas cortas, septadas y arosariadas, las cuales son típicas de los dermatofitos. La *Cándida* se aprecia microscópicamente como pseudohifas y blastosporas. Las muescas de los septos de las pseudohifas les dan la apariencia de salchichas. Las blastosporas son esporas de levaduras de 2 a 5 u de diámetro. Los pelos deben ser examinados para la búsqueda de esporas en su eje y la superficie. La presencia de esporas dentro y fuera del cuerpo del pelo indica invasión endoectótrix característica de infección por *Microsporum*, y las esporas confinadas al interior del cuerpo del pelo indica invasión endotrix, característica de la infección por *Trichophyton*.

TRATAMIENTO DE LAS DERMATOFITOSIS.— La terapia tópica ha mostrado ser útil para la tifa del cuerpo, inguinal y de los pies. En infecciones agudas con presencia de eccema se han utilizado soluciones secantes cuando existe hiperqueratosis o escama se han utilizado queratolíticos como auxiliares en el tratamiento. Se han utilizado los antimicóticos tópicos como el ácido undecilénico, sin embargo este medicamento produce irritación de las áreas intertriginosas. El tolnaftato ha probado ser útil también en algunos casos. Agentes tópicos de amplio espectro son efectivos contra las infecciones causadas por dermatofitos y *C. albicans*, estos incluyen el haloprogin, clotrimazol, nitrato de miconazol, econazol, ciclopirox y ketoconazole, estos agentes se aplican dos veces al día. (6,24,27)

El calor y la humedad deben ser controladas en áreas sujetas a infección, debido a que estos factores contribuyen a la diseminación y persistencia de las infecciones micóticas. El talco no medicado se recomienda como auxiliar en el tratamiento de la tifa de los pies.

A pesar de la efectividad demostrada con medicamento tópicos, en pacientes con áreas extensas de piel afectada, la terapia tópica resulta problemática, ya que se necesitan grandes cantidades del medicamento. El tratamiento de las onicomycosis puede durar hasta 18 meses lo que hace que el tratamiento tópico sea poco práctico. Otro problema lo constituyen las áreas pilosas, en donde la aplicación tópica no es homogénea. Estos problemas en la terapéutica de las micosis superficiales han llevado a la búsqueda de medicamentos que sean efectivos por la vía oral, que además posean la propiedad de ser de amplio espectro (levaduras, dermatofitos y hongos dimórficos), de baja toxicidad y con adecuada tolerancia.

En la búsqueda de antimicóticos con estas características surgió primero la griseofulvina, el cual es un antibiótico obtenido a partir del hongo *Penicillium griseofulvum* en el año de 1938 en Bélgica, siendo empleado inicialmente como antimicótico agrícola y posteriormente los Ingleses demostraron su actividad en la tina de los curros. Williams y cols. en 1958 publicaron su empleo con éxito en la tina de la cabeza, cumpliéndose así la profecía de Wilson "hongos contra hongos" (7). En la actualidad se considera que la mayor utilidad de la griseofulvina oral es en el tratamiento de la tinea capitis, a la dosis de 5-10 mg/Kg/día por varios meses. En los casos de Querion de Celso, se pueden utilizar los corticoesteroides para reducir la inflamación y la cicatrización, junto con un antibiótico sistémico para la infección bacteriana secundaria. Las onicomycosis pueden ser tratadas con este medicamento a la dosis de 500 a 1000 mg al día durante un periodo de 6 meses a un año, a pesar de lo prolongado del tratamiento se presentan recaídas frecuentes. La griseofulvina es un medicamento que puede interactuar con muchos otros, por lo que su uso requiere de una adecuada historia farmacológica. Los barbitúricos bloquean su absorción, puede incrementar los requerimientos de cumarínicos. Los efectos secundarios del medicamento son las reacciones de hipersensibilidad, cefalea, diarrea, náusea, fotosensibilidad y neutropenia. Existe interacción con los anticonceptivos orales ya que provoca sangrados intermenstruales y amenorrea en mujeres que toman ambas drogas. Está contraindicado en el embarazo.

En 1951 surgió la nistatina llamada fungicidina (Hazen y Brown) y en 1955 apareció la anfotericina B (Gold y cols) (15). Los dos antimicóticos antes mencionados junto con la candidina, primacina, triconicina y hancina, pertenecen al grupo de los polienos, producidos por un *Streptomyces* (16,28). La fluocitotina, es una pirimidina fluorinada, inicialmente desarrollada como antimetabolito en la quimioterapia contra el cancer (16). En 1944, Woolley descubre la actividad antimicótica del benzimidazol (16). Los imidazoles en los últimos años han cambiado en forma importante la terapéutica de las micosis, particularmente

de las superficiales, ya que son medicamentos que en una u otra forma reúnen características que son ideales para el tratamiento de estas enfermedades.

DERIVADOS IMIDAZOLES.- Introducidos desde hace más de una década, son agentes altamente efectivos para el tratamiento de las micosis por su amplio espectro de actividad que cubre la mayoría de los hongos patógenos, teniendo actividad también contra bacterias gram +. De este grupo de medicamentos, los más representativos son : miconazol, clotrimazol, econazol e isoconazol. Otros imidazoles son : parconazol, tioconazol, sulconazol, butoconazol y ketoconazol, éste último ha constituido un gran avance en la terapéutica antifúngica, ya que era el único imidazol altamente efectivo por la vía oral (16). La investigación farmacológica, ha llevado al desarrollo de drogas más potentes como el itraconazol, medicamento del cual hablaremos más adelante por ser el objetivo de estudio.

El mecanismo de acción de estos medicamentos ha sido estudiado básicamente con el miconazol y el ketoconazol. El miconazol a concentraciones bajas interfiere con el acoplamiento de purinas por *C. albicans* y a concentraciones altas tiene un efecto directo a nivel de las membranas celulares de las levaduras; lo que resulta en la fuga de iones de potasio, proteínas y otras macromoléculas, este efecto puede tener su origen en la desestabilización de la organización de los lípidos. Estudios en la Universidad de Bruselas, han demostrado que a estas concentraciones el miconazol aumenta el espacio entre las moléculas de lípidos de 30 Å a 90 Å. Otros estudios han revelado que a concentraciones nanomolares inhibe la biosíntesis de ergosterol, principal esteroide de las levaduras y hongos. Esta inhibición coincide con el acúmulo de 14 alfa metilsteroides, mostrando un efecto sobre la 14 alfa desmetilasa. Ambos efectos alteran la permeabilidad de la membrana y la actividad de las enzimas unidas a la membrana. Los efectos sobre el ergosterol fueron observados también con el ketoconazol y otros imidazoles sobre diversas especies de hongos. Los efectos en la 14 alfa desmetilasa son sobre las isoenzimas del citocromo P-450 de las levaduras, este citocromo muestra alta afinidad por los azoles, la cual es muy superior a la afinidad que muestra el citocromo P-450 de las membranas mitocondriales y mitocondriales de células de mamíferos y vegetales.

De los efectos secundarios del ketoconazol a dosis altas, se conoce que los imidazoles disminuyen la síntesis de testosterona, lo que le ha conferido algunos efectos terapéuticos útiles en la actualidad como el cáncer de próstata (17), hirsutismo, pubertad precoz y S. de Cushing (18). Los estudios muestran que este efecto se logra a través de la interacción del citocromo P-450 y la 17 liasa mitocondrial de los testículos. Estos hallazgos han contribuido al desarrollo de medicamentos de amplio espectro

más selectivos como el derivado triazolico, itraconazol. Los estudios in vitro en diversas isoenzimas del citocromo P-450, muestran que este triazol tiene una baja afinidad por el citocromo P-450 en los microsomas y mitocondrias de las adrenales, testículos, hígado, placenta, piel y riñones de los mamíferos. Los estudios han probado también, que el itraconazol es un inhibidor específico de la 14 alfa desmetilasa dependiente del cit. P-450 de diversos hongos.

KETOCONAZOL.- Este derivado del imidazol ha sido utilizado desde 1981 en el tratamiento de micosis superficiales, profundas y candidosis. (8) Se administra a la dosis de 200 mg al día, aunque puede incrementarse la dosis dependiendo de la gravedad de la infección. El tiempo de administración es variable, en las micosis profundas se suspende hasta que cede la infección, en la candidosis mucocutánea puede continuarse en forma indefinida con esquema de mantenimiento. En las micosis superficiales tiene actividad en la pitiriasis versicolor, candidosis y dermatofitosis, incluyendo casos resistentes a griseofulvina (14).

Los efectos secundarios incluyen elevación de transaminasas en el 5 a 10% de los pacientes, hepatitis por reacción idiosincrática (11), la incidencia de hepatitis grave es de 1 en 15 000 pacientes (17). En un análisis de 54 informes, solo 33 casos de hepatitis fueron inducidos por el Ketoconazol, 32 de los 33 pacientes presentaron recuperación hepática al suspenderse la droga, pero el otro paciente falleció por necrosis hepática masiva. Se han reportado otros dos casos de muerte por lesión hepática secundaria a la droga; estos tres pacientes continuaron recibiendo el medicamento a pesar de la presencia de ictericia, náusea, anorexia y vómito. (17).

A pesar de que las alteraciones en las PFKs son poco frecuentes, se recomienda la determinación de aminotransferasas y fosfatasa alcalina dos veces por semana los primeros dos meses de tratamiento. El medicamento debe suspenderse si las transaminasas continúan en aumento o si hay evidencia de hepatitis. Los pacientes con reacción idiosincrática a la penicilina y griseofulvina tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad. Se han reportado reacciones alérgicas al medicamento, incluyendo dos casos de anafilaxis (31). El ketoconazol disminuye los niveles sanguíneos de rifampicina, aumenta los de ciclosporina y potencia el efecto de la warfarina.

Al bloquear la síntesis de testosterona puede producir oligospermia, azoospermia, impotencia, disminución de la libido y ginecomastia, este último efecto resulta de un aumento en el índice de estradiol/testosterona (22). Disminuye también la respuesta adrenal a la corticotropina (23).

ITRACONAZOL.- Es un antimicótico nuevo, de amplio espectro que pertenece al grupo de los triazolicos, el cual

es efectivo por la vía oral y efectivo en micosis superficiales y profundas.

Bioquímica.-

- Polvo beige con un m.p. de 167 grados.
- Peso molecular de 785.64.
- Fórmula bruta C35 H38 Cl2 N8 O4.
- Estructura química (figura 1).
- Nombre genérico ITRACONAZOL.

Fórmula y Formas de Presentación.-

Cápsulas de 50 y 100 mg de itraconazol solubilizado en polietilenglicol.

Cajas con 10, 20 y 30 cápsulas.

Unguento al 1%, solo para farmacología animal.

Farmacología in Vitro.-

El itraconazol resultó altamente activo contra dermatofitos, levaduras, dematiáceos, hongos dimórficos y principalmente *Aspergillus*.

Bloquea la transformación de levaduras a pseudomicelio a concentraciones de .01 mcg/ml-1.

La mayoría de hongos patógenos son sensibles a concentraciones de 1 mcg/ml-1.

Sobre varios organismos fungicos, el itraconazol es superior a otros antimicóticos

y su espectro es similar al de otros imidazoles, una excepción a lo anterior es el *Aspergillus* sp. ya que el itraconazol tiene gran actividad contra este hongo, lo anterior se ha estudiado mediante el Factor de Inhibición Relativa (RIF). (ver cuadro 1).

FARMACOLOGÍA ANIMAL.-

Con el itraconazol en ratones infectados con *Aspergillus fumigatus*, se observó aumento de la sobrevivencia y negativización de los cultivos, pudiendo ser tan efectivo como la anfotericina.

Se han observado resultados similares con animales infectados con *Cryptococcus* y *Sporothrix sch.*, *Histoplasma*, así como en casos de tricofitosis diseminada y candidosis sistémica.

En micosis superficiales por *M. canis*, *T. mentagrophytes* y *C. albicans* se han obtenido buenos resultados, sin efectos secundarios. Estudios comparativos con griseofulvina y ketoconazol revelan que el itraconazol es de 4 a 8 veces más potente.

En paracoccidioidomicosis es 10 veces más efectivo que el ketoconazol. (Stevens)

En coccidioidomicosis (Levine) es tan activo como el ketoconazol, pero en forma más lenta. (18)

En candidosis vaginal (Subel) reporta que es 3 a 5 veces más potente que el ketoconazol.

FARMACOLOGÍA HUMANA.-

En 14 pacientes con micosis profundas que habían recaído, no habían respondido al tratamiento o no podían continuar con el mismo por toxicidad, fueron manejados con

Itraconazol, en 6 se presentó buena respuesta, 5 pacientes presentaron respuesta parcial y 3 no respondieron. El itraconazol ha mostrado actividad contra esporotricosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis.

En pacientes con dermatofitosis, el itraconazol en contraste con la griseofulvina proporciona altos porcentajes de curación (90 %) con tratamientos cortos.

En onicomicosis, los cultivos se negativizaron en el 55% de los pacientes, después de 6 meses promedio de tratamiento.

En Pitiriasis versicolor, el índice de curación es superior al 90%. (Estrada).

En candidosis vaginal a dosis de 200 mg al día, obtuvo curación clínica y microbiológica en más del 60% de los pacientes. (Sanz)

Actividad del Itraconazol en Cultivos Mixtos de Leucocitos y Fibroblastos humanos con *C. Albicans*.- Comparado con el ketoconazol, ambos son igualmente potentes al inhibir el crecimiento de *C. albicans* a concentraciones 100 000 veces más bajas, que las dosis que afectan la viabilidad de fibroblastos humanos. Ambos compuestos inhiben la formación del micelio. Los leucocitos engloban las células levaduriformes y suprimen temporalmente el desarrollo micológico. El hongo escapa a la acción lítica de los leucocitos al formar micelio y pseudomicelio. Ante el itraconazol, este proceso morfológico se detiene y se erradica el hongo, lo cual es comparable a las infecciones in vivo.

Toxicidad.- La toxicidad aguda oral del itraconazol valorada en ratas fue de 320 mg/kg. El medicamento no es potencialmente mutágeno. A dosis de 10 mg/kg no se encontraron efectos tóxicos en los órganos de la economía. A dosis de 40 mg/kg se presentan efectos de sobredosis y a 160 mg/kg efectos de sobredosis con mortalidad. El órgano blanco de más toxicidad es el tracto gastrointestinal con síntomas de diarrea y enteritis. En la histología se observan células espumosas o macrófagos cargados con material protéico en varias localizaciones, resultado de la bioacumulación de la droga o compuestos esteroideos. Las alteraciones en adrenales y ovarios se relacionan a efectos en la síntesis de esteroides. En la prueba de reproducción en ratas, a dosis de 40-60 mg/kg, se presenta toxicidad materna, embriotoxicidad y efectos teratógenos, por lo tanto se contraindica en el embarazo.

Farmacocinética Animal.- Con itraconazol marcado con tritio, se observa que a dosis de 10 mg/kg, su absorción es gradual, la concentración máxima plasmática se obtiene a las 4 hrs. La vida media es de 6 a 7 horas. Después de la administración repetida del medicamento, se encuentra el medicamento a mayores niveles en hígado, páncreas,

suprarenales, riñón, pulmón, piel y grasa, mientras que los niveles más bajos se encuentran en cerebro. Lo anterior se ha realizado en ratas, perros y conejos. Los niveles estables y constantes se obtienen a las 2-3 semanas de tratamiento. El medicamento se excreta principalmente en la heces. No hay evidencia de que produzca inhibición de las enzimas microsomiales hepáticas a la dosis de 40 mg/kg.

Estudios Endocrinológicos.- En voluntarios humanos, no se encontró efectos en los niveles de testosterona a 200 mg al día. La administración crónica en ratas a dosis altas 160 mg/kg durante un mes, no demostró efecto en la testosterona sérica, lo que contrasta con los efectos del ketoconazol. En voluntarios humanos sanos, el itraconazol a 200 mg al día no afecta los niveles de cortisol plasmático, y tampoco afecta la respuesta del cortisol a una estimulación con ACTH. No se produce alteración en los niveles de progesterona y 17-beta estradiol plasmáticos.

Farmacocinética en Humanos.-

- a) Existe linealidad con la dosis.
- b) Se alcanza una concentración estable de itraconazol después de 4 a 8 días de administración diaria.
- c) Una estimulación del t_{1/2B} es de 15 a 20 horas.
- d) Los niveles plasmáticos máximos se obtienen 2 a 3 horas después de la administración oral.

Niveles Plasmáticos del Itraconazol.- Existe una absorción dosis dependiente para las dosis de 50, 100 y 200 mg, pero con 300 mg los niveles no son proporcionalmente altos. La absorción del medicamento disminuye en pacientes inmunosuprimidos probablemente por la terapia concomitante con antiácidos, cimetidina y citostáticos.

Interacción con otras Drogas.- Se observa una disminución en los niveles plasmáticos con la administración concomitante de rifampicina.

Evolución de los Parámetros Bioquímicos Sanguíneos.- Después de la administración oral del medicamento en voluntarios a la dosis de 200 mg al día, no se apreciaron anomalías en los exámenes de laboratorio a las 24 horas y 14 días de su administración.

Uso Tópico.- En pacientes con Tinea pedis tratados con ketoconazol al 2% e itraconazol al 1%, se han observado resultados similares. La respuesta es más temprana con el itraconazol.

Dosis y Administración.-

Adultos:

50 a 100 mg al día en ayunas.

Si no hay respuesta adecuada, se incrementa la dosis a 200 mg al día.

NIÑOS:
10 mg/Kg/día.

Duración del Tratamiento:

Candidosis Vaginal:	200 mg (b.i.d.) x 1 día.
	200 mg (o.d.) x 2 días.
	200 mg (o.d.) x 3 días.
Pitiriasis Versicolor:	100 mg (b.i.d.) x 5 días.
	100 mg (o.d.) x 10 días.
Candidosis oral y Cutánea:	50-100 mg (o.d.) x 2 sem.
Dermatofitos:	50-100 mg (o.d.) x 4 sem.
Tiña del Pelo:	50-100 mg (o.d.) x 4-8 sem.
Onicomicosis:	50-100 mg (o.d.) x 3-6 meses.
Micosis Sistémica:	50-200 mg por lo menos 1 mes.
Tx Profiláctico:	100 mg (o.d.) durante el periodo de alto riesgo.

Precauciones.-

- Su absorción se reduce con la acidez gástrica alterada.
- La administración de rifampicina disminuye los niveles plasmáticos del itraconazol.
- Se aconseja el monitoreo de enzimas hepáticas en pacientes con disfunción hepática preexistente, que reciben itraconazol por periodos mayores de un mes.

Efectos Secundarios:

En un reporte de 300 pacientes, se demostró una excelente tolerancia al medicamento. Los efectos más frecuentes son diarrea, dolor abdominal, mareo y cefalea.

Contraindicaciones.- Embarazo. Pacientes femeninos en edad reproductiva deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz.

PITIRIASIS VERSICOLOR.- Es una infección cutánea superficial, asintomática, común en adultos jóvenes, causada por el organismo hifalítico de nombre *Pityrosporum orbiculare* (también conocido como *Malassezia furfur*). Las lesiones comúnmente tienen un origen folicular, se caracterizan por ser máculas hipopigmentadas o hiperpigmentadas, cubiertas por una escama furfurácea, distribuidas predominantemente en áreas del cuerpo predispuestas a la seborrea como el tercio superior del tronco, cuello, hombros y cara. Esta enfermedad es más

común en el verano, quizá porque las máculas hipopigmentadas son más evidentes con la hiperpigmentación causada por la exposición solar. Las formas levaduriformes de *P. orbiculare* pueden estar presentes en la piel sana. La infección clínica se asocia con la transformación de la fase levaduriforme a una fase micelial o parásita. En algunos casos, ciertos cambios bioquímicos o fisiológicos son los responsables de la susceptibilidad a este tipo de infección. En vista de que es muy difícil cultivar el organismo, el diagnóstico se realiza mediante la observación directa de las esporas en hidróxido de potasio. La presencia de hifas cortas, gruesas y enredadas con racimos de esporas es característica de la mal llamada tina versicolor. En el examen de las lesiones con lámpara de Wood, las máculas muestran una fluorescencia que va del amarillo pálido al azul-blanco.

El tratamiento de ésta enfermedad ha incluido preparaciones de ácido salicílico, pomadas con azufre o la aplicación nocturna de tiosulfato de sodio acuoso al 20% durante varias semanas; los resultados con estos agentes han sido muy variables. El tratamiento de mantenimiento una vez por semana durante varios meses, en ocasiones es necesario por la persistencia de las hifas y de las esporas en el infundíbulo de los folículos pilosos. La aplicación diaria de sulfuro de selenio en loción al 2.5% puede aumentar la efectividad del tratamiento. (26) Los antimicóticos de amplio espectro como el miconazol y clotrimazol también son efectivos. En un estudio comparativo a doble ciego entre ketoconazol y placebo en 66 pacientes, la administración oral del medicamento, 200 mg al día por 4 semanas mostró ser efectiva; las lesiones lograron curación completa en el 97% de los pacientes y al año de seguimiento el 67% continuaban sin lesiones (27). En otro estudio, la administración de ketoconazol, 400 mg al día mostró desaparición de las lesiones en 22 pacientes; solamente se presentó recaída en un paciente a los 8 meses de seguimiento (27). El itraconazol es también una nueva alternativa en el tratamiento de éstas infecciones con el que se obtiene una respuesta adecuada. De 22 pacientes tratados con 50 mg, se presentó respuesta en el 68% de los pacientes, siendo la respuesta más temprana al comparar el medicamento con el ketoconazol. A dosis de 100 mg al día la respuesta es superior y más rápida.

NUESTRO ESTUDIO.

OBJETIVOS.-

- 1) DEMOSTRAR LA ACTIVIDAD DEL ITRACONAZOL A LA DOSIS DE 100 mg/día EN LAS MICOSIS SUPERFICIALES MAS FRECUENTES.
- 2) AISLAR Y TIPIFICAR LOS AGENTES ETIOLÓGICOS DE LAS MICOSIS SUPERFICIALES DE LOS PACIENTE EN ESTUDIO.
- 3) OBSERVAR LOS EFECTOS SCUNDARIOS A LA ADMINISTRACION DEL ITRACONAZOL POR LA VIA ORAL A LA DOSIS DE 100 mg/día EN TRATAMIENTO CORTOS DE 14 Y 28 DIAS

El 100% = no efecto antifúngico

1% = máximo efecto antifúngico

Agente antifúngico	Candida sp. (26 cultivos) % RIF	Aspergillus sp (8 cultivos) % RIF	Dermatofitos (6 cultivos) % RIF
R 51 211	47	25	12
Anfotericina B	20	37	17
Clotrimazol	57	48	21
Fluocitosina	49	92	92
Nistatina	52	68	46
Tioconazol	59	69	15
Griseofulvina	98	97	58
Ketoconazol	54	55	18

Cuadro 1.

ESTRUCTURA QUIMICA: ITRACONAZOL-

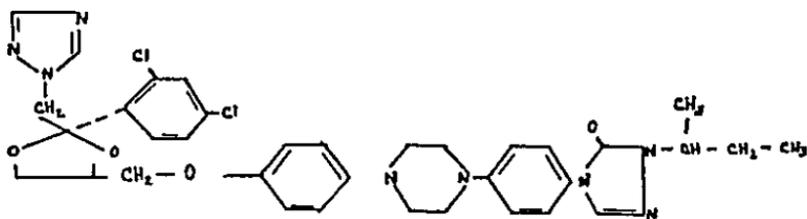


Figure 1.

MATERIAL Y METODO.-

En el periodo comprendido entre el mes de mayo de 1987 y el mes de diciembre de 1987, se incluyeron 30 pacientes portadores de Micosis Superficiales, que acudieron a la Consulta Externa de Dermatología del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petroleos Mexicanos.

El agente etiológico se demostró por medio de cultivo en medio de Sabouraud, realizado en el Departamento de Bacteriología del hospital.

Criterios de Inclusiones:

- 1) Pacientes portadores de Micosis Superficiales.
- 2) Pacientes en los cuales estaba indicado el tratamiento de la micosis por la vía oral.

Criterios de Exclusiones:

- 1) Pacientes portadores de Micosis Sistémica o Profunda.
- 2) Pacientes que habían recibido al gun tratamiento antimicótico en un periodo de tiempo inferior a 30 días antes de ingresar al estudio.
- 3) Mujeres embarazadas, lactando o que no empleaban en forma adecuada un método anticonceptivo.
- 4) Pacientes con hepatopatías o nefropatías severas.
- 5) Pacientes considerados como poco confiables para llevar a cabo todas las medidas requerida en el estudio.
- 6) Pacientes portadores de Micosis Superficiales con distribución en la cabeza o en las uñas.

Tratamiento.-

Una vez detectado a un pacientes que reunía las características necesarias para ingresar al estudio, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, y después de ser sometido a una evaluación clínica inicial, se le proporcionó el tratamiento de su enfermedad, que consistía en la administración de itraconazol en cápsulas de 100 mg cada una, proporcionadas al paciente en una caja blanca membretada con el nombre del medicamento, la cual contenía el número necesario de cápsulas para completar su tratamiento. A cada paciente se le indico que debía de tomar una capsula cada 24 hrs durante 14 días, antes del

desayuno. En los casos de pacientes con tinea de las manos o de los pies el tratamiento se prolongó hasta 28 días. Aquellos pacientes que recibían antiácidos o cualquier otra droga que pudiera reducir la secreción de ácido en el estómago, se les indicó tomar estos medicamentos cuando menos 1 hora después de la administración del itraconazol. No se permitió la administración de ningún otro antimicótico por la vía tópica, oral o sistémica durante el periodo de evaluación.

Evaluación.-

Se realizó una evaluación clínica minuciosa de cada uno de los pacientes al ingresar al estudio, a los 14 y 28 días de tratamiento según el tipo de micosis. También se realizó una evaluación micológica al inicio y al concluir con el tratamiento. Se insistió a cada uno de los pacientes referir los síntomas adicionales que pudieran sugerir la presencia de reacciones secundarias o efectos colaterales del medicamento durante el periodo de administración del mismo.

Se tomaron muestras de las principales lesiones clínicas de acuerdo a las técnicas descritas en la introducción para:

- 1) Examen Directo.- antes de iniciar el tratamiento (confirmación del diagnóstico) y al finalizar el tratamiento (valorar la mejoría o curación micológica).
- 2) Cultivo.- antes de iniciar el tratamiento (clasificación de los agentes etiológicos) y al finalizar (control de la evolución micológica).

Se tomaron además fotografías clínicas con la misma luz, en la misma posición y con el mismo fondo antes y después de recibir el tratamiento, para llevar un control de la evolución clínica (primera y última visita).

Se solicitaron los siguientes exámenes de laboratorio antes de iniciar el tratamiento (para valorar el estado inicial del paciente) y al finalizar el mismo (cambios atribuibles al medicamento como efectos secundarios):

- Biometría hemática completa.
- Glucosa y creatinina.
- Pruebas de función hepática.
- Electrolitos séricos (calcio y fósforo).

Se investigaron tratamientos previos a la administración del medicamento en estudio y/o concomitantes

para otras enfermedades, además de los antimicóticos utilizados en un periodo mayor de un mes antes de iniciar con el estudio.

Se realizó una evaluación clínica de las lesiones al inicio del tratamiento y en cada cita (cada 14 días), siendo tabulados cada uno de los datos por el examinador al final del tratamiento de acuerdo a los siguientes criterios clínicos:

- grado 0 : negativo.
- grado 1 : lesión clínica leve.
- grado 2 : lesión clínica moderada.
- grado 3 : lesión clínica importante.

Para llevar a cabo la evaluación global de los resultados, se utilizaron los siguientes criterios clínicos:

- curado.
- lesión residual clínica leve (presencia de eritema, descamación).
- lesión residual clínica importante (presencia de fisuras, vesículas o evidencia de lesión grave).
- sin cambios.
- deteriorado.
- deserciones.

Se realizó una evaluación micológica tabulando los resultados del examen directo y del cultivo al inicio y al final del tratamiento de acuerdo a los siguientes criterios:

- Examen directo positivo : no curación.
- Examen directo negativo i curación micológica, a pesar de presentar síntomas clínicos leves o importantes.
- Cultivos.

RESULTADOS.

Se trataron 30 pacientes, de los cuales 17 fueron hombres lo que representó el 56.6% y 13 mujeres que representó el 43.3% del total de pacientes. (cuadro 2)

El rango de edad de los pacientes estudiados fue de los 12 a los 54 años, siendo el promedio de edad de 33.6 años. (Cuadro 3)

El peso corporal mínimo registrado de los pacientes fue de 31 kg y el máximo de 89.8 kg, siendo el peso corporal promedio del total de pacientes de 65.6 kg. (Cuadro 4)

La talla mínima registrada fue 141 cm y la talla máxima de 180 cm, siendo el promedio de 162 cm. (Cuadro 5)

Tomando en consideración el tiempo de evolución del padecimiento que motivo el ingreso al estudio de cada uno de los pacientes, el tiempo mínimo fue de 15 días y el máximo de 7 años. El tiempo promedio de evolución fue de 49.9 semanas.

Tomando en cuenta la terapéutica previa del paciente, 10 de los pacientes lo que representa el 33.3% del total, habían recibido antimicóticos en un periodo de tiempo mayor a 30 días antes de iniciar el tratamiento; los antimicóticos recibidos fueron : ac. undecilénico, ketoconazol, isoconazol, ito y miconazol. De estos 10 pacientes, 5 de ellos (10.6%) habían recibido terapéutica tópica, los otros 5 pacientes (10.6%) habían recibido tratamiento antimicótico tópico y por la vía oral. Ninguno de los pacientes había recibido antimicóticos por la vía intravenosa. (Cuadr 6)

De acuerdo a la evaluación clínica inicial de los pacientes, los diagnósticos clínicos fueron los siguientes: Del total de 30 pacientes, 29 de ellos (96.6%) presentaban como motivo de ingreso al estudio, una micosis superficial causada por dermatofitos. El otro paciente presentaba pitiriasis versicolor. De los pacientes con dermatofitosis 27 (90%) presentaban tiña de los pies, siendo en 13 casos (48.3%) de localización plantar exclusivamente, en 4 pacientes (13.3%) de localización interdigital y en 6 pacientes (20%) interdigital y plantar. En 4 pacientes (13.3%) la localización de la tiña fue en dos sitios diferentes: plantar e inguino-crural (2 casos), plantar y manos (1 caso), plantar y corporal (1 caso). Únicamente 2 de los pacientes con dermatofitosis no presentaban micosis en la piel o en las manos, siendo en uno de ellos de localización corporal (tobillo) y en el otro de localización en cara y cuello, este último desistió del estudio. (Cuadro 7)

En vista de la localización de las dermatofitosis y a la inclusión de un caso de pitiriasis versicolor en el estudio, en 27 de los pacientes se indicó el tratamiento por un lapso de 28 días y en 3 pacientes durante 14 días. El

tratamiento se completo en 24 de los 30 pacientes estudiados, ya que se presentaron 5 deserciones y un abandono por efectos secundarios del medicamento catalogado como no valorable. De estos, 22 completaron el tratamiento en 28 días y 2 en 24 días. (cuadro 8)

Al inicio del estudio el examen directo fue positivo en todos los pacientes estudiados. El cultivo fue positivo en todos los pacientes con dermatofitosis, siendo el agente etiológico en todos ellos el *Tricophyton rubrum*. En el paciente con pitiriasis versicolor el cultivo se informó negativo. (cuadro 9)

Al concluir el tratamiento, en 22 pacientes (91.6%) el examen directo fue negativo y en 2 pacientes (8.3%) el examen directo fue positivo. En el cultivo de estos dos pacientes se aisló nuevamente *T. rubrum*.

En base a la valoración clínica de los 30 pacientes al inicio del tratamiento, 19 (63.3%) presentaban lesión clínica importante (grado 3) y 11 pacientes (36.6%) presentaban lesión clínica moderada (grado 2). En la valoración a los 14 días de tratamiento, 8 de los 24 pacientes valorables (33.3%), presentaban lesión clínica moderada (grado 2) y 14 pacientes (58.3%) presentaban lesión clínica leve (grado 1). A los 28 días de tratamiento 1 paciente (4.1%) presentaba lesión clínica moderada (grado 2), 11 pacientes (45.8%) presentaban lesión clínica leve (grado 1) y 12 pacientes (50.0%) no presentaban lesiones; ninguno de los pacientes presentaba lesión clínica importante. Obteniendo el promedio de las valoraciones clínicas de los pacientes en los días 0, 14 y 28 los resultados fueron 2.6, 1.4, y .54 respectivamente (Tabla 1).

Considerando los criterios de evaluación global, de los 24 pacientes que completaron el estudio, 10 pacientes (41.6%) no presentaron lesión residual siendo el examen directo y el cultivo negativos, por lo que se catalogaron curado clínica y micológicamente; 12 pacientes (50%) presentaban lesión residual leve en uno de los cuales el examen directo y cultivo se informó positivo para *T. rubrum*; 2 pacientes (8.3%) presentaban lesión residual importante en uno de los cuales también se informó positivo el examen directo y el cultivo para *T. rubrum*. Considerando los criterios de evaluación global de los pacientes estudiados, el valor promedio de la evaluación es de .6 (cuadro 10).

Como ya se mencionó se presentaron 5 deserciones, éstas fueron catalogadas así, ya que el paciente no acudió a las citas posteriores al inicio del tratamiento y debido a que se trataba de pacientes foráneos, no fue posible su localización. Desconocemos si éstos pacientes

presentaron alguna reacción adversa al medicamento que motivo su deserción.

Al inicio del estudio, dos de los pacientes presentaron linfocitosis y neutropenia, dos pacientes presentaron neutrofilia y un paciente eosinofilia del 5%; estas alteraciones fueron leves y se corrigieron posteriormente. No se presentaron otras alteraciones en los exámenes de laboratorio al inicio y al finalizar el estudio.

Solamente 2 pacientes (6.6%) presentaron cefalea con el tratamiento, en uno de ellos se presentaba a la media hora de haberse administrado el medicamento, fue necesario reducir la dosis a 50 mg al día, persistió la cefalea y abandono el tratamiento, la tensión arterial era normal; en el otro paciente, esta era de leve intensidad y permitio completar el tratamiento. NO SE PRESENTO NINGUNA OTRA REACCION SECUNDARIA.

El paciente con pitiriasis versicolor persistio con manchas hipocromicas residuales al finalizar el tratamiento, sin embargo el cultivo y examen directo fueron negativos.

RESULTADOS.-

SEXO:

Masculino	17 pacientes (56.7%)
Femenino	13 pacientes (43.3%)

TOTAL	30 pacientes (100%)
-------	---------------------

Cuadro 2.

RESULTADOS.-

EDAD:

Mínima	12 años
Máxima	54 años
Promedio	33.6 años

Cuadro 3.

RESULTADOS.-**PESO:**

Mínimo	31.0 kg
Máximo	89.8 kg

Promedio	65.6 kg
----------	---------

Cuadro 4

RESULTADOS.-

TALLA:

Mínima	1.41 mts
Máxima	1.80 mts
Promedio	1.62 mts

Cuadro 5

RESULTADOS.-**TERAPEUTICA ANTERIOR:**

Antimicóticos Tópicos	5 pacientes (16.6 %)
Antimicóticos Tópicos y Orales	5 pacientes (16.6 %)

TOTAL	10 pacientes (33.3 %)
--------------	------------------------------

Cuadro 6.

RESULTADOS.-

DIAGNOSTICOS CLINICOS:

TIÑA DE LOS PIES	27 pacientes	(90.0%)
- plantares	13 pacientes	(43.3%)
- interdigitales	4 pacientes	(13.3%)
- plantares-interdigitales	6 pacientes	(20.0%)
- plantar-inguinocrural	2 pacientes	(6.6%)
- plantar-T. del cuerpo	1 paciente	(3.3%)
- plantar-T. de las manos	1 paciente	(3.3%)
TIÑA DEL CUERPO	2 pacientes	(6.6%)
- T. del cuerpo	1 paciente	(3.3%)
- T. de cara y cuello	1 paciente	(3.3%)
PITIRIASIS VERSICOLOR	1 paciente	(3.3%)
TOTAL	30 pacientes	(100 %)

Cuadro 7.

RESULTADOS.-

AGENTES ETIOLOGICOS:

Cultivos	<u>Tricophyton rubrum</u> 29 pacientes (96.6%)
	Negativo (Pitiriasis versicolor) 1 paciente (3.3%)
Examen Directo	PÓSITIVO EN TODOS LOS CASOS al inicio del estudio.

Cuadro 9.

RESULTADOS.-

EVALUACION CLINICA Y GLOBAL:

Paciente	0 d.	14 d.	EC	28 d.	EG
1.- Plantar-Interdigital	3	1	0		1
*2.- Interdigital	3	1	0		0
*3.- Plantar	2	1	1		1
4.- Interdigital	2	1	1		0
5.- Plantar-Interdigital	2	1	0		1
6.- Plantar	3	DESERTO			
7.- Interdigital	2	2	0		0
*8.- Plantar-Inguinal	2	1	0		0
*9.- Plantar	2	1	1		1
10.- Cara y Cuello	2	DESERTO			
11.- Plantar	2	2	ABANDONO		
*12.- Interdigital	3	1	1		0
13.- Plantar-Inguinal	3	1	0		1
*14.- Plantar	3		1		2 Ex. d. +
15.- Plantar	2	DESERTO			
*16.- Plantar-Interdigital	3	1	0		1
17.- Plantar	3	2	1		1
18.- Cuerpo (tobillo)	3	1	0		0
19.- Plantar	3	2	0		0
20.- Plantar	3	1	0		1 Ex. d. +
21.- Plantar-Interdigital	3	2	1		0
22.- Plantar-Interdigital	2	1	1		1
23.- Pitiriasis Versicolor	3		0		0
*24.- Plantar-Cuerpo (glúteo)	3/3		1/0		1
*25.- Plantar	3	DESERTO			
26.- Plantar-Interdigital	2		0		0
27.- Plantar-Manos	3/3	2	1		1
*28.- Plantar	3	2	1		1
29.- Plantar	3	DESERTO			
30.- Plantar	3	2	2		2
PROMEDIO	2.6	1.4	.57		.6

EC= Evaluación Clínica

EG= Evaluación Global

* Tratamiento antimicótico previo.

Abandonó 1 paciente (3.3%)

Deserciones 5 pacientes (16.6%)

TABLA 1

RESULTADOS.-

EVALUACION CLINICA FINAL:

Curación Total (clínica-micológica)	10 pacientes (41.6%)
Lesión residual clínica leve (1 paciente Ex. directo y cultivo +)	12 pacientes (50.6%)
Lesión residual clínica importante (1 paciente Ex. directo y cultivo +)	2 pacientes (8.3%)
TOTAL	24 pacientes (100 %)

Cuadro 10:

DISCUSION.-

En los últimos años se han logrado avances muy importantes en el tratamiento antimicótico. En la actualidad dos grupos de drogas son los que se utilizan: aquellas derivadas de microorganismos y las de elaboración sintética. Como ejemplo del primer grupo tenemos a la anfotericina B, que es el medicamento de elección en las micosis sistémicas y profundas a pesar de las limitantes que ofrece su toxicidad. La griseofulvina fué introducida en 1961 como el primer agente por la vía oral activo contra los dermatofitos. Con el desarrollo de los derivados del Imidazol en 1969, surgió una nueva generación de agentes antimicóticos. De éstos únicamente el Ketoconazol era el único activo por la vía oral. Nuevos derivados azoles y triazoles han sido sintetizados, pero solo el itraconazol ha mostrado efectividad en el tratamiento de las micosis superficiales y profundas (5).

El itraconazol es un medicamento nuevo, cuya distribución a nivel comercial en nuestro país es reciente, por lo que nos interesa conocer su efectividad en el tratamiento de las micosis superficiales, ya que constituyen padecimientos muy frecuentes en la práctica clínica de la dermatología. Por esta razón elaboramos este estudio abierto en el cual se estudiaron 30 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos. La distribución de los pacientes de acuerdo a edad y sexo fue similar; el rango de edad osciló entre los 12 y los 54 años con una edad promedio de 33.6 años. El tiempo promedio de evolución del padecimiento fué de 49.9 semanas. El 39.3% de los pacientes había recibido tratamiento antimicótico previo.

De acuerdo a los diagnósticos del ingreso al estudio podemos apreciar que 27 de los 30 pacientes estudiados, presentaban afección de pies y manos, siendo la localización más frecuente la plantar. Estos pacientes requieren como mínimo 28 días de tratamiento cuando se trata de casos agudos, lográndose un porcentaje de curación superior al 90% (20). En los pacientes con evolución crónica y que no han mostrado respuesta a los tratamientos antimicóticos previos, el tiempo requerido de tratamiento en muchas ocasiones es más prolongado. Hay RJ logró una remisión completa en todos los pacientes con dermatofitosis crónica después de 9 semanas de tratamiento. (9) Uno de los pacientes estudiados presentaba pitiriasis versicolor, fué manejado con 100 mg al día durante 14 días obteniéndose buena respuesta. Se han realizado diversos estudios administrando el medicamento por 5 días a las dosis de 100 y 200 mg diarios (26), obteniéndose un porcentaje de curación entre el 75% y 95% respectivamente.

El examen directo en hidróxido de potasio fue positivo en 100% de los pacientes estudiados y el cultivo fué positivo para *T.rubrum* en el 100% de los pacientes con

dermatofitosis, lo que pone en evidencia que cuando el estudio es efectuado por personal experimentado la sensibilidad del estudio puede ser hasta del 100%. En la literatura anglosajona se menciona que el agente etiológico más frecuente en las dermatofitosis localizadas en pies, manos, cuerpo y región inguinal es el *T. rubrum*, aunque otros hongos del tipo de *E. floccosum* y *T. mentagrophytes* también son frecuentes, particularmente en la tinea inguinal y en la tinea de los pies. (27). En nuestro país (25) se menciona que el agente etiológico más frecuente es el *T. tonsurans*, aunque también son frecuentes el *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *E. floccosum*. En un estudio realizado en el Hospital General (26) en 40 pacientes con micosis superficial, el agente etiológico más frecuente fue el *T. rubrum*, seguido del *T. tonsurans*, y *E. floccosum*. Estas diferencias sugieren que se necesita realizar estudios de tipo epidemiológico con el fin de determinar el agente etiológico más frecuente en las dermatofitosis en México. Únicamente se incluyó un paciente con Pitiriasis Versicolor, en el cual el examen directo fue positivo al inicio del estudio, sin embargo no fue posible cultivar el hongo *Pityrosporum orbiculare*, es bien conocida la dificultad que existe para ello (27).

Los criterios de evaluación clínica inicial utilizados en este estudio, tomaron en cuenta la gravedad de cada una de las lesiones detectadas, clasificándolas en 3 grados, mientras que los criterios de evaluación global al concluir el estudio tomaron en cuenta el tipo de lesiones residuales, definiéndose como curación total, cuando no existe lesión residual y los estudios micológicos son negativos. Esto tiene importancia, ya que en algunos estudios referentes al tema, se define como curación o efectividad del medicamento al hecho de que el examen directo y el cultivo sean negativos y el paciente no presente síntomas, tomando en consideración las lesiones residuales en forma secundaria, de ahí que los porcentajes de curación referidos en este tipo de estudios llega a ser incluso superior al 90%, de ahí que los resultados deben de ser analizados en forma minuciosa. Como ejemplos de lo anterior tenemos el estudio de Mandt (18), en el que obtuvieron una efectividad del miconazol tópico en el 90% de los pacientes estudiados y el estudio de Panconesi (21), en el que obtuvieron curación en 29 de 30 pacientes (96.6%) portadores de micosis superficiales tratados con itraconazol a la dosis de 100 y 200 mg. Por otra parte, Nuijten (20) en 18 pacientes con tinea pedis tratados con itraconazol a la dosis de 100 mg al día durante 4-6 semanas, los cultivos se negativizaron en el 89% de los pacientes y el 94% habían curado o mejorado en este lapso. En el estudio realizado por nosotros, el porcentaje de CURACION TOTAL a las 4 semanas de tratamiento fue del 41.6%, pero si tomamos como criterio de curación la negativización del examen directo y cultivo y la mejoría importante de las lesiones y síntomas, el porcentaje de curación obtenido después de 4 semanas fue

del 90%, el 10% restante representa a dos pacientes que aunque presentaron mejoría, al final del estudio persistían con lesión residual importante, uno de los cuales presentó positividad al examen directo y al cultivo al igual que otro paciente con lesión residual leve. Lo anterior contrasta con los resultados obtenidos en el estudio del Hospital General (Saul, Bonifaz, Arias), en el cual obtuvieron curación clínica después de 30-60 días de tratamiento en el 21.2% de los pacientes y curación micológica en el 57.6% de los pacientes; estos porcentajes se explican porque se utilizó una dosis de 50 mg al día de itraconazol e incluyeron en su estudio 5 pacientes con candidosis. En relación a la respuesta al tratamiento en el estudio realizado por nosotros, vale la pena comentar que en los promedios obtenidos de las evaluaciones clínicas, podemos apreciar un descenso muy significativo en las cifras de 2.6 al inicio del estudio a 1.4 a los 14 días de tratamiento, llegando hasta .57 al final del tratamiento, lo que refleja la efectividad obtenida con el medicamento. Cabe mencionar también que el promedio de la evaluación global fue de .6, lográndose la curación total (calificación de 0) en el 41% de los pacientes.

No se realizaron estudios micológicos a los 14 días de tratamiento, por lo que desconocemos el porcentaje de negativización del cultivo y examen directo en este periodo, sin embargo en el estudio de Nuijten (20) a los 14 días de tratamiento, éstos se habían negativizado en el 50% de los pacientes. Analizando la tabla de evaluación clínica y global de los pacientes (Tabla 1), se aprecia que a los 14 días de tratamiento, de los 21 pacientes que acudieron a la cita para su evaluación, 13 pacientes (61.9%) presentaban lesión clínica leve, lo que refleja una mejoría importante de las lesiones y es muy probable que la mayoría de ellos fuesen negativos al examen directo y al cultivo. Lo anterior contrasta con los resultados obtenidos con el ketoconazol, en un estudio multicéntrico de 454 pacientes, se presentó remisión completa de las lesiones en el 67% de los casos, pero el tiempo medio de respuesta (remisión o mejoría importante) se presentó hasta las 4 semanas de tratamiento, siendo las lesiones más lentas en responder las dermatofitosis causadas por *T. rubrum*. (16) En otro estudio multicéntrico (2) , de 144 pacientes portadores de tinea pedis, el 69% presentó respuesta clínica y el 76% respuesta micológica, porcentajes que son inferiores a los obtenidos por nosotros utilizando los mismos criterios de evaluación. En el estudio de Galimberti (7), en 40 pacientes con micosis superficiales tratados con ketoconazol de 30 a 60 días, el porcentaje de curación clínica fue del 97%, sin embargo este porcentaje no es comparable ya que no se define con precisión los criterios de evaluación, la mayoría de los pacientes eran portadores de pitiriasis versicolor y

solamente 3 pacientes eran portadores de tinea pedis, mismos que requirieron un promedio de 50 días de tratamiento para obtener esta respuesta (8). En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio y comparando los resultados obtenidos con ketoconazol, podemos concluir que el itraconazol es más efectivo en el tratamiento de las dermatofitosis localizadas en pies y la respuesta al tratamiento es mucho más rápida. La comparación de efectividad del itraconazol con la griseofulvina o con agentes tópicos en el tratamiento de las dermatofitosis localizadas en pies no encuentra mucha justificación, ya que se ha demostrado en diversos estudios la superioridad del ketoconazol sobre la griseofulvina. El itraconazol no requiere terapia tópica concomitante.

Es importante aclarar también, que si bien en este 14 de los 24 pacientes evaluados al final del estudio, presentaban lesión residual, éstas en su mayoría eran del tipo de la descamación, cuyo tiempo de desaparición es más prolongado.

Analizando los 10 pacientes que habían recibido tratamiento antimicótico previo, 3 presentaron curación total al final del tratamiento, 5 lesión residual leve, 1 lesión residual importante con examen directo y cultivo positivo y el otro paciente deserto del estudio, de lo que se puede concluir que 8 de 9 pacientes presentaron mejoría clínica y micológica con el tratamiento de itraconazol. La toxicidad de los diferentes medicamentos utilizados en las micosis superficiales y profundas es muy variable. El ketoconazol presenta reacciones secundarias importantes particularmente a nivel del aparato digestivo. Su afección a nivel hepático es bien conocida la cual depende de la dosis y el tiempo de administración, (19). Su efecto a nivel endocrinológico se presenta con dosis altas que varían desde los 600 a los 800 mg al día, por lo que no es frecuente obtener estos efectos en el tratamiento de las micosis superficiales. En el estudio multicéntrico de Brown (2), se presentaron reacciones adversas en 202 de 954 pacientes, aunque consideraron que solo 33 pacientes presentaron reacciones secundarias al medicamento. En otros estudios la toxicidad ha variado de un 6 a un 10%. En el estudio del Hospital General con itraconazol 5 de 40 pacientes (12%) presentaron reacciones adversas, las cuales no se corroboró si fueron secundarias al itraconazol. En dos estudios realizados con itraconazol (3,21), las reacciones adversas más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, en ninguno se apreció anomalías de laboratorio. En varios estudios realizados con itraconazol en pacientes con dermatofitosis y candidosis (3,9,20) no se reporta toxicidad al itraconazol. En nuestro estudio 2 pacientes (6,6) presentaron como reacción adversa cefalea, lo cual obligó a suspender el medicamento en uno de ellos. En relación a sus efectos endocrinológicos, éstos al parecer son mínimos incluso a dosis altas(13). En general

se acepta que la toxicidad del itraconazol es inferior a la del ketoconazol.

Por último cabe mencionar que la efectividad del itraconazol en el tratamiento de la candidosis ha sido variable. En el estudio de Hay (9), 7 pacientes con candidosis oral respondieron satisfactoriamente al itraconazol, después de 5.4 semanas. En el estudio del Hospital General de México (26) ninguno de los pacientes con candidosis respondió al tratamiento. Curiosamente, el itraconazol puede ser efectivo en los casos que son resistentes al ketoconazol.

La efectividad del itraconazol en la pitiriasis versicolor es incuestionable, en un estudio de 30 pacientes, 29 presentaron curación clínica y micológica. (21)

CONCLUSIONES.-

- 1.- El itraconazol, es un medicamento muy efectivo en el tratamiento de las dermatofitosis y pitiriasis versicolor.
- 2.- La respuesta de las dermatofitosis al tratamiento con itraconazol se obtiene más rápidamente en comparación con otros medicamentos incluyendo el ketoconazol.
- 3.- El itraconazol es un medicamento bien tolerado y de muy baja toxicidad.
- 4.- Es importante realizar estudios de investigación para determinar la efectividad del itraconazol en otras micosis como las infecciones por *Aspergillus*.
- 5.- Se deben de realizar estudios epidemiológicos para determinar el agente etiológico más frecuente en las dermatofitosis en México.
- 6.- Al parecer el itraconazol es efectivo en la candidosis crónica y cuando no responde al tratamiento con ketoconazol.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Arias I: Tratamiento de micosis superficiales con Itraconazol (R 51 211), estudio de 40 casos con el método abierto. Tesis de Postgrado: Micología. Hospital General de México, 1985.
- 2.- Brown C: Multicenter clinical evaluation of Ketoconazole in the treatment of cutaneous fungal infections. *Cutis* 33:578, 1984.
- 3.- Degreef H: Itraconazole in the treatment of Dermatophytoses: A comparison of two daily dosages. *Rev Inf Dis* 9, S104, 1987.
- 4.- Degreef H, Kerckhove U, Gevers D, et al: Ketoconazole in the treatment of dermatophyte infections. *Int. J. Dermatol.*, 20:662, 1981.
- 5.- Drouhet E, Bertrand Dupont: Evolution of antifungal agents. *Rev Inf Dis* 9, S4, 1987.
- 6.- Fitzpatrick TB, Polano HJ, Suurmon D: Micosis Superficiales, Atlas de Dermatología Clínica, Barcelona, Ediciones Doyma, 1986, 194-231.
- 7.- Galimberti R, Negróni R, Stringa O: Tratamiento oral con ketoconazole de micosis superficiales. *Rev Arg Dermat* 44:442, 1983.
- 8.- Hanifin JM: Ketoconazole - an oral antifungal with activity against superficial and deep mycoses. International Symposium, Medellín, Colombia, Noviembre 28-29, 1979. *J Am Acad Dermatol* 2: 537, 1980.
- 9.- Hay RJ, Clayton JM. Treatment of chronic dermatophytosis and chronic oral candidosis with itraconazole. *Rev Inf Dis* 9, S114, 1987.
- 10.- Heel RC, Brogden RN, Carmine A, Morley PA, Speight TM, Avery GS: Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. *Drugs* 23:1-2, 1982.
- 11.- Heiberg JK, Svejgaard E: Toxic hepatitis during Ketoconazole treatment. *Br Med J* 283:825, 1981.
- 12.- Janssen Pharmaceutica: R 51 211: Itraconazole. Basic Medical Information Brochure . 3rd edition. Aug., 1984.
- 13.- Janssen Pharmaceutica: 25 years of mycological research. Julio, 1987.

- 14.- Jones HE, Simpson JG, Artrix WM: Oral ketoconazole: an effective and safe treatment for dermatophytosis. *Arch Dermatol* 117: 129, 1981.
- 15.- Latapi F: Breve visión histórica de las micosis. Janssen Pharmaceutica. Beerse, Bélgica.
- 16.- Levine HB: Ketoconazole in the management of fungal disease. ADIS Press, New York, 1982.
- 17.- Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, et al: Hepatic injury associated with ketoconazole therapy: analysis of 33 cases. *Gastroenterology* 86:503, 1984.
- 18.- Mandy SJ: Iliconazole treatment for severe dermatophytoses. *JAMA* 230:72, 1974.
- 19.- Nicoletta S: The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Eng J Med* 317:812, 1987.
- 20.- Huijten ST, Schuller JL. Itraconazole in the treatment of tinea corporis: a pilot study. *Rev Inf Dis* 9, S119, 1987.
- 21.- Panconesi E: Treatment of dermatophytoses and Pityriasis versicolor with itraconazole. *Rev Inf Dis* 9, S109, 1987.
- 22.- Pont A, Goldman ES, Sugar AH, et al: Ketoconazole induced increase in estradio-testosterone ratio: probable explanation for gynecomastia. *Am J Med* 145:1429, 1985.
- 23.- Pont A, Graybill JR, Craven PC, et al: High dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. *Arch Int Med* 144:2150, 1984.
- 24.- Rippon JW: Medical Mycology: The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes. WB Saunders Co., Philadelphia, 1974, p 178.
- 25.- Saúl A: Micosis superficiales, Lecciones de Dermatología, México, Francisco Méndez Cervantes editor. 1979, 59-75.
- 26.- Saúl A, Bonifaz A, Arias I: Itraconazole in the treatment of superficial mycoses: an open trial of 40 cases. *Rev Inf Dis* 9, S100, 1987.
- 27.- Rubenstein E, Federman D: Fungal, bacterial and viral infections. *Scientific American Medicine* 2, VII, 1-17, 1986.
- 28.- Sud IJ, Feingold DS: Mechanisms of action of the antimycotic imidazoles. *J Inv Dermat.* 76:438, 1981.

29.- Savin RC: Systemic ketoconazole in tinea versicolor: a double blind evaluation and 1 year follow up. *J Am Acad Dermatol* 10:824, 1984.

30.- Van Dijke CPH, Weber JCP: Interaction between oral contraceptives and griseofulvin. *Br Med J* 288: 1125, 1984.

31.- Van Dijke CPH, veerman FR, Havercam HCH: Anaphylctic reactions to ketoconazole. *Br Med J* 287:1673, 1983.