

INVESTIGACION CLINICO-TERAPEUTICA

TRATAMIENTO DE LA CROMOBLASTOMICOSIS CON ITRACONAZOL

Restrepo Moreno, Angela; Múnera Jaramillo, María Isabel ;
Franco Restrepo, Liliana; Zapata Fernández, Elsa María.

RESUMEN

Un nuevo derivado triazólico, el itraconazol (ITZ), fue administrado a 20 pacientes con cromoblastomycosis activa debida a *F. pedrosoi*; el fármaco se suministró en dosis de 100 - 200 mg/día durante 19 meses en promedio. Se observó que la respuesta clínica fue marcada en 11 pacientes (55%) y parcial en los 9 restantes (45%). Los cultivos se negativizaron en 12 pacientes (60%). El tiempo promedio para tal negativización fue de 11.4 meses en pacientes con lesiones menores de 15 cm y de 17.8 meses en aquellos con lesiones de más de 15 cm de diámetro. A pesar del tratamiento prolongado no se observaron efectos colaterales debidos a la droga. Este nuevo antimicótico es una buena alternativa para el tratamiento de la cromoblastomycosis causada por *F. pedrosoi*.

(Palabras clave: Cromoblastomycosis, Triazoles, Itraconazol, Antimicóticos, Micosis subcutáneas).

INTRODUCCION

La cromoblastomycosis (CBM) es una infección micótica crónica de la piel y del tejido celular subcutáneo producida por mohos negros pertenecientes a los géneros *Fonsecaea*, *Cladosporium*, *Phialophora* y *Rinocladiella*; la enfermedad es de distribución mundial y no tiene predisposición racial, pero es más común en áreas tropicales y subtropicales y predomina entre agricultores^{1,2}. El mecanismo principal de infección es la inoculación traumática del hongo en la piel^{3,4}. Los sitios más frecuentemente afectados son los miembros inferiores y

menos comúnmente los hombros, el tórax, el tronco y la cara^{1,5}. La infección predomina en el sexo masculino.

La enfermedad se inicia usualmente como una pequeña pápula rosada, descamante, que puede ser pruriginosa. Con el tiempo (meses o años), aparecen nuevos elementos en la misma zona o en áreas adyacentes; tales lesiones son verrucosas, purpúreas, nodulares, descamantes o aparecen como tumoraciones firmes y lisas. Puede ocurrir diseminación periférica con curación en el centro; tienden a crecer y a agruparse; en la superficie verrucosa se observan pequeñas ulceraciones o puntos negros de material hemopurulento. Suelen desarrollarse lesiones satélites por rascado o por vía linfática y coalescer, formando grandes masas verrucosas^{1,2,5}. En ocasiones la lesión es de tipo anular, aplanada, papular, con borde activo elevado o con extensa formación de queloides en las lesiones curadas. En casos avanzados la extensa fibrosis puede producir estasis linfático y marcado edema que compromete toda la extremidad^{1,2}.

Cuando las zonas afectadas son pocas y pequeñas, la excisión quirúrgica o la electrocoagulación constituyen un tratamiento adecuado^{2,3,5}. A pesar de las múltiples medicaciones ensayadas, (ioduros, anfotericina B, tiabendazol, vitamina D, 5-fluorocitosina, ketokonazol, criocirugía, calor local), la terapia sólo conduce a frustraciones^{2,3,4}. El tratamiento con 5-fluorocitosina produce rápida regresión de los síntomas, pero son frecuentes las recaídas, la resistencia adquirida y la curación parcial^{4,6,7}. La combinación de 5-fluorocitosina y ketoconazol fue útil en un caso en el que el ketoconazol por sí mismo había fallado⁷. El itraconazol curó 8 de 9 casos de cromoblastomycosis debida a *C. carrionii*, como también 2 casos de 5 causados por *F. pedrosoi*⁹. La anfotericina ha sido utilizada intravenosa e intralesional¹², pero la entidad se muestra usualmente resistente^{5,12}. En comparación con las terapias restantes, la combinación de 5-fluorocitosina y anfotericina B ha dado los mejores resultados^{1,5}.

El tratamiento de esta micosis continúa siendo un problema dada su cronicidad, la extensa fibrosis que se produce en el transcurso del tiempo y el gran tamaño que alcanzan las lesiones. Este panorama sombrío podría modificarse con el advenimiento de los nuevos compuestos triazólicos como el itraconazol, el cual es activo tanto *in vivo* como *in vitro* contra especies de *Cladosporium* y aunque en menor grado.

Angela Restrepo Moreno, PhD Jefe de Laboratorios de la CIB
María Isabel Múnera Jaramillo MD Investigadora Asociada de la Sección de Farmacología Clínica de la CIB
Liliana Franco Restrepo, MD Investigadora Asociada de la Sección de Micología
Elsa María Zapata Fernández, Bacterióloga CIB, Laboratorio Clínico Corporación para Investigaciones Biológicas, (CIB)
Correspondencia: María Isabel Múnera Jaramillo
Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)
AA 73-78 Medellín.

también contra especies de *Fonsecae*. Existen además, estudios clínicos que sugieren su utilidad en el tratamiento de esta enfermedad^{8,9,10,13}. Este estudio pretende determinar la eficacia del itraconazol en el tratamiento de la cromoblastomicosis.

MATERIALES Y METODOS

Durante el período comprendido entre julio de 1984 y septiembre de 1989, fueron estudiados en la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), 20 pacientes, en los cuales se estableció el diagnóstico de CBM, mediante el examen directo con KOH y cultivo en agar Sabouraud modificado, del exudado de las lesiones. Una vez comprobado el diagnóstico y previa autorización escrita del paciente, se inició el tratamiento con itraconazol, 100 ó 200 mg/día en dosis única, administrada inmediatamente después del desayuno. La terapia se mantuvo hasta que las lesiones activas desaparecían y hasta por 2 meses después de la negativización del directo y del cultivo. El tratamiento fue ambulatorio, con seguimiento clínico y micológico mensual o bimensual, así como con controles de química sanguínea y hematología, para determinar la toxicidad del medicamento; estos últimos exámenes incluyeron: colesterol, creatinina, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, aspartato aminotransferasa, alanino-amino transferasa, hematocrito, hemoglobina, recuento de plaquetas, de glóbulos rojos y blancos y sedimentación.

Con el fin de hacer una determinación más objetiva de la terapia, se empleó un sistema de puntajes previamente reportado¹⁴. En este sistema, cada una de las anomalías presentes al momento de iniciar la terapia recibe un puntaje y el total de puntos resultante representa el denominador de una fracción. Al finalizar el tratamiento, se evalúan los mismos parámetros y el puntaje correspondiente se toma como el numerador. El resultado de la fracción es interpretado así: un cociente "negativo" indica que el paciente ha empeorado; un cociente de "cero", que no ha ocurrido cambio; un cociente positivo, indica mejoría en mayor o menor grado y finalmente, un cociente igual a 1 significa completa resolución de las anomalías observadas en la pre-terapia.

RESULTADOS

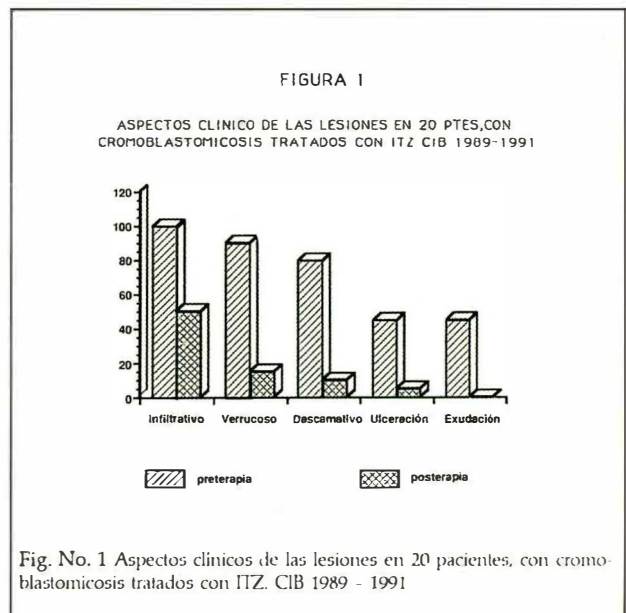
De los 20 pacientes estudiados, 19 eran del sexo masculino y todos adultos, con una edad promedio de 60 años (rango 46-84 años); 14 eran agricultores, 1 ama de casa y los demás tenían oficios diversos. Se encontraron 14 mestizos, 3 blancos y 3 de raza negra. La mayoría de los pacientes (70%) provenían del área rural. Sólo 3 (15%) reportaron antecedentes de trauma en el sitio de la lesión.

El tiempo promedio de evolución de la enfermedad antes del diagnóstico fue de 17 años, con un rango de 9 meses a 42 años. Siete de los pacientes (35%) habían recibido tratamientos previos consistentes en anfotericina B, ketoconazol, tiabendazol, yoduro de potasio, 5-fluorocitosina, electrofulguración, cirugía e infiltración con esteroides. En cada paciente se estableció el diagnóstico por la observación directa de las células escleróticas de Medlar en exudados y/o material de biopsia. Los cultivos fueron positivos en todos los pacientes, siendo *Fonsecae pedrosoi* el único agente aislado. Diez pacientes

(50%) tenían lesiones en miembros inferiores, 7 (35%) en miembros superiores, 2 (10%) en región glútea y 1 simultáneamente en cara y en miembro inferior.

Todos los pacientes mostraban lesiones de aspecto infiltrativo y con costras; en 18 (90%), el aspecto era verrugoso y un número igual evidenciaba descamación; 9 (45%) de los casos tenían zonas ulceradas. Doce (60%) pacientes sufrían lesiones únicas, 6 (30%) tenían 2 lesiones y 2 (10%) tenían 8 y 10 lesiones respectivamente. Nueve (45%) exhibían lesiones menores de 15 cm de diámetro, mientras que en los 11 restantes (55%), las lesiones eran de mayor tamaño.

La duración promedio del tratamiento con ITZ fue de 19 meses, con un rango de 4.4 - 38 meses; la dosis total promedio fue de 95 gms (rango 30-228 gms). Cuatro (20%) pacientes recibieron 100 mg/d durante toda la terapia; 11 (55%) tomaron 200 mg/d y en 5 (25%) la dosis se incrementó de 100 a 200 mg/d durante el curso de la terapia. Ninguno de los pacientes reportó síntomas de intolerancia a la droga. Dos de los enfermos recibieron simultáneamente ITZ y 5-fluorocitosina; 3 pacientes en quienes existían pequeños focos activos al finalizar la terapia, fueron sometidos a resección quirúrgica o a electrofulguración. Los restantes recibieron ITZ como única terapia.



La Fig. 1 muestra la respuesta clínica de acuerdo al aspecto de la lesión. Al finalizar la terapia, la mitad de los casos mostraban aún infiltraciones de las lesiones; en 15%, tales lesiones continuaban con aspecto verrucoso; en el 10% con descamación y en el 5% con ulceración; ninguno de los pacientes presentaba exudado al término del tratamiento.

En la Tabla 1 puede verse la respuesta clínica según el tamaño de la lesión. En aquellos pacientes con lesiones menores de 15 cm de diámetro (9 casos), la evolución fue la siguiente: en 7 (35%) la lesión desapareció por completo y en 2 (10%) permaneció menor de 15 cm, aunque su aspecto mejoró. En el grupo de los 11 pacientes con lesiones extensas (mayores de 15 cm) se observó que en 3 (15%) desaparecieron las

lesiones, en 5 (25%) se hicieron menores de 15 cm, mientras que en 3 (15%) permanecieron mayores de 15 cms, pero con mejoría en su aspecto. En aquellos mayores de 15 cm, el tiempo promedio de negativización fue de 17.8 meses, mientras que en las menores de 15 cm fue de 11.4 meses.

TABLA 1
RESPUESTA CLINICA SEGUN EL TAMAÑO DE LAS LESIONES
EN 20 PACIENTES TRATADOS CON ITZ
CIB 1984 - 1990

| Tamaño de las lesiones pre-terapia | Total No. | Ptes. (%) | Pacientes con lesiones | | |
|------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------|---------|----------|
| | | | Tamaño al finalizar la terapia | | |
| | | | 0 cm | < 15 cm | > 15 cm. |
| > 15 cm | 11 | (55) | 3 (15) | 5 (25) | 3 (15) |
| < 15 cm | 9 | (45) | 7 (35) | 2 (10) | 0 (0) |
| Total | 20 | (100) | 10 (50) | 7 (35) | 3 (15) |

Cuando se hizo la evaluación de la terapia por el sistema de puntajes ya mencionado, se encontró que 2 (10%) pacientes tenían resolución completa de su patología inicial, 9 (45%) presentaban marcada mejoría y los 9 restantes, mejoría parcial. Ninguno de los enfermos empeoró.

En cuanto a los exámenes de laboratorio, en 12 (60%) pacientes el cultivo y el directo se negativizaron en un tiempo promedio de 14 meses (rango 2-36 meses); en los restantes los cultivos permanecieron positivos.

Las Figuras 2 y 3 presentan la evolución de las lesiones en la preterapia y al final del tratamiento con itraconazol, en 2 pacientes.



Fig. No. 2: (A). Aspecto preterapia de un paciente con una lesión de 40 años de evolución, localizada en MII, de aspecto infiltrado y verrucoso, descamante, con exudado y costras.



Fig.No. 2: (B). Aspecto postterapia del mismo paciente, luego de 22 meses de tratamiento.



Fig. No. 3: (A) Aspecto preterapia de un paciente con una lesión de 30 años de evolución, en región glútea, con aspecto infiltrativo y verrucoso, descamante y con costras.



Figura No. 3: (B) Aspecto de la misma lesión, después de 10 meses de tratamiento con itraconazol.

DISCUSION

La cromoblastomicosis es una enfermedad de difícil tratamiento pues en la mayoría de los casos, las lesiones son de larga evolución y además, los agentes etiológicos de esta micosis, especialmente *F. pedrosoi*, son particularmente resistentes a las terapias habituales^{5,16}. En lesiones pequeñas o aisladas, el tratamiento quirúrgico es útil pero, en las de gran tamaño es necesario recurrir a la terapia sistémica^{1,5}. El tratamiento más aceptado hasta el momento es la combinación de anfotericina B con 5-fluorocitosina^{1,5,16}. Sin embargo, ambas drogas tienen efectos colaterales severos y además, la anfotericina B requiere administración parenteral^{1,5}.

In vitro, el ITZ inhibe el crecimiento de *F. pedrosoi* a concentraciones de 0.1 µg/ml¹⁵, nivel que es alcanzado en el plasma con una dosis diaria de 100 mg/d por 10-14 días (estado de equilibrio). En este tiempo, los niveles plasmáticos suelen encontrarse entre 0.5 -1 µg/ml y permanecen estables durante toda la terapia^{14,15}.

La Tabla 2 resume las drogas utilizadas para el tratamiento de la cromoblastomicosis, la vía de administración, la dosis, el % de respuesta al tratamiento y la duración de la terapia; nótese que con los medicamentos anteriores la respuesta a la terapia no ha sido mayor del 50%, mientras que con ITZ, el 80-90% de los pacientes presentaron respuesta adecuada al tratamiento.

TABLA 2
DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA CROMOBLASTOMICOSIS *

| Medicamento | Vía de administr. | Dosis diaria | % Respuesta | Duración del tto. | Comentarios |
|----------------|-------------------|--------------|-------------|-------------------|---|
| Tiabendazol | V.O. | 25 mg/kg | 30 - 50 | 2 - 22 m | Hepatotoxicidad Reacciones de hipersensibilidad. |
| Fluorocitosina | V.O. | 150 mg/kg | 40 | 6 m | Toxicidad hepática y hemática Resistencia adquirida |
| Ketoconazol | V.O. | 200-400 mg | 41 | 6 m | Hepatotoxicidad Disminución de niveles de cortisol y testosterona. |

* Ver Ref. 15.

Hasta el momento han sido publicados varios trabajos en los que se evalúa la respuesta de la cromoblastomicosis al tratamiento con ITZ^{9,10,11,12,13}. La Tabla 3 resume los resultados con relación a aquellos casos producidos por *F. pedrosoi*; aunque los casos reportados en la literatura son pocos, en relación a los incluidos en el presente estudio, los resultados son muy similares. En todos ellos hay respuestas al tratamiento y en más de la mitad, curación clínica y micológica.

Se ha publicado en diferentes estudios^{9,13,16} que la respuesta de la cromoblastomicosis al tratamiento difiere según el agente etiológico y que ésta es más lenta cuando la enfermedad es producida por *F. pedrosoi*. El presente estudio confirma este hallazgo, puesto que los pacientes recibieron el tratamiento por un tiempo promedio de 14 meses antes de que se negativizaran los cultivos. La mejoría clínica fue marcada en el

TABLA 3
RESULTADO DEL TRATAMIENTO DE LA CMB, PRODUCIDA POR *F. pedrosoi*
CON ITZ, SEGUN DIFERENTES AUTORES

| Autor | No. de Ptes. | Duración del tto. (rango en meses) | Dosis de ITZ (Rango en mg) | Respuesta al tratamiento | |
|------------|--------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------|
| | | | | Mejoría | Curación |
| Lavalle * | 2 | 9 - 12 | 100 - 200 | 50 | 50 |
| Sorelli ** | 5 | 4 - 8 | 200 - 400 | 60 | 40 |
| Ganet *** | 2 | 2 - 7 | 200 | 50 | 50 |
| Restrepo - | 20 | 4.4 - 38 | 100 - 200 | 40 | 50 |

* Ref. 10
** Ref. 9
*** Ref. 14
- Datos del presente estudio.

55% de los casos y parcial en el 45%. Esta respuesta, tanto clínica como micológica, fue importante si se tiene en cuenta que el tiempo promedio de evolución de la enfermedad antes de iniciarse la terapia fue de 17 años y que un 55% de los pacientes tenía lesiones muy extensas (mayores de 15 cm). De acuerdo a los resultados del presente estudio, el ITZ aparece como una alternativa para el tratamiento de la cromoblastomicosis, dada su efectividad, poca toxicidad y facilidades de administración. Debe recalcarse sin embargo, que el tratamiento, debe ser prolongado (por lo menos 12 meses) y con dosis no menores de 200 mg/día.

SUMMARY

A new triazolic agent, itraconazole, was administered to 20 patients with active chromoblastomycosis produced by *F. pedrosoi*. The treatment with 100 or 200 mg/d of itraconazole was administered immediately after breakfast for a mean period of 19 months. Eleven of the patients (55%) presented pronounced improvement and the others (45%), partial improvement. In 12 patients, (60%) cultures became negative during treatment. When the lesions were larger than 15 cm therapy was delayed for 17.8 months before cultures became negative; on the other hand, patients who had lesions smaller than 15 cm, required 11.4 months to have negative cultures. No adverse reactions were ascribed to itraconazole use. This new triazolic agent constitutes a therapeutical alternative for the treatment of chromoblastomycosis.
(Key words: Chromoblastomycosis, Subcutaneous mycoses, Itraconazole, Antifungals, Triazoles).

BIBLIOGRAFIA

- Rippon JW. The Subcutaneous Mycoses. In: Rippon JW. Medical Mycology. Philadelphia: WB Saunders, 1988; 276-296.
- Milam P and Fenske NA. Chromoblastomycosis. Dermatol Clin 1989; 7: 219-225.
- Vollum DI. Chromomycosis: A review. Br J Dermatol 1977; 96: 454-458.
- Vitto J, Santa Cruz DJ, Eisen AZ, et al. Chromomycosis. Successful treatment with 5-fluorocytosine. J Cut Pathol 1976; 6: 77-84.
- Wagner KF. Agentes of chromomycosis. In: Mandell GL, Douglas RG and Bennet JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1975-1977.

6. Bayles NA. 5-fluorocytosine-treated chromomycosis. *Br J Dermatol* 1974; 91: 715-717.
7. Silber JB, Gombert ME, Green M et al. Treatment of chromomycosis with ketoconazole and 5-fluorocytosine. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 236-238.
8. Van Cutsem J, Van Gerven F and Janssen P.A. Activity of orally, topically and parenterally administered itraconazole in the treatment of superficial and deep mycoses: Animal models. *Rev Infect Dis* 1987; (Suppl 1): 815-832.
9. Borelli D. A clinical trial of itraconazole in the treatment of deep mycoses and leishmaniasis. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (Suppl 1): 857-863.
10. Lavalle P, Suchil P, De Ovando F et al. Itraconazole for deep mycoses: Preliminary experience in México. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (Suppl 1): 864-870.
11. López CF, Alvarenga RJ, Cisalpino ED et al. Six years of experience in the treatment of chromomycosis with 5-fluorocytosine. *Int J Dermatol* 1978; 17: 414-418.
12. Costello MJ, De Feo CP and Lithman ML. Chromoblastomycosis treated with local infiltration of amphotericin B solution. *Arch Dermatol* 1959; 79: 184-193.
13. Restrepo A, González A, Gómez I et al. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole. *Ann New York Acad Sci* 1988; 544: 504-516.
14. Ganet A, Arathoon E and Stevens DA. Initial experience in therapy for progressive mycoses with itraconazole, the first clinically studied triazole. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (Suppl 1): 877-886.
15. Van Cauteren H, Heykants J, De Coster R et al. Itraconazole: Pharmacologic studies in animals and humans. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (Suppl 1): 843-846.
16. Tuffanelli L and Milburn PB. Treatment of chromoblastomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 728-723.