

ITRACONAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATOMICOSIS

J.A. Daunas C., O. Sarmiento C. *

PALABRAS CLAVES: Dermatomycosis - Itraconazole

RESUMEN

Estudio multicéntrico realizado con la participación de médicos de diferentes áreas de todo el país para evaluar la utilidad del empleo del itraconazol, por vía oral, para el tratamiento de la dermatomycosis.

La población estuvo constituida por 375 pacientes, 202 hombres y 173 mujeres. Los promedios de edad, peso y talla fueron 34.2 años, 64.3 kg y 165.5 cm respectivamente.

Todos los pacientes tenían diagnóstico clínico de dermatomycosis comprobada por KOH, cultivo y prueba de lámpara de Wood. Cada paciente recibió 100 mgr diarios de Itraconazol, vía oral, durante 15 días.

Se efectuaron controles clínicos a la semana, durante dos semanas y al mes de haber iniciado el tratamiento.

El 62.1% de los pacientes presenta curación clínica y micológica, el 84.1% presentó curación micológica. La mejor respuesta se observó en la candidiasis cutánea, la tiña corporis, la tiña cruris, la pitiriasis y la candidiasis interdigital.

SUMMARY

Multicenter trial to evaluate usefulness of oral itraconazole for therapy of dermatomycosis.

375 patients were evaluated, 202 men, 173 women. The mean age, weight and height were 34.2 years old, 64.3 kg and 165.5 cm respectively. All patients had a KOH examination, Fungal-cultures and Wood's light test, all positive for dermatomycosis.

Clinical examination were done at one, two and four weeks after the initial therapy.

Each patient received a dose of 100 mg P.O. once a day during a 15 days period.

62.1% were cured, 84.1% had only micological improvement. The best response was in cutaneous candidiasis, tinea corporis, tinea cruris, pitiriasis and interdigital candidiasis.

KEY WORDS: Dermatomycosis - Itraconazole

INTRODUCCION

El presente estudio evalúa en forma multicéntrica la utilidad del empleo de uno de los más recientes antimicóticos, el Itraconazol, por vía oral para el tratamiento de la dermatomycosis.

Itraconazol es una molécula lipofílica de la familia de los Triazoles que fue sintetizado en 1980 por Janssen Farmacéutica. Posee un mecanismo de acción similar a los otros azoles ocasionando una inhibición selectiva del citocromo P-450 del hongo y alterando la síntesis de Esterol de la membrana celular del mismo (1-15).

* Doctor José A. Daunas C.
Doctor Orlando Sarmiento C.
Departamento Médico
Janssen Farmacéutica
Members of Janssen Research Foundation. Colombia

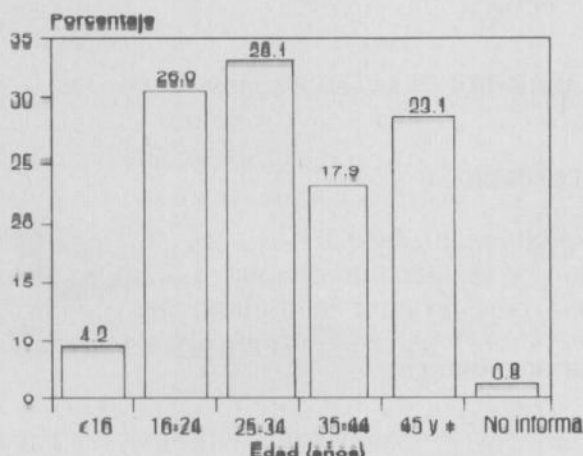
El producto ha demostrado *in vitro* actividad antifúngica contra levaduras, dermatofitos, aspergillus y otras diferentes variantes micóticas, a más de ello, las concentraciones necesarias de itraconazol para inhibir gran variedad de estos organismos, son muchas veces más bajas que las concentraciones necesarias con los imidazoles existentes (16).

De otro lado, se conoce como dermatomicosis a un grupo de enfermedades causadas por varios microorganismos como lo son *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Candida* que atacan la piel ocasionando variadas manifestaciones clínicas.

En estudios precedentes se había confirmado la eficacia antimicrobiana de la droga en este grupo de enfermedades a dosis de 100 mg/día dada su afinidad por los tejidos y por la piel en particular. Con dichas experiencias y ante la introducción al mercado de Itraconazol (Sporanox Janssen) se desarrolló el estudio multicéntrico local que aquí presentamos (17).

De esa total de pacientes se consignó en la casilla de sexo un total de 202 hombres (52.5%), 173 mujeres (44.9%) y no llenó el investigador la respectiva casilla en 10 pacientes (2.9%).

GRAFICO 1
EDAD DE LOS PACIENTES ITRACONAZOL EN DERMATOMICOSIS



MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente estudio se contó con la participación de diferentes médicos dentro de las áreas de Dermatología, Medicina General, Pediatría, Inmunología y Ginecología (Tabla 1), distribuidos en varias ciudades del país.

TABLA 1
NUMERO DE PACIENTES POR ESPECIALIDAD ITRACONAZOL EN DERMATOMICOSIS

| Especialidad | N | % |
|---------------------|-----|------|
| Dermatología | 262 | 66.1 |
| Medicina General | 105 | 27.0 |
| Pediatría | 5 | 1.3 |
| Epidemiología | 5 | 1.3 |
| Inmunología clínica | 5 | 1.3 |
| Ginecología | 3 | 0.8 |
| Total | 385 | 100 |

Fue reclutado un total de 385 pacientes de los cuales no todos fueron evaluados 100%, ya que en algunos casos faltaban por anotar datos indispensables; de tal forma, el análisis estadístico para cada variable en algunos casos tiene bases diferentes excluyendo, como se dice, información incompleta para cada variable en particular. El análisis fue realizado por SIMES (Sistemas y Métodos Estadísticos). Se involucraron pacientes de todas las edades y la curva de distribución aparece en el gráfico 1.

Los promedios en cuanto a edad, peso y talla, fueron 34.2 años, 64.3 Kg y 165.5 cm respectivamente. Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de dermatomicosis y se realizaron KOH-cultivo y prueba de Lámpara de Wood para la certificación del mismo. No importó realmente su distribución o localización ni su extensión y para efectos de análisis las patologías fueron divididas en los siguientes grupos (tabla 2).

TABLA 2
DIAGNOSTICO DE LA LESION ITRACONAZOL EN DERMATOMICOSIS

| Diagnóstico | N | % |
|--------------------------|-----|------|
| Pitiriasis | 105 | 27.3 |
| Candidiasis Interdigital | 100 | 26.0 |
| Tiña corporis | 56 | 14.4 |
| Tiña cruris | 45 | 11.7 |
| Candidiasis cutánea | 40 | 10.4 |
| Otras tiñas | 0 | 0.0 |
| Dermatofitosis | 6 | 1.6 |
| Dermatitis por contacto | 3 | 0.8 |
| Dermatitis atópica | 2 | 0.5 |
| Dermatoglosis | 2 | 0.5 |
| Esporotricosis | 2 | 0.5 |
| Onicomicosis | 1 | 0.3 |
| No informa | 12 | 3.1 |
| Total | 385 | 100 |

Se utilizaron para la investigación, dosis diarias de 100 mg de Itraconazol durante 15 días, vía oral.

Sin embargo, cabe destacar que para el tratamiento de la onicomicosis y esporotricosis se recomienda un mínimo de 3 meses de terapia. Se efectuaron controles clínicos a la semana, durante 2 semanas y al mes de haber iniciado el tratamiento.

La respuesta micológica fue valorada tanto clínica como paraclínicamente (Microscopio + cultivo y Lámpara de Wood) y se clasificaron entonces los resultados como:

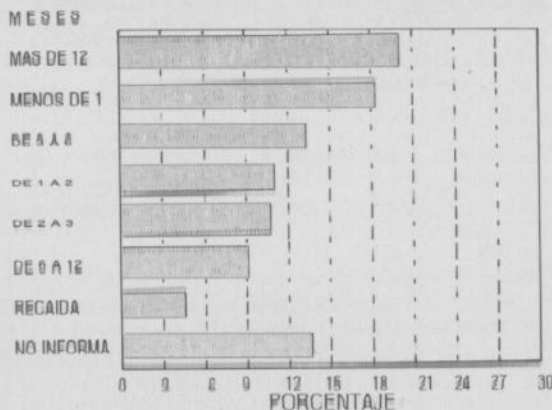
1. Sin cambios
2. Curación clínica con micología positiva.
3. Lesiones residuales ligeras sin micología.
4. Curación con micología negativa.

RESULTADOS

Al final del estudio se pudo observar que el tiempo de evolución de la patología presentada por los pacientes, va de días a más de un año como lo señala el gráfico 2.

GRAFICO 2

TIEMPO DE DURACIÓN DE LA LESIÓN ITRACONAZOL EN DERMATOMICOSIS



Durante la terapéutica objeto de este estudio, algunos pacientes (N=56-18%) recibieron tratamiento simultáneo para otras patologías como fueron: Diabetes, Artropatías, Dispepsia, Otitis, Acné etc., sin que esto conllevase cambios o alteraciones importantes en el resultado del estudio.

Las pruebas diagnósticas fueron positivas al inicio del estudio y evolucionaron como sigue:

1. **Micológico directo:** 162 pacientes eran positivos; cuando el tratamiento terminó habían negativizado 122 de ellos equivalente al 75.3%.

2. **Microscopio:** 41 pacientes fueron positivos al inicio del estudio, de ellos se negativizaron post-tratamiento 36=87.8%.
3. **Cultivo:** 92 pacientes iniciaron el estudio siendo positivos, al terminar la terapia negativizaron 31=36.8% y
4. **Examen con Lámpara de Wood=** de 24 pacientes positivos mostraron una recuperación 22=91.67%.

En la tabla 3 apreciamos cómo fue el comportamiento y efectividad de SporanoX-Itraconazol en las diferentes patologías tratadas a nivel dermatológico, como rangos de curación entre el 50 y el 100% para cada uno de ellos, reuniendo todos los resultados micológicos reportados como negativos.

TABLA 3

RESULTADOS AL FINAL DEL TRATAMIENTO ITRACONAZOL EN DERMATOMICOSIS

| Diagnóstico | Total | | Evaluación global | | | | | | | |
|-------------------------|------------|--------------|---------------------------------|-------------|---|-------------|---------------------------------|------------|-------------|------------|
| | N | % | Curación con micología negativa | | Ligeras lesiones residuales sin micología | | Curación con micología positiva | | Sin cambios | |
| Pitiriasis Interdigital | 85 | 100.0 | 44 | 51.8 | 22 | 25.9 | 7 | 8.2 | 12 | 14.1 |
| Tiña corporis | 45 | 100.0 | 34 | 75.6 | 7 | 15.6 | 2 | 4.4 | 2 | 4.4 |
| Candidiasis cutánea | 35 | 100.0 | 25 | 71.4 | 8 | 22.9 | 1 | 2.9 | 1 | 2.9 |
| Tiña cruris | 99 | 100.0 | 26 | 26.3 | 5 | 5.1 | 1 | 1.0 | 1 | 1.0 |
| Otras tiñas | 7 | 100.0 | 3 | 42.9 | 3 | 42.9 | 1 | 14.3 | | |
| Dermatofitosis | 6 | 100.0 | 5 | 83.3 | 1 | 16.7 | | | | |
| Dermatitis atópica | 2 | 100.0 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | | | | |
| Dermatitis por contacto | 2 | 100.0 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | | | | |
| Esporotricosis | 2 | 100.0 | 1 | 50.0 | | | | | 1 | 50.0 |
| Onicomicosis | 1 | 100.0 | | | | | | | 1 | 100.0 |
| Total | 309 | 100.0 | 192 | 62.1 | 68 | 22.0 | 25 | 8.1 | 24 | 7.8 |

Al efectuar una valoración global del estudio en cuanto a respuesta clínica, tenemos que de los 309 pacientes evaluados presentaron curación clínica y micológica 192, o sea el 62.1%. Ligeras lesiones residuales sin micología 68 pacientes, es decir el 22%. Curación clínica pero con micología positiva, 25 enfermos, equivalente al 8.9% y definitivamente no mejoraron ni se modificó su patología en 24 pacientes -7.8% (tabla 4).

TABLA 4

VALORACIÓN GLOBAL ITRACONAZOL EN DERMATOMICOSIS

| | N | % |
|---|------------|--------------|
| Curación con micología negativa | 192 | 62.1 |
| Ligeras lesiones residuales sin micología | 68 | 22.0 |
| Curación con micología positiva | 25 | 8.1 |
| Sin cambios | 24 | 7.8 |
| Total | 309 | 100.0 |

Es decir que el porcentaje de curación micológica al final del estudio fue del 84,1% representados por 260 pacientes, lo cual constituye un éxito terapéutico.

Se destacan como las 5 patologías de mejor respuesta al tratamiento en su orden, la candidiasis cutánea, la tiña corporis, la tiña cruris, la pitiriasis y las candidiasis interdigitales.

En igual forma y mediante el test de Wilcoxon (para iguales) que permite evaluar estadísticamente los cambios con respecto al tiempo, se demostró que los signos: descarnación, exudación, fisuras, eritema e inflamación, eran significativamente mayores al inicio que a la primera semana y así en cada etapa

comparativamente a las dos semanas y al mes de tratamiento. En consecuencia, se demuestra la eficacia terapéutica de Itraconazol en revertir síntomas conexos con la patología en tratamiento.

No se encuentran reportes de efectos secundarios en 352 pacientes (91.4%).

El restante 8.6% (33 casos) que sí presentaron reacciones secundarias se reparten en molestias menores como fueron síntomas gastrointestinales (4.4%) manifestados por dispepsia, epigastralgia, flatulencia y náuseas. Un 2.1% con aumento inicial del prurito que cedió a medida que avanzó el tratamiento y el (2.1%) residual con los síntomas variados como fueron cefalea y trastornos de sueño.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobs, P.H. Proceedings of a Round Table Meeting on "Itraconazole: A New Era in Oral Antifungal Therapy". London UK, July 1989.
2. Vanden Bossche, H. Mode of Action of Pyridine, Pyrimidine and Azole Antifungals. In: Berg, D. and Plempel M (Eds); Sterol Biosynthesis Inhibitors. Pharmaceutical and Agrochemical Aspects. Ellis Horwood / VCH Publishers (1988).
3. Fromting, R.A.; Overview of Medically Important Antifungal Azole Derivatives. Clin. Microbiol. Rev. 1: 187 (1988).
4. Vanden Bossche, H. Biochemical Targets for Antifungal Azole Derivatives: Hypothesis on the Mode of Action. In McGinnish, M.R. (Ed); Current Topics in Medical Mycology. Springer-Verlag, New York. 1: 313 (1985).
5. Janssen, P.A.J.; New Antifungal Agents: a Result of Target-Oriented Drug Design. In: DeClercq E.D.E. (Ed.); Frontiers of Microbiology. Martinus Nyhoff Publishers, Netherlands, 29 (1987).
6. Vanden Bossche, H; Itraconazole: a Selective Inhibitor of the Cytochrome P-450 Dependent Ergosterol Biosynthesis. In: Fromting, R.A. (Ed); Recent Trends in the Discovery Development and Evaluation of Antifungal Agents. J.R. Prous Science Publishers, Barcelona, Spain, 207 (1987).
7. Yoshida, Y and Aoyama, Y; Interaction of Azole Fungicides With Yeast Cytochrome P-450 Which Catalyses Lanosterol 12 α -Demethylation. In: Iwata, K. and Vanden Bossche, H. (Eds.); In Vitro and In Vivo Evaluation of Antifungal Agents. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 125 (1986).
8. Vanden Bossche, H, Willemsens G, Marchal, F.; Anti-Candida Drugs: the Biochemical Basis for their Activity. CRC. Crit. Rev. Microbiol. 15 (1), 57 (1987).
9. Nobor, D.W. and Gonzalez F.J.; Cytochrome P-450 Gene Expression and Regulation. Trends in Pharmacological Sciences, 10, April (1989).
10. Vanden Bossche, H, Willemsens, G, Marchal F, Cools, W. and Lauwers, W; The Molecular Basis for the Antifungal Activities of N-Substituted Azole Derivatives. Focus on R 51211. In: Trinel, A.P.J. and Ryley, J.F. (Eds.); Mode of Action of Antifungal Agents. British Mycological Society, 321 (1984).
11. Vanden Bossche, H, Bellens, D, Gools, W, Gorrens, J, Marchal, P, Verhoeven, H, Willemsens G, de Coeter, R, Boorone, D, Haeltjerman, C, Coene, M.C., Lauwers, W and Le Jeune, L. Cytochrome P-450 Target for Itraconazole. Drug Dev. Res. 9:287 (1988).
12. Vanden Bossche, H, Marchal, P, Gorrens, J, Bollone, D, Verhoeven, H, Coene, M.C., Lauwers W and Janssen, P.A.J.; Interaction of Azole Derivatives with Cytochrome P-450 Isozymes in Yeast, Fungi, Plants and Mammalian Cells. Post. Sci. 21, 288 (1987).
13. Van Cutsem, J, Van Gerven, F, Van de Ven, M.A, Bergers, M, and Janssen, P.A.J.; Itraconazole, a New Triazole that is Orally Active in Aspergilliosis. Antimicrob. Agents Chemother. 28, 527 (1984).
14. Vanden Bossche H, Willemsens, G, Gools, W. and Lauwers, W.; Effects of Oral Treatment with Itraconazole on the Activity of Cytochrome P-450 Dependent Enzyme Systems in Liver, Testes and Adrenals of Rats. Janssen Pharmaceutical Preclinical Research Report, R 51 211/29 February 1986.
15. Vanden Bossche, H, Lauwers, W, Willemsens, G. and Cools, W. The Cytochrome P-450 Dependent C17, 20-lyase in Subcellular Fraction of the Rat Test: Differences in Sensitivity to Ketoconazole. In: Baaba, A.R. et al (Eds.); Microsomes and Drug Oxidations. Taylor and Francis, London/Philadelphia, 63 (1985).
16. Cauwenbergh G, Degrassat, H, Haykants, J, Woastanberghs, R, Van Rooy, P, and Haevermans, K. Pharmacokinetic Profile of Orally Administered Itraconazole in Human Skin.
17. Cauwenbergh, G.; Skin Mycoses: Effect of Therapy with Ketoconazole and Itraconazole in Relation to Drug Distribution and Kinetics in the Skin. Phd Thesis, Leuven, Belgium (1988).