

## EFICACIA DEL KETOCONAZOL EN PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS RECIDIVANTE

Angela RESTREPO M., Iván GÓMEZ S. y Mary Ann ROBLEDO P.

### RESUMEN

Se realizó un estudio para determinar si los pacientes con paracoccidioidomycosis recidivante se beneficiarían del tratamiento con ketoconazol en forma similar a aquellos recientemente diagnosticados y no tratados anteriormente. Utilizando un sistema de puntajes se comparó la respuesta de ambos grupos, no encontrándose diferencia alguna entre ellos. Seis meses de tratamiento produjeron la remisión del proceso en todos los 8 pacientes estudiados. El ketoconazol parece ser efectivo para el control de las recaídas en la paracoccidioidomycosis.

### INTRODUCCIÓN

El nuevo derivado imidazólico ketoconazol aunque de reciente introducción, está demostrando su eficacia en el tratamiento de la paracoccidioidomycosis<sup>2,12,16,17,18</sup>, la micosis sistémica más importante en la América Latina. Hasta hace poco, el tratamiento de esta enfermedad se limitaba a las sulfonamidas y a la anfotericina B<sup>7,10,11</sup>, ninguna de las cuales es completamente curativa puesto que ocurren recaídas en 10-15% de los pacientes así tratados<sup>9,10,11,14</sup>.

Hemos tenido la oportunidad de estudiar 4 pacientes con paracoccidioidomycosis que recayeron después de la terapia tradicional. Nos interesó determinar si el tratamiento previo inexitoso ejercía o no influencia sobre la respuesta al ketoconazol. La disponibilidad de un método de evaluación por puntajes<sup>3</sup>, que permite un análisis más objetivo, dió base para el siguiente estudio, en el cual se comparó la respuesta de los pacientes en recidiva con la de otros enfermos con la misma entidad diagnosticados recientemente y no tratados.

### MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó durante un período de 12 meses (Agosto 1979 a Julio 1980). En todos

los pacientes, el diagnóstico se estableció con base en la observación microscópica y en el aislamiento en cultivo de *Paracoccidioides brasiliensis*<sup>7,14</sup>. Se determinó, igualmente, la presencia de anticuerpos circulantes<sup>4,14</sup> y la reactividad cutánea a la paracoccidioidina.

Una vez establecido el diagnóstico se procedió al examen clínico del paciente y al estudio radiológico pulmonar. En los casos de recidiva, los hallazgos de los exámenes anteriores sirvieron de base para la escogencia dentro del grupo de pacientes que venimos estudiando<sup>17</sup>, de aquel no tratado que sirviera de control por exhibir una patología similar. En esta forma era posible una evaluación adecuada.

La terapia consistió en una tableta de 200 mgs de ketoconazol, tomada una hora antes del desayuno, diariamente y por un período de 6 meses según experiencia previa<sup>16</sup>. Esta dosis debió ser aumentada a 400 mgs/día en dos pacientes, como se explicará posteriormente.

En el momento del diagnóstico y a intervalos de 1, 8 y 6 meses durante la terapia, se evaluaron de acuerdo al sistema propuesto por DISMUKOS & col.<sup>3</sup> y utilizado ya por los autores<sup>17</sup>, los criterios siguientes: Peso corporal; presencia de lesiones activas pulmonares, mucosas y cutáneas; velocidad de sedimentación de

los eritrocitos; presencia de *P. brasiliensis* en muestras patológicas y su aislamiento en cultivo; presencia de anticuerpos séricos y de reactividad cutánea a la paracoccidioidina.

Como fuera anotado originalmente<sup>3</sup>, al tabular los putajes correspondientes a los criterios seleccionados, cualquier valor indica actividad de la enfermedad. Por el contrario, un puntaje de cero señala que el proceso está bajo control.

Adicionalmente, se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) a las sulfonamidas de las cepas de *P. brasiliensis* aisladas de los pacientes con recaída, de acuerdo a técnica descrita previamente<sup>15</sup>.

### RESULTADOS

Los 8 pacientes eran adultos del sexo masculino y exhibían la forma crónica progresiva de la enfermedad<sup>5,8</sup>. Las características esenciales de los cuatro pacientes recidivantes se consignan en el Cuadro I. La edad promedio fué 46 años. Tres pacientes habían recibido tratamiento dual, con anfotericina y sulfonamidas. Las recaídas motivo de consulta se habían manifestado 3-24 meses antes (8.5 meses, promedio). Todos acusaban pérdida de peso superior a los 5 kgs. Dos tenían lesiones pulmonares

activas y los restantes mostraban solo lesiones residuales. El compromiso simultáneo de la mucosa oral y de la piel fué observado en dos pacientes, mientras que los restantes exhibían lesiones solo a nivel de las mucosas o de la piel. Las cepas de *P. brasiliensis* aisladas de estos pacientes se mostraron resistentes a las sulfonamidas, con CIM de 100 ó más mcg/ml (Cuadro I).

Los pacientes controles presentaban las características anotadas en el Cuadro II. Eran un grupo, de más edad, en promedio 57.5 años. Sus síntomas sin embargo, habían estado presentes por períodos similares (promedio 90 meses) y además, sus lesiones correspondían a los de los pacientes con recidiva.

Los Cuadros III y IV muestran los criterios seleccionados y los respectivos puntajes usados en las evaluaciones antes y durante la terapia. El Cuadro V muestra la forma como se llevaba a cabo la evaluación, tomando como ejemplo uno de los casos (3b). La aplicación de este sistema a los pacientes del presente estudio reveló los datos consignados en el Cuadro VI. En él puede verse que los pacientes integrantes de cada pareja tuvieron un comportamiento igual, demostrando el paciente con recaída una disminución del puntaje inicial en proporción semejante al paciente no tratado previamente.

C U A D R O I

Características de 4 pacientes con paracoccidioidomicosis recidivante

Paciente	Edad	Diagnóstico Inicial Hecho en:	Tratamientos Previos	Síntomas de recaídas presentes por (Meses)	Pérdida de peso mayor de 5 kgs.	Principales alteraciones pulmonares	Sitio de otras lesiones		P. <i>brasiliensis</i> CIM+++ de cepa recaída a sulfonamidas (mcg/ml)
							Mucosas	Piel	
1a.	50	1968	S+, A+++	24	Si	Residuales (fibrosis, bulas)	Laringe Faringe	Surco nasogeniano	300
2a.	50	1974	S	4	Si	Activas (Infiltrados y Residuales) (fibrosis)	No	Primera falange dedo pie izquierdo	200
3a.	48	1974	S, A.	3	Si	Residuales (fibrosis, bulas)	Mucosa labial	Mentón	200
4a.	36	1979	S, A.	3	Si	Activas (Infiltrados, modulaciones)	Mucosas yugal y labial	No	100

+ Sulfonamidas

++ Anfotericina B

+++ Concentración inhibitoria mínima

C U A D R O II

Características de 4 pacientes con paracoccidioidomycosis no tratados previamente (Controles)

Paciente	Edad	Diagnóstico inicial	Tiempo de presencia de los síntomas (Meses)	Pérdida de peso mayor de 5 kgrs.	Principales alteraciones pulmonares (Rayos X)	Sitio de otras lesiones	
						Mucosas	Piel
1b	51	1979	4	Si	Residuales (fibrosis)	Mucosa yugal	Area perianal
2b	57	1980	12	Si	Activas (infiltrados) y Residuales (fibrosis)	No	Zona supraclavicular
3b	60	1980	12	Si	Residuales (fibrosis, bulas)	Mucosas yugal y nasal	Labios
4b	62	1980	8	Si	Activas (infiltrados, nodulaciones)	Mucosa yugal, larínge	No

C U A D R O III

Criterios pre-terapia en la evaluación de pacientes con paracoccidioidomycosis +

Criterios	Puntajes	
	Máximo	Parcial
1. Evidencia directa de laboratorio sobre la presencia de <i>P. brasiliensis</i> en muestras clínicas .....	3	
a. Cultivo positivo .....		3 ++
b. Examen directo (KOH) Positivo .....		3
c. Estudio anatomopatológico positivo .....		3
2. Evidencia Indirecta de Laboratorio de infección por <i>P. brasiliensis</i> : .....	3	
a. Títulos de anticuerpos en FC (.) por encima de 1:16 o presencia de bandas de precipitado .....		2
b. Prueba cutánea con paracoccidioidina, no reactiva .....		1
3. Evidencia Radiológica de Paracoccidioidomycosis pulmonar .....	3	
a. Infiltrados .....		2
b. Otras lesiones activas (nodulaciones, cavidades) .....		1
4. Evidencia clínica y de laboratorio de lesiones extrapulmonares por <i>P. brasiliensis</i> .....	6	
a. Mucosas .....		2
b. Piel .....		2
c. Nódulos linfáticos .....		2
5. Otras evidencias de micosis .....	2	
a. Pérdida significativa de peso (más del 15% de lo normal) .....		1
b. Sedimentación acelerada (más de 20 mm/hora) .....		1
Puntaje máximo total .....	17	

+ Adaptado de la Ref. 3

++ Puntajes no aditivos

(.) FC = Fijación complemento

En general y juzgando ya por parejas, no por pacientes con y sin recidiva, las parejas 1 y 3 respondieron más prontamente a la terapia, con porcentajes residuales bajo (20-36%) desde el primer mes. Durante el mismo período, las parejas 2 y 4 mostraron una disminución mucho menor o sea, mayores porcentajes residuales (41-61.0%). Todas las parejas, sin embargo, terminaron con porcentajes residuales bajos o de cero a los 6 meses de tratamiento.

Los pacientes la y 1b tubieron, además, una peculiaridad común, no anotada en el cuadro anterior, la cual fué el haber experimentado exacerbación de su proceso micótico al 40. mes del tratamiento. En este momento las lesiones dérmicas, curadas desde el primer mes, se reactivaron observándose *P. brasiliensis* al microscopio en ambos y aislándose en cultivo en uno de ellos. Esto hizo aumentar los puntajes del tercer mes de 3 (27.2%) a 6 (54.5%) en el pa-

C U A D R O I V

Criterios para la evaluación durante la terapia de pacientes con paracoccidiodomycosis +

Criterios	Puntajes	
	Máximo	Parcial
1. Evidencia directa de persistencia de <i>P. brasiliensis</i> en muestras clínicas .....	3	
a. Cultivo positivo .....		3 ++
b. Examen directo positivo .....		3
c. Estudio anatomopatológico positivo .....		3
2. Evidencia indirecta de laboratorio de infección persistente por <i>P. brasiliensis</i> .....	3	
a. Anticuerpos FC y/o bandas de precipitado iguales o mayores que antes .....		2
b. Anticuerpos presentes pero en título o número menor (2 títulos mínimo) .....		1
c. Prueba cutánea persistentemente negativa .....		1
3. Evidencia Radiológica de lesiones persistentes .....	3	
a. Infiltrado sin cambio .....		3
b. Infiltrados disminuídos 25 — 50% .....		2
c. Infiltrados disminuídos 60% o más .....		1
d. Persistencia de otras lesiones activas .....		1
4. Evidencia clínica y de laboratorio de lesiones extrapulmonares persistentes .....	6	
a. Mucosas .....		2
b. Piel .....		2
c. Nódulos linfáticos .....		2
5. Otra evidencia de enfermedad persistente .....	2	
a. Pérdida continuada de peso .....		1
b. Sedimentación acelerada continuada .....		1
Porcentaje Máxima Total .....	17	

+ Adaptado de la Ref. 3

++ Puntajes no aditivos

ciente la y de 2 (20.0%) a 6 (60.0%) en el caso 1b. Al estudiar (\*) los niveles plasmáticos en estos pacientes dos horas después de la ingestión de 200 mgr de ketoconazol, se encontraron niveles más bajos de lo normal o sea, por encima de 2 mcg/ml<sup>13</sup> a saber: paciente 1a = 0.70 y paciente 1b = 0.28 mcg/ml. En consecuencia se aumentó la dosis a 400 mgr/día, desapareciendo la exacerbación una semana después.

COMENTARIOS

Es aparente que la respuesta de los pacientes con paracoccidiodomycosis al ketoconazol no está influenciada por los tratamientos anteriores con sulfonamidas o anfotericina B. Los 4 pacientes con recidiva, cuyas cepas de *P. brasiliensis* eran resistentes *in vitro* a las sulfonamidas, respondieron en la misma forma que los pacientes control no tratados. Todos los pacientes, nuevos y en recaída, se beneficiaron altamente de la terapia imidazólica, unos más prontamente que otros pero mostrando todos

ellos porcentajes residuales bajos indicativos de un proceso en via de inactivación<sup>3</sup>.

Vale la pena resaltar que en la tabulación los porcentajes finales de 1 y 2 están dados por la persistencia de títulos residuales de anticuerpos circulantes y por la falta de reactividad cutánea a la paracoccidiodina. Ambas circunstancias pueden necesitar más de 6 meses de observación antes de cambiar<sup>4,12,14</sup>. En otras palabras, la evidencia clínica y micológica directa fué negativa en todos los pacientes. Sin embargo, en la paracoccidiodomycosis no puede decirse la curación<sup>7,11,14</sup>, y solamente la observación más prolongada de estos casos permitirá una determinación final.

A este respecto, es interesante observar la exacerbación de las lesiones durante un tratamiento de 4 meses en dos de los pacientes y su control posterior con el aumento en la dosis del imidazol. Ello indica que 4 meses no son tiempo suficiente para un tratamiento y también, que ciertos pacientes pueden requerir dosis mayores del fármaco. La primera observación fué hecha anteriormente por CUCÉ & col.<sup>2</sup>, quienes encontraron recaídas en pacientes tratados por solo 3 meses. Las fallas que impiden

(\*) Determinación gentilmente realizada por el Doctor A. Stevens, Sta. Clara Valley, Medical Center, San José, California.

C U A D R O V

Manera de realizar la evaluación de la respuesta al ketoconazol de acuerdo al sistema de puntajes (Paciente 3b)

Criterios	Preterapia	Puntajes			
		Durante la Terapia (meses)			
		1	3	6	
<b>1. Directos de laboratorio</b>					
a. Cultivo:	positivo = 3 +	neg = 0	neg = 0	neg = 0	neg = 0
b. Directo:	positivo = 3 +	neg = 0	neg = 0	neg = 0	neg = 0
	Subtotal = 3	0	0		0
<b>2. Indirectos de laboratorio</b>					
a. Anticuerpos					
Fc : 1:64 =	= 2 +	1:128 = 2 +	1:32 = 1 +		1:8 = 1 +
b. 2 bandas precipitado	= 2 +	igual = 2 +	1 banda = 1 +		1 band = 1 +
c. Prueba cutánea negativa	= 1	igual = 1	35 mm = 0		20 mm = 0
	Subtotal = 3	3	1		1
<b>3. Evidencia radiológica pulmonar</b>					
Infiltrados bilaterales	= 3	Infiltrados iguales = 3	Infiltrados reducidos en 80% = 1		Solo fibrosis = 0
<b>4. Evidencia clínica y de laboratorio de lesiones extrapulmonares</b>					
a. Piel	= 0	= 0	= 0		= 0
b. Mucosas	= 2	0	0		0
c. Adenopatías	= 0	0	0		0
	Subtotal = 2	0	0		0
<b>5. Otra evidencia</b>					
a. Pérdida de peso (↓ 10 kg)	= 1	Peso igual = 1	0 (↑ 8 kg) = 0		0 (↑ 10 kg) = 0
b. Sedimentación (45 mm)	= 1	91 mm = 1	69 mm = 1		35 mm = 1
	Subtotal = 2	2	1		1
Totales	13	8	3		2
(% residual)	100	61.5	23.0		15.3

+ Puntajes no aditivos

la completa absorción de la droga han sido ya señaladas e incluyen el uso de antiácidos, cimetidina y anticolinérgicos<sup>1,8</sup>. Sin embargo, ninguno de los dos pacientes con bajas concentraciones plasmáticas tenía medicaciones de esta naturaleza ni padecían de enfermedades que hicieran pensar en aclorhidria. Uno de ellos (1a) sin embargo, había estado en tratamiento con rifampicina para una supuesta tuberculosis renal. Este antibiótico se ha demostrado antago-

nista del ketoconazol en estudios *in vitro*<sup>6</sup>. Es probable, entonces, que la falla terapéutica hubiese residido en el suministro simultáneo de estas dos drogas.

En resumen, nos pacientes con paracoccidiosis que recaen después de terapia con sulfamidas y anfotericina tienen las mismas posibilidades de mejoría con el ketoconazol que los enfermos vírgenes de tratamiento.

C U A D R O VI

Evaluación de la respuesta al tratamiento con ketoconazol en pacientes tratados con paracoccidioidomicosis recidivante y pacientes no tratados previamente (Controles)

Pareja	Puntaje inicial preterapia (equivalente al 100%)	Puntaje durante la terapia en los intervalos mensuales indicados (% residual)		
		1	3	6
1 :				
a. +	11	3 (27.2)	3 (27.2)	1 (9.0)
b. ++	10	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)
2 :				
a	11	6 (54.5)	2 (18.1)	2 (18.1)
b	12	5 (41.6)	4 (33.3)	2 (16.6)
3 :				
a.	11	4 (36.3)	3 (27.2)	0 (—)
b.	10	3 (30.0)	2 (20.0)	0 (—)
4 :				
a	13	6 (41.5)	4 (30.7)	2 (15.3)
b	13	8 (61.5)	3 (23.0)	2 (15.3)

+ Paciente recidivante      ++ Paciente control, no tratado previamente

Si se considera que las recaídas no son raras en la paracoccidioidomicosis<sup>9,10,11,14</sup>, la disponibilidad del nuevo agente terapéutico marca un avance importante para el control de esta severa enfermedad micótica.

SUMMARY

Efficacy of ketoconazole in patients with relapsing paracoccidioidomycosis

A study was conducted to determine whether paracoccidioidomycosis patients relapsing from previous antifungal therapy would respond to ketoconazole therapy similarly to matched, newly-diagnosed patients. Using a scoring system it was found that there were no differences between the matched pairs. Six months of ketoconazole produced remission of the process in all cases. Ketoconazole appears to effectively control relapses in paracoccidioidomycosis.

AGRADECIMIENTOS

Los Autores expresan su reconocimiento al Doctor Jan Symoens y al Señor Carlos Alberto Arteaga, Janssen Pharmaceutica de Bélgica y Colombia, respectivamente, por el generoso suministro de ketoconazol y por su amable cooperación en el desarrollo del presente estudio.

REFERENCIAS

1. BORGES M. — Mechanism of action of antifungal drugs, with special reference to the Imidazole derivatives. *Rev. Infect. Dis.* 4: 520-533, 1980.

2. CUCÉ, L. C.; WROCLAWSKI, E. L. & SAMPAIO, S. A. P. — Treatment of paracoccidioidomycosis, candidiasis, chromomycosis, lobomycosis and mycetoma with ketoconazole. *Rev. Infect. Dis.* 4: 650, 1980.

3. DISMUKES, W.; BENNETT, J. E.; DRUTZ, D. J.; GRAYBILL, J. R.; REMINGTON, J. S. & STEVENS, D. A. — Criteria for evaluation of therapeutic response to antifungal drugs. *Rev. Infect. Dis.* 4: 535-543, 1980.

4. FAVA NETTO, C. — Imunologia de paracoccidioidomycose. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18: 42-53, 1976.

5. GIRALDO, R.; RESTREPO, A.; GUTIERREZ, F.; ROBLEDO, M.; LONDOÑO, F.; HERNÁNDEZ, H.; SIERRA, F. & CALLE, G. — Pathogenesis of paracoccidioidomycosis a model based in the study of 46 patients. *Mycopathologia (Den Haag)* 58: 63-70, 1976.

6. HARVEY, R. P.; ISENBERG, R. A. & STEVENS, D. A. — Molecular modification of imidazole compounds. Studies of activity and synergy *in vitro* and of pharmacology and therapy of blastomycosis in a mouse model. *Rev. Infect. Dis.* 4: 559-569, 1980.

7. LACAZ, C. da S. — Paracoccidioidomycosis. In *Micología Médica*. 6a. Ed. São Paulo, Sarvier, 1977, pp. 229-274.

8. LONDERO, A. T.; RAMOS, C. D. & LÓPEZ, J. O. — Paracoccidioidomycose: classificação das formas clínicas. *Rev. Uruguaya Patol. Clin. Microbiol.* 14: 3-9, 1976.

9. LÓPEZ, C. F. & ARMOND, S. — Ensaio terapéutico com casos sulfa-resistentes de blastomycose sul-americana. *Hospital (Rio)* 73: 253-263, 1968.

10. NEGRO, G. del — Tratamento da paracoccidioidomycose. *Ars Curandi. Rev. Terap. Med. (Brazil)* 7: 38-44, 1975.

11. NEGRONI, P. — Prolonged therapy for paracoccidioidomycosis: Approaches, complications and risks, P. 147-

---

RESTREPO M., A.; GÓMEZ S., I. & ROBLEDO P., M. A. — Eficacia del ketoconazol en pacientes con paracoccidioidomycosis recidivante. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24:173-179, 1982.

---

155. In "Proceedings of the Panamerican Symposium of Paracoccidioidomycosis". Pan American Health Organization Scientific Publication 254, Washington, D.C. 1972.
12. NEGRONI, R. & ROBLES, A. M. — El valor pronóstico de la prueba cutánea en paracoccidioidomycosis. *Med. Cut. ILA* 6: 453-458, 1974.
13. NEGRONI, R.; ROBLES, A. M.; ARECHEVALA, A.; TUCULET, M. A. & GALIMBERTI, R. — Ketoconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis. *Rev. Infect. Dis.* 4: 643-649, 1980.
14. RESTREPO, A. — Actualización sobre la paracoccidioidomycosis. *Acta Med. Colombiana* 3: 33-65, 1978.
15. RESTREPO, A. & ARANGO, M. D. — In vitro susceptibility testing of *P. brasiliensis* to sulfonamides. *Antimic. Agents Chemoth.* 18: 190-194, 1980.
16. RESTREPO, A.; STEVENS, D. A.; GÓMEZ, I.; LEIDERMAN, E.; ANGEL, R.; FUENTES, J.; ARANA, A.; MEJIA, G.; VANEGAS, A. C. & ROBLEDO, M. A. — Ketoconazole: A new drug for the treatment of paracoccidioidomycosis. *Rev. Infect. Dis.* 4: 633-642, 1980.
17. RESTREPO, A.; GÓMEZ, I.; ROBLEDO, M. A. & JIMÉNEZ, B. E. — Ketoconazole in paracoccidioidomycosis. Measurement of improvement during therapy. In "Proceedings 5th International Symposium on the Mycose". Pan American Health Organization Scientific Publication, Washington, D.C. 1981.
18. SYMOENS, J.; MOENS, M.; DOM, J.; SCHEIJGROND, H.; DONY, J.; SCHUERMANS, V.; LEGENDRE, R. & FINESTINE, M. — An evaluation of two years of clinical experience with ketoconazole. *Rev. Infect. Dis.* 4: 674-687, 1980.

---

Recebido para publicação em 2/2/1981.