

EL CASO DE INFECCIOSAS

micosis sistemicas severas y su tratamiento con derivados imidazolicos

PRESENTACION DE TRES CASOS

- * Aurelio González
- * Maria Soledad Naranjo V.

RESUMEN

Se describen tres casos severos de paracoccidioidomicosis e histoplasmosis en pacientes jóvenes (7 a 21 años), quienes recibieron como tratamiento único compuestos imidazólicos (ketoconazol 200 mg, itraconazol 100 mg/día); éstos fueron administrados por vía oral por períodos variables (14 - 24 meses). Los pacientes empezaron a mejorar desde los tres primeros meses de terapia, aumentando dicha mejoría con el transcurso del tiempo. Durante la terapia no se detectaron alteraciones en las pruebas hepáticas ó hematológicas, como tampoco efectos secundarios significativos. Los controles post-tratamiento han sido llevados a cabo por más de dos años sin que se hayan encontrado signos de reactivación de la micosis. Los resultados clínicos, serológicos y radiológicos obtenidos en los pacientes bajo estudio, permiten aceptar que estos compuestos imidazólicos son una alternativa valiosa para el manejo de casos graves de histoplasmosis y de paracoccidioidomicosis.

PALABRAS CLAVES: Micosis profundas — Histoplasmosis — Paracoccidioidomicosis — Itraconazol — Ketoconazol.

SUMMARY

Three young patients (ages 7 - 21 years) with severe histoplasmosis or paracoccidioidomycosis were treated with imidazole compounds (ketoconazole 200 mg/day, itraconazole 100 mg/day) orally, for periods of 14 to 24 months. The patients began to improve after 2 months of therapy and achieved control of their infection with prolonged therapy. There were no alterations in the hematologic or hepatic function tests, nor were there side-effects. These patients have been followed post-therapy for over two years, with no signs of relapse. Clinical and laboratory tests indicate that the imidazole compounds used for the treatment of these patients, constitute a valuable alternative to amphotericin B for the therapy of severe mycoses.

KEY WORDS : Deep Mycoses — Histoplasmosis — Paracoccidioidomycosis — Itraconazole — Ketoconazole.

- * **Médicos rurales en entrenamiento en los laboratorios de la Corporación para Investigaciones Biológicas, (CIB), Hospital Pablo Tobón Uribe. Con la asesoría de la Dra. Angela Restrepo M.**
Separatas: A.A. 1172 Medellín — Colombia.

INTRODUCCION

Los nuevos derivados imidazólicos, ketoconazol e itraconazol para administración oral, han demostrado ser de utilidad en el tratamiento de ciertas micosis sistémicas (1, 2, 3, 4). Generalmente se les emplea con confianza en formas crónicas y en pacientes que no estén inmunocomprometidos (1, 2, 3, 4). En cuadros severos ó agudos, la terapia de elección es la anfotericina B (1). Sin embargo, a medida que se conoce más sobre las ventajas y las limitaciones de los derivados imidazólicos, se les empieza a considerar como la terapia efectiva en el tratamiento de micosis severas que amenazan la vida del paciente. El presente informe describe tres de tales casos, los que mejoraron substancialmente con tratamiento basado en imidazoles (ketoconazol ó itraconazol).

DESCRIPCION DE LOS CASOS

Caso 1, Paciente J.F.E.

Niño de 12 años de edad, natural y residente en Anorí (Antioquia), estudiante, quien consultó en diciembre de 1982 por cuadro de dos meses de evolución caracterizado por dolor abdominal severo acompañado de vómito, diarrea y fiebre; tenía, además, marcada pérdida del estado general. Como hallazgos importantes al exámen físico se encontró un peso de 18 kg., una talla de 118 cm., (ambos bajos para la edad), presencia de múltiples adenopatías, no dolorosas, en cadenas cervicales. La auscultación cardíaca fué normal pero la pulmonar reveló hipoventilación generalizada, sin ruidos patológicos. En abdomen se encontró hígado 2 cms. DRCD y una masa multinodular fija dura y dolorosa a la palpación que ocupaba todo el hemiabdomen izquierdo. No había esplenomegalia.

Los Rx de tórax mostraron ensanchamiento mediastinal sin otra patología. Una urografía excretora mostró rechazo del ureter izquierdo hacia la línea media. La ecografía abdominal reveló masas linfáticas en todo el abdomen; el páncreas, los riñones y el bazo eran normales.

Con diagnóstico presuntivo de linfoma o TBC peri-

toneal, se practicó una biopsia de una adenopatía cervical que demostró paracoccidioidomicosis.

Las dificultades existentes en el paciente para la administración de anfotericina B (venas muy delgadas) y la no disponibilidad de la droga al momento del diagnóstico, hicieron necesario buscar otra alternativa terapéutica representada por el ketoconazol, el cual comenzó a administrarse a razón de 200 mg/día. Durante los primeros 6 meses de la terapia (tabla 1), la evolución del paciente fué irregular y se caracterizó por dolor abdominal. Esto obligó a una laparotomía en Julio de 1983 (7o. mes de tratamiento), cuando se encontraron abscesos mesentéricos originados en grandes ganglios; éstos presentaban licuefacción interna y revelaron, histológicamente, abundantes hongos con gemación múltiple (*P. brasiliensis*). Se continuó con el ketoconazol, además del tratamiento antibiótico y medidas generales. El paciente evolucionó satisfactoriamente pero en Diciembre de 1983 presentó un absceso en cuello, el que fué drenado y cuyo contenido reveló las células del hongo. En Enero del año siguiente (13o. mes de tratamiento) presentó absceso de pared abdominal que se fistulizó, por lo que fué necesario reintervenirlo. A partir de esta fecha, el paciente mostró gran mejoría, disminuyó el número y el tamaño de las adenopatías cervicales y también la masa abdominal. El paciente fué tratado por 22 meses (Diciembre de 1982 a octubre de 1984), con una dosis constante de 200 mg/día de ketoconazol para un total de 123,6 gr. Al cabo del tratamiento los títulos de anticuerpos habían disminuído y los cultivos se hicieron negativos (Tabla 1). Los controles hematológicos y de pruebas hepáticas no mostraron cambios patológicos durante la administración de la droga ni en ningún otro período de la evolución.

Caso 2, Paciente H.C.A.

Niño de 7 años de edad, natural y residente en Medellín, estudiante.

En diciembre de 1983 se hospitalizó por cuadro de 1 mes de evolución caracterizado por tos metálica, seca y en ocasiones productiva, con esputo hemop-

EL CASO DE INFECCIOSAS

toico, fiebre, astenia y marcada pérdida de peso (7 kg en un mes). Previamente había recibido múltiples tratamientos con antibióticos y esteroides, sin mejoría. Durante la hospitalización descrita, desarrolló epiglotitis y síndrome de dificultad respirato-

ria severa, con obstrucción alta, lo cual obligó a practicar traqueostomía. Se le dió de alta por mejoría pero regresó en Enero de 1984 con cuadro de disfagia severa. Se realizó biopsia de laringe, la cual permitió el diagnóstico de histoplasmosis.

TABLA 1. EVOLUCIÓN DEL PACIENTE J. F. E. DURANTE EL TRATAMIENTO CON KETOCONAZOL

Anormalidades observadas	PERIODOS DE OBSERVACION			
	Antes del tratamiento	Durante el Tratamiento (meses)		
		6	12	22
Peso (Kg)	18	19	22	25
Adenopatías cervicales	presentes	presentes	ausentes	ausentes
Tamaño (cm) masa abdominal	15 x 8	12 x 6	8 x 4	ausente
Complicaciones	obstrucción intestinal	absceso mesentérico	absceso pared abdominal	fístula residual mínima
Tratamientos adicionales	laparatomía exploradora	drenaje quirúrgico + antibióticos	drenaje quirúrgico + antibióticos	
Directo (KOH)	P. bras.	P. bras.	P. bras.	
Cultivos hongos	P. bras.	negativo	negativo	
Serologías ID* (Antígeno (P. bras.) FC **)	1 banda 1:32	1 banda 1:21	1 banda 1:32	negativo 1:8

* Inmunodifusión en gel de agar.

** Fijación del complemento.

Como antecedente personal importante presentaba gía de Fallot.
 cirugía practicada en 1980 para corregir una Tetralo-

TABLA 2. EVOLUCION DEL PACIENTE H. C. DURANTE EL TRATAMIENTO CON KETOCONAZOL

Anormalidades observadas	PERIODOS DE OBSERVACION				
	Antes Tratamiento	Durante Tratamiento (meses)			
		2	4	6	14
Peso (K g)	20	22	23.5	27.5	30
Adenopatías cervicales	presentes	presentes	ausentes	--	--
T o s	presente	presente	--	--	--
Expectoración	presente	ausente	--	--	--
Ulceración mucosa oral	presente	ausente	--	--	--
Complicaciones	epiglotitis, obstrucción respiratoria	traqueítis purulenta	--	--	--
Tratamientos adicionales	traqueostomía	antibióticos	--	Se retira cánula de traqueos- tomía.	--
Cultivos hongos	H. Capsulatum	negativo	negativo	negativo	negativo
Serologías ID*	banda M	no	banda M	banda M	banda M
FC**	1:2048	no	1:256	1:256	1:128

* Inmunodifusión en gel de agar

** Fijación del complemento.

EL CASO DE INFECCIOSAS

Al examen físico se encontró un paciente en regulares condiciones, pero 20 kg, talla 1,20 mts. temperatura 37,8 C. Ptosis palpebral bilateral; presentaba también lesión ulcerativa de 1 x 2 cm en pilar anterior izquierdo, la cual aparecía indurada y dolorosa.

En el cuello había una cánula de traqueostomía con secreción mucosa no purulenta, sin adenopatías. A la auscultación pulmonar solo se encontró respiración ruda, sin otra patología. El corazón era rítmico, con soplo sistólico grado III/VI en foco aórtico. Había hepatomegalia de 2 cms. DRCD, pero no masas ni otros hallazgos patológicos.

Se tomaron muestras del exudado traqueal y de la úlcera de la boca para cultivos y de sangre para las reacciones serológicas. Las primeras fueron positivas para **Histoplasma capsulatum** y las segundas mostraron títulos de 1:1024 en la fijación del complemento y la banda M en la inmunodifusión en gel de agar con antígeno tipo histoplasmina. Se inició tratamiento con ketoconazol (200 mg/día) en Enero de 1984.

La Tabla 2 presenta la evolución del paciente. Los dos primeros meses de terapia se acompañaron de mejoría en la frecuencia de la tos, disminuyó la fiebre y se recuperó parcialmente el estado general; dos meses más tarde el paciente desarrolló una traqueitis purulenta, la que mejoró con el tratamiento antibiótico y cuyos cultivos probaron ser negativos para hongos. La cánula de traqueostomía se retiró posteriormente por encontrarse el paciente en buenas condiciones; persistía apenas la tos seca, matutina.

El tratamiento con ketoconazol se continuó hasta ajustar 14 meses, cuando los títulos de anticuerpos habían decaído y se habían mantenido estables por los tres últimos períodos mensuales y consecutivos a la observación clínica. Es de anotar que repetidos controles de laboratorio — hematológicos y de función hepática — fueron siempre normales.

Las figuras 1 y 2 presentan los aspectos radiológicos del paciente.

Caso 3, Paciente F. H.

Paciente de 21 años, natural y residente en Betulia (Antioquia), agricultor.

Consulta en Enero de 1985 por presentar dolor lumbar y abdominal de 4 meses de evolución, al que se había asociado desde hacia 2 meses una masa en hemiabdomen izquierdo, dura, dolorosa; había además, múltiples adenopatías en el cuello. El paciente relatava astenia, adinamia y pérdida de peso severa (17 kg. en 4 meses); también, fiebre nocturna con sudoración.

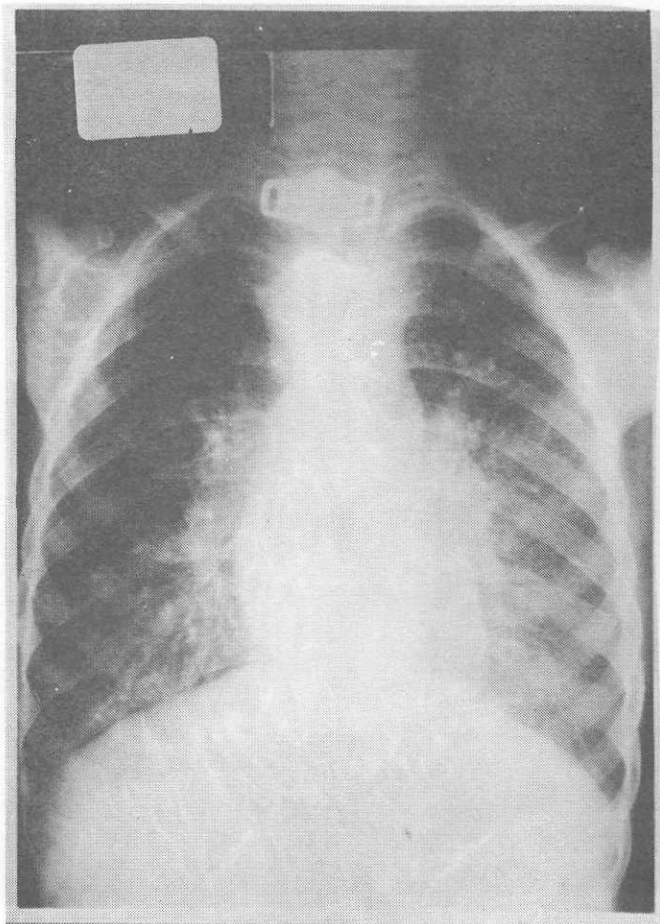


Fig. 1: Paciente 2. Antes de la terapia. Se observa compromiso alveolar difuso, homogéneo y bilateral, caracterizado por infiltrado micronodular.

El paciente había sido fumador de 20 cigarrillos por día por más de 10 años.

Al EF se encontró un paciente con 41 kg. de peso, escleras ictericas, múltiples adenopatías en cadena cervical anterior y en fosa supraclavicular izquierda; éstas eran duras y adheridas. La auscultación cardiopulmonar fué normal. En el abdomen se encontró una masa multinodular de 12 x 12 cms., no dolorosa, adherida, que se localizaba en el flanco izquierdo. Había también hepatomegalia de 3 cms. DRCD, así como adenopatías inguinales y axilares, pequeñas, duras y no dolorosas.

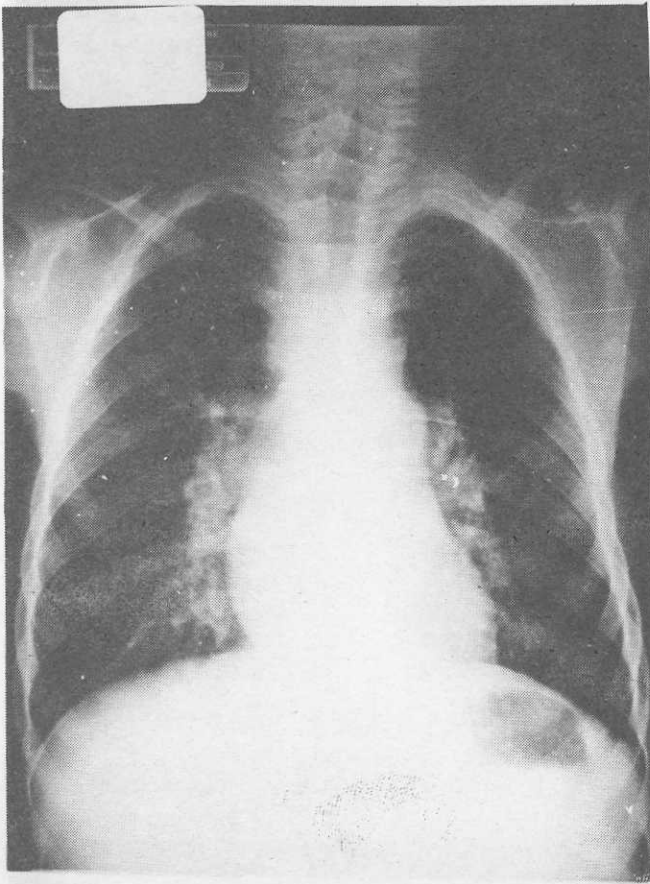


Fig. 2: Paciente 2 después de 10 meses de terapia. Se aprecia gran disminución del compromiso alveolar así como pequeñas calcificaciones residuales. Las imágenes parahiliares corresponden a las modificaciones vasculares resultantes de la tetralogía de Fallot.

La radiografía del tórax fué normal. Una ecografía abdominal reveló la presencia de múltiples adenopatías para-aórticas, retroperitoneales y mesentéricas. El diagnóstico fué establecido mediante biopsia de ganglio cervical en el que se demostró **Paracoccidioides brasiliensis**. Se encontró, además, una hiperbilirrubinemia (2,85 mgs. de total) explicable por una obstrucción a nivel del hilio hepático causada por el compromiso ganglionar en tal sitio. Un hemoleucograma demostró anemia.

Con el diagnóstico de paracoccidioidomicosis, se inició tratamiento con itroconazol a razón de 200 mg/día durante tres meses consecutivos. De aquí en adelante, la dosis se rebajó a 100 mg/día.

Durante los primeros 3 meses de tratamiento disminuyó el tamaño de la masa abdominal, desapareció la hepatomegalia y se hicieron más pequeñas las adenopatías cervicales. El paciente sintió mejoría desde el comienzo de la terapia. En la Tabla 3 se muestra la evolución del caso.

El paciente fué tratado por 24 meses, al cabo de los cuales la mejoría fué notoria.

Debe anotarse que los tres pacientes han sido evaluados post-terapia por 2 a 4 años y en ninguno se ha encontrado reactivación del proceso.

COMENTARIOS

Los dos casos de paracoccidioidomicosis informados, corresponden según la nueva denominación (5), a la forma aguda o subaguda del tipo juvenil, la que se caracteriza por su severidad y el gran compromiso del sistema monocítico-fagocitario; igualmente notoria es la depresión de la respuesta inmune celular como lo demuestra una revisión reciente publicada por Londero y colaboradores en la que se analizaron 45 casos de tal forma (infanto-juvenil), acæcidos en pacientes entre 9 y 17 años (6, 7). El cuadro clínico es bastante polimorfo por lo cual el diagnóstico suele hacerse en forma tardía, cuando ya la enfermedad ha progresado hasta el punto de poner en riesgo la vida del paciente (7, 8), aún si se establece el tratamiento específico. A este respecto, la anfotericina

TABLA 3. EVOLUCION DEL PACIENTE F. H. DURANTE EL TRATAMIENTO CON ITRACONAZOLE

Anormalidades observadas	PERIODOS DE OBSERVACION				
	Antes tratamiento	Durante tratamiento (meses)			
		6	12	16	24
Peso (Kg)	46	64	63	64	60
Adenopatías	presente	disminuídas	disminuídas	disminuídas	disminuídas
Masa abdominal	13x11.5 cm.	---	10 x 5	---	7 x 5
Hepatomegalia	3 cms.DRCD	ausente	---	---	---
Complicaciones	no	---	---	---	---
Tratamientos adicionales.	no	no	no	no	no
Directo (KOH)	P. bras.	negativo	---	---	---
Cultivos	P. bras	negativo	---	---	---
Serologías ID*	1 banda	1 banda	1 banda	1 banda	1 banda
FC**	1:1024	1:246	1:64	1:8	1:8

* Inmunodifusión en gel de agar.

** Fijación del complemento.

B había sido recomendada siempre como la droga más útil (7), mientras que las sulfonamidas y el ketoconazol habían sido usadas como drogas de mantenimiento, una vez terminada la administración de la anfotericina (9).

La buena respuesta obtenida con el ketoconazol en los pacientes 1 y 2, y con el itraconazol en el paciente 3, indica que estos derivados imidazólicos son útiles en el tratamiento de las formas severas de la paracoccidiodomicosis juvenil. Es necesario, sin embargo, tener presente que la terapia debe ser prolongada (por meses) y la evaluación clínica y micológica, frecuente. Solo cuando el examen clínico muestre mejoría sostenida y los estudios micológicos (directo y cultivos) indiquen ausencia del hongo, puede pensarse en suspender la terapia. Igual precaución debe ejercerse con respecto a los posibles efectos secundarios del ketoconazol (2, 3, 10), para lo que se requieren controles periódicos hematológicos y de función hepática. En cuanto al itraconazol, este derivado imidazólico tiene menos efectos secundarios que el ketoconazol y muestra, además, mayor potencia (11, 12).

La histoplasmosis diseminada es más frecuente en niños menores de 2 años, si bien - como en nuestro caso - puede ocurrir también en la segunda década de la vida (13). Esta forma se caracteriza por fiebre,

aumento en el tamaño del hígado y del bazo así como de los nódulos linfáticos; el cuadro hematológico está severamente alterado. En ausencia de tratamiento, el curso de la histoplasmosis diseminada es fatal (13). Se acepta que para desarrollar este tipo de histoplasmosis el huésped debe estar inmunocomprometido bien sea por el uso de ciertas drogas o por problemas inherentes al huésped mismo (13). El paciente que hoy se presenta había recibido tratamiento con cortisona, lo que - posiblemente - dió lugar a la exacerbación de los síntomas y a la diseminación a partir de un foco pulmonar primario.

Estudios cooperativos multicéntricos (2, 3), realizados en Estados Unidos señalan que el ketoconazol es un buen medicamento para el tratamiento de la histoplasmosis; los resultados obtenidos señalan que, en ausencia de inmunosupresión, tal medicamento controla efectivamente las varias formas de histoplasmosis a excepción de las formas meníngeas. En el paciente que hoy se presenta, la respuesta al ketoconazol fué muy satisfactoria, desapareciendo o disminuyendo los síntomas y signos desde las dos primeras semanas de tratamiento. Con las precauciones de vigilancia señaladas anteriormente, parece posible controlar la histoplasmosis diseminada con el ketoconazol, pero se hace necesario adquirir más experiencia con casos similares para emitir un juicio definitivo.

REFERENCIA

1. Drouher, E., Dupont, G. **Evaluation of Antifungal Agents: pas, present and future.** Review Infectious Diseases 1987, 9: S 4 - S 13.
2. Dismukes, W. E., Stamm, A. M., Graybill, J. R., et al. **Treatment of systemic mycoses with ketoconazole: emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients.** Annals Internal Medicine 1983, 98: 13 - 20.
3. Graybill, J. R., Galgiani, J., Stevens, D. A., Dismukes, W. et al. **Progress in the treatment of systemic mycoses. Recent trials**

- of the mycoses study group. En: In vitro and in vivo evaluation of antifungal agents.** Iwata, K., Vanden Bossche, H., editores. Elsevier Science Publishers, New York, 1986, pp. 147 - 258.
4. Negroni, R., Palmieri, D., Keren, K., et al. **Oral treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis with itraconazole in humans.** Rev. Inf. Dis. 1987; 9 (Suppl. 1): S 47-S 50.
 5. Montenegro, M. R. **Formas clínicas da Paracoccidioidomicose.** Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 1986, 28: 203 - 204.
 6. Londero, A.T., Del Negro, G. **Paracoccidioidomycose.** J. Pneumología 1986, 12: 41 - 56.
 7. Londero, A.T., Goncalves, A.J.R., Cruz, M. L., et al. **Paracoccidioidomycose disseminada infanto-juvenis, en adolescentes.** Arquivos Brasileiros Medicina 1987, 61: 5 - 12.
 8. Lacaz, C.S., Zamith, V.A., Del negro, G., Siqueira, A. M. **Aspectos clínicos gerais. Formas polares de paracoccidioidomycose. Particularidades clínicas infanto-juvenis.** En: Del negro, G., Lacaz, C.S., Fiorillo, A. M. **Paracoccidioidomycose (Blastomycose Sul-Americana),** Sarvier Editores, Sao Paulo, Brasil 1982, pp. 145 - 147.
 9. Del Negro, G. **Tratamiento de Paracoccidioidomycose.** J. Pneumología 1986, 12: 57 - 61.
 10. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Mycoses Study Group. **Treatment of Blastomycosis and Histoplasmosis with Ketoconazole: A prospective randomized clinical trial.** Ann. Int. Med. 1985, 103 (P. 1): 861 - 871.
 11. Cauwenbergh, G., Donker, P. D., Stoops, K., Dier, A.M.D., Goyvaerts, H., Schuermans, V. **Itraconazole in the treatment of human mycoses: Review of 3 years of clinical experience.** Rev. Inf. Di. 9 (Suppl. 1): 1987; S 146 S 152.
 12. Restrepo, A. Gómez, I., Robledo, J. Patiño, M. M., Cano, L. E. **Itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis: A preliminary report.** Rev. Inf. Dis. 1987, 9: (Suppl. 1): S 51 S 56.
 13. Goodwin, R. A., Shapiro, J. L. Thurman, G.H. Thurman, S.S., Des Prez, R. M. **Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathological correlations.** Medicine 1980, 59: 1 - 35.