

ARTICULO ORIGINAL

Paracoccidioidomicosis: tratamiento con itraconazol

Paracoccidioidomycosis: treatment with itraconazol

Aquino Fornerón S

Cátedra y Servicio de Neumología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción. Asunción-Paraguay

RESUMEN

La paracoccidioidomicosis, enfermedad micótica sistémica causada por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis*, es tratada con diversos esquemas; y el último implementado es el desarrollado en las últimas décadas del Siglo XX, el antifúngico triazólico Itraconazol; en esquema de 6 (seis) meses de tratamiento. No hay evidencia bibliográfica actualizada sobre el comportamiento de los pacientes en respuesta al tratamiento con Itraconazol. El objetivo es determinar las características demográficas de los pacientes; evaluar el esquema de tratamiento, respuesta del huésped al mismo y el porcentaje de abandono al tratamiento. Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se estudiaron todos los casos de paracoccidioidomicosis hospitalizados en la Cátedra de Neumología entre enero de 1998 y diciembre de 2005, encontramos 40 casos de paracoccidioidomicosis. La mayor frecuencia se presentó entre los 41 y 60 años de edad, todos los casos eran del sexo masculino, 28 pacientes (70%) procedían de áreas rurales del país. En 34 casos se inició esquema de 6 meses de tratamiento, de los cuales 17 (50%) completaron dicho esquema, 12 pacientes (35,3%) abandonaron el tratamiento iniciado y 17 casos (50%) presentaron buena respuesta al tratamiento. Se encontraron cinco decesos (14,7%) por ésta afección. El grupo etario más afectado es entre los 41 y 70 años (92,5%). La distribución de casos por año es uniforme, observándose cinco pacientes/año, 70% provienen de zonas rurales, 50% completan su tratamiento y abandonaron el mismo 35,7%.

Palabras claves: Paracoccidioidomicosis, Blastomicosis Sudamericana, Itraconazol, tratamiento.

ABSTRACT

The paracoccidioidomycosis, a systemic fungal disease caused by the fungi *Paracoccidioides brasiliensis*, is treated under several schemes, and the last implemented is the developed in the last decades of XX century: the triazole antifungal Itraconazol in a six month-scheme treatment. There is not any current bibliographic evidence about the behavior of patients in response to this treatment. The objectives are to determine demographic characteristics of the patients, to evaluate the treatment scheme, the host and the percentage of dropping-out. It is an observational descriptive retrospective study that studied all the cases diagnosed with paracoccidioidomycosis, and hospitalized between January 1998 to December 2005 at the Pulmonologist Service of the Hospital de Clínicas. We found 40 patients with the diagnosis of paracoccidioidomycosis and the highest frequency was found in the age group of 41 to 60 years old. All these cases were men and 28 (70%) were from rural areas. The six month-scheme treatment was started in 34 cases and only 17 (50%) completed the treatment and 12 patients (35.3%) dropped out. Seventeen cases (50%) had good response to the treatment scheme. We found five deaths (14.7%). The age group most frequently affected by paracoccidioidomycosis was the 40-70 years old group (92.5%). The annual distribution was not uniform with 5 patients per year. Seventy percent of the patients were from rural areas, 50% completed the treatment scheme and 35.3% dropped out.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, South American Blastomycosis, Itraconazol, treatment.

* Autor correspondiente: **Dr. Sergio Aquino Fornerón**, Clínico Neumólogo,
Gerente y Administrador Hospitalario.
Cátedra y Servicio de Neumología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas –
Universidad Nacional de Asunción. Dr. Montero 658. Asunción – Paraguay.
Teléfono: (595) 21 – 481549. Fax: (595) 21 – 480081.
Email: esmeraqa@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomicosis (PCM) es una enfermedad causada por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis* y tratada por varios esquemas de tratamiento desarrollados desde la década de los cuarenta en adelante: primero el Trimetoprim+Sulfametoxazol, el cual se administra la medicación por dos años; luego el Ketoconazol que se administra por un año y por último el antifúngico triazólico Itraconazol por el término de seis meses¹⁻⁶. El Itraconazol es un moderno fungicida de acción sistémica, que se emplea como tratamiento de infecciones micóticas producidas por diversos géneros (*Aspergillus*, *Histoplasma*, *Blastomices*, *Monilias* o *Cándidas*, y el *Paracoccidioides*)¹⁻³. Su mecanismo de acción es similar a la de otros antifúngicos triazólicos, ya que se desarrolla a nivel de la membrana celular del hongo donde altera la biosíntesis de los esteroides de membrana, los fosfolípidos y triglicéridos⁶⁻⁹. El Itraconazol es una droga fungistática que puede ser fungicida según su concentración. Actúa en forma selectiva e inhibe la biosíntesis del ergosterol u otros esteroides, con lo cual afecta la integridad de la membrana de la pared celular del hongo y su permeabilidad selectiva. Además inhibe la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos de los hongos y la actividad enzimática oxidativa y peroxidativa. Su absorción digestiva se optimiza con un pH ácido gástrico, por lo que se administra con las comidas. Su biodisponibilidad se caracteriza por su vida media larga (15 a 30 horas), ligadura proteica alta (99%) y metabolismo hepático lento. Con 100 mg se obtienen 0,1-0,3 mg/ml en 3 a 5 horas, con notable difusión tisular y escaso pasaje al Líquido cefalorraquídeo. La insuficiencia renal no afecta su metabolización, como tampoco la hemodiálisis⁹.

El esquema de tratamiento utilizado actualmente es un esquema de 6 (seis) meses; los 2 (dos) primeros meses a una dosis diaria de 200 mg y los 4 (cuatro) meses restantes a una dosificación diaria de 100 mg.⁷⁻⁹ Con respecto a la respuesta al tratamiento; se considera como buena respuesta cuando el paciente toma correctamente la medicación, todos los días, y se cumplen los parámetros clínicos de respuesta como; aumento de peso, no presentar sintomatología respiratoria, apirexia, mejoría de las lesiones radiográficas y mejoría a nivel laboratorial. En cambio si se cumplen solamente algunos de éstos ítem la respuesta es regular; y cuando no se cumple ninguno o aún cuando se evidencia efectos colaterales, como náuseas, epigastralgia, vómitos, alteraciones sexuales (impotencia) e hipocalcemia, estamos frente a una mala respuesta terapéutica al Itraconazol⁹. No existe bibliografía actualizada nacional respecto a la respuesta terapéutica al Itraconazol, ya que es una droga desarrollada en las últimas décadas. Los objetivos del presente estudio son: determinar la frecuencia de edad, sexo y procedencia de los pacientes con Paracoccidioidomicosis, el esquema de tratamiento implementado, la respuesta del huésped a dicho tratamiento y el porcentaje de abandono del mismo.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se han estudiado todos los casos con el diagnóstico de PCM hospitalizados en la Cátedra de Neumología, Hospital de Clínicas, entre Enero de 1998 y Diciembre del 2005, evaluando los datos referentes a edad, sexo, procedencia, tratamiento y tipo de esquema implementado, respuesta y grado de evolución al tratamiento, y abandono del mismo. La información se procesó en el sistema Microsoft Office 2003 (EXCEL 2003).

RESULTADOS

Se revisaron 1 609 historias de pacientes internados en la Cátedra y Servicio de Neumología, encontrándose 40 casos con diagnóstico de PCM, dando una frecuencia de 2,48%.

La mayor frecuencia de PCM se observó entre los 41 y 60 años de edad, 33 casos (82,5%). Tabla 1.

Tabla 1. Paracoccidioidomicosis: Tratamiento con Itraconazol, Distribución de casos según grupos etarios. Cátedra de Neumología, 1998- 2005. n= 40.

Grupos de Edad	Cantidad	Porcentaje
< 40 años	2	5
31 – 40 años	2	5
41 – 50 años	18	45
51 – 60 años	15	37,5
> 60 años	5	12
Total	40	100

Todos los pacientes eran del sexo masculino. Iniciaron tratamiento 39 pacientes (97,5%).

La distribución de casos por año podemos observar en el Tabla 2; 28 casos (70%) procedían de áreas rurales del país.

Tabla 2. Paracoccidioidomicosis: Tratamiento con Itraconazol, Distribución de casos por año. Cátedra de Neumología, 1998- 2005. n= 40.

Año	Cantidad	Porcentaje
1998	9	22,5
1999	5	12,5
2000	5	12,5
2001	5	12,5
2002	4	10
2003	5	12
2004	2	5
2005	5	12,5
Total	40	100

Treinta y cuatro pacientes iniciaron tratamiento con Itraconazol con el esquema de 6 meses, 17 casos (50%) completaron dicho esquema, abandonaron 12 (35,3%) y en 5 casos no hay registro en las historias del seguimiento de dichos pacientes (figura 1). De los que abandonaron el tratamiento un paciente substituyó el tratamiento a Trimetoprim+Sulfametoxazol completando 1 año y medio de tratamiento y otro caso inició tratamiento con Itraconazol con el esquema de 6 meses, pero al 4° mes de tratamiento cambia de antifúngico, al Ketoconazol, por falta de medios económicos, completando un año de tratamiento.

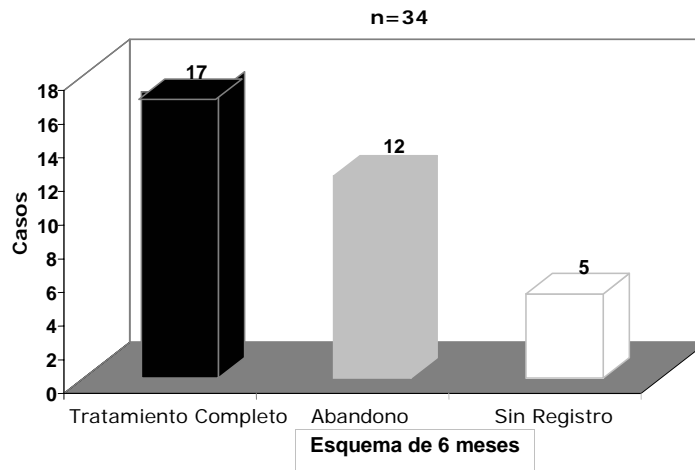


Figura 1. Paracoccidioidomicosis: Tratamiento con Itraconazol. Esquema de tratamiento de 6 meses con Itraconazol. Cátedra de Neumología, 1998-2005

Veinte y tres (57,5%) presentaron buena evolución respecto al tratamiento implementado, 8 (20%) con respuesta regular. Se encontraron 5 (12,5%) fallecimientos por PCM, 4 iniciaron el tratamiento pero fallecieron durante la internación en el Servicio. En 4 casos (10%) no se encontró registro sobre la evolución de los pacientes respecto al tratamiento de la PCM con Itraconazol (figura 2).

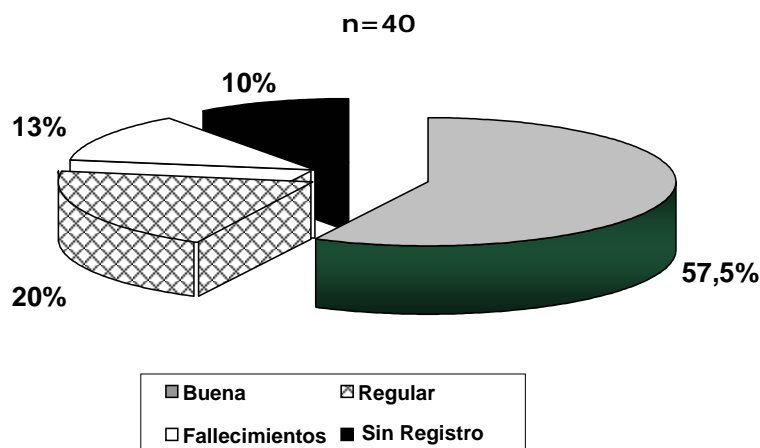


Figura 2. Paracoccidioidomicosis: Evolución de los pacientes respecto al tratamiento con Itraconazol. Cátedra de Neumología, 1 998-2 005

DISCUSIÓN

La paracoccidioidomicosis enfermedad descrita desde los años 1940 en nuestro país presenta una frecuencia de 2,48% (n=1609) en nuestro estudio, comparable con el 28% (n=155) que reporta Rodríguez Masi en su estudio⁹. El grupo etario más afectado se halla entre los 41 y 70 años (92,5%), coincidiendo con estudios nacionales anteriores; como Da Silva en 1982 hasta Rodríguez Masi en el 2004, con una variación entre 20 y 55 años y 30 y 50 años⁴⁻⁸. Evidentemente el sexo masculino sigue siendo el sexo predominante en ésta afección coincidiendo con la bibliografía⁴⁻⁸. La distribución de casos por año es uniforme, observándose en promedio cinco pacientes/año, 70% de los pacientes provienen de zonas rurales. En lo que respecta a la procedencia de los pacientes se mantiene la zona boscosa como predominante, las zonas rurales, en nuestro estudio encontramos un 70% de procedencia rural, coincidiendo con Estigarribia, en el 2002, y Rodríguez Masi (Departamentos de San Pedro, Guairá, Concepción, Amambay, Paraguari, entre otros) pero contrastado con el estudio de Ortiz Valiente en 1997 que reporta una distribución nacional con predominio del Departamento Central^{5,7,8}.

La mitad de los pacientes que iniciaron itraconazol 6 meses de tratamiento completaron dicho esquema, coincidiendo con estudios anteriores como Aquino et al (2001) y Rodríguez Masi et al (2004), con buena respuesta al mismo⁶⁻⁸. Es evidente que el tratamiento con Itraconazol presenta buena respuesta al tratamiento, mientras se cumpla, todos los casos que completaron su tratamiento presentaron buena respuesta. Observamos 12,5% de fallecimiento por la PCM, coincidiendo con lo reportado por Ortiz Valiente, letalidad del 20%⁵. Lo que llama la atención en nuestro estudio es, al igual que la bibliografía, el alto índice de abandono del tratamiento, que se relaciona con el alto costo de la medicación, que ésta al no estar subvencionada por el Estado como lo es el tratamiento de la Tuberculosis por ejemplo, es oneroso para el paciente costearlo y así llegar a cumplir con el esquema de tratamiento de 6 meses⁶⁻⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Rubenstein P, Negroni R. Micosis Broncopulmonares del Adulto y del Niño. 2º Edición. Editorial Beta. Buenos Aires. 1981 p(s): 193-232.
2. Bustamante R. Blastomicosis Sudamericana (Paracoccidioidomicosis) Comentarios Clínicos sobre los primeros 20.000 pacientes del H.I.T. 2º Edición. 1981 p(s): 108-11.
3. Ramírez Boettner CM. Paracoccidioidomicosis. Enfermedades Infecciosas y Tropicales. EFACIM. Asunción – Paraguay. 1988 p(s): 625-35.
4. Da Silva D. Paracoccidioidomicosis: Aporte a la casuística nacional. Anales de la Facultad de Ciencias Médicas. EFACIM. 1982; 14(1-2): 159-66.
5. Ortiz Valiente R. Revisión de la Paracoccidioidomicosis. Cátedra de Semiología Médica. Anales de la Facultad de Ciencias Médicas. EFACIM. 1997; 30(1-2): 59-77.
6. Aquino S, Colman A, Echaury M. Consideraciones del tratamiento con Itraconazol de la Paracoccidioidomicosis en pacientes de la Sala XII, Hospital de Clínicas. Libro de Resúmenes IV Congreso Paraguayo de Neumología. 2001 p(s):6.

7. Estigarríbia LC. Radiología Convencional de la Paracoccidioidomicosis. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas. EFACIM.* 2002; 35(1-2): 192-210.
8. Rodríguez Masi M. Estudio Clínico y epidemiológico de la Paracoccidioidomicosis. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas. EFACIM.* 2004; 37 (1-2): 9-19.
9. Bennet J. Fármacos antimicrobianos (cont.) Fármacos antimicóticos. Itraconazol. En: Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 9 Ed. Vol II. 1996; p. 1254–55.