EVALUACION A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON PARACOCCIDIODOMICOSIS TRATADOS CON KETOCONAZOL

M.A. ROBLEDO, I. GOMEZ, F. GUTIERREZ, L.F. CANO, A. RESTREPO

Se empleó el ketoconazol (200 mg/día, 6-12 meses), en 80 pacientes con paracoccidioidomicosis comprobada y activa. En 39 de ellos, fue posible efectuar seguimientos post-terapia por 1 a 5 años, evaluándose aspectos clínicos, radiológicos y micológicos.

Sólo 3 pacientes (7.2%) presentaron recaídas comprobadas por exacerbación de la sintomatología y observación o aislamiento del hongo; tales recaídas se presentaron a los 12, 18 y 22 meses de terminada la terapia. Durante el período de observación no se presentó ninguna muerte atribuible a la micosis. En cuanto a la clínica y al aspecto radiológico sólo persistieron en la post-terapia aquellas manifestaciones debidas a procesos de cicatrización (disfonía, fibrosis). En las pruebas serológicas se observó una disminución de la respuesta humoral y adquisición de la hipersensibilidad retardada. Con base en lo anterior, consideramos satisfactorios los resultados de la terapia con esta droga, la cual ha mejorado el pronóstico de los pacientes con paracoccidioidomicosis.

INTRODUCCION

La paracoccidioidomicosis es la más importante de las micosis sistémicas en Latino-Ameca (1, 2). La forma crónica progresiva del adulto, la más común, tiene alta mortalidad cuando no se la trata adecuadamente (3, 4). La terapia específica clásica con sulfonamidas y/o anfotericina B reduce la frecuencia de muertes pero las recaídas son frecuentes (3, 6). Además, el control efectivo se ve entorpecido por la necesidad de terapia sulfamidica prolongada (3 a 5 años), así como por la dificultad de administración y la toxicidad de la anfotericina B (3, 6).

En los últimos 6 años se ha venido empleando el ketoconazol en el tratamiento de la paracoccidioidomicosis, obteniéndose una excelente respuesta (7-11). Esta droga se administra fácilmente por vía oral, tiene escasa toxicidad y en comparación con las sulfas, el período de terapia es relativamente corto (7-11). El ketoconazol ha constituido un avance en el tratamiento de la paracoccidioidomicosis.

Hemos tenido la oportunidad de tratar con ketoconazol una serie de pacientes con esta entidad, 80 en total, de los cuales 39 han sido seguidos post-terapia por espacios de 1 a 5 años. En este artículo presentamos los resultados de tal seguimiento post-terapia.

MATERIAL Y METODOS

Con excepción de una mujer de 75 años y de un niño de 12, todos los 37 pacientes restantes eran hombres adultos. En todos ellos el diagnóstico de paracoccioidomicosis fue establecido por la observación microscópica (examen directo, biopsia) y/o el aislamiento en cultivo de *P. brasiliensis* (2). El tratamiento administrado consistió en una tableta de ketoconazol (200 mg) como dosis única diaria, por períodos de 6 a 12 meses. La dosis fue aumentada a 400 mg/día si la respuesta no era satisfactoria (10). La terapia se dio por terminada con base en los resultados proporcionados por un sistema de puntajes, según lo recomendado por Dismukes et al (12). Se tomaron en cuenta para este estudio solo aquellos pacientes que habían tenido una evaluación de a 1 5 años post-terapia.

Drs. MaryAnn Robledo, Iván Gómez, Fernando Gutiérrez, Luz E. Cano R. y Angela Restrepo M.: Corporación de investigaciones Biológicas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, S.A.

Solicitud de Separatas a la Dra. Restrepo.

Los parámetros evaluados comprendieron aspectos clínicos, radiológicos del tórax y micológicos que incluían examen directo, cultivo, pruebas serológicas (fijación de complemento e inmunodifusión en gel de agar), y pruebas cutáneas con paracoccidioidina. No se administró ninguna droga antimicótica durante el período de observación post-terapia.

RESULTADOS

De los 39 pacientes evaluados en la post-terapia, 15 habían sido seguidos por un año, 12 por períodos entre 2 y 3 años y otros 12 por 4 a 5 años.

La frecuencia de los principales síntomas experimentados por los pacientes se presenta en la Tabla 1. Al diagnóstico, los síntomas

Tabla 1. *Paracoccidioidomicosis y ketoconazol. Evaluación clínica.*

Síntomas / No. de pacientes	Terapia Pre	Terapia Fin	Post-terapia (años) 1	2 - 3	4 - 5
Tos y/o expectoración	25	6	1	2	1
Disnea	18	12	3	2	3
Disfagia	10			1●	
Disfonia	12	2		1●	2
Adenopatias	15			1●	
Lesiones mucosas	27		1●	2●	
Lesiones de piel	10		1●		
No. pacientes/grupo	39	39	15	12	12

● Síntomas correspondientes a 3 pacientes que recayeron

principales fueron las lesiones mucosas y de piel, así como del sistema respiratorio. Al finalizar la terapia, persistían algunos de tales síntomas, como residuales, en ciertos pacientes (tos, expectoración, disnea, disfonía), predominando la disnea (12 a 18 pacientes). Además, este síntoma persistió durante la observación post-terapia en 3 de los 18 pacientes. Se presentaron 3 recaídas en los 39 casos (7.2%) a los 12, 18 y 22 meses post-terapia; los síntomas correspondientes a tales recaídas se aprecian en la Tabla 1.

La evaluación de los hallazgos radiológicos pulmonares (Figura 1), muestra cómo la lesión predominante al diagnóstico, constituida por los infiltrados (74%), desapareció al terminar el tratamiento, persistiendo solo en el

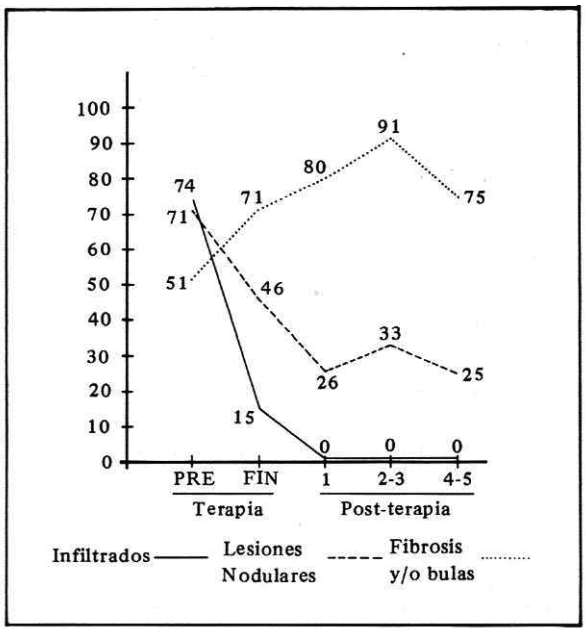

Figura 1. ***Paracoccidioidomicosis y ketoconazol: evaluación radiológica.***

15% y no se observan en ningún momento, durante la post-terapia. Las lesiones nodulares, también muy comunes en la pre-terapia (71%), disminuyeron un tanto al término de la terapia quedando como residuales en la cuarta parte de los casos. La fibrosis y las bulas, observadas en la mitad de los pacientes al diagnóstico, no disminuyeron, antes bien, se incrementaron progresivamente (51 a 75%).

No ocurrieron muertes debidas a la paracoccidioidomicosis, si bien 4 pacientes fallecieron por causas diferentes (muertes violentas, infarto, tuberculosis). En cuanto a los estudios micrológicos (microscopía y cultivos) durante la post-terapia, fue posible observar el *P . brasiliensis* solamente en los 3 pacientes que recayeron después de suspendido el tratamiento.

El seguimiento por medio de las pruebas serológicas queda consignado en la Figura 2. Los títulos altos en la fijación de complemento (1:128 - 1:1024), observados en el 58% de los casos al diagnóstico, disminuyeron gradualmente al finalizar la terapia y no se presentaron en el seguimiento post-terapia. Los títulos bajos (1:8 - 1:64) se incrementaron en la post-terapia, al igual que los resultados negativos. Estos últimos, presentes en sólo 2.5%

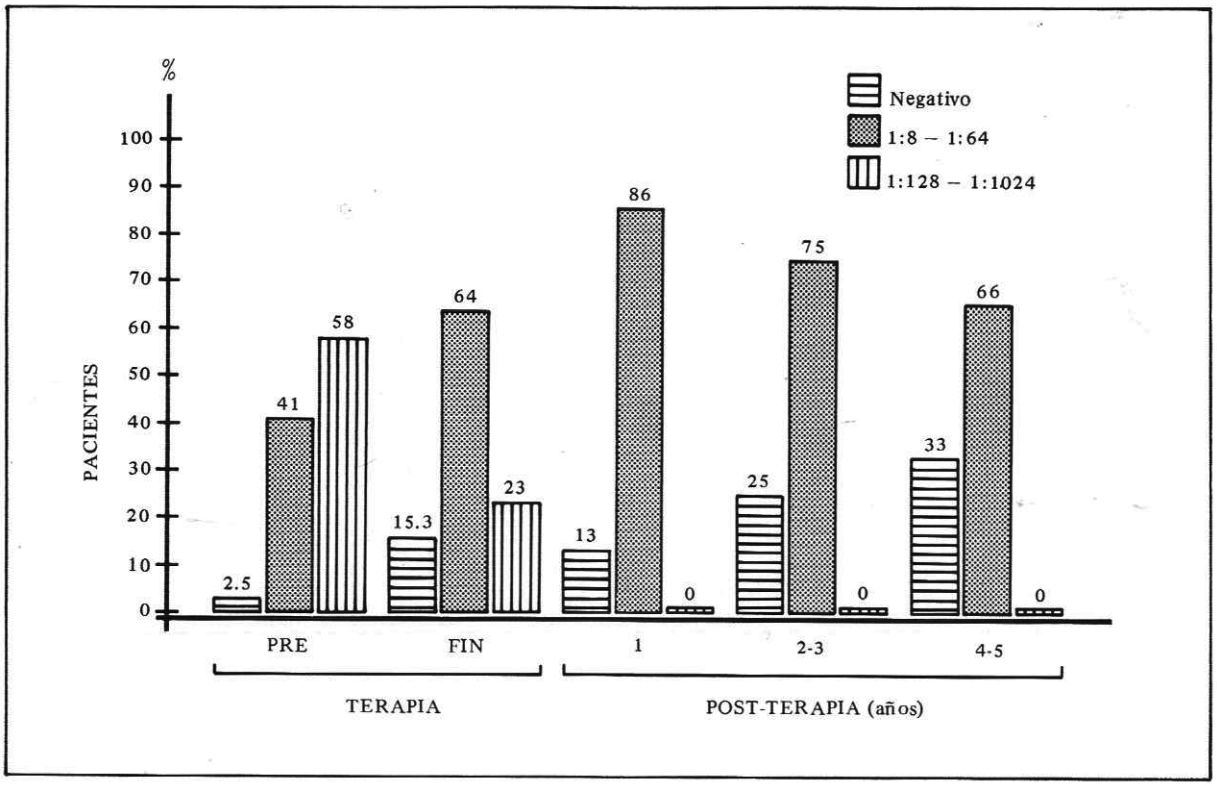

Figura 2. *Paracoccidioidomicosis y ketoconazol: evaluación títulos por fijación de complemento.*

de los pacientes al diagnóstico se elevaron (33%) a los 4-5 años post-terapia. La evaluación por la prueba de inmunodifusión en gel de agar (Figura 3), reveló que del 94% de los pacientes reactivos en la pre-terapia, solo 59% persistían como reactivos al terminar la evaluación post-terapia. Por lo tanto, los pacientes negativos al diagnóstico (5.2%), aumentaron progresivamente (26-41%) durante el curso del tratamiento y durante el período post-terapia.

Los resultados de la prueba cutánea (Figura 4), evaluables en 36 de los 39 pacientes, mostraron cómo de un 63.8% de pacientes negativos al comienzo, sólo 13.8% continuaron siéndolo al finalizar la terapia. Durante la evaluación post-terapia, todos los pacientes reaccionaron a la prueba cutánea en forma positiva.

DISCUSION

El presente estudio reafirma conceptos anteriores sobre la eficacia de la terapia con ketoconazol en la paracoccidioidomicosis (7-11). La droga trae consigo y a largo plazo (5 años), una mejoría apreciable y sostenida. Esta conclusión está sustentada tanto por las observaciones clínicas y radiológicas como por las pruebas micológicas. Entre éstas, es de gran valor la disminución de anticuerpos y la adquisición de la hipersensibilidad retardada, circunstancia esta última que puede ayudar al control del proceso infeccioso (13, 14).

Si bien el número de pacientes tratados y seguidos con ketoconazol es aún pequeño, puesto que lleva pocos años de uso, se podría intentar una comparación de los resultados del seguimiento post-terapia de acuerdo a los diferentes esquemas terapéuticos (5, 6). En la Figura 5 puede apreciarse que los dos esquemas, sulfonamidas y anfotericina B, presentan porcentajes considerables de muerte en los primeros años post-terapia (42 y 23%, respectivamente) (5, 6). Por el contrario, durante la evaluación post-terapia con ketoconazol, no se presentó ninguna defunción. Además, el

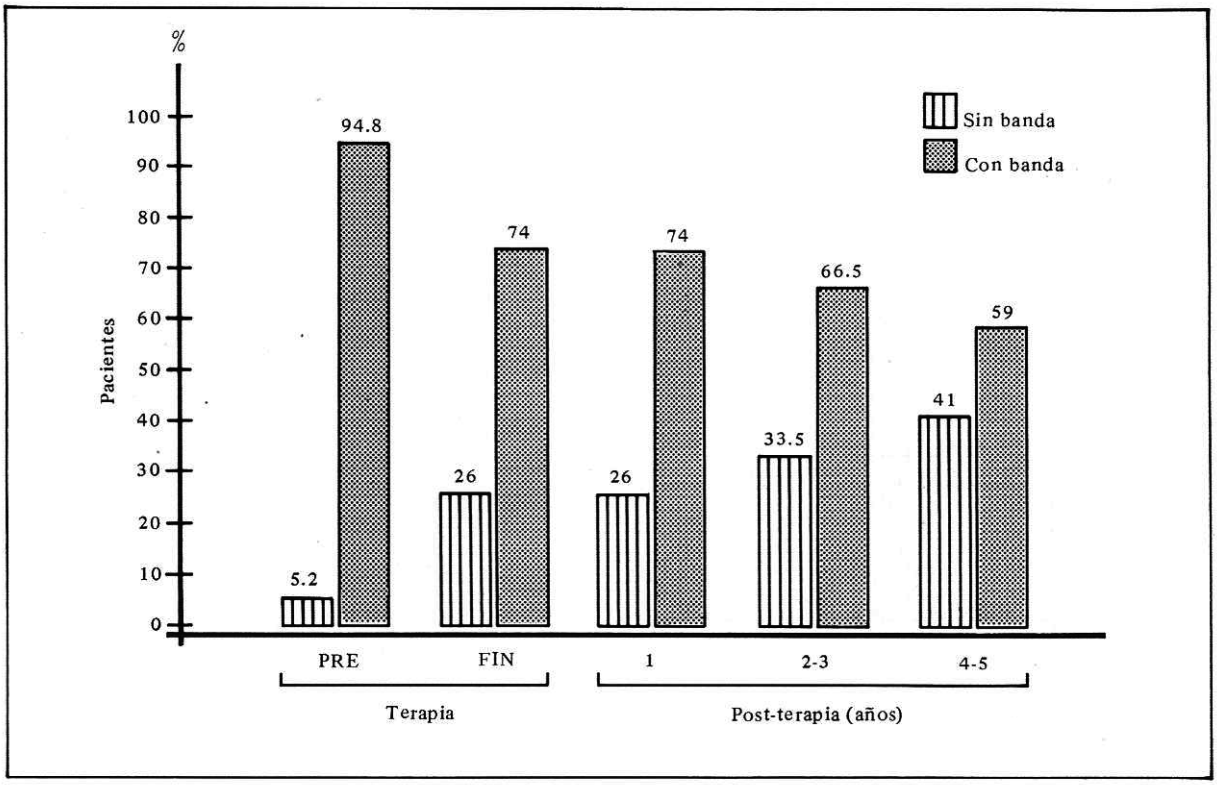

Figura 3. *Paracoccidioidomicosis y ketoconazol: evaluación de la prueba de inmunodifusión.*

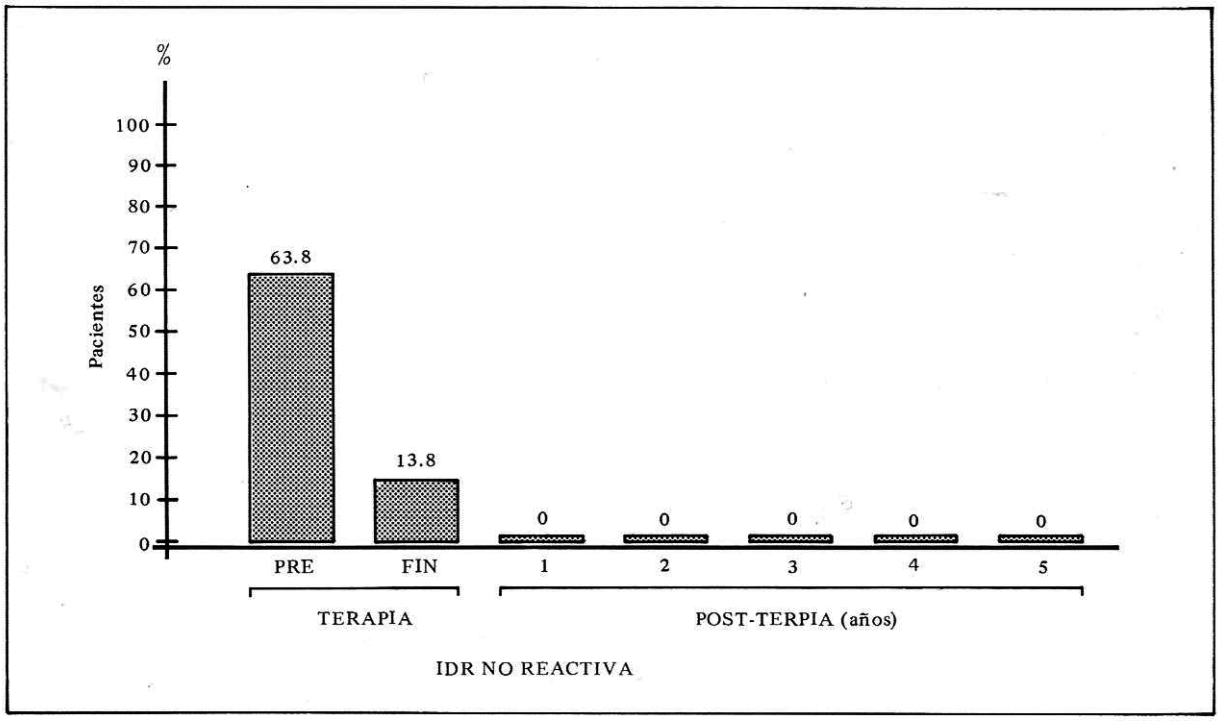

Figura 4. *Paracoccidioidomicosis y ketoconazol: evaluación de la intradermorreacción (IDR) en 36 pacientes.*

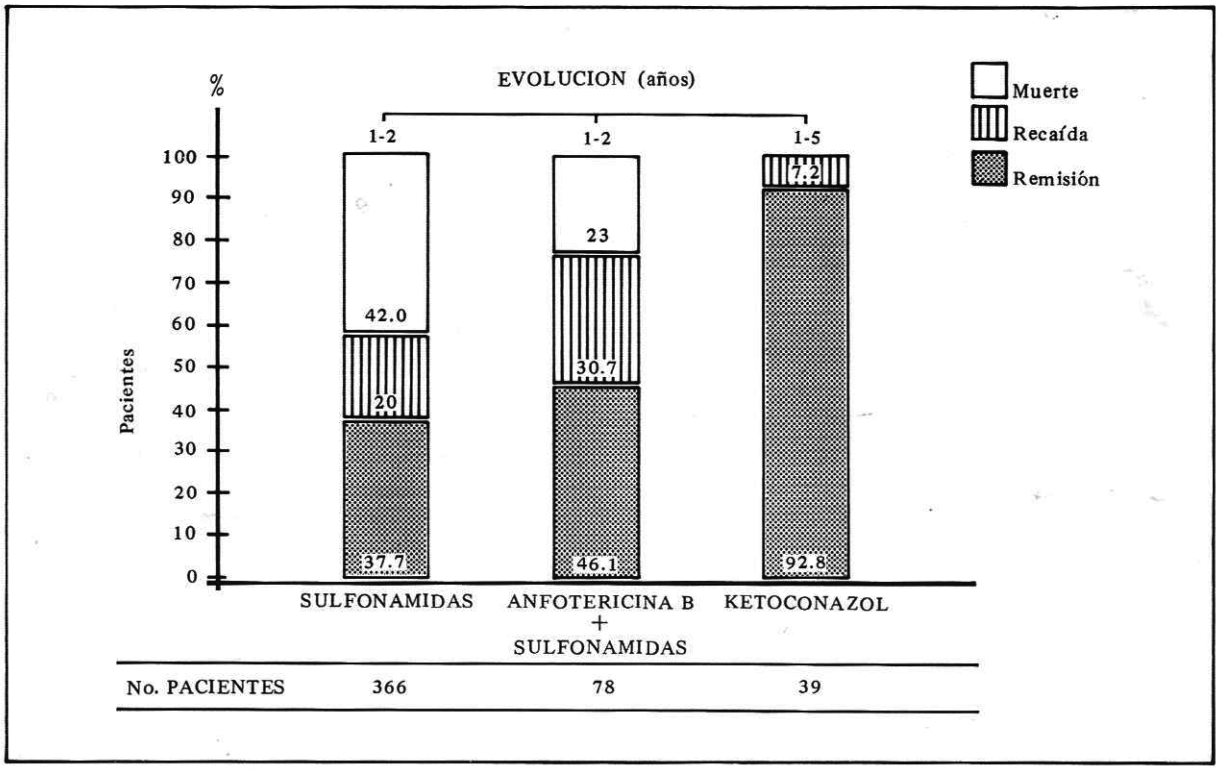

Figura 5. *Comparación de los resultados del seguimiento.*

número de recaídas fue mayor para los dos primeros esquemas, 20-30.7% que para el ketoconazol (7.2%).

Resultados similares a los nuestros han sido informados por Del Negro (7) y Symoens (15), Marcondes (16), por el contrario, encuentra un mayor número de recaídas post-terapia (5 de 12 pacientes); sinembargo, el tratamiento de tales casos fue más corto (4 meses), que el utilizado por nosotros.

Aunque es necesario abrir un poco más el compás de espera, los resultados del presente estudio permiten afirmar que la terapia con ketoconazol mejora grandemente el pronóstico de la paracoccidioidomicosis.

SUMMARY

Eighty patients with active paracoccidioidomycosis were treated with ketoconazole, 200 mg/day for periods of 6 to 12 months. It was possible to follow 39 of them for periods of 1 to 5 years after therapy was discontinued. They were evaluated clinically, radiologically and microbiologically. Only 3 patients (7.2 %) relapsed; they had exacerbation of symptoms and positive mycological findings. No deaths attributable to the disease were reported. On these bases we consider the results satisfactory. Furthermore, with the exception of the 3 patients who relapsed, the remaining patients had only residual lesions (disphonia, fibrosis). The antibody titers against the microorganism decreased while delayed hypersensitivity increased suggesting better control of the infectious process. Ketoconazole has improved the prognosis of patients with paracoccidioidomycosis.

BIBLIOGRAFIA

1.- GREER DL, RESTREPO A. The epidemiology of paracoccidioidomycosis. In: Doory A, ed. The epidemiology of human mycotic diseases. Springfield: Charles C Thomas, 1975: 117-141.

2.- RESTREPO A. Actualización sobre la paracoccidioidomicosis. Acta Med Col 1978 ; 3:33-66.

3.- NEGRONI P. Prolonged therapy for .paracoccidioidomycosis. Approaches complication and risks. Proceedings

of the first Panamerican Symposium of Paracoccidioidomycosis. Panamerican Health Organization, Scientific Publication 2 54, Washington, D.C. 1971, 47-55.
4.- DEL NEGRO G. Tratamento da paracoccidioidomicosis. Ars Curandi. Rev Terap Med Brasil 1975; 7:38-44.
5.- SAMPAIO SAP. Tratamiento de blastomicose Sulamericana. Bol Acad Med Brasil 1963; 134:76-81.
6.- DILLON NL. Tratamento de paracoccidioidomicose pela anfotericina B. Avalicao de 199 doentes nun período de 14 años. (Tesis) Faculdade de Medicina: Universidad de Sao Paulo, 1972.
7.- DEL NEGRO G. Ketoconazole in paracoccidioidomycosis. A long term therapy study with prolonged follow up. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1982; 24:27-39.
8.- NEGRONI R, MONTENEGRO G, BELTRANO P, TUCULET MA, REY D: Ketoconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis. Rev Inf Dis 1980;2:643-649.
9.- RESTREPO A, STEVENS DA, GOMEZ I, et al. Ketoconazole a new drug for the treatment of paracoccidioidomycosis. Rev Inf Dis 1980; 2-633-642.
10.- RESTREPO A, GOMEZ I, CANOLE, et al. Treatment of paracoccidioidomycosis with ketoconazole: A three year experience. Am J Med 1983; 74:48-52.
11.- RESTREPO A, GOMEZ I, CANO LE, et aL Post-therapy status of paracoccidioidomycosis treated with ketoconazole. Am J Med 1983; 74:53-57.
12.- DISMUKES WE, BENNET JE, DRUTZ DS, GRAYBILL JR REMINGTON JS, STEVENS DA. Criteria for evaluation of therapeutic response to antifungal drugs. Rev Inf Dis 1980;2:535-543.
13.- NEGRONI R, ROBLES HM: El valor pronóstico de la prueba cutánea en la paracoccidioidomicosis. Med Cutan Iber Latin Am 1974;6:453-458.
14.- RESTREPO A, RESTREPO M, RESTREPO F, ARISTIZABAL L, MONCADA LE, VELEZ H: Inmune-responses in paracoccidioidomycosis. A controlled study of 16 patients before and after treatment. Sabouraudia 1978; 16:151-163.
15.- SYMOENS J, MO EN SM, DOM J. An evaluation of 2 years of clinic experience with ketoconazole. Rev Inf Dis. 1980;2:674-687.
16.- MARCONDES J, MAIRA DA, MENDEZ RP, et al. Avaliacao do tratamento de paracoccidioidomicose con ketoconazol. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1984;26:113-121.