

UN CASO DE HISTOPLASMOSIS DISEMINADA TRATADO CON KETOCONAZOLE EN PANAMA *

Dr. Rubén Darfo Nieto O.***, Dr. Elmer Miranda***, Dr. Rodolfo Ermocilla****, Dr. Rolando Sáenz, APMC*****, Dr. Rosendo Díaz*****

Se informa un caso de histoplasmosis diseminada, en paciente de 20 años de edad, que fue tratado con Ketoconazole, en dosis de 400 mg por día, durante un mes y a continuación, en dosis de 200 mg diarios durante doce meses. Actualmente, tres años después del tratamiento, el paciente está disfrutando de buena salud.

La histoplasmosis diseminada es la forma más grave de infección causada por *Histoplasma capsulatum*. Esta forma clínica puede comenzar en el curso de una histoplasmosis crónica. Suele presentarse en pacientes con compromiso de la inmunidad celular, como en los que sufren de neoplasias linfática y del sistema hematopoyético, y en los

que están recibiendo corticoterapia o drogas inmunosupresoras. Pero también ha sido diagnosticada en sujetos que no tenían defectos inmunológicos comprobados (1). Es una infección fatal, si el paciente no recibe tratamiento apropiado. El promedio de sobrevivencia, estimada, es de dos a diez meses (2). A continuación se estudia la historia clínica de un paciente que tenía histoplasmosis diseminada y que fue tratado exitosamente con Ketoconazole.

Caso clínico

Paciente de 20 años de edad, oriundo de Aguadulce y de oficio agricultor, ingresó el 16 de abril de 1981 al hospital Marco Robles de esa ciudad, con síndrome de

* Presentado para publicación en marzo de 1984.

** Médico Residente de Medicina Interna y Cardiología en el Hospital Santo Tomás (HST).

*** Médico Jefe del Servicio de Neumología en el HST.

**** Médico Jefe del Servicio de Patología en el HST y Profesor Titular de Patología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

***** Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas y Sub-Director del Laboratorio Conmemorativo Gorgas.

***** Médico Especialista de Patología en el SIS de Colón.

tipo bronconcumónico, que comenzó el 9 de abril de 1981. El paciente tenía tos productiva y expectoración amarilla, fiebre alta no cuantificada y malestar general. Fue tratado con antibiótico; como no mejoró, fue trasladado al hospital Santo Tomás.

El examen físico que le practicamos al momento de ingresar al hospital reveló que pesaba 99 libras, tenía 38.0°C, 106 pulsaciones cardíacas por minuto y presión arterial de 100/60. El paciente estaba consciente y bien orientado. Tenía los tegumentos y las mucosas pálidas, tinte subictérico escleral, y lesiones dérmicas localizadas en la espalda y en el brazo derecho, parecidas a la pitiriasis versicolor. Tenía, además, múltiples poliadenopatías, en las regiones submaxilar, supraclavicular, en el triángulo anterior del cuello y en las axilas e ingles, las cuales eran de consistencia elástica, indoloras y de uno a tres cm de diámetro; y hepatomegalia, de consistencia suave y no dolorosa a la palpación, con el borde hepático libre a tres centímetros del reborde costal, sobre la línea media clavicular derecha.

Los exámenes de laboratorio practicados a su ingreso revelaron que tenía una infiltración micronodular, diseminada en ambos campos pulmonares, y calcificación ganglionar en el hilio pulmonar derecho (Fig. No. 1); anemia

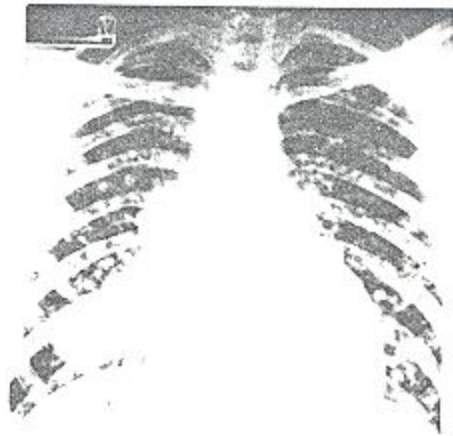


Foto No. 1

En la fase aguda de la enfermedad la radiografía PA del tórax mostró infiltrado "nodular" difuso en ambos campos pulmonares.

(hematócrito de 24%) hipocrómica (hemoglobina de 7.8 g%) e ictericia (bilirubina total 2.8 mg/dl, directa 2.2 mg/dl, indirecta 0.6 mg/dl). El examen microscópico de la extensión preparada con el material aspirado de la médula ósea y que fue teñida con Grongwall-Giemsa reveló la presencia de cuerpos ovales, intra y extracelulares, en las células mononucleares, en grupos de cuatro y de cinco, que tenía una gruesa área excéntrica de apariencia característica de *H. capsulatum*. El estudio histopatológico de un ganglio supraclavicular y del material aspirado en la biopsia hepática revelaron microorganismos intracelulares y redondos, con la tinción de hematoxilina y eosina (Fig. No. 2), los cuales fueron después identificados como *H. capsulatum* (Fig. No. 3), con la tinción de Gomori.

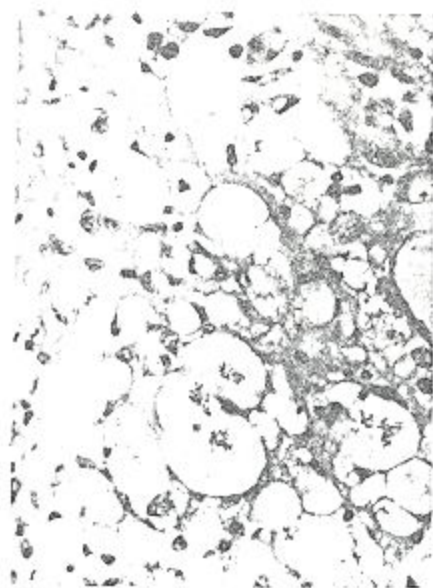


Foto No. 2

GANGLIO. Se observa el longo dentro de las células. H y E, x 40.

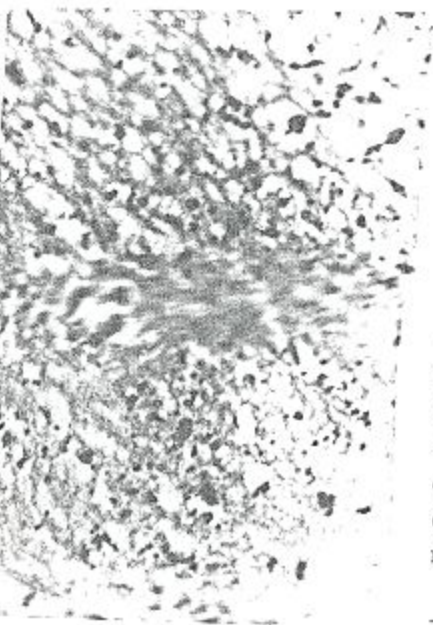


Foto No. 5

GANGLIO. 5. Después de tratamiento con Ketoconazol. Método de Gomori x 40.

El tratamiento fue iniciado el 19 de mayo de 1981. Se le pres-

cribió Ketoconazole, en dosis de 400 mg/día, por vía oral. Después de cuatro semanas se observó mejoría clínica y radiográfica (Fig. No. 4). A los dos meses de

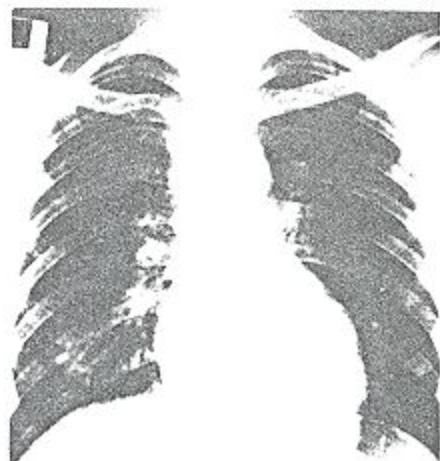


Foto No. 4

A las 6 semanas de tratamiento con Ketoconazole se observó reducción importante del infiltrado pulmonar.

tratamiento, cuando ya estaba asintomático y una nueva aspiración medular no mostró organismo alguno, se disminuyó la dosis

de 400 mg/día a 200 mg/día por 6 meses y de 200 mg/día a 100 mg/día por un año. En enero de 1984, tres años después de haber tenido histoplasmosis diseminada, se encontraba en buen estado general de salud y la radiografía del tórax era normal (Fig. No. 5).

Discusión

El diagnóstico de histoplasmosis diseminada se basó en la base de la Anfotericina B, la cual debía ser administrada por vía intravenosa, dentro de un ambiente

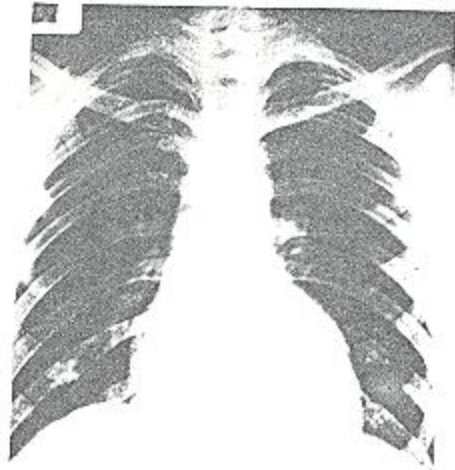


Foto No. 5

La radiografía pulmonar mostró, a los 36 meses de la enfermedad aguda, completa resolución de las lesiones pulmonares.

hospitalario, por el tiempo que requería el tratamiento. Durante ese período, muchos de los pacientes presentaban náuseas y vómitos; y algunos, necrosis tubular y retención nitrogenada severa, que obligaba a suspender el tratamiento (6).

Es la primera ocasión que usamos Ketoconazole en Panamá, para el tratamiento de la infección sistémica debida al *H. capsulatum*, con resultado satisfactorio. El Ketoconazole es un derivado del imidazol, el cual posee una serie de propiedades que lo hacen superior a los agentes antimicóticos convencionales (7). Como su vía de administración es oral, y hay buena absorción en un pH ácido y casi ausencia de toxicidad, el tratamiento puede continuarse en forma ambulatorio,

y se reducen los gastos de hospitalización.

El Ketoconazole posee un espectro de actividad que incluye: especies de *Cándida*, *Criptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *H. capsulatum*, *Blastomycetes dermatitidis* y otros dermatófitos (6, 7, 8, 9).

Ejerce su efecto antimicótico alterando la permeabilidad de la membrana del hongo, e inhibiendo la formación de los precursores del DNA, del RNA y de las enzimas peroxidadas, que intervienen en el metabolismo oxidativo (7).

Esta droga se administra oralmente en dosis de 200 a 400 mg al día, por un período de 12 a 16 meses. Su concentración máxima en el suero es de 2 ug/ml y tiene efecto de dos a cuatro horas después de haber ingerido el fármaco. Su excreción se efectúa por vía renal y hepática y la dosis no necesita modificarse ante una insuficiencia renal (9).

La experiencia con el Ketoconazole en el tratamiento de la histoplasmosis diseminada es muy limitada. La casuística más grande es la del doctor Negroni y col (10), quienes informaron haber usado este medicamento en 23 pacientes con histoplasmosis, diez de los cuales presentaban la forma diseminada de la enfermedad; y que 21 de los pacientes evolucionaron hacia la curación,

a los doce meses de tratamiento. Graybill y Drutz (8) informaron haber tratado con Ketoconazole a tres pacientes que tenían histoplasmosis diseminada y que lograron la curación en dos de ellos.

Consideramos que la fácil administración de la droga, tal como lo señala la literatura, y su baja toxicidad son ventajas notables para su uso. La respuesta satisfactoria obtenida en nuestro paciente demuestra la efectividad

antimicótica de este medicamento.

SUMMARY

It is reported the clinical findings and the successful treatment with ketoconazole per os of a patient with disseminated lung histoplasmosis. Patient received 200MG per os, during one month and then 100MG per os, during one year. His follow up three years later showed a complete recovery (not any recurrence).

Bibliografía

1. Sarosi GA, Voth DW, Dahl BA, y col: Disseminated histoplasmosis. Result of long term follow up. *Ann Intern Med* 75: 511-516, 1971
2. Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, y col: Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine* 59: 1-32, 1980
3. Procknow J: Reinfection Histoplasmosis: Proceeding of the 2nd National Conference. Talow A, Charles C, Springfield T. *Rev Infect Dis* 2: 252-260, 1971
4. Goodwin RA Jr, Des Prez RM: Histoplasmosis. *Am Rev Resp Dis*. 117: 929-955, 1978
5. Goodwin RA Jr, Owens FT, Snell JD, y col: Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine* 55: 413-412, 1976
6. Naylor BA: Low-Dose Amphotericin B therapy for acute pulmonary histoplasmosis. *Chest* 71: 404-405, 1977
7. Dixon D, Shadomy S, Shadomy HJ, y col: Comparison of the in vitro antifungal activities of Miconazole and new Imidazole, R41,400. *J Infect Dis* 138: 245-248, 1978.
8. Graybill JR, Lundberg D, Donovan W, Levine HB, Díaz-Rodríguez M: Treatment of coccidioidomycosis with Ketoconazole: clinical and laboratory studies of 18 patients. *Rev Infect Dis* 2: 661-673, 1980
9. Restrepo A, Stevens DA, Gómez I, Leiderman E, y col: Ketoconazole: a new drug for the treatment of paracoccidioidomycosis. *Rev Infect Dis* 2: 633-642, 1980
10. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Tueulet MA, Galimberti R: Ketoconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis. *Rev Infect Dis* 2: 643 - 649, 1980