

Balanitis y vulvovaginitis por *Candida albicans*. Uso de SUBA-itraconazol 50 mg

Balanitis and Vulvovaginitis due to *Candida albicans*. Treated with SUBA-Itraconazole 50 mg

Alina Briseida Ramos Espinoza,¹ Humberto Ponce Luján,² Lourdes Ramírez Hobak³ y Roberto Arenas⁴

¹ Residente de segundo año de la especialidad de Dermatología, IMSS Centro Médico Nacional del Noreste 25, Monterrey, Nuevo León.

² Residente de cuarto año de la especialidad de Urología, IMSS Centro Médico Nacional del Noreste 25, Monterrey, Nuevo León.

³ Diplomado en Micología, UNAM, Ciudad de México.

⁴ Dermatólogo y micólogo, Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

RESUMEN

La balanitis y la vulvovaginitis causadas por *Candida* spp. reciben tratamiento antifúngico a base de azoles, tópico o sistémico dependiendo de la gravedad de la enfermedad. El itraconazol es un fármaco que inhibe la 14 α -demetilasa fúngica ocasionando la disminución de la producción de ergosterol. Se sabe que una reducción del pH incrementa la absorción del antimicótico, y un pH alcalino la disminuye. La tecnología SUBA mejora la biodisponibilidad, logrando una reducción de la variabilidad intra/inter paciente y obtiene una respuesta clínica más predecible, lo que permite disminuir la cantidad de fármaco activo para lograr los niveles sanguíneos terapéuticos necesarios. Presentamos un caso de balanitis y vulvovaginitis por *C. albicans* con excelente respuesta a este fármaco.

PALABRAS CLAVE: balanitis, vulvovaginitis, *Candida albicans*, SUBA-itraconazol.

ABSTRACT

Balanitis and vulvovaginitis caused by *Candida* spp. can be treated with topical or systemic azolic derivatives, depending on the severity. Itraconazole inhibits fungal 14 α -demethylase, leading to the reduction of ergosterol. It is known that a low pH increases antifungal absorption and a high pH decreases it. The SUBA technology improves bioavailability, achieving between patients and inpatient variability and resulting in a more predictable clinical response. We present a balanitis, and a vulvovaginitis case caused by *C. albicans* with an excellent response to this drug.

KEYWORDS: balanitis, vulvovaginitis, *Candida spp.*, SUBA-itraconazole.

Introducción

La balanitis y la vulvovaginitis son enfermedades que afectan la piel y la mucosa de los genitales externos de hombres y mujeres, respectivamente. La balanitis es una inflamación del glande, se presenta en entre 3 y 11% de los hombres durante su vida, se manifiesta como dolor e inflamación del glande, disuria, imposibilidad de retraer el prepucio, acompañado de acumulación de líquido blanco y espeso de olor desagradable.^{1,2}

La vulvovaginitis se caracteriza por inflamación de la vulva y/o de la vagina, acompañada de prurito, dolor vaginal, dispareunia, disuria y olor levemente desagradable. En la exploración física se encuentra eritema y edema vulvar, fisuras, lesiones papulopustulosas, placas amarillentas-blancas en las paredes de la vagina y cuello uterino y descarga vaginal que varía de acuosa a grumosa espesa. Se

estima que hasta 75% de las mujeres llega a experimentar dicho cuadro agudo al menos una vez en su vida.^{3,5}

Aproximadamente 80% de los casos son de origen infeccioso, y en ambas enfermedades el agente causal más frecuente es *Candida albicans*.¹⁻⁵

Presentación de casos

Caso clínico 1

Paciente masculino de 74 años de edad, empresario, padece síndrome de colon irritable en tratamiento con bromuro de pinaverio 100 mg tabletas. Dice que no sufre de diabetes mellitus tipo 2. Acude porque desde hace siete meses presenta una dermatosis localizada en los genitales externos, que afecta el glande y el surco balanoprepucial, constituida por una placa eritemato-rosada, ligeramen-

CORRESPONDENCIA

Roberto Arenas ■ rarenas98hotmail.com y ali_bri17@hotmail.com ■ Teléfono: 6674 2647 26
Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calz. de Tlalpan 4800, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

te edematosa, de bordes mal definidos, acompañada de maceración, prurito y ardor. Previamente ha sido tratado en diversas ocasiones con fluconazol 200 mg dosis única, betametasona 1 mg y ácido fusídico 20 mg en crema, mometasona 0.1% en ungüento, secantes, isoconazol 1% en crema, sulfato de aluminio y calcio polvo, así como antihistamínicos. Se realiza examen directo con hidróxido de potasio y negro de clorazol en el que se observan hifas y esporas. El resultado de cultivo y tipificación con CHROMagar es positivo para *Candida albicans*. Inicia tratamiento con SUBA-itraconazol 50 mg al día, con lo que logra una curación clínica y micológica a los 15 días (figuras 1 y 2).

Caso clínico 2

Paciente femenino de 14 años de edad, estudiante, originaria y residente de la Ciudad de México. Acude a consulta porque desde hace ocho días presenta una dermatosis localizada en los genitales externos, que afecta la vulva y las paredes vaginales, constituida por placas eritemato-rosadas, de bordes mal definidos, acompañada de leucorrea de color blanquecino, consistencia espesa, sin olor desagradable y con prurito. Se hace examen directo con hidróxido de potasio y negro de clorazol en el que se observan pseudohifas y esporas. El resultado de cultivo y tipificación con CHROMagar es positivo para *Candida albicans*. Se observa curación a la semana de tratamiento con SUBA-itraconazol 50 mg al día; en el cultivo después del tratamiento hay levaduras escasas (figuras 3-5).

Discusión

El diagnóstico microbiológico para identificar la balanitis y la vaginitis por *Candida* spp. incluye examen directo con hidróxido de potasio al 10-20% y cultivo. En el examen directo se observan esporas redondeadas u ovals de 2 a 4 μ m de diámetro, blastosporas, pseudohifas e hifas verdaderas. Lo más característico es la presencia de hifas y grupos de blastosporas en diferentes trayectos de las mismas. En el cultivo, macroscópicamente las colonias son lisas, blandas, brillantes, de color blanco o ligeramente beige; con el tiempo se hacen plegadas, rugosas o membranosas, y a simple vista se ve el micelio sumergido.^{2,4-7}

En ambas enfermedades el tratamiento es con antifúngicos tópicos o sistémicos a base de azoles durante una a tres semanas, dependiendo de lo grave de la enfermedad, además de una higiene adecuada, y descartar alguna enfermedad de transmisión sexual. En cuanto a la balanitis, hacer una valoración por urología para realizar circuncisión y, si es necesario, brindar atención médica a su pareja sexual. Todas las terapias azoles tienen una eficacia equivalente. Se debe individualizar según el costo, efectos secundarios y modo de administración. No hay evidencia significativa de que algún azólico sea mejor que otro, y las tasas de curación son de 80 a 90%. Los azoles vía oral muestran tasas de curación más altas, pero el potencial tóxico del fármaco también aumenta.^{4,6}

Antes de 1981, las opciones de tratamiento para infecciones fúngicas eran limitadas y asociadas a toxicidad. La



Figura 1. Balanitis por *C. albicans*.



Figura 2. Después del tratamiento con suba-itraconazol 50 mg.



Figura 3. Vulvovaginitis por *C. albicans*.



Figura 5. Cultivo de *C. albicans* en vaginitis, antes y después del tratamiento.



Figura 4. Después del tratamiento con suba-itraconazol 50 mg.

introducción de los azoles marcó el inicio de una era de mejorías notables para las micosis. Los antifúngicos azoles (imidazoles y triazoles) impiden la síntesis de ergosterol, componente principal de las membranas plasmáticas fúngicas, al inhibir la enzima 14α -demetilasa del CYP450. El itraconazol pertenece a la familia de los triazoles, surgió con mejoras significativas en el espectro de actividad, pero tiene una intervariabilidad farmacocinética intrapa-

ciente e interacciones farmacológicas significativas, fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamento (FDA) en 1992.⁸⁻¹⁰

Este medicamento tiene biodisponibilidad oral eficaz contra *Candida* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Cladosporium* spp., *Fonsecaea* spp., *Histoplasma* spp., *Geotrichum* spp., *Paracoccidioides brasiliensis* y *Sporotrichum schenckii*.^{10,11}

El itraconazol es una base poco soluble que en el estómago debe transformarse en un hidrocloreto soluble, de esta manera, una disminución del pH incrementa la absorción del antimicótico y un pH alcalino la reduce. Los casos con aclorhidria presentan poca absorción del medicamento, por el contrario, la ingestión de bebidas con cola puede incrementar su absorción. Esta interacción debe tenerse en cuenta como precaución para evitar aumentos que puedan producir toxicidad. Es un fármaco lipófilo y está estrechamente unido a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, dejando sólo el 0.2% del fármaco sin unir. La vida media varía de 16 a 28 horas después de una dosis única, y aumenta a 34 a 42 horas con dosis repetidas. Se metaboliza principalmente en el hígado por un gran número de vías para producir más de 30 metabolitos. El metabolito principal, hidroxí-itraconazol, alcanza concentraciones plasmáticas más altas que el compuesto original y tiene una actividad antifúngica *in vitro* similar a la del itraconazol. La mayoría de los metabolitos se eliminan a través de la bilis y la orina.^{9,10}

Es importante considerar que este fármaco se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. Otras sustancias que se metabolizan por esta vía o que modifican la actividad del CYP3A4 pueden influir en la farmacocinética del itraconazol. Del mismo modo, este medicamento puede modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta vía metabólica.^{10,11}

La tecnología SUBA mejora la biodisponibilidad de medicamentos poco solubles. Utiliza una dispersión sólida del fármaco de su forma cristalina a un polímero para mejorar la absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal para lograr una “súper biodisponibilidad”, en comparación con las formulaciones convencionales, mejora la disolución de los fármacos poco solubles, logra una reducción de la variabilidad intra/inter paciente y disminuye efectos secundarios. Esta tecnología aplicada al itraconazol ha demostrado una respuesta clínica más predecible, lo que permite una reducción en la cantidad de fármaco activo para lograr los niveles sanguíneos terapéuticos necesarios.^{12,13}

Existe un modelo farmacocinético poblacional que compara la biodisponibilidad, farmacocinética, eficacia y seguridad de SUBA-itraconazol *versus* itraconazol convencional, evaluando dosis única y multidosis, mediante un análisis de siete ensayos clínicos realizados en pacientes sanos bajo condiciones de ayuno y posprandial, en el cual se observa un porcentaje y duración tres veces mayor en concentraciones plasmáticas de SUBA-itraconazol 100 mg comparado con el itraconazol convencional 100 mg, además de mostrar una extensión de la absorción en 10 a 25% para las formulaciones de SUBA-itraconazol (50, 60 y 70 mg) comparado con el itraconazol convencional 100 mg, y por último, también demostró una menor variación en la exposición en ayunas y posprandial en el área bajo la curva.¹⁴

El parámetro de farmacocinética-farmacodinamia más importante para el itraconazol es el índice AUC/MIC (área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria), que debe ser superior a 25 para una eficacia óptima. Este parámetro demuestra que SUBA-itraconazol 50 mg alcanza la relación AUC/MIC de una eficacia óptima, superior a 25, al administrarse en ayunas o con alimentos, ya que no se requiere de un entorno ácido para la disolución, y que la disolución es mínima hasta que el pH es seis o superior. SUBA-itraconazol 50 mg tiene efectos terapéuticos similares a una cápsula dura de 100 mg de itraconazol convencional. Por lo tanto, la dosis recomendada de SUBA-itraconazol 50 mg es la mitad de la dosis recomendada de las cápsulas duras de itraconazol convencional.^{11,12,15}

Debido a la introducción de este nuevo compuesto en México, tratamos un caso de cada una de estas entidades,

obtuvimos una respuesta clínica adecuada y no se observaron efectos colaterales.

Conclusión

El itraconazol convencional es un antifúngico muy utilizado por su amplio espectro de actividad, pero con el inconveniente de que es una base poco soluble que ocasiona una amplia intervariabilidad farmacocinética. Sin embargo, con el apoyo de la tecnología SUBA se logran efectos terapéuticos similares con tan sólo la mitad de la dosis recomendada de 100 mg de itraconazol convencional. Se presentaron dos casos clínicos de balanitis y vulvovaginitis por *Candida albicans*, ambas mostraron una respuesta exitosa con SUBA-itraconazol 50 mg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wray AA y Khetarpal S, Balanitis, *StatPearls Internet Treasure Island* 2019.
2. Araiza J, Montes de Oca G, Ponce RM y Bonifaz A, Balanitis y balanopostitis candidótica. Comunicación de 20 casos, *Dermatología Rev Mex* 2011; 55(6):342-6.
3. Murina F, Graziottin A, Felice R, Radizi GL y Di Francesco S, The recurrent vulvovaginal candidiasis: proposal of a personalized therapeutic protocol, *ISRN obstetrics and gynecology* 2011; 2011:806065.
4. Donders GG y Sobel JD, Candida vulvovaginitis: a store with a butterfly and a show window, *Mycoses* 2017; 60(2):70-2.
5. Pineda J, Cortés AA, Uribarren NJ y Castañón LR, Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos, *Rev Méd Risaralda* 2017; 23(1):38-44.
6. Goje O y Muñoz JL, Vulvovaginitis: find the cause to treat it, *Cleve Clin J Med* 2017; 84(3):215-24.
7. Arenas R, *Micología médica ilustrada*, 5ª ed., Mexico, McGraw-Hill, 2014, pp. 239-260.
8. Allen D, Wilson D, Drew R y Perfect J, Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015; 13(6):787-98.
9. De Beule K, Van Gestel J, Pharmacology of itraconazole, *Drugs* 2001; 61 suppl 1:27-37.
10. Piérard GE, Arrese JE y Piérard-Franchimont C, Itraconazole, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2000; 1(2):287-304.
11. Ministerio de Sanidad Política, Social e Igualdad, Ficha técnica Itragerm 50 mg, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017.
12. Lindsay J, Mudge S, George R, Thompson III, Effects of food and omeprazole on novel formulation SUBA-itraconazole in healthy subjects, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018; 62(12):e01723-28.
13. Lindsay J, Sandaradura I, Wong K, Arthur C, Stevenson W y Kerridge I, Serum levels, safety and tolerability of new formulation SUBA-itraconazole prophylaxis in patients with haematological malignancy or undergoing allogeneic stem cell transplantation, *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(12):3414-19.
14. Abuhelwa AY, Foster DJ, Mudge S, Hayes D y Upton RN, Population pharmacokinetic modeling of itraconazole and hydroxyitraconazole for oral SUBA-itraconazole and sporanox capsule formulations in healthy subjects in fed and fasted states, *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(9):5681-96.
15. Abuhelwa AY, Mudge S, Upton RN y Foster DJR, Population *in vitro*-*in vivo* pharmacokinetic model of first-pass metabolism: itraconazole and hydroxy-itraconazole, *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2018; 45:181-97.