

## ENSAYO CLINICO DEL ITRACONAZOL R-51 211 JANSSEN INFORME PRELIMINAR

Dante Borelli - Homagdy Rodríguez - Carmen Marcano  
Escuela de Medicina Luis Razetti  
Universidad Central de Venezuela.

Aurea Prado  
Dermatóloga, Barquisimeto,  
Estado Lara, Venezuela.

### RESUMEN

En este primer reporte sobre los resultados obtenidos en la administración oral de un nuevo imidazol el itraconazol en pacientes que presentaban micosis y leishmaniasis con los siguientes resultados: hemos tratado y aparentemente curado 3 casos de cromomycosis por *Cl. carrionii* de diferente duración y extensión, incluyendo un paciente, cuya forma designamos como maligna, penetrante o letal por sus resistencia al uso combinado de la anfotericina B y la 5-fluorocitosina y la tendencia a invadir el tronco y los músculos. Los 3 pacientes curaron (aparentemente) en tiempos comparables a los alcanzados con la 5-fluorocitosina, con la ventaja de la dosis diaria única y la perfecta tolerancia. Los exámenes micológicos se negativizaron a los 41, 35 y 13 días, respectivamente.

Tres pacientes de paracoccidioidomycosis con cuadros de gravedad media y con la infima dosis de 50 mg al día hemos obtenido la cicatrización de las lesiones visibles en menos de 2 semanas.

Un caso peculiar de esporotricosis, obteniendo mejoría sustancial con 100 mg diarios para obtener curación, tuvimos que emplear el doble de esa dosis.

Dos casos de micetomas por mohos y 1 por actinomicetes, obteniendo mejoría evidente; pero es prematura toda conclusión.

Tres casos de tinea corporis, pedis et unguis, obteniendo la supresión de los signos de tinea pedis, et corporis, pero ninguna mejoría de tinea unguis en el primer mes en 2 pacientes y fuerte mejoría a los 45 días en un paciente. *Trichophyton rubrum* fue el agente en los 3 casos.

Diecisiete pacientes con pitiriasis versicolor según 22 esquemas, obteniendo resultados muy inferiores a los que acostumbramos obtener con el Ketoconazol: parece que el itraconazol debe ser administrado por al menos 4-5 días a las dosis diaria de 100 mg.

Tres pacientes con leishmaniasis cutánea recibieron 200 mg diarios durante 2, 3 y 4 semanas, respectivamente, sin beneficio evidente.

Ningún paciente reportó síntomas de intolerancia; simplemente no se daban cuenta de estar tomando medicina. Ningún examen complementario dio valores alterados, atribuibles a la droga, aun cuando ésta había sido administrada por más de 3 meses a la dosis diaria de 100 ó 200 mg.

### SUMMARY

[Clinic assay of the Itraconazole R-51 211 Janssen Preliminary Report.]

This is our first report on the results obtained by administering per os the new Janssen imidazole derivative R 51 211, itraconazole, to patients presenting mycoses and leishmaniasis.

Three patients with chromomycosis by *Cladophium carrionii* got apparently cured after receiving 200 mg once a day with breakfast during 87, 55 and 38 days, respectively. The clinical amelioration appeared in a few days; the mycological negativization was obtained after 41, 35 and 13 days, respectively. One of these cases may be defined as malign, penetrating or lethal because of the tendency of the fungus toward occupying all of the skin and penetrating muscles and to its resistance to the combination of 5-fluorocytosine with amphotericin B.

The visible ulcerations closed within two weeks in 3 patients of paracoccidioidomycosis with clinical manifestations of mean severity by taking 50 mg of the drug, once a day.

A peculiar case of sporotrichosis got better taking 100 mg once a day, but an apparent cure was reached only after taking 200 mg once a day during 3 weeks more.

Two patients with eumycetomata and a patient with actinomycetoma are going better after starting treatment with itraconazole, 200 mg once a day; but no apparent cure has been obtained until now.

Three patients with tinea unguis and/or tinea pedis and tinea corporis have been treated with 50 mg once a day. Tinea pedis and tinea corporis did apparently cure, but only one of three tinea unguis did better after 45 days of treatment. *Trichophyton rubrum* had been isolated from the lesions.

Seventeen patients with pitiriasis versicolor received itraconazole following 22 different schedules. The results have been neatly lower when compared to those usually obtained with ketoconazole. It seems that a daily dose of 100 mg during 4 or 5 days is necessary for suppressing pitiriasis versicolor.

Three patients with cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania brasiliensis* received a daily dose of 200 mg during 2, 3 and 4 weeks, respectively, without a clear benefit.

No patients reported intolerance signs or symptoms; they simply did not notice having taken a drug. No complementary examination gave pathological

results to be referred to the drug, inclusive when this had been administered during longer than 3 months at the daily dose of 100 or 200 mg.

It is our opinion that itraconazole deserves to be assayed also in the mycoses that yield to ketoconazole, because itraconazole may reach the same goal with lesser dose and without undesirable collateral effects. Moreover, itraconazole shall possibly turn to be the elective drug against chromomycosis, at least when this is caused by *Cladosporium carrionii*. Among conditions in which it should be assayed are the granulomatous and mycetomatous syndromes by dematiaceae: including nodular hypodermatitis (phaeohyphomycosis) and visceral granulomata (cerebral cladosporiosis and wangielliosis). Its role in the treatment of sporotrichosis will be probably limited to the treatment of the extracutaneous cases. The identification of the correct dose, the complete list of indications and the eventual association with other drugs shall be the subject of future investigation. This is a mere starting point.

## INTRODUCCION

Itraconazol es el nombre genérico del producto Janssen R 51 211, derivado dioxolan-piperazinil-triozólico del imidazol, muy parecido al (ketoconazol. De éste se diferencia por varias razones: 1) es menos soluble en agua (aún ácida); 2) su concentración en plasma va aumentando con la administración prolongada por más de 10 días; 3) su concentración es mayor en los tejidos que en el plasma; 4) no inhibe la síntesis de la testosterona (principal inconveniente del ketoconazol); 5) su actividad inhibidora in vitro es 4 a 10 veces mayor; 6) su espectro de actividad parece ser más amplio. La tolerancia en animales de experimentación ha sido excelente, aún a dosis decuplas de las empleadas en los ensayos clínicos (1).

El itraconazol nos ha sido entregado en cápsulas que contienen 50 mg de principio activo, para uso oral, por intermedio de Laboratorios Vargas, Caracas.

En esta nota deseamos dar a conocer los primeros resultados, obtenidos tratando a pacientes venezolanos enfermos de micosis y leishmaniasis.

## MATERIAL Y METODO

**Pacientes aceptados.** Pacientes de todo tipo de micosis, con preferencia para los afectos de entidades sin tratamiento médico conocido o resistentes a otros medicamentos.

**Pacientes excluidos.** Embarazadas (se alerta a las mujeres en edad fértil), lactantes, enfermos del

hígado y el riñón.

**Administración.** El diagnóstico se basa sobre el examen parasitológico. Los pacientes, que requieren administración prolongada por más de 2 semanas, son estudiados desde el punto de vista general y son objeto de análisis previos y periódicos (durante y después de la administración del itraconazol), incluyendo: hematología completa, química sanguínea de rutina, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada, colesterol, triglicéridos, examen de orina, controles micológicos o parasitológicos, curva ponderal, velocidad de eritrosedimentación, fotografía previa y de control.

La hospitalización se realiza en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario (Dr. José R. Sardi) y se limita al tiempo mínimo para estudiar al paciente, vigilar la tolerancia y evaluar la actividad del medicamento. Este tiempo mínimo suele ser de 1 mes.

## CROMOMICOSIS

Hemos tratado hasta ahora 3 pacientes, todos infectados por *Cladosporium carrionii* y originarios del Estado Lara, parte noroccidental de Venezuela. Dos de ellos habían recaído después de tratados con 5-fluorocitosina; uno era libre de tratamiento.

**CASO 1.** A.C.R.M., agricultor y arriero de 41 años, 65,5 kg. de peso, fenotipo indio, que vive en Uriche, caserío al pie de la sierra de Baragua, a 400 m de altitud, cerca de Siquisique, región semi-seca, contrajo cromomycosis en pierna izquierda la que desde 10 años ocupa gran parte de ésta y el muslo. A los 29 años recibió por 5 meses 5-fluorocitosina, en Barquisimeto (Dr. Barroeta). Fue dado de alta aparentemente curado. Al año apareció una lesión que fue electrocoagulada. Al año siguiente aparecieron dos lesiones más, que no fueron tratadas. A los 35 años, aparecieron lesiones también en el lado derecho del tórax, que al momento del ingreso se están extendiendo. En el momento del examen tiene ocupada la piel de todo el miembro inferior izquierdo, excepto el pie, el hemitórax derecho en sus caras anterior y posterior, el hombro y la región cular del mismo lado. En la cara posterior del brazo izquierdo, nódulos hipodérmicos, en parte eritematosos forman un cordón bien delimitado, renitente, que se adhiere al músculo tríceps. Un solo nódulo parecido, también adherido al músculo, se encuentra en la parte alta de la cara posterior del muslo izquierdo.

El paciente se encuentra en buenas condiciones generales y sólo acusa intenso prurito.

La cepa que se aísla es fuertemente displásica, crece más lentamente que las cepas normales de su especie, produce pocos conidios, además de cromomycosis experimental progresiva en algunos de los ratones inoculados peritonealmente. En el animal forma escasas hifas. El aspecto del hongo en el

paciente es normal; pero notamos extrema escasez de germinación *in vivo*.

El primer tratamiento ensayado fue la asociación: anfotericina B (0,25 mg/kg 5 veces por semana) y ketoconazol (1 dosis de 400 mg con el desayuno) por 8 días. No habiéndose obtenido mejoría apreciable, se suspendió el ketoconazol y se implantó el esquema de Bopp: anfotericina B (0,50 mg/kg 5 veces por semana) y 5-fluorocitosina (150 mg/kg/día, subdividida en 3 dosis diarias). No habiéndose obtenido mejoría satisfactoria al mes, se aumentó la dosis de la 5-fluorocitosina a 150 mg/kg/día hasta completar 103 días. Hubo mejoría importante, pero el examen micológico (directo y cultivo) siguió siendo positivo. Suspendida la asociación anfotericina B-5-fluorocitosina, administramos el producto Bayer Bay N 7133, Vibunazol M.R., en la dosis diaria de 400 mg durante dos semanas. Este producto no mostró poder alguno sobre la enfermedad, cuya mejoría anterior se perdió y fue seguida de agravación ulterior. Ensayos simultáneos y parcelares de röntgen y cobalto-terapia así como de electrocoagulación, para frenar el avance de las lesiones hacia la piel sana, fracasaron y nos hicieron temer por la vida misma del paciente, cuando llegó a nuestras manos el itraconazol.

La administración del itraconazol comenzó con la dosis diaria de 100 mg durante el desayuno. La respuesta no fue dramática, pero a los 10 días cesó el prurito, no hubo aparición de nuevas lesiones ni progreso de las viejas; el eritema y el edema mermaron un poco. El vigésimo día, 3 de nosotros evaluaron la evolución: 2 opinaron que la situación seguía invariable y uno opinó que había mejoría pequeña, como del 15%. Se decidió aumentar la dosis diaria a 4 cápsulas, o sea, 200 mg, notándose una rápida mejoría. El examen directo y el cultivo de la muestra tomada el vigésimo día fueron negativos, sin embargo, se obtuvo una colonia de siembra realizada el 41º día. Se prosiguió el tratamiento con igual dosis hasta cumplirse 87 días. Los exámenes colaterales repetidos dieron valores normales en todo momento, incluyendo la velocidad de eritrosedimentación, la cual fue bajando de 40 a 7 mm. El paciente ganó 5 kg de peso y gozó de invariado bienestar.

Dos meses después de terminado el tratamiento, el paciente se presentó para control: no se vió signo alguno de actividad en sus cicatrices: ni eritema ni descamación, ni prurito. No se encontró material para realizar siembra de control.

**CASO 2.** T. de A., morena de 64 años, 55 kg de peso, ama de casa, originaria de Muñoz, caserío entre la sierra de Baragua y Carora, región semi-seca a 450 m sobre el mar. Esta paciente tenía aproximadamente 40 años de enferma. Hace unos 12 años, recibió 5-fluorocitosina con gran beneficio, pero recayó y tiene, al momento del ingreso, toda la piel del miembro inferior izquierdo alterada; incluyendo la del pie. Gran parte de la pierna está cubierta de una cicatriz lisa, acrómica o discrómica, con islotes

y zonas de cromomycosis, que prevalecen hacia el pie y hacia la raíz del muslo. Las espesas escamocrostras son malolientes, sobre todo las del pie. Los dedos son contraídos hacia arriba por bridas cicatriciales. Los pulpejos están tomados; las uñas son invadidas por *Aspergillus fumigatus*.

El parásito germina abundantemente en las escamocrostras. El cultivo da cepa de *Cladosporium carrionii* con largos conidióforos.

El tratamiento se inicia el mismo día del ingreso con la administración de 4 cápsulas (200 mg) en el desayuno. A los 5 días, la paciente informa que se siente mejor; pero es difícil evaluar el cambio, porque ella practica inmersiones del miembro en solución de permanganato de potasio al 0.20 o/oo. A los 6 días, notamos menos eritema y turgor en el borde de las lesiones. A los 15 días, la mejoría es aún mayor por la ausencia de eritema, el aplanamiento del borde y la incipiente caída de las escamocrostras. Los cultivos resultan parcialmente negativos desde los 9 días de iniciado el tratamiento. El examen directo, a los 28 días, muestra mayoría de hifas fungicas aparentemente no viables, minoría de elementos aparentemente viables, pero muy burdos, llenos de masas pardas y con gruesas paredes. Los últimos cultivos positivos fueron sembrados a los 35 días. Las lesiones quedan completamente limpias de escamocrostras a los 43 días. El tratamiento dura, en total, 55 días. Los exámenes colaterales siguen dando valores normales, excepto hematuria que emergió al final y fue interpretada por los urólogos como signo de cistitis crónica. Las uñas no mejoraron bajo el efecto del itraconazol.

**CASO 3.** El paciente es muchacho trigüño de 13 años, nativo y residente de Siquisique, pueblo de la misma región semi-seca de donde provienen los pacientes anteriores, situado al sudeste de la sierra de Baragua a 400 m sobre el nivel del mar. El mismo hacia contraído cromomycosis por *Cl. carrionii*, cuando tenía 4 años de edad, con una lesión que ocupaba la cara radial de la muñeca derecha. A los 9 años la lesión había sido electrocoagulada, dejando cicatriz exuberante y deturpante. Hace 3 meses, el muchacho, caminando entre matorrales de cocuy (*Agave cocui* Trelaese) en el caserío Quebrada Arriba, cercano a Siquisique y con la misma fisiografía, se clavó la espina terminal de un penca

A la semana apareció nueva lesión de cromomycosis.

Esta mide ahora 21 x 13 mm. es una placa ovalada, dispuesta transversalmente en la piel del dorso de la muñeca, eritemato-escamocrostras, algo distal respecto a la cicatriz de la primera cromomycosis. Entre los bordes de las dos lesiones existe un puente de piel sana de 7 mm. Se toma muestra de la escamo-costra y del pus que llena un laguito subyacente. Se detectan abundante micelio en el pus, y escaso en la escamocrostra que lo cubre. El cultivo da una cepa normal de *Cladosporium carrionii*.

Junto con la cromomycosis presenta el paciente pitiriasis versicolor en la cara.

El paciente mide 145 cm y pesa 34 kg. Se le administran 4 cápsulas (200 mg) de itraconazol el primer día y 2 cápsulas (100 mg) cada día siguiente, junto con el desayuno. La tolerancia del medicamento es perfecta. A la semana, la lesión luce menos eritematosa y más plana. La palpación no despierta en ella sensación dolorosa. Al levantar escamas, no se encuentra pus. El examen directo y el cultivo del material tomado a los 13 días de iniciado el tratamiento resultan negativos. En las semanas siguientes van lentamente disminuyendo la infiltración y la dureza de la cicatriz; pero al final ésta se ve hipertrofica, lisa, rosada, de consistencia cartilaginosa. El tratamiento termina al 38º día. Los exámenes complementarios se mantuvieron con valores normales. El peso subió a 35 kg.

Junto con la cromomycosis curó, en 15 días, la pitiriasis versicolor, dejando manchas hipocrómicas residuales.

## ESPOROTRICOSIS

C.F.P. de S. Ama de casa trigueña de 66 años y 69 kg de peso, nativa y siempre residente en Carayaca, pueblo de la Cordillera de la Costa, que da al Mar Caribe, 900 metros de altura, 20º C de temperatura media anual y 1200 mm de lluvia anual, aproximadamente. Un año antes del ingreso la paciente sufrió la picadura de un insecto no identificado en el tercio superior, cara antero-externa del antebrazo derecho. Allí se formó un nódulo eritematoso, que se extendió a pesar de varios remedios caseros. A los 6 meses aparecieron vésico-ampollas en la piel enferma, las cuales se extendieron bajo la aplicación de ungüento con betametasona y gentamicina. Al momento del ingreso estaban enfermas las caras interna, anterior y externa del antebrazo, quedando libre una zona longitudinal de 3-5 cm en la cara posterior. No se palpaba linfo-adenopatía regional. La paciente acusaba ardor en la zona afectada, sobre todo al dejar colgando el brazo. Toda la región aparecía intensamente edematosa y eritematosa aún en amplio halo alrededor de las lesiones. Durante la hospitalización se suspendió la aplicación del ungüento y aparecieron nuevas lesiones, las cuales consistían en placas erosionadas, cubiertas de costras espesas, negruzcas, adheridas.

Entre las sospechas diagnósticas iniciales prevalecían: lues III, leishmaniasis, dermatosis factitia, pyoderma gangrenosum, herpes simple crónico.

La biopsia mostró granuloma dermo-hipodérmico compuesto de elementos proliferativos e infil-

trativos con prevalencia de células redondas, plasma-células, histiocitos y raras células gigantes. En macrófagos y entre las células existían abundantes elementos fúngicos hialinos, esféricos, 1-2-brotantes, variables en diámetro entre 2 y 12 µm, raramente equiseptadas.

El cultivo dió colonias de *Sporothrix schenckii* junto con colonias de *Candida albicans*. Las peculiaridades de la cepa de *Sp. schenckii* serán objeto de publicación aparte.

Se le indicó tomar 2 cápsulas de itraconazol con el desayuno (100 mg); no se indicaron remedios tópicos. A la semana, se notó inicio de cicatrización en los bordes de muchas erosiones; persistían el eritema, el edema, el dolor y el ardor. Nuevas lesiones se formaban en una parte del borde. Persistían las levaduras en el examen directo. A las 2 semanas la cicatrización no estaba completa en caras interna y posterior del antebrazo. El examen directo era negativo. El cultivo seguía positivo para *Sp. schenckii*. Había menos dolor y mayor movilidad de la piel. A las 3 semanas, la cicatrización se había completado, pero la cicatriz era débil y fácilmente se levantaba en flictenas. Frecuentemente las flictenas eran hemorrágicas, se rompían y dejaban pequeñas erosiones, que volvían a cerrarse. Se aprovechó de estas erosiones para raspar y sembrar. Los cultivos fueron positivos hasta los 95 días inclusive. A pesar de la gran mejoría, la piel permanecía algo edematosa y poco móvil. Por esto a los 84 días de tratamiento se elevó la dosis a 4 cápsulas al día (200 mg). En pocos días desapareció el eritema y el resto del edema; la piel se hizo delgada, móvil y aparentemente sólida. El tratamiento había durado, en total, 3 meses y medio.

La paciente toleró perfectamente el medicamento y sólo se estuvo quejando de dolores que atribuimos a artrosis. Los exámenes complementarios arrojaron valores normales, excepto la medición de la creatinina que pasó de 0,2 a 1,2 para volver rápidamente a valores más bajos.

## PARACOCCIDIOMICOSIS

Estos pacientes presentaban lesiones de gravedad mediana, excepto el tercero, que perdió el ojo derecho, aparentemente por invasión desde la conjuntiva. Recibieron 1 cápsula diaria (50 mg); toleraron perfectamente el tratamiento; mejoraron desde los primeros días y cicatrizaron en menos de 2 semanas. Pensamos proseguir el tratamiento por al menos 1 año. Nuestra experiencia en el tratamiento de la paracoccidioidomycosis con itraconazol tiene 4 meses y medio en Noviembre de 1984.

Paciente	Edad	Duración	Lesiones	Resultado
R.O.	62	3 m	boca y pulmones	Mejoría en 24 h.
J.B.	37	9 m	boca y pulmones	Cicatrización en menos de 2 semanas.
P.C.	44	3 m	ojo, laringe, boca, pulmones	Cicatrización en menos de 2 semanas.

## MICETOMAS

Sólo los dos primeros pacientes han recibido itraconazol (100 y 200 mg/día, respectivamente) por suficiente tiempo como para evaluar resultados. Desde las primeras semanas se vió disminuir la producción de granos, el tamaño de los nódulos por

reabsorción del edema perinodular y finalmente por reducción de los nódulos mismos, mientras la piel se aflojaba, dejándose desplazar sobre el micetoma. No es posible prever el resultado final. Hasta ahora no hemos logrado la curación de ningún micetoma.

El segundo paciente, además del micetoma podal por *Ps. larense*, presenta onicomycosis podal por *Aspergillus fumigatus*. Esta no ha mejorado en 4 meses.

Paciente	Edad	Duración	Lesiones	Parásito
A.M.M.	45	30 m.	pie	Madurella grisea
J.J.	62	32 m.	pie	Pseudochaetosphaeronema larense
A.M.L.	34	4 m.	pie	Streptomyces madurae

## LEISHMANIASIS CUTANEO-MUCOSA

Los tres pacientes han sido estudiados en colaboración con el Dr. Rafael Orihuela, de la Sección de Endemias Rurales de este mismo Instituto de Medicina Tropical.

Todas las lesiones eran placas inflamatorias ampliamente ulceradas y secretantes; en dos había complicación de linfangitis nodular centripeta. Se administró itraconazol a la dosis diaria única de 200 mg con el desayuno. La tolerancia fue perfecta. El varón recibió la droga durante 2 semanas, 1 mujer

durante 3 y la otra durante 4 semanas. Hubo registro semanal del aspecto de las lesiones, los síntomas y se repitió el examen directo. No hubo mejoría sustancial de las lesiones, sino regresión parcial de la linfangitis en dos, cicatrización parcial en una paciente; persistieron dolores en una, persistieron los parásitos presentes en los controles microscópicos de los 3 pacientes hasta el final del ensayo. La hematología y las pruebas funcionales colaterales dieron valores estables. Los pacientes informaron de un estado general normal, excepto el varón. Este desarrolló signos de trastornos de conducción cardíaca, que no pudimos relacionar ni con la leishmaniasis ni con el tratamiento, pero nos indujeron a suspender en él el ensayo al final de la segunda semana.

Paciente	Edad	Sexo	Lesiones	Parásito	Duración
E.S.	64	M	pierna	L. bras.	6 m.
M.M.	29	F	antebrazo	L. bras.	3 m.
L.B.	49	F	muñeca	L. bras.	2 m.

## TIÑA

Paciente	Edad	Lesiones	Parásito	Dosis/Día	Resultado
J.R.T.	10	capitis	M. canis	50 x 14 100 x 14	Inhibición parcial. kerion
N.C.	32	pedis, unguis	T. rubrum	50 x 30	mejoría pedis, nada unguis
C.D.	39	corporis unguis	T. rubrum	50 x 45	curó corporis, fuerte mejoría unguis.

## PTIRIASIS VERSICOLOR

Diez y siete pacientes infectados por *Malassezia furfur* o *M. ovalis* o de ambas, recibieron itraconazol según 22 esquemas diferentes, algunos de ellos sugeridos por la experiencia adquirida con el uso de ketoconazol. Llegaron a curar sólo 4 pacientes. Uno de ellos había tomado 50 mg al día por 12 días el primer mes (mejorando notablemente) y lo mismo en el segundo mes. Otro paciente había recibido 100 mg al día por 4 días. Dos pacientes más curaron después de haber tomado 100 mg al día por 5 días. La evaluación se hizo al mes de iniciado el tratamiento, como acostumbramos con el ketoconazol, por inspección, fluorescencia y microscopía de dos puntos.

## CONCLUSIONES

Frente a los buenos resultados obtenidos en nuestra investigación, consideramos que el itraconazol merece ser ensayado aún en las micosis en que el ketoconazol M.R. es activo, porque alcanza el mismo efecto con dosis menores y sin efecto colateral indeseable. Además, será probablemente la droga de elección contra la cromomicosis, al menos cuando ésta es causada por *Cl. carrionii*. Convendría ensayarla también en los síndromes granulomatosos (feohifomicosis) y micetomatosos por dematiáceas. El itraconazol se colocará posiblemente como alternativa terapéutica en el tratamiento de la esporotricosis extracutánea. Mucho queda todavía por experimentar respecto a indicaciones, dosis y asociaciones con otros fármacos. Apenas estamos empezando a conocerlo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Janssen Pharmaceutica Research Laboratoria. R. 51 211 Itraconazole. Basic Medical Information Brochure. August 1984. Third Edition.

Este trabajo fue presentado en la XX Reunión Anual de la Sociedad Venezolana de Dermatología, 17-19 de Noviembre de 1984, Caracas.

Para solicitar separatas, dirigir correspondencia a: Dr. Dante Borelli, Ap. 2109, Caracas, Venezuela.