



Tratamiento actual de las dermatofitosis

Amalia del Palacio¹, Margarita Garau¹ y Maria-Soledad Cuétara²

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid y ²Servicio de Microbiología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

Resumen

En esta revisión del tratamiento de dermatofitosis se estudiarán las indicaciones de tratamiento tópico y sistémico de dermatofitosis con los antifúngicos actualmente disponibles.

Palabras clave

Antifúngicos, Dermatomofitosis, Griseofulvina, Terbinafina, Itraconazol, Fluconazol

Current treatment of dermatophytosis

Summary

The aim of this review article is to discuss topical and systemic antifungal treatment of dermatophyte infections with current antifungal drugs.

Key words

Antifungal drugs, Dermatophytosis, Griseofulvin, Terbinafine, Itraconazole, Fluconazole

Según la Organización Mundial de la Salud los dermatofitos son un grupo de hongos filamentosos constituido por tres géneros (*Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*) y aproximadamente 40 especies [1]. Taxonómicamente están muy relacionados, poseen queratina por lo que tienen capacidad para invadir o parasitar tejidos con queratina (piel y sus apéndices-uñas y pelos) y son capaces de producir enfermedades infectocontagiosas en el hombre y animales. Son hongos ubicuos, aunque algunas especies tienen una repartición geográfica [2]. La incidencia y prevalencia reales son desconocidas, ya que no son enfermedades declaración obligatoria.

Desde que Gentles hace casi cinco décadas publicó su trabajo clásico sobre el tratamiento oral experimental con griseofulvina [3], la síntesis de moléculas con capacidad para tratar las dermatofitosis ha sido incesante.

En esta breve revisión se expondrán las directrices para el manejo terapéutico de las dermatofitosis, aunque para el lector especialmente interesado les sugerimos una reciente publicación sobre el tema, en que se trata esta cuestión con mayor profundidad [4].

Tratamiento

La curación espontánea de las dermatofitosis es altamente improbable, por lo que es necesario instaurar tratamiento.

Es importante recalcar que el diagnóstico clínico presuntivo debe confirmarse con el estudio micológico (KOH y cultivo). Debe basarse éste en una toma correcta de muestras. El KOH permite el diagnóstico rápido de dermatofitosis y por consiguiente la instauración inmediata del tratamiento. El cultivo tiene valor epidemiológico y confirma con certeza el diagnóstico de dermatofitosis, pero tiene el inconveniente de ser un procedimiento diagnóstico lento (requiere un mínimo de 4 ó 5 días para las especies de crecimiento rápido como *Epidermophyton floccosum* por ejemplo, o hasta 10 ó 15 días para casi todas las demás especies). La identificación de la especie es en ocasiones determinante en la elección del tratamiento antifúngico, como sucede en el caso de *tinea capitis*, ya que las infecciones por *Microsporum canis* sólo pueden ser tratadas con éxito con griseofulvina o itraconazol [4].

Cuando un paciente con diagnóstico clínico presuntivo de dermatofitosis no responde a pautas adecuadas de tratamiento antifúngico tópico o sistémico lo primero que tiene que preguntarse el clínico es si el diagnóstico de dermatofitosis es correcto, pues ésta es una de las causas o razones más frecuentes de fallos de tratamiento [4]. El tratamiento racional de dermatofitosis se debe basar ineludiblemente en el diagnóstico etiológico, el cual se fundamenta en hacer siempre visión directa (KOH) y cultivo [4]. En el caso de tratamientos tópicos otra posible razón de fallo es que el enfermo no aplique correctamente el tratamiento, ni durante el tiempo prescrito (falta de cumplimiento o adherencia), o bien que la indicación de tratamiento tópico no sea correcta [4]. En el caso de falta de respuesta al tratamiento oral, el clínico debe tener en cuenta las causas de fallo que acabamos de enumerar para el tratamiento tópico, debiendo también comprobar si el enfermo está en tratamiento simultáneo con alguna medicación competitiva o no absorbe adecuadamente la medi-

Dirección para correspondencia:

Dra. Amalia del Palacio
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Carretera de Andalucía Km 5.4
28041 Madrid, España
Tel.: +34 91 390 8239
Fax: +34 91 565 2765
E-mail: apalacioh@hdoc.insalud.es

cación. También hay que descartar la existencia de enfermedad dermatológica concomitante (psoriasis, liquen, etc.). En el caso de infección bacteriana concomitante (complejo dermatofítico en espacios interdigitales de pies) también suele observarse falta de respuesta al tratamiento antifúngico [4-5].

Los enfermos inmunosuprimidos o con sida presentan una problemática especial por las frecuentes interacciones o falta de respuesta cuando son tratados de dermatofitosis concomitantes [4-5] y de cara al futuro sería deseable mejorar esta situación.

Igualmente, los niños pequeños que precisan un tratamiento oral, pueden presentar problemas de aceptabilidad por dificultad para tragar cápsulas o tabletas. Desgraciadamente en España sólo se dispone de formulaciones líquidas pediátricas de fluconazol, pues las suspensiones de itraconazol en ciclodextrina, a pesar de mejorar la cinética del antifúngico, están contraindicadas en población pediátrica por su capacidad carcinogénica en animales de laboratorio [4].

Tratamiento oral de dermatofitosis

El tratamiento sistémico está indicado en afectaciones extensas cutáneas (no susceptibles por tanto al tratamiento tópico), en el tratamiento de zonas hiperqueratóticas (palmo-plantares), cuando existe foliculitis y en *tinea unguium* y *tinea capitis* [4-5].

Todavía actualmente la griseofulvina es la droga de elección para el tratamiento de dermatofitosis, excepto *tinea unguium* en que se requieren tratamientos prolongados con griseofulvina (6-18 meses en manos y pies, respectivamente) con una respuesta clínica inferior al 30%, con una tasa de recurrencia en torno al 50%. En general la griseofulvina se tolera bien y alcanza altas concentraciones en el *stratum corneum*, pero al parar el tratamiento el nivel de griseofulvina desciende, y como consecuencia hay que mantener el tratamiento hasta alcanzar la curación clínica [4-5]. Un problema en España es que no existen formulaciones en forma de suspensiones pediátricas de griseofulvina. Se recomiendan dosis de 10 mg/kg/día que pueden elevarse hasta 30 mg/kg/día en casos de *tinea capitis*.

Aunque hace 20 años cuando se sintetizó el ketoconazol oral supuso un avance, actualmente no se utiliza por su errática absorción, la posibilidad de toxicidad hepática idiosincrásica (1/3000) y por la alteración secundaria en la síntesis de las hormonas esteroideas [6].

El itraconazol es un triazol característicamente muy lipófilo, que se une fuertemente a la queratina por lo que alcanza altas concentraciones en piel, uñas y pelos, permaneciendo en dichos tejidos en concentraciones altas hasta un mes post-tratamiento (piel y pelo) y 4-6 meses post-tratamiento en uñas [4-5]. Puede mejorarse su absorción con ciclodextrina en solución, pero su uso se desaconseja en niños y no está aprobado [7]. En general es bien tolerado, aunque entre el 7-12% de los enfermos pueden presentar efectos secundarios (gastrointestinales, cefalea, etc.).

El fluconazol es un triazol que se une menos a la queratina que el itraconazol y se dispone de suspensión para tratamiento pediátrico. Habitualmente una dosis semanal de 150 mg consigue niveles adecuados en dermis, epidermis y tejido ungueal, pero debido a sus características cinéticas el tratamiento semanal se debe interrumpir cuando se alcanza la curación clínica [8]. Aproximadamente el 16% de los enfermos pueden presentar efectos secundarios (náuseas, vómitos y alteraciones funcionales hepáticas) [4-5].

La terbinafina es una alilamina fungicida que se caracteriza por unirse fuertemente a la queratina y tejido graso. Al parar el tratamiento las concentraciones en *stratum corneum* y tejido ungueal permanecen altas de forma prolongada (4-6 meses en el caso de uñas) [4-5]. Aproximadamente el 10% de los enfermos tratados pueden presentar efectos secundarios.

Los triazoles (itraconazol y fluconazol) son responsables de un gran número de interacciones medicamentosas, pues ambas drogas son inhibidoras de CYP3A4, por lo que medicaciones que son sustratos de esta enzima (nueva generación de antihistamínicos, benzodiazepina) están contraindicadas. Drogas como ciclosporina y quinidina necesitan ser monitorizadas, si se administran simultáneamente con los triazoles. Por el contrario la terbinafina casi está desprovista de contraindicaciones, por lo que puede ser una alternativa terapéutica para pacientes con tratamientos concomitantes [9]. Para el lector interesado sugerimos leer los trabajos de Katz [9] y Brodell y Elewski [10].

Tabla 1. Resultados obtenidos en *tinea unguium* después de 12 semanas de tratamiento [13].

	% de Curación	
	Itraconazol (n=146) 200 mg/día	Terbinafina (n=146) 250 mg/día
Fin tratamiento	6,2	3,5
3 meses post-tratamiento	30,3	27,1
4 meses post-tratamiento	40	38

Manejo terapéutico de *tinea unguium*

Tinea unguium es una infección recalcitrante y crónica del adulto y su manejo terapéutico representa un reto para el clínico, pues es la micosis superficial más problemática y difícil de tratar. En parte esta dificultad se debe a la presencia de acúmulos hiperqueratóticos presentes en las uñas con gran cantidad de hifas, que dificultaría la penetración de antifúngicos, y que Roberts y Evans han denominado dermatofitoma subungueal [11].

Los tratamientos tópicos proporcionan resultados muy pobres, si se exceptúan las onicomicosis blancas superficiales [4]. Los antifúngicos tópicos actualmente se utilizan como coadyuvantes del tratamiento oral. El tiocconazol al 28%, ciclopiroxolamina, amorolfina y bifonazol al 1% en cura oclusiva con crema de urea al 40% pueden y deben asociarse a la avulsión química, mecánica, o quirúrgica [4].

Creemos que el enfermo y el médico deben conocer cuáles son las posibilidades reales de alcanzar la curación total con tratamiento sistémico, con la finalidad de ayudar a ambos a tomar una decisión informada en términos reales para evitar frustraciones y falsas expectativas [12]. Nuestra experiencia personal [13] coincide con un meta-análisis recientemente publicado, en el que se analizaron 26 publicaciones y sólo en siete se daban datos de evaluación clínica: curación total, que a fin de cuentas es lo que interesa, y es la única forma de dar resultados objetivos [12]. Según este meta-análisis con terbinafina (250 mg/día/12 semanas) la curación total oscila entre el 35% y el 50%, siendo más baja con el itraconazol: 25-40% con las dosis habituales (200 mg/día/12 semanas).

En la tabla 1 se recogen los datos de un estudio doble ciego, en el que se ve que no existen diferencias sig-

Tabla 2. Resultados obtenidos en el tratamiento de *tinea unguium* [14].

	Terbinafina (n=48)	Fluconazol (n=45)	Fluconazol (n=44)
Dosis semanal / tiempo (semanas)	250 mg / 12	150 mg / 12	150 mg / 24
Curación clínica a las 48 semanas post-tratamiento (%)	67	21	32
Fallos (%)	11	56	39

Tabla 3. Tratamiento de *tinea capitis*.

	Griseofulvina	Itraconazol	Terbinafina (peso del paciente)	Fluconazol
Dosis	10-30 mg/kg/día	10 mg/día	62,5 mg (< 20kg) 125 mg (20-40kg) 250 mg (> 40kg)	¿?
Tiempo (semanas)	6-12	6	2-4	¿?
<i>Microsporum</i> spp.	+++	+++	-	-
<i>Trichophyton</i> spp.	+++	+++	+++	+++
Formulación (solución pediátrica)	NO	SI (???)	NO	SI

nificativas en el tratamiento de *tinea unguium* entre itraconazol y terbinafina [13]. Esta tabla está recogida con la finalidad de mostrar que debido a la farmacocinética de ambos antifúngicos, la valoración final del tratamiento debe hacerse a los cuatro meses post-tratamiento, pues ambos compuestos permanecen en el tejido ungueal en concentraciones suficientes para inhibir el crecimiento de los hongos dermatofitos.

En una reciente publicación en un estudio doble ciego comparando terbinafina y fluconazol, los datos demuestran que la terbinafina es significativamente más eficaz que el fluconazol [14] (ver Tabla 2). Este trabajo no está incluido en el meta-análisis publicado en 1998 [12] porque ha sido publicado posteriormente, pero proporciona datos sobre la utilización del fluconazol en *tinea unguium* y no parece aportar nada nuevo, requiriéndose además tratamientos más prolongados (24 semanas) que con terbinafina o itraconazol.

Habitualmente cuando *tinea unguium* se localiza en las uñas de las manos, se requieren tiempos más cortos de tratamiento (6-8 semanas).

Por todo lo expuesto se comprende que actualmente se requieren nuevas opciones terapéuticas que mejoren los resultados de tratamiento de *tinea unguium*, teniendo sobre todo en cuenta que la prevalencia de *tinea unguium* es alta en la población general. En un reciente estudio prospectivo micológicamente controlado y estratificado realizado en Madrid la prevalencia fue del 2,8% (4% en varones y 1,7% en mujeres) [15].

Manejo terapéutico de *tinea capitis*

La *tinea capitis* es una enfermedad pediátrica que requiere tratamiento oral (los antifúngicos deben penetrar dentro de los folículos). Los antifúngicos tópicos utilizados como una única opción de tratamiento no conducen al éxito terapéutico. Únicamente pueden y deben ser utilizados como terapia adyuvante de la medicación oral con la finalidad de erradicar los esporos superficiales de los pelos, para evitar la diseminación y coadyuvar a la curación micológica.

El tratamiento de elección sigue siendo la griseofulvina. En la tabla 3 se recogen las características y dosis recomendadas con diversos antifúngicos. Únicamente el fluconazol se encuentra disponible como formulación galénica en forma de solución para uso pediátrico, facili-

tando el cumplimiento del tratamiento en niños pequeños que no pueden tragar adecuadamente (Tabla 3). La griseofulvina cubre *in vivo* a todas las especies de dermatofitos, pero requiere dosis crecientes de hasta 30 mg/kg/día y tratamientos prolongados, especialmente en tiñas microspóricas debidas a *Microsporum canis*, lo que ocasionalmente dificulta el cumplimiento del tratamiento [4]. Las recomendaciones del Comité de Infecciones de la Academia Americana de Pediatría refleja a lo largo del tiempo el aumento de dosis diaria y tiempo de tratamiento, especialmente en el caso de infecciones debidas a *M. canis* como ya hemos mencionado [16].

Desde 1996 ha sido utilizada la terbinafina en niños, observándose buena repuesta en *tinea capitis* debidas a *Trichophyton violaceum* y *Trichophyton tonsurans* con tratamientos de 2 a 4 semanas (Tabla 3). Sin embargo la terbinafina no resulta eficaz en las infecciones debidas a *M. canis* y otras especies microspóricas, como *Microsporum audouinii* y *Microsporum ferrugineum*, aunque este hecho no guarda relación con resistencia *in vitro* primaria o secundaria [17].

Tabla 4. Resultados obtenidos en *tinea capitis* por *M. canis* con seis semanas de tratamiento [18].

	Itraconazol (n=17)	Griseofulvina (n=17)
Dosis	100 mg/día	500 mg/día
Curación clínica-micológica	88% (15/17)	88% (15/17)
Intolerancia (interrupción)	0	11% (2/17)

Puesto que *M. canis* es el patógeno predominante en Europa, Norte de África, y Oriente Medio, nosotros no recomendamos la utilización de terbinafina como primera opción al menos en estas áreas geográficas.

El itraconazol es el único antifúngico que iguala a la griseofulvina en eficacia en el manejo de *tinea capitis* por *M. canis* y, por consiguiente, parece el segundo agente de elección para niños que no responden a la griseofulvina o que tienen intolerancia a la misma [18] (Tabla 4).

Aunque se dispone de fluconazol en suspensión pediátrica, no existe todavía determinación de dosis y únicamente se dispone de datos en tiñas debidas a *T. tonsurans* [4] (Tabla 3).

Para ampliar información sobre este tema referimos al lector a dos recientes revisiones sobre el tema [4-5].

Tratamiento tópico de dermatofitosis

El tratamiento tópico de las dermatofitosis es posible en lesiones limitadas, se debe utilizar en pacientes embarazadas o durante la lactancia o cuando existan interacciones con la terapia oral. Se pueden utilizar los tratamientos tópicos como adyuvantes del tratamiento oral o bien profilácticamente para evitar las recurrencias post-tratamiento [4-5]. Se dispone de derivados morfolínicos, alilaminas y derivados de bencilamina, azólicos, y un conjunto de compuestos misceláneos entre los que se encuentran la ciclopiroxolamina, griseofulvina tópica, haloprogin, tolnaftato, ácido undecilénico y pomada de Whitfield [4-5].

Al penetrar en la dermis los diversos compuestos tópicos retardan el crecimiento de los dermatofitos, que terminan por ser eliminados con el recambio cutáneo [4-5]. Requieren en general una sola aplicación diaria cuando las infecciones asientan en cara, tronco y miembros durante dos o tres semanas, y cuando asientan en espacios interdigitales requieren de cuatro a seis semanas [4-5]. En general la tolerancia es buena y el 80% de las dermatofitosis susceptibles de ser tratadas tópicamente alcanzan la curación clínica y micológica.

De cara al futuro deben mejorarse las expectativas terapéuticas de *tinea unguium* y de dermatofitosis en enfermos inmunosuprimidos y con sida.

Bibliografía

1. WHO. Guidelines for the diagnosis, prevention and control of dermatophytosis in man and animals. En: Mackenzie DWR, Loeffler W, Mantovani A, Fujikura T (Eds). CDS/VPH. 1986.
2. De Vroey C. Epidemiology of ringworm (dermatophytosis). *Sem Dermatol* 1985; 4: 185-200.
3. Gentles JC. Experimental ringworm in guinea pigs: oral treatment with griseofulvin. *Nature* 1958; 182: 476-477.
4. del Palacio A, Garau M, González-Escalada A, Calvo MT. Trends in the treatment of dermatophytosis. En: Kushwaha RKS, Guarro J (Eds.) *Biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi*. Bilbao, Rev Iberoam Micol 2000: 148-158.
5. del Palacio A, Cuétara MS, Castejón A. Avances en el tratamiento de onicomicosis y dermatofitosis. *Medicine* 1994; 6th ed; 24-36.
6. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak G. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy: analysis of 33 cases. *Gastroenterology* 1984; 86: 503-513.
7. Haria M, Bryson HM, Goa KL. Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. *Drugs* 1996; 51: 585-620.
8. Faergemann J. Pharmacokinetics of fluconazole in skin and nails. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: S14-S20.
9. Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungals agents. *Br J Dermatol* 1999; 141 (suppl 56): S26-S32.
10. Brodell RT, Elewski BE. Clinical pearl: antifungal drugs and drug interactions. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 259-260.
11. Roberts DT, Evans EG. Subungueal dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 188-203.
12. Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? *Arch Dermatol* 1998; 134: 1551-1554.
13. de Greef H, del Palacio A, Myginds S, et al. Randomized double-blind comparison of short-term itraconazole and terbinafine therapy for toenail onychomycosis. *Acta Dermatol Venereol* 1999; 79: 221-223.
14. Havu V, Heikkilä H, Kuokkanen K, et al. A double-blind randomized study to compare the efficacy and safety of terbinafine (Lamisil) with fluconazole (Diflucan) in the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 97-102.
15. Perea S, Ramos MJ, Garau M, González A, Noriega AR, del Palacio A. Prevalence and risk factors of *tinea unguium* and *tinea pedis* in the general population in Spain. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3326-3330.
16. Friedlander SF. The evolving role of itraconazole, fluconazole and terbinafine in the treatment of *tinea capitis*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 205-210.
17. del Palacio A, Cuétara MS, Valle A. Terbinafine (Lamisil) therapy for *Microsporum canis* scalp ringworm. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 138-144.
18. López-Gomez S, del Palacio A, Van Cutsem J, et al. Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of *tinea capitis*: A double-blind randomized study in children. *Int J Dermatol* 1994; 33: 743-747.