

Revisión

AVANCES EN MICOSIS SUPERFICIALES

Dra. María Ibelise León de González*

RESUMEN

Se hace un breve recuento de los avances más resaltantes ocurridos en el campo de las micosis superficiales en los últimos años, haciendo énfasis en la terapéutica antimicótica.

SUMMARY

This article is a brief summary of the most important advances about superficial mycoses in the last ten years. We focus on only in recent advances of the therapeutic of superficial mycoses.

Las micosis superficiales constituyen uno de los motivos de consulta más frecuente en la práctica médica general y en la práctica dermatológica, y aunque no ponen en peligro la vida del paciente, ocasionan alta morbilidad, de ahí su importancia.

Su estudio se remonta a muchos años atrás, pero a pesar de ello los verdaderos avances en este campo se logran en años recientes con la aplicación de técnicas sofisticadas como la microscopia electrónica y la hibridación del ADN fungal entre otras y el advenimiento de drogas antimicóticas efectivas de uso tópico y sistémico.

Los dermatofitos representan un vasto campo de investigación clínica y micológica y estudios realizados han arrojado nuevos conceptos acerca de su biología y patogenia: estudios realizados con *T. mentagrophytes*, han revelado que dicho hongo es hierro-dependiente (33,34) y que puede utilizar algunos aminoácidos como fuente de carbono y nitrógeno (35); las enzimas proteolíticas de los dermatofitos han sido caracterizadas químicamente y se ha estudiado su especificidad para los diferentes géneros y especies, encontrando que son compartidas por el mismo género con algunas diferencias en cuanto a la especie, (15,21,22,24,30,31,48). Se ha encontrado que el mecanismo antifún-

gico de los ácidos grasos saturados de cadena larga y corta es a través de la inhibición de la biosíntesis de fosfolípidos del hongo (29). La fisiopatología de la invasión del pelo por hongos dermatofitos ha sido determinada mediante la observación por microscopia electrónica, de pelos infectados, encontrándose que todos estos agentes penetran por la zona más baja intrafolicular donde la cutícula no se ha formado, ya que ésta actúa como barrera porque no contiene queratina y no es vulnerable a las enzimas queratinolíticas del hongo (20).

En vista de que la ausencia de pústulas en la piel infectada con hongos antropofílicos no es un hallazgo clínico frecuente, a diferencia de lo que ocurre con hongos zoofílicos, se ha estudiado la capacidad quimiotáctica de un hongo antropofílico (*T. rubrum*) y se ha encontrado que "in vitro" es capaz de atraer polimorfonucleares (26, 27).

Los componentes antigénicos de los dermatofitos han sido estudiados, mediante las técnicas inmunológicas tradicionales (3, 32), y los procedimientos de hibridación del ADN fungal han sido utilizados en estudios taxonómicos (23, 41). Recientemente se han encontrado receptores hormonales intracitoplasmáticos en algunos dermatofitos, cuya significancia en la biología y patogénesis del hongo permanece aún sin dilucidar (59).

La terapéutica antimicótica desarrollada en los últimos 20 años ha ex-

perimentado grandes avances y son los imidazólicos los que han revolucionado el campo de la terapéutica tanto local como sistémica. El mecanismo de acción de estas drogas es a través de la interacción con el citocromo p. 450, inhibiendo las enzimas indispensables para la oxidación de los esteroides, impidiendo la síntesis del ergosterol de la membrana del hongo. Los nuevos azoles de acción tópica, Oxiconazol, Bifonazol, Isoconazol, Fenticonazol y Tioconazol al 1, tienen amplio espectro de acción antifúngica y ofrecen la ventaja de la aplicación una vez al día, reduciendo significativamente los costos del tratamiento y favoreciendo el cumplimiento del mismo por parte del paciente (1, 4, 12, 14, 36, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 49, 50). El Tioconazol al 28% penetra la lámina ungueal, por lo que ofrece una alternativa en el tratamiento de la *Tinea unguium* (38, 54, 58). En relación a los imidazólicos de acción sistémica, el Ketoconazol puede ser usado como una alternativa en pacientes con dermatofitosis que no responden a Griseofulvina, aunque hay un porcentaje de pacientes que tampoco responden a dicha droga (55, 56); su uso profiláctico en pacientes neutropénicos, puede reducir el número de infecciones por levaduras patógenas (54), pero su gran limitante son sus efectos secundarios, que en general se ven en dosis superiores a 400 mg/día. El Itraconazol, con un espectro de acción similar al Ketoconazol excepto en *Candida sp*, donde es menos activo, ofre-

* Instituto de Biomedicina. Caracas.

ce escasos e insignificantes efectos secundarios, debido a su poca afinidad con el citocromo p. 450 de las células de mamíferos (13,52). El Fluconazol, con alta actividad anticandidiásica, se administra a menor dosis que el Ketoconazol (50 mg vo/día) y tiene menores efectos secundarios (16, 17, 52). En el grupo de las alilamidas cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la escualeno epoxidasa, bloqueando de esta forma la síntesis de lanosterol, colesterol, ergosterol de la membrana celular del hongo, existen dos nuevos compuestos = la Naftifina que puede ser aplicada una vez al día (10) con buenos resultados sobre Dermatofitos (7,9) y poco efecto sobre *Candida albicans* y la Terbinafina -activa contra dermatofitos (excepto el *M. canis*), *Candida albicans* y *Malassezia furfur*, puede ser usada tópicamente y oralmente, resultando ser más rápida y eficaz que la Griseofulvina, con leves efectos secundarios (52).

Otros compuestos como el Amorolfina, que inhibe la síntesis del ergosterol en dos puntos del proceso metabólico distinto al sitio de acción de los compuestos azólicos, es activo contra algunos mohos (54); el piritrate, derivado tiocarbamato que interfiere en la síntesis del esterol del hongo, no ofrece ninguna ventaja con respecto a los otros antimicóticos tópicos (18); el ciclopirox olamina se acumula dentro del hongo y altera el transporte transmembrana de iones y aminoácidos, produciendo pérdida de integridad de la membrana, es fungicida y penetra bien la queratina por lo que es una alternativa en el tratamiento de tinea unguium (54).

A pesar de estos notables avances persisten problemas clínicos y terapéuticos en estos pacientes: la tinea pedis, tinea cruris y pitiriasis versicolor son conocidas por su alto porcentaje de recidivas que no han podido ser disminuidas sustancialmente con los nuevos antimicóticos. La tinea unguium constituye un problema por su alto porcentaje de fracasos terapéuticos por tratamientos inadecuados o incompletos y las nuevas drogas que penetran la lámina ungueal constituyen un avance importante. Existen pacientes que no pueden recibir los antimicóticos sistémicos usuales (Griseofulvina, Ketoconazol) por su pato-

logía de base y este es el caso de pacientes con lupus eritematoso sistémico en los cuales la Griseofulvina está contraindicada por su efecto fotosensibilizante y el Ketoconazol deprime más la función suprarrenal; en estos casos el contar con drogas como el Itraconazol, abre otras posibilidades terapéuticas; la aparición de hongos oportunistas produciendo micosis superficiales en pacientes por lo general inmunocomprometidos, ha tenido un repunte en los últimos años y por lo general constituyen un problema diagnóstico, tanto para el clínico como para el micólogo, por lo que se debe estar alerta en dichos pacientes, ya que la presentación clínica es muchas veces confusa.

BIBLIOGRAFIA

1. Wagner W., et al. "Oxiconazol in dermatomycosis a double-blind randomized comparison with Bifonazol". *Mykosen* 30(10): 484-492, 1987.
2. Schutt Ch. et al. "Effects of Ketoconazole on the immune system. In vitro effects on lymphocyte functions". *Mykosen* 30(9): 412-419, 1987.
3. Haan P. et al. "Diversity of antigenic extracts from the dermatophyte *Trichophyton rubrum*". *Mykosen* 30(9): 427-433, 1987.
4. Veronese M. et al. "Evaluation of de skin retention time of Imidazole derivatives". *Mykosen* 30(18): 386-390, 1987.
5. Papini M. et al. "Clinical and immunological follow-up of trichophytic kerion celsi". *Mykosen*, 30(16): 251-257, 1987.
6. (versa et al. "Naftifine Its mode of action". *Mykosen* 28 (suppl. 1): 29-36, 1985
7. Zaun H. et al. "Antimicrobial treatment of in patients contralateral comparison of Naftifine and Clotrimazole". *Mykosen* 28 (suppl. 1): 59-65, 1985. 8. Haas P. et al. "Naftifina in tinea pedis. Double-blind comparison with Clotrimazole". *Mykosen* 28 (suppl. 1): 67-74, 1985.
9. Kagawa S. "Comparative clinical trial of Naftifina and Clotrimazole in tinea pedis, tinea cruris and tinea corporis". *Mykosen* 28 (suppl. 1): 82-88, 1985.
10. Polemann G. "Antimicrobial efficacy of Naftifina after once daily application". *Mykosen* 28 (suppl. 1): 113-118, 1985.
11. Virgili A. et al. "Ultrastructural changes in pathogenic fungi treated in vitro with chlorpromazine". *Mykosen* 30(5): 201-209, 1987.
12. Maw R. et al. "A comparative trial of Bifonazole 1 % cream and Clotrimazole 1 % cream in the treatment of candidal balanopostitis". *Mykosen* 30(5): 229-232, 1987.
13. Faergemann J. "Treatment of pityriasis versicolor with Itraconazole". *Mykosen* 30(11): 44-47, 1987.
14. Persi A., Rebora A. "Fenticonazole: a clinical trial". *Mykosen* 28(4): 206-209, 1985.
15. Kunert J., Kasafirek E. "Preliminary characterization of extracellular proteolytic enzymes of dermatophytes by chromogenic substrates". *J. of Medical and Veterinary Mycology* 26: 187-194, 1988.
16. Dupont B., Drohuet E. "Fluconazole in the management of oropharyngeal candidosis in a predominant HIV antibody positive groups of patients". *J. Medical and Veterinary Mycology*, 26: 67-71, 1988.
17. Martin M. "A comparison of Fluconazole and Ketoconazole in the treatment of rat palatal candidosis". *J. of Medical and Veterinary Mycology* 27: 63-70, 1989.
18. Morita T. et al. "Inhibitory effect of a new mycology agent, piritrate on ergosterol biosynthesis in pathogenic fungus". *J. of Medical and Veterinary Mycology* 27: 17-25, 1989.
19. Mayer J. et al. "Factors affecting plasma levels of Ketoconazole during long-term treatment". *Dermatologica* 178: 29-32, 1989.
20. Shelley W. et al. "The infected hairs of tinea capitis. Due to *Microsporum canis* demonstration of uniqueness of the hair cuticle by scanning electron microscopy". *J. Am. Acad. Dermatol.* 16: 354-361, 1987.
21. Sauyal A. et al. "Purification and characterization partial of an exocellular proteinase from *T. rubrum*". *J. of Medical and Veterinary Mycology* 23(3): 165-178, 1985.
22. Jeffries Ch. et al. "Analytical isoelectric focusing of secreted dermatophytes proteins applied to taxonomic differentiation of *Microsporum* and *Trichophyton* species (preliminary studies)". *J. of Medical and Veterinary Mycology* 22: 369-379, 1984.
23. Davison F., Mackenzie W. "DNA homology studies in the taxonomic of dermatophytes". *J. of Medical and Veterinary mycology* 22(2): 117-183, 1984.
24. Meevootisem V., Niederpew D. "Control of exocellular proteases in dermatophytes and especially *Trichophyton rubrum*". *Sabouraudia* 17(2): 91-106, 1979.
25. Attapatt M., Clayton Y. "Humoral antibodies in dermatophytosis factors affecting the antibody response in *Trichophyton rubrum* infections". *Sabouraudia* 29(4): 273-279, 1982.
26. Davies R., Zaini F. "Trichophyton rubrum and chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes". *J. of Medical and Veterinary Mycology*, 22(1): 65-71, 1984.
27. Davies R. et al. "Enzymic activities of *T. rubrum* and the chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes. *J. of Medical and Veterinary Mycology* 22(3): 235-241, 1984.
28. Das S., Banerjee A. "Effect of undecanoic acid on phospholipid metabolism in *Trichophyton rubrum*". *Sabouraudia* 20(4): 267-272, 1982.
29. Das S., Banerjee A. "Effects of undecanoic acid on the production of exocellular lipolytic and keratinolytic enzymes by undecanoic-acid-sensitive and resistant strains of *T. rubrum*". *Sabouraudia* 20(3): 179-184, 1982.
30. Takiuchi I. et al. "Partial characterization of the extracellular keratinase from *Microsporum canis*". *J. of Medical and Veterinary Mycology* 22(3): 219-224, 1984.

31. Takiuchi I. et al. "Isolation of an extracellular proteinase (Keratinase) from *Microsporum canis*". *Sabouraudia* 20(4): 281-288, 1982.
32. Terain, de Sanchez I., Mackenzie D. "Exoantigens of dermatophytes". *Sabouraudia* 21(2): 159-163, 1983.
33. Kerbs S.H. et al. "Effects of deforoxamine methanesulfonate on Trichophyton mentagrophytes". *Sabouraudia* 17(3): 241-250, 1979.
34. Artis W. et al. "Restoration of T. mentagrophytes growth in medium depleted of metals by chelation. Importance of Iron". *Sabouraudia* 21(2): 41-48, 1983.
35. Hilger A. et al. "Growth of Trichophyton mentagrophytes on individual amino-acids". *Sabouraudia* 17(3): 299-303, 1979.
36. Roberts D. et al. "A comparative study of once daily Bifonazole cream versus twice daily Miconazole cream in the treatment of tinea pedis". *Mykosen* 23(1): 550-552, 1985.
37. Vena G. et al. "Efficacy and safety of Bifonazole (Bay H 4602) in patients with pityriasis versicolor and tinea cruris". *Mykosen* 26(8): 415-420, 1983.
38. Hay R. et al. "A comparison of Tioconazole 28% nail solution versus base as an adjunct to oral Griseofulvin in patients with onychomycosis". *Clinical and Experimental Dermatology* 12(3): 175-177, 1987.
39. Coffey W. "Management of tinea pedis interdigitalis with Bifonazole 1 % cream. Double-blind study". *Advances in Therapy* 3(6): 301-307, 1986.
40. Bagatell F. "Elimination of dermatophytes causing tinea pedis interdigitalis with once-daily application of Bifonazole 1 % solution". *Advances in Therapy* 3(6): 265-271, 1986.
41. Bievre C. et al. "Polimorphism in mitochondrial DNA of several Trichophyton rubrum isolates from clinical specimens". *Annals De L'Institut Pasteur. Microbiology* 138(6): 719-727, 1987.
42. Hay R. et al. "A single application of Bifonazole 1 % lotion in pityriasis versicolor". *Clinical and Experimental Dermatology* 12(4): 315, 1987.
43. Azalay D. et al. "Use of 1 % Tioconazole cream in the treatment of tinea corporis or cruris". *Anais Brasileiros de Dermatologia* 62(1): 57-60, 1987.
44. Hernández-Pérez E. "Bifonazole cream: once-a-day application every second day in tinea cruris and tinea corporis". *Dermatologica* 169 (suppl 1): 93-97, 1984.
45. Wagner W. "Comparison of clinical efficacy and tolerability of Oxiconazole, one dose versus two doses daily". *Mykosen* 29(6): 280-284, 1986.
46. Jones H.E. "Cell mediated immunity in the immunopathogenesis of dermatophytosis". *Acta Dermato-venerológica (Suppl.)* 121:73-83, 1986.
47. Svejgaard E. "Humoral antibody response in the immunopathogenesis of dermatophytosis". *Acta Dermato-venerológica, (Suppl.)* 121: 85-91, 1986.
48. Holmberg K. "New diagnostic methods in dermatological mycology". *Acta Dermato-venerológica, (Suppl.)* 121: 93-100, 1986.
49. Dykes P. et al. "The retention of Isoconazole in the skin after once or twice daily application of 1 % Isoconazole nitrate cream (Travogen) over a 14 day period". *Clinical and Experimental Dermatology* 11 (4): 365-370, 1986.
50. González M. de y col. "Estudio comparativo entre dos antimicóticos tópicos: Isoconazol 1 % y Bifonazol 1 % administrados 1 vez al día". *Dermatología Venezolana*, septiembre 1989.
51. Molin L., Bolla K. "Thymopentin in chronic Trichophyton rubrum infection". *Survey of Immunologic Research*, 4 (suppl. 1) : 135-138, 1985.
52. Negroni R. "Drogas antifúngicas del futuro". *Rev. Arg. Micol.* 10(3): 3-10, 1987.
53. Hay R. et al. "An evaluation of Itraconazole in the management of onychomycosis". *British Journal of Dermatology* 119(3):359,1988.
54. Leshner J. et al. "Antifungal agents in dermatology". *An. Acad. Dermatol.* 17(3): 383-394, 1987.
55. Cox F. et al. "Oral Ketoconazole for Dermatophyte infections". *J. An. Acad. Dermatol.* 6: 455-462, 1982.
56. Robertson M. et al. "Ketoconazole in Griseofulvin resistant dermatofitosis". *J. Am. Acad. Dermatol.* 6: 224-229, 1982.
57. Hanifin J. et al. "Itraconazole therapy for recalcitrant dermatophyte infection". *J. Am. Acad. Dermatol.* 18(5): 1077-1080, 1988.
58. Cauwenberg G. "New and prospective developments in antifungal drugs". *Acta Dermato-venerológica, Suppl.* 121 : 147-153, 1986.
59. Clemons K. et al. "Dermatophyte Hormone relationships: Characterization of progesterone binding specificity and growth inhibition in the genera trichophyton and Microsporum". *J. Clinical Microbiol.* 26(10): 2110-2115, 1988.

Nueva Junta Directiva de la SOCIEDAD VENEZOLANA DE DERMATOLOGIA

Recientemente se realizaron las elecciones para la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Dermatología que regirá los destinos de nuestra asociación durante el período 1990-1992, quedando constituida de la siguiente forma:

Presidente:	Dr. Jaime Piquero Martín
Secretario:	Dr. Ricardo Pérez Alfonso
Vicepresidente:	Dr. Gilberto Castro Ron
Tesorero:	Dra. Lenia López
Vocal:	Dr. César Barroso Tobila

A ese dinámico y competente grupo de trabajo, le tocará coordinar todas las actividades de nuestra Sociedad, donde lo más relevante es el V Congreso Venezolano de Dermatología. Estamos seguros que por el espíritu y deseos de hacerlo bien, así como por su experiencia previa y sus conexiones internacionales, nuestra agrupación logrará un sitio importante en la Dermatología Americana.

Dr. Antonio José Rondón Lugo