

EFICACIA DEL FLUCONAZOL* EN DERMATOFITOSIS

Augusto E. Perera R.**

Julio Rodríguez V.***

INTRODUCCION

El Fluconazol*, una nueva droga antifúngica del grupo de los triazoles se perfila como un avance importante en el manejo de las micosis. Combina potencia, eficacia y tolerabilidad tanto por vía oral como parenteral por ser hidrosoluble, para ser administrada una vez al día en el manejo de micosis superficiales y sistémicas. Esta droga posee baja toxicidad en relación con su potencia antimicótica, mostrada en estudios preclínicos en voluntarios (1,2). En humanos en contraste con el ketoconazol se ha encontrado que no altera los niveles de testosterona ni de los estrógenos. Otras características de la droga son su excelente perfil farmacocinético, su vida media de aproximadamente 27 horas, la alta biodisponibilidad sistémica después de su administración oral (sobre 80%), poca unión proteica (dando altos niveles circulantes), el nivel de aclaramiento renal alto de la droga íntegra, atraviesa la barrera hematoencefálica (niveles en LCR 50-60% del plasma), actúa mediante inhibición de la síntesis de ergosterol. Su fórmula molecular es 2-(2,4 Difluorofenil)-1,3-bis(1 H, 1, 2, 4- triazol-5 Y 1)-2-propa-nol.

OBJETIVO

Mediante una dosis semanal de 150 mg de Fluconazol se pretende demostrar la dosis mínima que con eficacia y seguridad logre erradicar los dermatofitos de una lesión de Tinea corporis, cruris y/o pedis, realizado en un estudio unicéntrico no comparativo.

MATERIAL Y METODOS

Se escogieron 24 pacientes con un criterio riguroso de admisión que incluye pacientes ambulatorios, hombre o mujer no embarazada de 18 a 65 años, con diagnóstico clínico micológico de Tinea corporis/cruris o pedis confirmada por laboratorio mediante examen directo microscópico y cultivo, y por lo demás paciente confirmado sano. Se obtuvo el consentimiento de cada paciente para realizar el estudio. Los criterios de exclusión fueron: paciente gestante o lactando, antecedentes de alergia a los imidazoles o triazoles, pacientes con lesiones inflamadas agudamente, denucladas o claramente sobreinfectadas con bacterias, portadores de diabetes, u otra enfermedad relevante o con disfunción renal o hepática, pacientes que hubie-

sen sido tratados con antimicóticos tópicos o sistémicos o antibióticos en las últimas tres semanas, pacientes tomando barbitúricos, anticoagulantes cumarínicos o hipoglicemiantes orales, o tomando otra droga de investigación en el último mes. Se practicó un estudio clínico y micológico completo a cada paciente confirmando la especie mediante cultivo y se practicó idéntico procedimiento en cada visita a intervalos de 7-10 días, interrogando cada vez sobre terapia concomitante y efectos laterales de la droga en estudio. En cada evaluación se buscaron los siguientes signos y síntomas para una dermatomycosis promedio valorándolos como "no presentes", "leve", "moderado" o "severo":

Prurito, brote, ardor/dolor, eritema, fisuras, descamación, maceración, celulitis, vesículas y cambios de color. Cada semana se repetía la dosis hasta conseguir curación clínica y micológica, no sobrepasando cuatro dosis y realizando un control final 28-30 días después de la última dosis de la droga. De los 24 pacientes se descartaron cuatro, dos de ellos por abandono del tratamiento, otro por omisión de una dosis y el último por no haberse demostrado micológicamente la presencia del dermatofito, pese a su aspecto clínico y respuesta terapéutica. Los restantes 20 pacientes fueron 5 de sexo femenino y 15 de sexo masculino, 10 con Tinea pedis y 10 con Tinea corporis o cruris. Dos de los veinte eran portadores de una doble micosis: cruris y pedis, aunque para efectos del estudio se analizó solo una de ellas. En un caso coexistían en área crural una tinea y una candidiasis.

RESULTADOS

De los 10 pacientes con T. corporis/cruris 2 fueron de sexo femenino y 8 masculino con un rango etario de 18 a 41 años, para una edad promedio de 31.8 años. Entre los pacientes con T. pedis, tres fueron de sexo femenino y 7 masculino con un rango etario de 10 a 45 años y una media de 31.7 años (Tabla No. 1).

La especie de dermatofito que predominó fue *Trichophyton rubrum*, en 19 casos (95%) y *Epidermophyton floccosum* solamente en un caso (5%), que se distribuyen de la siguiente manera según diagnóstico. (Tabla No. 2). El número de dosis requerida para negativizar micológica y clínicamente cada caso varió de 1 a 3 dosis en Tinea corporis/cruris y de 1 a 4 en Tinea pedis; observándose que para los casos de Tinea corporis/cruris el 70% negativizó con dos dosis mientras que para la Tinea pedis se requirió de 4 dosis para negativizar el 50% (Tabla No. 3). En el control a largo plazo (4 semanas) se observó una cura definitiva en 8 casos (80%) con Tinea corporis/cruris y recaída en 2 (20%); los dos casos CRAN de tinea cruris y ambos

* Fluconazol - DIFLUCAN - Pfizer, S.A

** Dermatólogo. Servicio Dermatología del Hospital San Juan de Dios - San José, Costa Rica.

*** Profesor. Facultad de Medicina de la Universidad de Costa Rica.

TABLA 1
POBLACION DE PACIENTES

Número de pacientes	Hombres 15	Mujeres 5	Total 20
Grupos etarios (años)			
18-20	2	0	2
21-25	2	1	3
26-30	1	0	1
31-35	3	2	5
36-40	6	1	7
41-45	1	1	2
Edad media (años)			
(rango)	30,9 (18-41)	34,2 (21-45)	31,8 (18-45)
Peso medio (kg)			
(rango)	77,0 (53-109)	67,0 (51-81)	74,6 (51-109)

TABLA 2
ETIOLOGICA Y LOCALIZACION

Dermatofitosis	Trichophyton Rubrum	Epidermophyton Floccosum
T. corporis/cruris (n=10)	10	0
T. pedis (n=10)	9	1

TABLA 3
TRATAMIENTO REQUERIDO

Dermatofitosis	Semanas de tratamiento*			
	1	2	3	4
T. corporis/cruris (n=10)	1	7	2	0
T. pedis (n=10)	1	2	2	5

*Dosis semanales de 150 mg de Fluconazol

TABLA 3-a
DOSIS TOTAL PROMEDIO (DTP)

Dermatofitosis	Mg de Fluconazol
T. corporis/cruris (n=10)	315
T. pedis (n=10)	465

RELACION $\frac{DTP - T. PEDIS}{DTP - T. CORP/CRURIS} = 1,48$

TABLA 4
EVALUACION CLINICA Y MICOLOGICA

	Final del tratamiento		Seguimiento a las 4 semanas	
	Curado	No curado	Curado	Recaída (no curado)
Dermatofitosis				
T. corporis/cruris (n=10)	10	0	8	2
:100%	100%	0%	80%	20%
T. pedis (n=10)	10	0	8	2
:100%	100%	0%	80%	20%

habían recibido 3 dosis (Tabla No. 4). De los casos de T. pedis se encontró cura definitiva en 8 casos (80%) y 2 recaídas (20%), habiendo uno recibido 3 dosis de la droga y otro 4 dosis (Tabla No. 4). De los veinte casos estudiados 18 no mostraron manifestaciones secundarias al tratamiento, de los dos restantes uno presentó cefalea al principio del proceso terapéutico, aunque señaló que la mayoría de medicamentos le generaban tal efecto, y otro que presentó insomnio durante todo el período de tratamiento (Tabla No. 5).

TABLA 5
TOLERANCIA

Dermatofitosis	Efectos secundarios		TOTAL
	Cefalea	Insomnio	
T. corporis/cruris (n=10)	0	1	1
T. pedis (n=10)	1	0	1
TOTAL (n=20)	1	1	2
:100%	5%	5%	10%

COMENTARIO

El producto en estudio ha demostrado escasos efectos secundarios y un alto porcentaje de efectividad: 80% de negativización para Tinea corporis/cruris

y 80% para *Tinea pedis*, observándose una clara respuesta de mejoría desde la primera dosis, siendo más rápida sobre las lesiones ubicadas en áreas abiertas libremente al medio que en aquellas localizadas en áreas cerradas como pliegues húmedos con un microclima que favorece la presencia de los dermatofitos, sitio notoriamente reconocido por su resistencia a la terapia, más aún cuando el dermatofito es *T. rubrum*. La dosis total promedio necesaria para negativizar la lesión tanto clínica como micológicamente fue 1.48 veces mayor para *T. pedis* que para *T. corporis/cruris*.

- a) Dosis total promedio para *Tinea pedis* = 465 mg
 - b) Dosis total promedio para *Tinea corporis/cruris* = 315 mg
- Relación $\frac{a}{b} = 1.48$

Llama la atención la dosis total relativamente baja que se ha requerido para tratar exitosamente estas lesiones, y más aún cuanto que es repartida en dosis semanales de 150 mgrs. Las tasas de curación después de 4 semanas de suspender el tratamiento parecen indicar que el Fluconazol se puede acumular en el estrato córneo y tener aún actividad prolongada (2). Se concluye que el Fluconazol es un excelente recurso terapéutico en las dermatofitosis, con gran seguridad y buena tolerancia.

RESUMEN

Se efectuó un estudio abierto no comparativo para determinar la dosis mínima del fluconazol en el tratamiento de 20 pacientes con *Tinea pedis* y *Tinea corporis/cruris*. Se seleccionaron 20 pacientes, 10 con *Tinea pedis* y 10 con *Tinea corporis/cruris*, siendo 15 del sexo masculino y 5 del sexo femenino con edad promedio de 31.8 años (rango 18-65 años). Los pacientes recibieron una dosis única semanal de fluconazol 150 mg, con evaluaciones clínicas y micológicas a los 7-10 días después de cada dosis y luego una evaluación final a los 28-30 días. Se anotaron todos los hallazgos clínicos y microbiológicos en la fórmula respectiva de cada paciente. Los resultados finales indicaron que 8 (80%) de 10 pacientes con *Tinea pedis* alcanzaron curación y que ocho (80%) de los 10 casos con *Tinea corporis/cruris* también fueron curados. La mayoría de los casos de *Tinea corporis/cruris* requirieron solo dos dosis de tratamiento, en tanto que la mitad de los casos de *Tinea pedis* requirieron de las 4 dosis/semanas

de tratamiento. No se presentaron efectos adversos severos debido al tratamiento. Finalmente, el autor concluye que el fluconazol en dosis semanales de 150 mg, es un recurso terapéutico de gran eficacia y buena tolerancia en el tratamiento de las dermatofitosis.

SUMMARY

An open non-comparative study to determine the minimum dose of fluconazole in the treatment of *Tinea pedis* and *Tinea corporis/cruris* was performed. The study included a total of 20 patients (15 men and 5 women), 10 with *Tinea pedis* and 10 with *Tinea corporis/cruris*. The mean age of both sexes was 31.8 years (range 18-65 years). Patients received a single oral dose of fluconazole 150 mg once weekly up to a maximum of 4 weeks. Clinical and mycological follow-up evaluations were done at 7-10 days after study drug and then a final control at 28-30 days of therapy. All clinical and microbiological findings were recorded in the case record form. Final results indicated that 8 (80%) of 10 *Tinea pedis* cases achieved cure. Eight (80%) of the *Tinea corporis/cruris* cases were also cured. It was found that most of the cases treated for *Tinea corporis/cruris* required only two fluconazole doses; while half of the *Tinea pedis* patients needed 4 doses. No severe side effects were observed due to treatment. The author concludes that a single oral dose of fluconazole 150 mg weekly is an effective therapeutic alternative in the treatment of dermatophytes.

BIBLIOGRAFIA

1. Humphrey, M. J., et al. "Pharmacokinetic evaluation of U.K.-49, 858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and humans". *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:648-653.
2. Naeyaert, J.M., et al. "Fluconazole, a novel oral antifungal, in the treatment of fungal skin infections". *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*. R.A. Fromtling (Ed.) 1987 Prous Science Publishers S.A.