



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

S.S.A.

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.C.

Centro Dermatológico
Dr. Ladislao de la Pascua

ITRACONAZOL VS PLACEBO

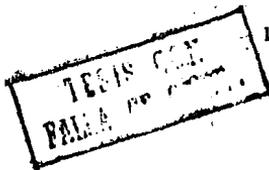
TRATAMIENTO DE 40 CASOS DE TIÑAS DE LA PIEL LAMPIÑA

TESIS DE POSTGRADO EN:
DERMATOLOGIA LEPROLOGIA Y MICOLOGIA
P R E S E N T A

DR. FEDERICO GUERRERO VILLASEÑOR

MEXICO, D. F.

1983 - 1985





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	pág.
1.- Introducción	1
2.- Generalidades sobre dermatofitos	2
Definición	2
Historia	3
Clasificación de los	4
3.- Clasificación moderna de los	10
4.- Inmunología	13
5.- Aspectos Clínicos	16
Tiña de los pies	16
Tiña de la ingie	20
Tiña corporal	22
Tiña de la mano	25
6.- Diagnostico	27
7.- Tratamiento	28
8.- Itraconazol	33
9.- Objetivos	43
10.- Material y Métodos	44
11.- Resultados	47
12.- Fotos Clínicas	52

pág.

13.- Comentarios y Conclusiones 54

14.- Bibliografía 59

I N T R O D U C C I O N

La alta incidencia de las infecciones micóticas en la consulta diaria plantea problemas de índole epidemiológico y en ocasiones de naturaleza terapéutica, siendo en algunos casos insalvables .

La introducción de la Griseofulvina como antimicótico oral resultó ser uno de los más grandes avances en el tratamiento de las dermatofitosis. Más recientemente la aparición del Ketoconazol abrió nuevas perspectivas en el tratamiento de las micosis cutáneas. Sin embargo la efectividad relativa de ambos medicamentos en algunas formas clínicas de infección dermatofítica ha condicionado la búsqueda de nuevos agentes capaces de resolver los problemas terapéuticos que plantean estos procesos .

La realización de este estudio tiene por objeto utilizar el Itraconazol un nuevo agente terapéutico con el único fin de encontrar un medicamento, más efectivo de costo no tan elevado, fácil de administrar, específico y que no produzca efectos indeseables al tratar estos padecimientos .

GENERALIDADES SOBRE DERMATOFITOS

DEFINICION :

Dermatofitosis, epidermoficias y tiñas son terminos utilizados indistintamente para designar a un grupo de enfermedades de la piel producidas por hongos llamados dermatofitos, parásitos estrictos de la queratina que invaden la capa cornea de la piel y los anexos queratinizados de la misma, como los pelos y las uñas .

Poseen estructura semejante, ademas de mostrar propiedades antigénicas comunes, responden a un mismo antimicótico selectivo, la griseofulvina ^{48, 61} .

Es excepcional que los dermatofitos pasen mas allá de la capa córnea y penetren a estructuras profundas de la piel.

HISTORIA :

En 1478 Celsus hace la primera referencia en relación al favus, termino puesto en uso por Alibert en 1817 . Pero no es si no hasta a mediados del siglo pasado cuando fue-

non reconocidos e identificados los hongos como agentes responsables de las tiñas .

Gruby (Considerado padre de la micología moderna), en 1843 le da el nombre de Microsporum audouini al agente causante de la tinea capitis .

Lebert en 1845 designa como Trichophyton schonleinni al hongo que causa el favus en base a las observaciones realizadas anteriormente por Schonleinni .

En 1847, Robin identifica al hongo conocido actualmente como Trichophyton mentragrophytes .

Malmstem en 1848 da el nombre al Trichophyton tonsurans ⁵⁴ . Sabouraud en 1910 establece la clasificación científica de las dermatomicosis en el brillante trabajo " Les Teignes " . Emmons en 1934 definió los dermatofitos de acuerdo a normas botánicas, nomenclatura y taxonomía .

Vigne introduce la radiación ultravioleta con filtro de Wood para detectar tiñas del cuero cabelludo .

En 1939, Oxford, Reistrick y Simonart descubren la griseofulvina. En 1947 en México González Ochoa y Lavalle comunican la incidencia de diversas especies de dermatofitos que causan tiña de la piel lampiña .

En 1958 Gentles utiliza la griseofulvina experimentalmente en animales de laboratorio, en ese mismo año, Blank informa de su uso por vía oral ³⁸ .

CLASIFICACION DE LOS DERMATOFITOS :

Sabouraud establece las bases de la clasificación y Emmons en 1934 realizó la clasificación de acuerdo a normas botánicas, nomenclatura y taxonomía .

Los hongos productores de las tiñas o dermatoficias pertenecen a 3 géneros y son variadas las especies según las diversas regiones del país y del mundo y se les han agrupado de acuerdo a sus características morfológicas y microscópicas de los cultivos en :

Género Trichophyton : Las especies más importantes son T. tonsurans, T. rubrum y T. mentagrophytes. Del gé-

nero Microsporium, existe de importancia la especie M. canis y del género Epidermophyton solo se conoce una especie E. floccosum ⁶¹ .

Algunos de estos hongos son antropofílicos es decir viven sólo en el hombre y pasan de una persona a otra. Otras especies son de origen animal o zoofílicos y de ahí pasan eventualmente al hombre y los geofílicos son los que viven en el suelo ^{42, 44} .

A continuación se describirán las características mas importantes de cada uno de los géneros :

Género Trichophyton :

Es el género que presenta las más variadas especies, desde el punto de vista morfológico de los cultivos se caracteriza por la producción de abundantes microconidias y raramente de macroconidias, son hongos difíciles de diferenciar botánicamente por presentar degradación debida a parasitismo, afecta piel lampiña pelo y uñas ^{65, 37} .

Genero Epidermophyton :

Presenta macroconidias en forma de clavadas, de pared del

gada y lisa, de base afilada y extremos romos, no produce microconidias. Afecta comunmente piel lampiña (región inguinal y pies) ¹³ .

Género Microsporum :

Se caracteriza por la producción de macroconidias de paredes gruesas o delgadas, en forma de huso con divisiones que varían de 6 a 13 o más. Las microconidias son raras afectan comunmente pelo, piel lampiña y uñas ^{4, 65} .

Las características mas importantes de las especies mas comunes son :

T. rubrum : Es el causante principal de las micosis superficiales humanas ^{2, 3, 10, 13, 66} .

Es responsable de onicomicosis y de lesiones en cualquier parte de la piel, con frecuencia generalizadas, macroscopicamente las colonias desarrollan rápidamente en 5-6 días, en 2 semanas cubre casi todo el tubo, tienen una extensión importante y son de aspecto vellosa o pulverulenta y se pigmenta de color rojo vinoso en 10 a 20 días .

Microscópicamente muestra microconidias piriformes en los filamentos y rara vez macroconidias, las macroconidias son de paredes delgadas, largas con punta roma, de bordes paralelos imitando forma de salchichas .

T. mentagrophytes : Responsable de lesiones en la piel - lampiña, lesiones supurativas de la barba y piel cabelluda además de tiña de los pies. Macroscópicamente los cultivos crecen rápido y se extienden en 10 días aprox. cubren todo el tubo las colonias son polimorfos de aspecto pulveroso en ocasiones se pigmenta de rojo .

Microscópicamente encontramos numerosas microconidias agrupadas en grandes acúmulos, algunas macroconidias se encuentran, estas son de paredes delgadas y hay estructuras especiales, como hifas en " tirabuzon " y cuerpos espirales 55, 65 .

Microsporum canis : Dermatófito mas comun en tiña de cabeza, Macroscópicamente el cultivo crece rápido 3 a 4 días como una fina estrella, alrededor del decimo día se obtiene la colonia con aspecto característico, como un disco

co algodonoso o lanoso, la parte posterior se pigmenta de color amarillo o naranja. Microscopicamente hay micelios abundantes con forma de "raquetas", hay también abundantes macroconidias en forma de huso con divisiones múltiples y extremos puntiagudos ¹⁹.

Epidermophyton floccosum : Exclusivo de piel lampiña, -afecta con frecuencia pies y en ocasiones uñas. Hace 40 años fué la especie mas difundida, en la actualidad ha disminuido su incidencia. Macroscópicamente la colonia es pulverenta o vellosa, con desarrollo lento y pigmento verdoso, existe además un pleomorfismo frecuente a partir de la tercera semana de cultivo y presenta un aspecto de cielo estrellado.

Microscópicamente encontramos macroconidias redondeadas con extremidades romas, base de implantación afilada, septos de 20 a 30 micras de largo por 5 a 7 de ancho, se agrupan varios y semejan "racimos de platanos". - Faltan las microconidias, clamidosporas existen en cultivos viejos.

Trichophyton tonsurans : Causante de tiñas de la cabeza a veces inflamatorias. Macroscópicamente los cultivos son de desarrollo lento y se extienden poco 2 a 3 cms. después de 1 mes, presentan aspecto crateriforme o liso con pigmento amarillo azufre .

Microscópicamente sobre el micelio se observan numerosas microconidias dispuestas en espigas o en racimos, no hay macroconidias en medios habituales ⁶⁵ .

CLASIFICACION MODERNA DE LOS DERMATOFITOS

Epidermophyton	(Sabouraud, 1910)
E. floccosum	(Harz, 1870)
.	(Langeron y Milochevitch — 1930)
Microsporum	(Gruby, 1843)
M. audouini	(Gruby, 1843)
M. canis	(Bodin, 1902)
M. cookel	(Ajello, 1959)
M. distortum	(Dimenna y Parples, 1954)
M. ferrugineum	(Ota, 1921)
M. fulvum	(Uribury, 1909)
M. gypseum	(Bodin, 1907)
M. nanum	(Fuentes, 1956)
M. praecox	(Rivalier, 1954)
M. persicolor	(Sabouraud, 1910)
M. vaubreusegheimii	(Georg, Ajello, Friedmon — Brin Knon, 1962)

Trichophyton

- T. *ajelloi* (Vanbreuseghem, 1952; Ajello, 1968)
- T. *concentricum* (Blanchard, 1895)
- T. *erinacei* (Smith y Marples, 1963)
- T. *equinum* (Matruchot y Dassonville, 1895)
- T. *fluviomuntense*
- T. *gallinae* (Magnin, 1881. Selva y Benham, 1852)
- T. *gourvilli* (Castanei, 1933)
- T. *longifusus* (Florian y Galgoczy 1964. - Ajello, 1968)
- T. *mentagrophytes* (Robin, 1853. Blanchard, 1896)
- T. *rubrum* (Castellani, 1910. Sabouraud 1911)
- T. *proliferans*
- T. *schoenleini* (Libert, 1845. Sabouraud, 1911)
- T. *simi* (Pinoy, 1912)

- T. soudanense (Soyens, 1912)
T. tonsurans (Malmsten, 1845)
T. vanbreu seghemii (Riloux, Suminn, 1964)
T. verrucosum (Bodin, 1902)
T. ochraceum (Sabouraud, 1909)
T. violaceum (Bodin, 1902)
T. yacundei (Cochet y Daby-Dubois, —
1957)

I N M U N O L O G I A

Los estudios preliminares de Jones y cols, señalan que — una respuesta inmunitaria mediada por células intactas — puede desempeñar un papel importante en la respuesta normal del huésped a las infecciones por dermatofitos, y pueden ser causa de las manifestaciones clínicas de las lesiones cutáneas. Estos autores han demostrado que la inoculación experimental de los dermatofitos en la piel de un individuo no sensibilizado da por resultado la propagación — de la enfermedad. Sin embargo en el transcurso de las — 48 horas siguientes, la infección cutánea por hongos ha desaparecido. Esta resolución corresponde a la adquisición de hipersensibilidad retardada al hongo. La infección — — subsiguiente del brazo de un individuo sensibilizado da por resultado una respuesta inicial ecczematososa transitoria e intensa con incapacidad persistente de la infección micótica para la diseminación ¹² .

Se ha demostrado " in vitro " en pacientes con infestación por dermatofitos la presencia de precipitinas, aglutininas y anticuerpos fijadores de complemento contra dermatofiu

tos. Los pacientes que tienen buena inmunidad celular desarrollan anticuerpos antidermatofito a corto plazo y hay desarrollo de fenómenos de hipersensibilidad, observando esto en las formas agudas en contraste con las infecciones crónicas que muestran notable respuesta tisular del huésped. La tricofitina preparada a partir de los metabolitos (polisacaridos) contenidos en el medio de cultivo de T. mentagrophytes a sido utilizado para la evaluación de la hipersensibilidad a los dermatofitos, no es específica y su antigenicidad puede producir reacciones cruzadas con otros antígenos de hongos y produce 2 tipos de respuesta en un sujeto sensibilizado : una " urticarial " temprana y mediada por IgE y otra tipo tuberculina y mediada por linfocitos T. En las dermatofitosis crónicas se encuentran altos niveles de IgE y bajos de células T .

Las dermatofitides resultan de la circulación de productos alergénicos y sensibilización subsecuente del huésped y pueden exacerbarse durante el tratamiento con griseofulvina o con la aplicación de tricofitina, apareciendo en forma espontanea y estan libres de hongos 53, 55, 59 .

En 1918 Jadassohn, reconoció la conexión causal entre — erupciones cutáneas generalizadas y la " infección Kerion " la reacción clásica como patrón de dermatofitide es una — erupción simétrica generalizada papular en tronco mas co- munmente. En 1926 Williams afirma lo anterior pero re- firiéndose a lesiones eczematosas en manos pudieran ser secundarias a las infecciones micóticas de piel y uñas ^{22,} 33 .

Otro aspecto importante es que las " ides " desaparecen— al tratar el foco primario y los aspectos clínicos son diver- sos tanto topográficamente como morfológicamente .

ASPECTOS CLINICOS

Las dermatofitosis se manifiestan diferentemente en las distintas regiones del cuerpo humano y presentan rasgos característicos distintivos .

A continuación se revisaran en orden de frecuencia , tiña de los pies, tiña de la ingle, tiña del cuerpo y tiña de la mano .

TIÑA DE LOS PIES

Definición :

La tiña de los pies es una infección dermatofítica, que afecta particularmente los pliegues interdigitales y las plantas
70 .

Sinónimos :

Tinea pedis, pie de atleta, dermatofitosis podal, sabañones
20 .

Etiología :

Trichophyton rubrum, múltiples publicaciones lo afirman como el más frecuente, llega a ocupar el 72.5% ^{9, 18, - 23, 29, 49, 50} .

Trichophyton mentagrophytes ocupa el segundo lugar ^{68, 71} .

Y el Epidermophyton floccosum ocupa el tercer lugar .

Patogénia :

El establecimiento de una infección dermatofítica en el estrato córneo depende de la virulencia del organismo infectante, la cual varía entre las especies y entre cepas de la misma especie, de la susceptibilidad del huésped y depende también de la cantidad del inóculo así, como de las condiciones físicas del sitio de la inoculación, la hidratación, maceración y trauma previo son condiciones importantes, el tipo de prendas de vestir y calzado y a esto se agrega la velocidad de desarrollo de el hongo y rapidez de el re-cambio epidérmico ^{29, 30, 40, 58} .

Epidemiología :

Se encuentra entre las 10 dermatosis más frecuentes y es de distribución mundial la población urbana es la más comúnmente afectada. Predomina en adultos del sexo masculino. La relación de frecuencia con el sexo femenino es 3:1. Más frecuente entre 15 a 30 años, aunque también se encuentra en niños y en lactantes ^{45, 51}.

Influye de manera importante la ocupación del individuo ²⁵. Y resultado más frecuente en caucásicos y asiáticos esto último no está bien confirmado. En el Centro Dermatológico Pascua en 1983 en la consulta de dermatología general el 4.94% se diagnosticó como tiña de los pies.

También se deben de tomar en cuenta padecimientos crónicos de fondo como la Diabetes Mellitus, problemas circulatorios periféricos, y los climas tropicales y la estación del año ^{35, 43}.

Cuadro Clínico :

No hay una clasificación adecuada de las manifestaciones clínicas pero, se aceptan tres formas clínicas :

a) Intertriginosa, constituida por fisuras, maceración y exulceración, presentan prurito, olor desagradable, localizada a pliegues interdigitales y pliegue de cara plantar - de dedos .

b) Vesiculosa, caracteriza como su nombre lo indica por vesículas de contenido viscoso, predomina en el hueco de la planta del pie, muy pruriginosa, es la responsable de producción de " ides " , frecuentemente la ocasiona el --- T. mentagrophytes ^{3, 36} .

c) Hiperqueratósica, crónica por excelencia, casi no -- hay prurito, causada mas comunmente por T. rubrum ^{6, 11} . Se localiza a planta, a veces en toda su extensión y puede afectar dorso, con frecuencia se presenta una --- combinación de estos aspectos clínicos .

Las complicaciones mas frecuentes son : Dermatitis por contacto, infecciones secundarias y dermatofitides ^{47, - 52} .

El diagnostico diferencial se debe hacer principalmente -- con dermatitis por contacto al calzado o calcetines, pio-- dermitis, queratolisis plantar, dishidrosis, neuroderma--

titis entre las más importantes .

El pronostico es bueno pero las recaidas son frecuentes .

TIÑA DE LA INGLE

Definición :

Dermatosis eritematoescamosa con borde activo vesiculoso y liquenificación cuando es crónica, que se presenta en el pliegue inguinal, descendiendo por la región crural y periné generalmente con prurito importante ^{1, 46, 61} .

Sinonimos :

Tinea cruris, Eczema Marginado de Hebra, Prurito de los Jinetes ⁶³ .

Etiología :

El agente encontrado con mas frecuencia es el T. rubrum siguiendole el E. floccosum y después el T. mentagrophytes ⁶³ .

Patogenia :

La exposición a una fuente de contagio es fundamental pa-

ra la aparición de este padecimiento y se postula como muy frecuente la autoinoculación por tiña de los pies hasta en un 70% de los casos y contacto con objetos contaminados o contacto íntimo con alguna persona enferma, además de la susceptibilidad del propio individuo .

Son definitivas también las características propias de la región corporal (humedad, temperatura) ^{19, 39} .

Epidemiología :

Padecimiento cosmopolita, en el que son raras las epidemias, mucho más frecuente en climas cálidos, en zonas urbanas y se presenta asociado hasta en un 70% de los casos a autoinoculación por tiña de los pies .

La **utilización** de esteroides, obesidad, embarazo, tuberculosis, diabetes mellitus e infecciones crónicas influyen en la aparición del padecimiento. Afección propia del adulto y más comunmente del sexo masculino .

Cuadro Clínico :

Inicialmente es una placa eritematosa y descamativa de →

forma oval o redondeada, de borde circinado o policíclica al extenderse la lesión el centro de la placa es menos descamativo, el borde es neto y se visualizan vesículas del tamaño aprox. de la cabeza de un alfiler, predomina del lado izquierdo o también es frecuente encontrarlo en forma bilateral, podemos encontrar inflamación, prurito y liquenificación, abarcando la raíz del muslo adyacente al escroto, extendiéndose a periné, regiones interglúteas, región perianal y algunas veces a abdomen, axilas y pliegues submamarlos en la mujer ^{3, 46} .

Las complicaciones más comunes son dermatitis por contacto, corticoestropo y candidosis .

El diagnóstico diferencial se debe realizar con eritrasma ⁶² . Candidiasis, psoriasis, dermatitis por contacto, neurodermatitis circunscrita y pénfigo vegetante .

TIÑA CORPORAL

Definición :

Infección dermatofítica de la piel glabra caracterizada --

por placas con eritema, escama y vesículas, más frecuentemente causada por especies del género Trichophyton y - Microsporum 19, 46, 61 .

Sinónimos :

Herpes circinado, Tiña glabra .

Etiología :

El agente más frecuentemente encontrado es el T. rubrum y en los últimos años el M. canis se ha visto con mucho mayor frecuencia que en años anteriores sobre todo en niños 46 .

Patogenia :

La infección se transmite por contacto directo de una persona o animal infectado, por " fomites " o por extensión de las lesiones. Tiene un período de incubación aprox. -- de 1 a 3 semanas, las esporas del hongo caen sobre la -- piel cubierta por fino vello, los folículos vellosos actúan -- como reservorios de la infección .

La infección puede resolverse espontáneamente en unos -- meses o pasar a la cronicidad .

Epidemiología :

Padecimiento más común en niños y adultos jóvenes, afec
ción universal del hombre, se encuentra en cualquier area
de la tierra y predomina en los tropicos, no existe predo-
minio de sexo .

Cuadro Clínico :

Primeramente aparece una pápula rojiza con prurito que -
crece en forma continua y excéntrica hasta formar una --
placa circular eritematosa, con finas escamas y un borde
activo formado por diminutas vesículas que al romperse -
dejan costras melicéricas pequeñas. El centro se va acla
rando espontáneamente y la placa crece por sus bordes .

Se unen unas placas con otras originando formas anulares
pero siempre es el borde activo el que da la clave para el
diagnóstico. El crecimiento de las placas es rápido y el -
prurito es el sintoma común .

El diagnóstico diferencial lo realizaremos principalmente
con : Psoriasis, Lepra Tuberculoide, Pitiriasis Rosada
de Gibert, Granuloma anular, Liquen plano, Dermatitis -
Seborreica, Secundarismo sífilítico y dermatitis por con

tacto entre otras 19, 46, 55 .

TIÑA DE LA MANO

Definición :

Son todas aquellas infecciones donde las áreas interdigitales y la superficie palmar están involucradas y muestran alteraciones patológicas características .

Etiología :

Los agentes más comúnmente encontrados son el T. rubrum, T. mentagrophytes y E. floccosum .

Patogenia :

Los factores predisponentes que se han postulado son deformidad de la región y compresión de los espacios interdigitales por la ocupación del paciente. La mayoría de las veces la maceración conduce y produce una condición similar predisponente a aquella que afecta el pie .

Epidemiología :

El agente causal de tiña de la mano se asocia con el agente causal de tiña de los pies, cuando los pacientes presen

tan esta última. Es más común en el adulto y es considerada como enfermedad ocupacional, generalmente unilateral, de distribución mundial.

Cuadro Clínico :

Los síntomas varían considerablemente y se han descrito 5 cuadros clínicos (Calnan).

La hiperqueratosis difusa de palmas y dedos la más común.

La exfoliación creciente de la piel es el segundo tipo.

La vesicular en parches circunscritos, constituye el tercer tipo ocasionado comúnmente a T. mentagrophytes.

La cuarta forma clínica se describe como discreta red papular y la última forma se describe como eritematoescamosa.

Diagnostico Diferencial :

Se debe establecer fundamentalmente con dermatofitides, dishidrosis, psoriasis, dermatitis por contacto, neurodermatitis y secundarismo sifilítico entre los más importantes.

D I A G N O S T I C O

El diagnóstico se realiza fundamentalmente --
por el cuadro clínico y posteriormente con la
demostración del dermatofito por examen directo
y cultivo en los medios habituales 62 .

T R A T A M I E N T O

El tratamiento se puede dividir en medidas generales y —
tratamiento con medicamentos, este a su vez se divide en
medicamentos tópicos y medicamentos sistémicos .

Medidas Generales :

Se debe recomendar al paciente : Mantener la zona anat
tómica lo más seca posible. Con la utilización ya sea de—
una toalla especial o de polvos secantes según sea el ca—
so .

Utilizar sandalias para el baño en el caso de tiña de los —
pies y no utilizar zapatos muy cerrados y de suela de go—
ma, uso de preferencia de ropa de algodón y cambio de rou
pa diariamente ^{20, 72} .

En caso de que existan complicaciones tales como la der—
matitis por contacto o infección secundaria, deberá trataru
se previamente y posteriormente se tratará la tiña de fonu
do .

Tratamiento con medicamentos tópicos :

Desde principios de siglo, se han utilizado los toques yodados al 0.5 y al 1.0% , actualmente se continua su uso con resultados muy favorables, actua como oxidante, que lante bacteriano, por el yodo metálico que compone a la solución y que penetra a la dermis profunda, localmente tiene acción germicida y fungicida como tóxico protoplásmico las cepas de Trichophyton y Epidermophyton son los mas sensibles ² .

Formula de Whitfield (modificada) :

Acido salicilico	2-5 grs .
Acido benzoico	4-10 grs.
Alcohol de 90°	100 cc .

El benzoato tiene acción fungistática, el salicilato queratolítica y la infección se elimina por desprendimiento del estrato corneo infectado. Las concentraciones de los componentes son variables y el tiempo de duración varía para cada caso particular .

El tolnaftato (acido 0-2 naftil-m-n dimetiltiocarbamilato) Fungicida sintético actua destruyendo los ribosomas, es

incoloro, inodoro, no graso, se sintetizó en 1960. Penetra sin lesionar la epidermis, es bien tolerado ⁴ .

El ácido undecanoico y otros ácidos de cadena corta, se reportan como fungicidas, pero el mecanismo de acción no se conoce. Se ha observado que inhiben la respiración y el metabolismo de los carbohidratos, elevación de fosfatos y metabolismo lípido de los hongos sensibles ^{26, 41} .

Entre estos se encuentra el ácido undecilénico y el ácido octanoico .

Los Imidazoles actúan dañando la pared celular alterando e inhibiendo la síntesis macromolecular .

El miconazol, fungicida de amplio espectro, (2-4, dicloro, B nitrato de imidazol), polvo cristalino, inodoro, incoloro, se presenta en solución, polvo y crema al 2%; el índice de curación varía de 88 a 100 % según diversos reportes ^{5, 7} .

El clotrimazol, fungistático de amplio espectro se presenta en crema y solución al 1%, la absorción es escasa, se

observa del 67 al 100% de curación ^{34, 52} .

El Biofonazol, derivado imidazol tópico se presenta en crema al 1.0% y solución al 1.0% , fungicida y fungistático, según algunos reportes es 10 veces más activo que los imidazoles usuales, sin efectos colaterales y absorción sistémica baja, obteniéndose reportes de curación del 85% al-100% ^{57, 67} .

El Haloprogin, fungicida sintético de amplio espectro se presenta en solución y crema al 1%, de fácil penetración y tiene un índice alto de dermatitis por contacto .

El Propilenglicol se a empleado también en Pitiriasis Versicolor por su acción queratolítica ²¹ .

Tratamiento con medicamentos sistémicos :

Se utilizan cuando el tratamiento tópico fracasa y cuando los casos se encuentran muy afectados .

Griseofulvina, se aisló originalmente del Penicillium griseofulvum (1938), antimicótico fungistático para dermatofitos, actua inhibiendo la síntesis de la pared celular de

las hifas, interfiere en la síntesis de los ácidos nucleicos y en la mitosis celular, así como en la inhibición de la -- formación de microtúbulos. Su concentración plasmática máxima se alcanza a las 4 horas y se descubre en base de capa córnea de la piel entre 48 y 72 horas después de la -- administración. La droga se metaboliza e inactiva en el organismo, se elimina por heces y orina y se encuentra en sudor, se ha dicho que se absorbe más con la ingesta de alimentos grasos. Se utiliza a dosis de 10 a 20 mg por kg de peso por día, sin pasar de un gramo diario. -- Los efectos secundarios son : trastornos digestivos, síntomas neurológicos, erupciones tipo medicamentoso, alteraciones renales, leucopenia ocasionalmente y alteraciones en el metabolismo de las porfirinas ⁴¹ .

Ketoconazol, se sintetizó en 1977 en Bélgica pertenece al grupo de los imidazoles, potente inhibidor de la biosíntesis del ergosterol; este es el esterol que se encuentra en levaduras y hongos, además provoca cambios en la permeabilidad de la membrana celular. Después de tomar una - dosis de 100 mg. puede encontrarse en prácticamente to--

los los órganos del cuerpo manteniendo dosis antifúngicas óptimas por más de 24 horas. Después de 4 días el 70% de la droga es excretada, por heces 57% y orina 13% aproxim. Atraviesa la barrera placentaria .

Efectos secundarios como náuseas, constipación diarrea, prurito, cefalea, se reportan también elevación de enzimas y alteraciones Hepáticas comprobadas por Biopsia - 12 .

I T R A C O N A Z O L

Química :

Descripción, el R51 211 es un polvo beige, con punto de fusión a 167°C. El peso molecular del compuesto es 705,64, el nombre genérico propuesto es Itraconazole .

La fórmula bruta general es $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

Estructura Química :

Formas de presentación : Esta disponible en capsulas, conteniendo cada capsula 50 mg del compuesto, actualmente

te se encuentra disponible en cajas de 8, 10, 12, o 20 capsulas, se a preparado para farmacología animal solamente .

Farmacología " in vitro " , el itraconazol ha sido examinado " in vitro " en diversos medios de cultivo y fué altamente activo contra los dermatofitos, levaduras, Aspergillus, dematiaceos, hongos dimórficos y otros hongos diversos .

La concentración mínima activa " in vitro " fue de 0.1 μ g/ml⁻¹ nanogramos sobre ml a la menos 1 .

El Dr. Faergemann, de Suecia estudio " in vitro " la actividad del itraconazol hacia el Pityrosporum orbiculare - P. ovale, ambos organismos causantes de pitiriasis versicolor y la concentración mínima inhibitoria fue para el P. orbiculare 0.1-0.2 g/ml y para el P. ovale 0.8 μ g/ml

El Dr. Smith en Estados Unidos de Norteamerica comparó la actividad " in vitro " entre itraconazol, ketoconazol y bifonazol en varios tipos de hongos y observó una clara superioridad de la actividad del itraconazol .

En general las concentraciones de itraconazol requeridas para inhibir el crecimiento de diversos organismos causantes de micosis, son muchas veces más bajas que las requeridas para ketoconazol y bifonazol .

Los resultados obtenidos en los diferentes modelos animales indican que el itraconazol es la primera substancia oral potente en el tratamiento de aspergillosis experimental, criptococcosis y esporotricosis .

En histoplasmosis , tricotifosis diseminada y candidosis sistémica, fue de igual forma altamente efectiva y el rango curativo mayor se obtuvo cuando el itraconazol se administró en solución de polietilenglicol similar a una micro-suspensión sin efectos colaterales .

En paracoccidioidomicosis resultó 10 veces más potente que el ketoconazol. En coccidioidomicosis es al menos, tan activo como ketoconazol pero actúa más lentamente que este último. En contraste con el Ketoconazol y con todos los nuevos antimicóticos orales, el itraconazol es capaz de reducir las concentraciones de hongos en el tejido

do pulmonar .

En el tratamiento de candidiasis vaginal en ratas el itraconazol administrado oralmente fué de tres a cinco veces más potente que el Ketoconazol , la droga es bien tolerada en dosis altas en todos los animales .

Modo de Acción :

El itraconazol inhibe el crecimiento de hifas desde concentraciones de 10^{-8} . Cambios ultraestructurales en levaduras se observaron desde concentraciones de 10^{-9} y consisten en : Aumento del volumen celular, formación de vacuolas centrales lipídicas, discontinuidad en la membrana plasmática desintegración completa subcelular y plasmolisis de las células, existió necrosis a una minoría de las células dentro de las 24 horas de exposición a la droga. La microscopía electrónica reveló la inhibición de la transformación morfogénica de levaduras a micelios .

El mecanismo bioquímico de acción es similar al ketoconazol, la actividad antimicótica del itraconazol puede de-

berse al menos parcialmente a una acumulación de esteroles metilados, tales esteroles son conocidos por modificar las propiedades de la membrana y el crecimiento celular.

La presencia de los esteroles metil - 14 en C. albicans, - tratados con itraconazol, indican que la dimetilación - 14 en estas levaduras son sensitivas a los triazoles N-substituidos .

Las levaduras son mucho mas sensitivas a estos cambios bioquímicos que las células del hígado de ratas .

La actividad del itraconazol en cultivos mixtos de C. albicans con leucocitos y fibroblastos humanos se comparó -- con ketoconazol y ambos parecen ser igualmente potentes en la inhibición de crecimiento de C. albicans en concentraciones las cuales son alrededor de 10^4 veces más bajas que aquellos que afectan la viabilidad de los fibroblastos y leucocitos humanos. Ambos compuestos suprimen la formación de micelios a las mismas bajas concentraciones .

En concentraciones desde 160 μ g/ml un marcado efecto so

bre las estructuras morfológicas y ultraestructurales del *Aspergillus* puede ser observada .

Toxicidad :

La toxicidad oral aguda del itraconazol se estudió en ratas Wister adultas machos y hembras a dosis de 0 (control), 160 y 320 mg/kg los valores estimados de dosis letal media, 14 días después de la administración oral del compuesto fue de 320 mg/kg tanto para machos y hembras, el potencial genotóxico de itraconazol ha sido evaluado en varias pruebas y los resultados mostraron que el itraconazol no tiene potencial mutagénico .

El estudio de la toxicidad subaguda se llevo a cabo en un período de 3 meses con ratas Wister y con perros y se concluyó que dosis repetidas de 10 mg/kg no existen o no presentaron efectos tóxicos. A dosis de 40 mg/kg se observaron ligeros efectos de sobredosis y estuvieron bien presentes a 160 mg/kg y dosis superiores resultaron mortales .

El tejido blanco de toxicidad mayor fué el tracto gastroin-

testinal, evidenciado por diarrea y enteritis, la revisión histopatológica posterior reveló células espumosas alojadas con material proteínico o proteinaceo en varias localizaciones, lo cual podría ser el resultado de la bioacumulación de la droga o de compuestos esteroideos .

Existió también ligeras alteraciones en suprarrenales y en ovarios relacionandose con los efectos de síntesis esterooidal .

En perros fué muy bien tolerado hasta 40 mg/kg, la toxicidad clínica no se presentó y los análisis sanguíneos y de orina, mostraron cambios no constantes ni relevantes, la evaluación histopatológica posterior demostró que la estructura hepática no fué afectada por el itraconazol .

A una dosis de 10 mg/kg administrada a ratas machos (Wistar) oralmente, se detectó la máxima concentración en plasma a las 4 horas, con un promedio de 0.75 μ g/ml y 0.29 μ g/ml del itraconazol metabolizado .

Su eliminación del plasma procedió aparentemente con una vida media de 6 a 7 hrs, en perros se obtuvieron valo

res similares .

La excreción y metabolismo después de una dosis oral única en ratas (Wistar) machos a 10 mg/kg fué 96 horas -- después 63.8% en heces y orina 5.34% .

No hubo tendencia estadísticamente significativa hacia tiempos de hipnosis mayores o menores en grupos tratados con itraconazol comparados con un grupo control .

Se concluye que " in vivo " no hay evidencia de inhibición o inducción de las enzimas microsomales por el itraconazol más que hasta una dosis de 40 mg/kg .

Consideraciones Endocrinológicas :

En voluntarios humanos no hubo efecto del itraconazol sobre los niveles séricos de testosterona tal como se observó después de la administración por un período corto o por un período prolongado de tiempo a dosis de 25, 50, 100 y 200 mg de la droga, cuando se comparó con el placebo .

La administración prolongada de dosis extremadamente altas de itraconazol (160 mg/kg) a ratas por un mes no-

mostró ningún efecto sobre la testosterona serica cuando se le comparó con el efecto observado en los animales -- tratados con ketoconazol. El itraconazol a dosis hasta de 200 mg diarios no afectan los valores normales de cortisol en el plasma de voluntarios humanos saludables y a la misma dosis no afecta la respuesta del cortisol a la estimulación de ACTH en voluntarios humanos saludables .

Farmacocinética Humana :

En un número limitado de voluntarios que tomaron itraconazol los datos que se obtuvieron de la farmacocinética -- fueron que existe una alineación en la dosis, el estado de concentración adecuado se alcanza después de 4 a 8 días -- de la droga en plasma después de administración diaria, -- la estimación para el tiempo medio de vida es de 15 a 20 hrs . Los niveles máximos en plasma se obtienen después de 2 a 3 hrs de la toma oral .

La evaluación de los parámetros químicos sanguíneos después de la administración oral en voluntarios se observaron sin anormalidades cuando se compararon, 50 mg, 100 mg, y 200 mg de itraconazol con el placebo en un periodo

de 24 horas después de la toma del medicamento tomando muestras de sangre a las 0, 1, 2, 4, 8 y 24 horas. Un segundo estudió observó el efecto de 100 mg y 50 mg de itraconazol diarios por 14 días, los parametros cuantificables fueron : Na K, Cl, Alb, Ca, Bil, Gluc, TGP, TGO .

Se tomaron 22 muestras sanguíneas en este período de -- tiempo, un voluntario tomó 100 mg diarios y 4 tomaron -- 50 mg y no se observaron anomalías considerables .

Evaluación Clínica :

En Pitiriasis versicolor, se observó que con una dosis de 50 mg de itraconazol, una respuesta más pronta que con una dosis de 200 mg de Ketoconazol (diaria) y una dosis 4 veces más baja .

En la candidiasis vaginal, el número de pacientes trata-- dos en este grupo aún tendra que aumentarse, pero un esquema que parece prometedor es 100 mg por vía oral por 5 días 28, 32 .

O B J E T I V O S

- 1.- Valorar la eficacia del Itraconazol como tratamiento de tiñas de la piel lam-
piña .

- 2.- Comparar la eficacia en relación un pla-
cebo .

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 40 pacientes de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua, en el lapso comprendido de septiembre de 1984 a marzo de 1985, todos con el diagnóstico clínico de tiñas de la piel lampiña :

15 tiñas de los pies, 15 tiñas de la ingle y 10 de tiña del cuerpo. Las edades variaron entre 14 a 70 años y para la selección no se tomó en cuenta sexo .

Fué motivo de exclusión :

Pacientes con micosis sistémicas y tiña de la cabeza; uso de tratamientos antimicóticos sistémicos menos de un mes antes del inicio del estudio; aplicación de antimicóticos tópicos, corticosteroides o antimicrobianos 7 días antes; -- mujeres embarazadas, lactando o que no empleen adecuadamente métodos anticonceptivos, pacientes poco confiables. No se incluyeron pacientes con onicomycosis asociada y pacientes con examen directo negativo .

A todos los pacientes se les realizó estudio micológico -- que incluye :

a) Examen directo de escamas con hidróxido de potasio al 30%. Se valoró de la siguiente manera de acuerdo a la cantidad de filamentos :

(+) poca cantidad de filamentos .

(++) moderada cantidad de filamentos .

(+++) abundantes filamentos .

b) Cultivo en gelosa glucosada de Sabouraud al 3% y Sabouraud adicionada de cloramfenicol y actidione, dejándose los tubos a la temperatura de laboratorio .

Los estudios micológicos fueron realizados en el Servicio de Micología del mismo Centro .

A todos los pacientes se les proporcionaron 60 capsulas - conteniendo Itraconazol 50 mg o placebo en cajas proporcionadas por Janssen Farmaceutica, idénticas para evitar el conocimiento del contenido. Se indicó tomar 2 capsulas diarias en ayunas .

Se hizo una evaluación clínica al inicio y cada 2 semanas durante el tratamiento y 15 días después de suspender el medicamento .

Clinicamente se tomaron en cuenta los siguientes datos :

Eritema, descamación, fisuras, vesículas, o pustulas, --
exudación, maceración, inflamación, molestias subjetivas
(prurito y ardor), y otros en el que se incluyó hiperpig-
mentación y estrias atróficas principalmente .

El eritema se valoró, si existía como, positivo y en caso
de no haber como negativo. Las demas manifestaciones -
de acuerdo a la escala siguiente .

0 - ausente, 1 - leve, 2 - moderado, 3 - severo .

La respuesta clinica al tratamiento se evaluó de acuerdo -
con la siguiente tabla :

- 1 - Curado .
- 2 - Lesión residual clinica leve (Eritema y descama-
ción) .
- 3 - Lesión residual importante (fisuras, vesículas) .
- 4 - Sin cambios .
- 5 - Deteriorado .
- 6 - No evaluable .

R E S U L T A D O S

De los 40 pacientes que ingresaron al estudio terminaron el tratamiento 32, los 8 restantes causaron baja por abandono del mismo, 4 correspondieron al grupo placebo y 4 al grupo tratado con itraconazol .

Los que concluyeron el estudio se distribuyeron por edad, sexo y peso de la siguiente manera .

Sexo	Itraconazol	placebo	total
Masculinos	13	11	24
Femeninos	$\frac{3}{16}$	$\frac{5}{16}$	$\frac{8}{32}$
Total pacientes			

Edad promedio (limite) años 30.2 (17-67)

29.2 (15-56)

Peso promedio (limite) kilos 65.7 (48-90)

62.2 (40-90)

TIÑA DE LOS PIES

LESIONES CLINICAS

	NUMERO DE AFECTADOS	INTENSIDAD		
		L*	M*	S*
ERITEMA	12	1	5	6
DESCAMACION	12		1	11
FISURAS	9	7	1	1
VESICULAS O PUSTULAS	4	4		
EXUDACION	2	1	1	
MACERACION	12	1	3	8
PRURITO	12	1	4	7
ARDOR	12		4	8

L* = LEVE

M* = MODERADO

S* = SEVERO

TIÑA DE LA INGLE

LESIONES CLINICAS

	NUMERO DE AFECTADOS	INTENSIDAD		
		L*	M*	S*
ERITEMA	10		2	8
DESCAMACION	10		2	8
FISURAS	2		2	
VESICULAS O PUSTULAS	7	3	2	2
EXUDACION	5	2	1	2
MACERACION	10	2		8
PRURITO	9	1		8
ARDOR	10	1	1	8

L* = LEVE

M* = MODERADO

S* = SEVERO

TIÑA CORPORAL

LESIONES CLINICAS

	NUMERO DE AFECTADOS	INTENSIDAD		
		L*	M*	S*
ERITEMA	10	1		9
DESCAMACION	10	5	5	
FISURAS	1		1	
VESICULAS O PUSTULAS	8	1	3	4
EXUDACION	0			
MACERACION	0			
PRURITO	10	1		9
ARDOR	10	1		9

L* = LEVE

M* = MODERADO

S* = SEVERO

Por diagnóstico se distribuyeron de la siguiente manera :

Diagnostico	Itraconazol	Placebo	Total
T. de los pies	7	5	12
T. de la ingle	5	5	10
T. del cuerpo	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>10</u>
Total pacientes	16	16	32

En todos los casos el examen directo fué positivo (criterio de inclusión) encontrandose filamentos en la siguiente proporción .

(+)	
(++)	7
(+++)	<u>25</u>
	32

Los cultivos fueron positivos para dermatofitos en 28 casos (87%) encontrandose los siguientes agentes causales:

Agente causal	No. Casos	%
T. rubrum	23	71.8%
M. canis	4	12.5%
E. floccosum	1	3.1%
negativos	4	12.5%

De acuerdo al diagnóstico clínico la frecuencia de agentes causales fue la siguiente :

T. pedis	T. cruris	T. corporis
T. rubrum 11	T. rubrum 8	T. rubrum 4
	E. floccosum 1	M canis 4
negativos $\frac{1}{12}$	negativos $\frac{1}{10}$	negativos $\frac{2}{10}$

	Itraconazol		Placebo	
	Curados	No curados	Curados	No curados
T. pedis	4	3	1	4
T. cruris	3	2	2	3
T. corporis	$\frac{3}{10}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{4}{7}$	$\frac{2}{9}$

El estudio comparativo de la mejoría de lesiones dermatológicas con Itraconazol Vs Placebo mostró lo siguiente :

Lesiones	Itraconazol	Placebo
Eritema	7	6
Descamación	9	7
Fisuras	4	1
Vesículas o Pústulas	7	5
Exudación	4	0
Maceración	6	3
Inflamación	9	7
Prurito	9	6
Ardor	10	7

La correlación clínica micológica de los resultados del tratamiento con Itraconazol Vs Placebo son los siguientes :

	ITRACONAZOL	PLACEBO
CURACION	10*	7*
FRACASO	6**	9

* Curación clínica micológica .

** Persistencia a mejoría de lesiones clínicas
y positividad de examen directo y/o cultivo .

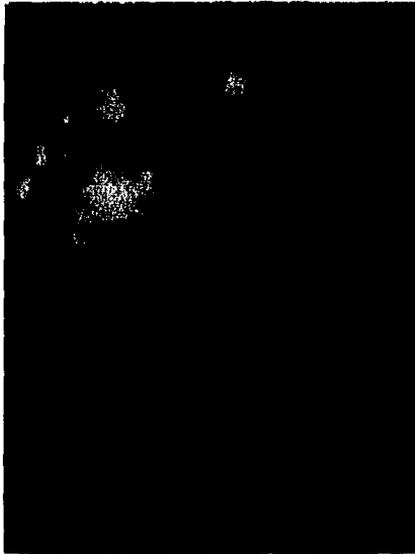
MEJORIA EN LA EVALUACION FINAL DE 32 CASOS

Itraconazol 10 = 62,5%

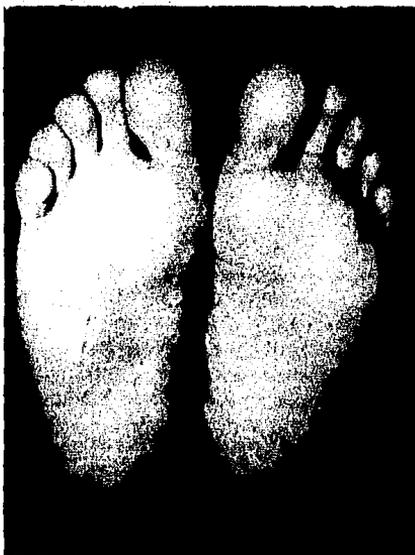
Placebo 7 = 43,7%

Un solo paciente en el estudio que recibió Itraconazol y no curó, presentó constipación a los 15 días de tratamiento, lo que se le impidió continuar el tratamiento hasta completar 30 días .

Paciente tratado con Itraconazol



Al inicio del tratamiento



Después de 30 días de tratamiento

Paciente que recibió placebo en el estudio y curó tanto clí
nicamente como micológicamente



Al inicio del Estudio



Después de 30 días de recibir placebo

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

- 1 - En la consulta dermatológica general las tiñas se les encuentra entre los primeros lugares de frecuencia . En el lapso en que se realizó este estudio fueron enviados al laboratorio de micología 560 pacientes, de los cuales en el 60 % se confirmó el diagnóstico de tiñas .
- 2 - Para el presente estudio solo se seleccionaron tiñas de la piel lampiña, en cuanto al diagnóstico se formaron 3 grupos : Tiña de los pies 12 casos; Tiña de la ingle 10 casos y Tiña del cuerpo 10 casos .
- 3 - El dermatofito más frecuentemente aislado en los 3 grupos fué el T. rubrum que dió el 91.6% de la tiña de los pies, el 80% de la tiña de la ingle y el 40% de tiña del cuerpo .
El M. canis se encontró en el 40% de tiña del cuerpo y solo se estudio un caso de tiña inguinal por E. floccosum .
- 4 - En el grupo de pacientes estudiados se encontró predominio del sexo masculino sobre el femenino de 3 : 1 .

5 - En todos los casos las manifestaciones clínicas observadas fueron las habituales por lo que el diagnóstico se hizo clínicamente en el 100% de los casos. Fué requisito de inclusión la confirmación micológica por la presencia de filamentos en el examen directo .

Con diferente grado de severidad en todos los casos se observó : Eritema, descamación, prurito y ardor

6 - Para el estudio doble ciego Itraconazol Vs Placebo los pacientes fueron tomados al azar, sin tomar en cuenta sexo, edad, variedad clínica, agente causal o tiempo de evolución .

La edad varió de 15 a 67 años, siendo en ambos grupos el promedio muy similar, 30.2 para el grupo tratado con Itraconazol y 29.2 años para el grupo tratado con placebo .

El promedio de peso fué de 65.7 kg para el grupo tratado con Itraconazol y 67.2 para el grupo tratado con Placebo .

7 - En el examen global de las lesiones dermatológicas de los casos estudiados se observó una mejoría ligeramente superior con Itraconazol en comparación con

Placebo. El eritema mejoró 6.25% más con Itraconazol que con Placebo. La descamación mejoró en un 12.5% más con Itraconazol que con Placebo. El prurito mejoró un 18.7% más con Itraconazol que con Placebo y el ardor mejoró un 18.8% más con Itraconazol que con placebo .

- 8 - La correlación clínica micológica final muestra una curación con Itraconazol en 62.5% y con placebo en 43.7% , lo que da una superioridad de 18.8% del Itraconazol sobre el placebo .
- 9 - Donde mejor se observa el efecto antifúngico del Itraconazol es en tiña de los pies, donde observamos una mejoría del 57.1% en comparación con un 20% obtenido con placebo, (37.1%). Es superior el Itraconazol comparado con placebo en esta forma clínica, las lesiones que mas mejoraron son : descamación, fisuras, maceración, eritema y el prurito y ardor; en cambio en tiña de la ingle la superioridad del Itraconazol sobre el placebo fue del 20% y en tiña del cuerpo es apenas del 8.4% .

- 10 - El Itraconazol es un nuevo derivado Diazólico con acción antifúngica en dermatofitosis pero en este estudio fué poco significativo a la dosis de 100 mg al día durante 30 días .
- 11 - Estos resultados pueden considerarse como preliminares, debe seguir estudiandose mejor la dosis ideal y el tiempo de administración, así como el tiempo de aparición de recidivas .

B I B L I O G R A F I A

- 1 - Abad, G. : "Evaluación Comparativa doble ciego - de griseofulvina y ketoconazol en el tratamiento de la tiña inguinal ". Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua, 1981 .
- 2 - Allred, B. : Dermatophyte Prevalence in Wellington, Newzealand. Sabouraudia. , 20 (1) : 75-77, -- 1982 .
- 3 - Arenas, R. : Tiña de los pies, Aspectos Clínicos y Micológicos en León, Gto. Dermatología, Rev. -- Mex. 21 (1) : 5-7, 1976 .
- 4 - Arenas, R. : Tiñas, Diagnóstico y Tratamiento. -- Mesa Redonda : Micosis Superficiales. Memorias IX Congreso Mexicano de Dermatología. Veracruz Ver. p.p. 418-424, 1979 .
- 5 - Aussems, J. : Clinical Evaluation of Miconazole -- Tincture in Skin Mycoses. Mykosen. , 20 (7) ; 269 -272, 1977 .
- 6 - Barba Rubio, J. ; Alcalá, S. : "Tiñas Hiperqueratósicas ". III Congreso Mex. De rm. , Monterrey,

- N. L. , p.p. 277-280, 1965 .
- 7 - Barros, J. ; Belda, W. : Tratamiento de Tinea Pe
dis con Miconazole em Pacientes Ambulatorios. --
Rev, Saúde Publ., 6 (3) : 287-292, 1972 .
 - 8 - Beristain, C. : Estudio Doble Ciego con Acido Oc-
tanóico al 4% y Placebo. Tratamiento de Tiña de -
los Pies. Tesis de Postgrado. Centro Dermatológi
co Pascua, 1984 .
 - 9 - Bhutani, L.; Mohapatra, L. ; Kandhari, K. : Tinea
Pedis. A clinical and mycological study. Mykosen.,
13 (7) : 351-354, 1970 .
 - 10 - Blank, F.; Mann, S. J. and Reale, R. A. : Distri-
butio of Dermatophytosis According To Age, Ethnic
Group and Sex. Sabouarudia., 12 : 352-361, 1974 .
 - 11 - Burstein, Z. : Simposium sobre " Avances en --
Dermatología " . Micosis e infecciones tegumenta-
rias. Rev. Viernes Med., XXI (1) : 58-66, 1970.
 - 12 - Carapeto, F. J. ; Simal, E. ; Porta, N. : Expe--
riencia en tratamiento con ketoconazol de algunas -
formas de micosis cutáneas. Actas Dermo. Sif.,
75 (3-4) : 73-8, 1984 ,

- 13 - Conant, N. : Micología. Editorial Interamericana.- México, p.p. 426-433, 1971 .
- 14 - Conde, D. : Dermatofitosis Inflammatorias. Tesis de Postgrado. Centro Dermatológico Pascua. México, D. F. 1983 .
- 15 - Cortez, J. L. (Por Germes, O.) : Dermatología Clínica. Segunda Edición. México, p.p. 303-306 - 1972 .
- 16 - Custem, J. V. and Janssen, A. I. : Experimental Systemic Dermatophytosis. J. Invest Dermatol., -- 83 (1) : 26-31, 1984 .
- 17 - Das, S. ; Banerjee, D. : Effect of Undecanoic Acido on Phospholipid Metabolism in *Trichophyton rubrum*. Sabouraudia., 20 (4) : 267-271, 1982 .
- 18 - Del Real R.; Arguero, B. ; Trujillo, A. : Identificación de Dermatofitos Causantes de Diversas Tiñas Estudiadas en Dos Centros del Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev. Lat. Amer. Microbiol., - 23 (1) : 13, 1981 .
- 19 - Emmons, Ch.; Binford, Ch. H.; Utz, J.P. : Medical Mycology. Lea Febiger, 3a. Ed., p.p. 117-167 1977 .

- 20 - Escalona, E. : Dermatología. Lo Esencial Para El Estudiante. Quinta Edición. México, p.p. 17-29, - 1975 .
- 21 - Faergemann, J.; Fredriksson, T. : Antimycotic -- Activity of Propane -1 2-diol (propylene glycol). Sabouraudia., 8 (3) : 163-166, 1980 .
- 22 - Fitzpatrick, T. B. ; Eisen, A. T. : Dermatología en Medicina General. Panamericana. México, p.p. 1514-1518, 1979 .
- 23 - Foged, E. ; Nielsen, T. : Etiology of Dermatophytoses in Denmark based on a material of 1070 cases Mykosen., 25 (3) : 121-125, 1981 .
- 24 - Fudenberg, H. H. : Inmunología Clínica. Editorial el Manual Moderno. México., 600-601, 1980 .
- 25 - Gonzales, A. ; Orozco, C. : Frequency of occurrence of principal dermatophytoses and their causative agents observed in México City. Int. J. Dermat., - 13 (5) : 303-9, 1984 .
- 26 - Goodman, L.; Gilman, A. : Bases Farmacológicas de la Terapeutica. Editorial Interamericana. 5a. - Edición. México, p.p. 845-848., 1980 .

- 27 - Gray, E. ; Iribas, J. L. : Spanish and English Languages. Enciclopedia Barsa. Special Edition. New York. 1960 .
- 28 - Graybill, J. R. and Ahrens, J. : R51 211 (Itraconazole) therapy of Murine Cryptococcosis. Sabouraudia., 22 : 445-453, 1984 .
- 29 - Hay, R. : Chronic Dermatophyte Infections. Clinical and Mycological Features. Br. J. Derm., 106 - (1) : 1-7, 1982 .
- 30 - Hernández, A. : An Approach To The Diagnosis -- and Therapy of Dermatophytosis. Int. J. Dermat., 19 (10) : 540-547, 1980 .
- 31 - Howard, P. P. : Mycologic Examination for Tinea Pedis. Arch Dermatol., 120 (4) : 1984 .
- 32 - Itraconazole. Basic Medical Information Brochure. Second Edition. Janssen Pharmaceutica. October, 1983 .
- 33 - Kaaman, T. and Torssander, J. : Dermatophytid - Misdiagnosed Entity ?. Acta Derm. Venereol., - - (Stockh)., 63 (4) : 404-408, 1983 .
- 34 - Kalaman, A. and Thambiah, A. : Clotrimazole and

- Econazole in Dermatophytoses. (A double blind study) . *Mykosen.* , 23 (12): 707-710, 1980 .
- 35 - Khosa, R. K. ; Girgla, H. ; Hajini, G. ; Sharma, B and Singh, G. : Study of Dermatophytoses. *Int. J. Derm.* , 20 (2) : 1030-1033, 1981 .
- 36 - Khosa, R. K. ; Girgla, H. : Study of Dermatophytoses. *Int. J. Derm.* , 2 : 130-132, 1984 .
- 37 - Lacayo, G. : El Tapiz. Una Nueva Técnica Micológica. Tesis de Postgrado. Centro Dermatológico Pascua., 1979 .
- 38 - Lavalle, P. : Tinea Pedis en México. Aspectos Clínicos Epidemiológicos y Micológicos. *Dermatología, Rev. Mex.* , 10 (3) : 313-326, 1966 .
- 39 - Lavalle, P. : Los Dermatofitos. *Acta. Med. Quirúrgicas. Publ. Acad. Nac. de Med.* 1968 .
- 40 - Leyden, J. : Microbial Ecology in Interdigital "Athletes" foot infection. *Seminars in Dermatology.* , 1 (2) : 149-152, 1982 .
- 41 - Lynfield, Y.; Littman, M. and Feingold, L. : Therapeutics for the clinician (Treatment of tinea pedis with micronized griseofulvin and tolnaftate). *Cu*

- tis., 13 (3) : 460-462, 1974 .
- 42 - Macotela, E. y Suarez, R. : Tiñas. Diagnóstico y Terapéutica. *Gac. Med. Mex.*, 113 (8) : 405-409, 1977 .
- 43 - Malacara, M. : Tiña de los Pies. Contribución a un plan para su estudio. *Dermatología, Rev. Mex.*, 5 (1) : 75, 1961 .
- 44 - Mariat, F. : El hombre y los hongos. *Gac. Med. Mex.*, 113 (9) : 433-438, 1977 .
- 45 - Martínez, M.; Drullard, A. y Baez, M. : Tinea - Pedis en Niños. Reporte de 30 casos. *Rev. Dom. Dermatol.*, 15 (1-2) : 65-68, 1981 .
- 46 - Micosis. : Janssen Pharmaceutica, México. 1981. p.p. 15-45 .
- 47 - Miller, D. : "Id " reactions associated with dermatophytosis. *Cutis.*, 13 (6) : 1019-1021, 1974 .
- 48 - Ortíz, A. C. : Tiña de los Pies en Niños. Tesis de Postgrado en Dermatología, Leprología y Micología. Centro Dermatológico Pascua, 1984 .
- 49 - Peretro, M.; Ferreiro, M. : Estudio Clínico y Micológico de las Micosis por *Trichophyton rubrum*. -

- Med. Cut. I. L. A. , 6 (2) : 129-138, 1978 .
- 50 - Pérez, J. ; Rojas, R. : Tinea Pedis, reporte de un caso de un niño de 10 meses de edad. Rev. Dom. - Dermatol., 11 (2) : 43-45, 1975 .
- 51 - Pérez, J. : Micología 1974 en el Instituto Dermatológico de Guadalajara. VIII Congr. Mex. Derm., - Chihuahua, Chih., p.p. 727-739, 1975 .
- 52 - Qadripur, S. ; Krause, V. : Double blind trial of clotrimazole and econazole in tinea pedis. Mykosen 23 (1) : 28-38, 1980 .
- 53 - Rebell, G. ; Taplin, D. ; Blna, H. : Dermatology their recognition and Identification. Dermatology -- Foundation of Miami., 1964 .
- 54 - Reyes, G. : Micosis Superficiales. Tratamiento con Clotrimazol. Actas. Dermo. Sif., 6 : 365-372, 1979 .
- 55 - Rippon, J. W. : Medical Mycology : The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes, W. B. - Saunders Company. Philadelphia, p.p. 96-135, 1974
- 56 - Rivas, M. M. : Tiña de la Cabeza. Tesis de Postgrado. Centro Dermatológico Pascua. 1984 .

- 57 - Rohwedder, R. ; Belli, L. ; Negróni, R. and Castro J. : Treatment and prophylaxis of tinea pedis interdigitalis with bifonazole. Congreso Internacional de Medicina Tropical. México. p.p. 55-57, 1984 .
- 58 - Rook, A. ; Wilkinson, D. ; Ebling, F. : Textbook - of Dermatology. Third Edition, Editorial Blac Well Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh Melbourne. p.p. 800-803, 1979 .
- 59 - Ruiz, R. J. : Inmunología de las Micosis. Dermatología, Rev. Mex. 26 (2-3) : 168-174, 1982 .
- 60 - Sarabia, S. : Ketoconazol oral. Tesis de Postgrado. Centro Dermatológico Pascua. México., 1979 .
- 61 - Sául, C. A. : Lecciones de Dermatología. Francisco Mendez Editores. México, p.p. 104-119, 1983
- 62 - Sául, A. : Dermatofitosis. Micología Médica para Graduados. Janssen Pharmaceutica., (1), 1983 .
- 63 - Schlapper, D. L. ; Rosenblum, G. A. ; Rowden, G. and Phillips, T. M. : Concomitant erythrasma and dermatophytosis of the groin. Br. J. Derm., 100--151, 1979 .
- 64 - Segretain, G. ; Drouhet, E. ; Mariat, F. : Diagnós

- tico de laboratorio en Micología Médica. Macotela, E. Traducción. La Prensa Médica Mexicana, p.p. 41-50, 1966 .
- 65 - Smith, E. ; Powell, R. ; Graham, J. ; Ulrich, J. : - Topical Undecylenic Acid in Tinea Pedis : a new look. *Int. J. Dermat.*, 16 : 52-56, 1977 .
- 66 - Vazquez, M. and Sanchez, J. L. : A clinical and mycologic of tinea corporis and pedis in Puerto Rico. *Int. J. Dermatol.*, 23 (8) : 550-1, 1984 .
- 67 - Vena, G. A. ; Barile, F. ; Faravelli, M. and Angelini, G. : Efficacy and Safety of Bifonazole (BAY H 4502) in Patients With Pityriasis Versicolor and Tinea Cruris., 26 (8) : 415-20, 1983 .
- 68 - Werthelm, S. : Micosis de los pies en humanos mayores de 40 años. *Med. Cut. I. L. A.*, 9 (2) : 11-18, 1981 .
- 69 - Willard, J. : *Medical Mycology*. Ed. WB. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, p.p 135-139, 1974 .
- 70 - Winfield, J. : Topical agentes in the treatment of superficial fungal infections. *Int. J. Dermat.*, 17 -

(1) : 419-422, 1978 .

- 71 - Zarowny, D. ; Rogers, R. ; Tindall, J. : Evaluation of the effectiveness of griseofulvin tolnaftate and -- placebo in the topical therapy of superficial dermatophytoses. J. Invest. Dermat., 64 (4) : 268-272, 1975 .
- 72 - Zermefio, C. : Tratamiento de las micosis superficiales. VIII Congr. Mex. Derm., Chihuahua, -- Chich., p.p. 615-619, 1975 .