

TRATAMIENTO DE LA *TINEA PEDIS* CON DOSIS ÚNICA SEMANAL DE FLUCONAZOL ORAL. Estudio abierto, prospectivo, no comparativo.

Castro Salgado, Nancy
Isaza G, Germán

RESUMEN

Objetivo: evaluar la eficiencia y seguridad de dosis únicas semanales de 150 mg de fluconazol en el tratamiento de la *Tinea pedis*, así como el número de dosis requeridas para lograr su curación clínica y micológica.

Diseño: estudio prospectivo, abierto, no comparativo.

Ubicación: consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital Central de la Policía, Santafé de Bogotá.

Pacientes: 24, ambulatorios (cadetes o agentes en servicio activo) con diagnóstico comprobado de *Tinea pedis*.

Intervención: tratamiento con fluconazol oral, 150 mg en dosis única que se podía repetir cada semana hasta por 4 veces. No se permitía ningún tipo de tratamiento antimicótico tópico o sistémico.

Principal resultado a evaluar: curación de la infección micótica por negativización de los cultivos y desaparición del cuadro clínico.

Resultados: se estudiaron 24 hombres, con edades entre 18 y 58 años (promedio de 30 10.58 años). El micológico directo fue positivo en 23 de 24 pacientes; en el caso negativo, el cultivo fue positivo para *Epidermophyton floccosum* y *Candida albicans*. En los demás casos se aisló *Candida albicans* (en 13), *Trichophyton rubrum* (6), *Epidermophyton floccosum* (4), *Trichophyton mentagrophytes* (1), especies de *Candida* (1) y especies *Clandosporium* (1).

A la semana de la primera dosis, 3 de 24 pacientes se consideraron clínicamente curados; sin embargo, en 14 el micológico directo era negativo y el cultivo negativo en 13. A los 19 en los que se encontró solamente mejoraría clínica, se administró una segunda dosis. Al siguiente control se consideraron clínicamente curados 9 y con marcada mejoría clínica otros 5, pero microbiológicamente fueron negativos 14 pacientes en el directo y 15 en cultivo. De los 5 restantes, 2 recibieron innecesariamente una tercera y cuarta dosis por persistencia

del cuadro clínico, pero los exámenes microbiológicos fueron negativos.

Un mes después de la última dosis, 16 de los 21 pacientes que volvieron continuaban con cura/erradicación micológica; hubo erradicación con recidiva en 3 casos y persistencia/fracaso en 2. Ninguno presentó reacciones adversas clínicas ni bioquímicas atribuibles al fluconazol.

Conclusiones: El tratamiento de la *Tinea pedis* con 150 mg de fluconazol en dosis únicas, semanales, es una terapia eficaz, de fácil cumplimiento y muy bien tolerada. El 58% de los pacientes requirió sólo una dosis. En caso de persistencia se puede repetir la misma dosis a intervalos semanales. Es importante llamar la atención al hecho que la piel cicatriza lentamente después de varios días de obtener la erradicación micológica, por lo que se presenta una gran disparidad entre los signos y síntomas y los hallazgos microbiológicos, hecho que dificulta la correlación entre la clínica y la bacteriología.

(Palabras clave: *Tinea pedis*, fluconazol, dosis única semanal.)

INTRODUCCION

La *Tinea pedis* es una de las entidades dermatológicas más frecuentemente encontradas en la práctica diaria, tanto por el médico general como por el especialista.¹ Su importancia se reconoce aún mucho más, cuando, al incapacitar al paciente por largo tiempo, las pérdidas económicas y laborales se hacen eminentes.

Esta infección es frecuente en usuarios de baños públicos, sitios deportivos y piscinas; cuando se presenta en poblaciones cerradas como cuarteles, la diseminación a los integrantes de esa población es muy rápida. Para su control es importante incluir una terapia que sea eficaz, de fácil administración y cumplimiento, y que tenga un elevado margen de seguridad.

El Fluconazol (Diflucan[®]) es un antimicótico sistémico que ha demostrado elevadas tasas de eficacia y seguridad en diversos tipos de infección micótica, como candidiasis de variada localización, incluyendo la invasiva, y criptococosis.² La Dermatomycosis, como *Tinea corporis*, *Cruis*, etc., han sido tratadas exitosamente con dosis de 50 mg diarios por 4 semanas.^{3,4} En el presente estudio piloto, se investigó la eficacia de dosis

Nancy Castro Salgado MD, Dermatóloga
Germán Isaza G MD, Patólogo Isaza-Perea Ltda, Laboratorio Bioclínico
Santafé de Bogotá

únicas semanales de 150 mg de fluconazol en el tratamiento de la *Tinea pedis*, y el número de dosis requeridas para alcanzar su curación.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionó un grupo de miembros de la policía de Santafé de Bogotá, (lo cual permitió tener una población de fácil control y seguimiento) con descamación y fisuración en espacios interdigitales y dedos, y confirmación por estudio micológico directo (KOH) y cultivo. Todos los pacientes dieron su consentimiento previo.

Se excluyeron aquellos con onicomicosis, con proceso inflamatorio severo (lesiones denudadas, infectadas secundariamente por bacterias), y quienes hubieran recibido terapia antimicótica sistémica o tópica en las dos semanas anteriores al ingreso, o antibióticos para la infección bacteriana secundaria.

En la visita de inclusión se practicó examen físico completo y además se tomaron muestras de sangre y orina para evaluar el estado general del paciente. Se administró, previa revisión de los exámenes paraclínicos, la primera dosis de fluconazol: una cápsula de 150 mg.

En la siguiente visita, 7 días más tarde se valoró clínicamente al paciente, tomando nueva muestra para frotis y cultivo, y se repitieron todos los exámenes de laboratorio. Según el aspecto clínico, sin esperar el resultado del frotis, se decidió continuar o suspender el tratamiento. Este procedimiento se repitió semanalmente hasta por cuatro veces con los pacientes que, por su evolución debían continuar el tratamiento. Un mes después, declarada la curación, se controlaba clínicamente y micológicamente para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento a mediano plazo.

La Eficacia Clínica del tratamiento se valoró con base en los siguientes criterios:

Curación: desaparición de los signos y síntomas.

Mejoría: alivio parcial de los signos y síntomas.

Fracaso: ningún cambio en los signos y síntomas o empeoramiento.

La Respuesta Micológica se clasificó como sigue:

Erradicación/Cura: hallazgos microscópicos negativos y/o ausencia de material cultivable.

Persistencia/Fracaso: persistencia del principal patógeno en los frotis y/o cultivo de la lesión.

Un mes después de la última dosis recibida se valoró además la Erradicación/Recidiva, considerada como la reinfección o recaída en los 28 días siguientes a haberse calificado como curación o mejoría clínica y de haber tenido hallazgos microscópicos negativos y/o ausencia de material cultivable.

La Seguridad se valoró al final del período de tratamiento así:

Excelente: sin efectos secundarios.

Buena: efectos secundarios leves/moderados que desaparecieron espontáneamente.

Regular: efectos secundarios moderados/tolerados, que requirieron tratamiento sintomático.

Mala: eventos severos que requirieron suspender el tratamiento.

Métodos Estadísticos: teniendo en cuenta la distribución normal de la población se realizaron análisis descriptivos, como tablas de frecuencia, cálculos de medias y desviaciones estándar.

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes del sexo masculino, procedentes de una de las escuelas de oficiales de la Policía Nacional, en Santafé de Bogotá; el rango de edad osciló entre 18 y 58 años con un promedio de 30 y desviación estándar de 10.58. Diecinueve pacientes volvieron a segundo control pero uno de estos después de recibir la segunda dosis rehusó a continuar en el estudio. Para el seguimiento al mes de terminado tratamiento volvieron 21 pacientes.

Distribución de las lesiones: se observó un marcado predominio del 4º espacio interdigital en ambos pies (22 pacientes afectados en el pie derecho y 20 en el izquierdo), seguido por el tercer espacio en 12 pacientes bilateralmente.

Signos y síntomas: es evidente que la descamación es el único signo que persiste más allá de la tercera semana; todos los demás desaparecen para ese momento (Tabla Nº. 1).

A quienes se consideraban clínicamente curados (ausencia de lesiones) no se les ordenaba nueva dosis de fluconazol y se citaban para control un mes más tarde. La mayoría de pacientes sólo requirieron 1-2 dosis para alcanzar su curación clínica, la cual siempre coincidió con la curación micológica. Sin embargo, a pesar de que solamente 3 pacientes se consideraron clínicamente curados con la primera dosis, 14 mostraron erradicación del patógeno en los cultivos (Tabla Nº. 2).

La auto evaluación del paciente se detalla en la Tabla Nº. 3.

Frotis pretratamiento con KOH: 23 de los 24 pacientes fueron positivos en el examen pretratamiento; en el paciente con KOH (-) inicial y cuyo cuadro clínico era característico, el cultivo resulto positivo para dos hongos patógenos (*Epidermophyton floccosum* y *Candida albicans*).

Cultivos y evolución micológica hasta un mes después de terminado el tratamiento: en los 24 pacientes incluidos, crecieron 26 cepas (*Epidermophyton floccosum* y *Candida albicans* juntos en dos casos). En la tabla 4 se pueden apreciar los cambios producidos con la terapia con fluconazol. Crecieron también algunas bacterias.

Evaluación de la respuesta micológica y número de dosis administradas: Más de la mitad de los pacientes presentaron desaparición del hongo patógeno con la primera dosis (Tabla 5). En la Tabla 6 se puede apreciar el número de dosis administradas a los pacientes con base en su cuadro clínico (antes de conocer los resultados micológicos); algunos recibieron

dosis innecesarias debido a la persistencia del cuadro clínico, básicamente la descamación.

Eventos adversos: ninguno. El seguimiento de los exámenes de laboratorio, incluyendo hematología y pruebas de función hepática y renal, no mostró alteración en los parámetros investigados durante el tratamiento ni al mes de finalizar la administración de fluconazol.

DISCUSION

El presente estudio nos permitió establecer una estadística de la flora micótica más frecuentemente encontrada en un grupo de miembros de una escuela de oficiales de la Policía en Santafé de Bogotá. Como es característico de esta patología, la ubicación de las lesiones en la mayoría de los casos fue el cuarto espacio interdígital. Sin embargo, a diferencia de lo descrito en la literatura, el patógeno más frecuente fue *Candida albicans*, seguido por *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. mentagrophytes*, especies de *Candida* y especies de *Cladosporium*.

Los hallazgos más interesantes son los relacionados con la rapidez de erradicación micológica en la mayoría de los casos: 14 pacientes curados micológicamente con la primera dosis, y 4 más con la segunda. Dos pacientes requirieron 3 dosis, de los cuales uno rehusó recibirla.

La lentitud en la resolución de las manifestaciones clínicas fue la causante de que, con base en el aspecto clínico, se repitieran, en forma innecesaria, once dosis.

Es importante hacer notar que en los cultivos de seguimiento de los pacientes con más florida sintomatología se presentaba crecimiento bacteriano asociado.

Un mes después de terminado el tratamiento, 16 de los 21 pacientes que regresaron permanecieron micológicamente curados; 3 pacientes recidivaron y en 2 se presentó fracaso.

La tolerancia al medicamento fue muy buena, pues ningún paciente manifestó eventos adversos; igualmente, las pruebas de laboratorio que evaluaban función renal y hepática, permanecieron inalteradas durante el transcurso del tratamiento.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la *Tinea pedis* con fluconazol en dosis única semanal de 150 mg es una alternativa eficaz, segura, rápida y de fácil cumplimiento. La mayoría de los pacientes requieren una o dos dosis solamente. La erradicación del patógeno no coincide con la curación clínica de las lesiones, siendo ésta posterior.

SUMMARY

Objective: to assess the efficacy, safety and the number of required weekly doses of 150 mg of fluconazole for the treatment of *Tinea pedis* infections.

Design: prospective, open, non comparative study of patients with clinically and mycologically confirmed *tinea pedis* infection.

Setting: outpatient dermatology clinic of Hospital Central de la Policía, in Santafé de Bogotá.

Patients: 24 police agents or students.

Intervention: antifungal treatment with oral fluconazole, 150 mg per weekly dose. The dose could be repeated every week or a maximum of 4 times. No topical nor systemic antifungal treatment was allowed.

Main outcome measure: reduction or disappearance of fungal infection by negative cultures and disappearance of clinical picture.

Results: 24 male patients were studied, age range of 18 to 58 years (mean 30 ± 10.58). A positive pre-treatment direct KOH smear was found in 23 out of 24 patients; the negative one had 2 fungal pathogens in the culture, *Epidermophyton floccosum* and *Candida albicans*. In the other patients were isolated *Candida albicans* (in 13 patients), *Trichophyton rubrum* (6), *Epidermophyton floccosum* (4), *Trichophyton mentagrophytes* (1), *Candida* spp (1), and *Cladosporium* spp (1).

One week after the first dose 3 out of 24 patients were considered clinically cured; whereas, microbiologically, 14 patients had negative KOH smears and 13 negative cultures. A second dose was administered to 19 patients who showed clinical improvement. At the follow-up control, 9 patients were considered clinically cured and 5 with marked clinical improvement, but direct KOH smears was negative KOH smears and cultures. Two out of five patients received a third and fourth doses without need due to persistence of clinical picture, and because they had both negative KOH smears and cultures.

At a follow-up evaluation one month after the last dose, 16 out of 21 patients that returned were microbiologically cured with eradication of pre-treatment pathogen; there was eradication/relapse in 3, and persistence/failure in 2. No clinical and/or biochemical adverse events were found attributable to study drug.

This demonstrates that there is a great disparity between clinical signs/symptoms and microbiological findings, due to a slow recovery rate of the affected skin, which illustrates the difficulty to make a clear clinical/bacteriological correlation.

Conclusions: the treatment of *Tinea pedis* infection with single weekly dose of 150 mg of fluconazole is a successful, secure, fast and easy to comply with; 58% of the patients required only one dose. In case of persistence the same dose can be repeated at weekly intervals. It is very important to call the attention to the fact that the skin shows complete healing only after several days of mycologic eradication.

(Key words: *Tinea pedis*, fluconazole, weekly dose.)

Tabla 1.
PRESENCIA DE SIGNOS/SINTOMAS Y SU EVOLUCION CON EL TRATAMIENTO

	PRETRATAMIENTO (N=24)	PRIMERA SEMANA (N=24)	SEGUNDA SEMANA (N=18)	TERCERA SEMANA(N=5)	CUARTA SEMANA(N=2)	POSTRATAMIENTO (N=21)
PRURITO	18	3	-	-	-	-
DOLOR	2	-	-	-	-	-
ERITEMA	5	3	-	-	-	2
FISURACION	16	5	-	-	-	-
DESCAMACION	24	21	8	3	1	3
MACERACION	9	4	1	-	-	-

Tabla 2. IMPRESION CLINICA GLOBAL

	PRIMERA SEMANA(N=24)	SEGUNDA SEMANA(N=18)	TERCERA SEMANA(N=5)	CUARTA SEMANA (N=2)	POSTRATAMIENTO (N=21)
CURA	3 (12.5%)	9 (50%)	2 (40%)	1 (50%)	15 (71.4%)
MEJORIA	20 (83.3%)	9 (50%)	2 (40%)	1(50%)	3 (14.3%)
FRACASO	1 (4.2%)	-	1 (10%)	-	3 (14.3%)

Tabla 3. AUTOEVALUACION DEL PACIENTE DE SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO

	PRIMERA SEMANA (N=24)	SEGUNDA SEMANA (N=18)	TERCERA SEMANA (N=5)	CUARTA SEMANA (N=2)	POSTRATAMIENTO (N=21)
EXCELENTE	6	12	1	-	15
BUENO	17	4	3	2	4
REGULAR	1	2	1	-	1
INEFECTIVO	-	-	-	-	1

Tabla 4.
PRESENCIA DE PATOGENOS EN CULTIVO Y SU EVOLUCION CON EL TRATAMIENTO

PATOGENO	PRE TRATAMIENTO (N=24)	PRIMERA DOSIS (N=24)	SEGUNDA DOSIS (N=18)	TERCERA DOSIS (N=5)	CUARTA DOSIS(N=2)	4 SEMANAS POS TRATAMIENTO (N=21)
Candida albicans	13	-	-	-	-	-
Trichophyton rubrum	6	1	-	-	-	-
Epidermophyton floccosum	4	2	1	1	-	2
Trichophyton mentagrophytes	1	1	-	-	-	-
Especies de Candida	10	4	-	1	-	-
Especies de Chladosporium	1	-	-	-	-	-
BACTERIAS						
S. aureus	1	2	-	-	-	-
S. saprophyticus	1	-	-	1	-	-
Especies de Micrococcus	-	-	1	-	-	-
NO SE REALIZO	-	1	1	1	1	1

Tabla 5.
EVOLUCION DE LA RESPUESTA MICOLOGICA EN RELACION AL NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS

COMPORTAMIENTO MICOLOGICO	UNA DOSIS (N=24)	DOS DOSIS (N=19*)	TRES DOSIS (N=5)	CUATRO DOSIS (N=2)	4 SEMANAS POST-TRATAMIENTO (N=21)
ERRADICACION/CURA	13	4	1	1	16
ERRADICACION/RECIDIVA	-	-	-	-	3
PERSISTENCIA/FRACASO	11	5	2	-	2

Tabla 6.
NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS VERSUS (REQUERIDAS)

UNA DOSIS (N=24)	DOS DOSIS (N=19)	TRES DOSIS (N=5)	CUATRO DOSIS (N=2)
24 (24)	19 (10 +)	5 (3)	1 (2 ++)

NOTAS:

+ Un paciente rehusó continuar.

++ Un paciente no aceptó la cuarta dosis

BIBLIOGRAFIA

1. Jones HE. Superficial fungal infections of the skin. En Hoeprieh PD and ColinJordan M. (eds.) Infectious Diseases, JB Lippincott Co., Philadelphia, 4th. edition, 1989, capitulo 116, 1034-1050.
2. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. Drugs. 1990; 39 (6): 877-916.
3. Naeyert JM, de Bersaques J, de Cuyper C. et al. Fluconazole (UK-49858): a novel oral antifungal, in the treatment of fungal skin infections. Results of an open study in 43 patients. En Fromtling RA (ed.) Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. JR Prous Science Publishers, 1987: 157-161.
4. Hay RJ. Recent developments in the treatment of dermatophyte infections (abstract). First international conference on drug research in immunologic and infectious diseases antifungal drugs: synthesis, preclinical and clinical evaluations. The New York Academy of Sciences, October 8-10, 1987; 37.

Agradecemos a Laboratorios Pfizer S.A. de Colombia el suministro del medicamento para la realización del presente trabajo.