

**Las micosis cutáneas y su tratamiento,
Itraconazole low dose, una nueva
herramienta terapéutica**

Vicente Crespo Erchiga M.D., Ph.D.

Micosis superficiales

- Dermatofitosis o Tiñas
- Candidosis cutáneas y mucosas
- Infecciones por *Malassezia spp.*
- Onicomycosis por mohos

Micosis subcutáneas

- Phaeohyphomycosis de implantación
 - Esporotricosis
- Cromoblastomycosis

Micosis Sistémicas

Micosis Endémicas

- Histoplasmosis
- Blastomycosis
- Coccidioidomycosis
- Paracoccidioidomycosis
- Infecciones por
Talaromyces marneffe

Micosis Oportunistas

- Candidosis sistémicas
- Aspergilosis
- Cryptococosis
- Zygomycosis (mucormycosis)
- Otros hongos (menos comunes): *Fusarium*,
Scedosporium, *Trichosporon*

Dermatofitosis o Tiñas

- *Tinea corporis*
- *Tinea cruris*
- *Tinea pedis*
- *Tinea unguium* / *Onicomycosis*
- *Tinea capitis*
- *Tinea incógnito*
- Tiña del vello



Tinea corporis

A clinical photograph of a hand showing a large, well-demarcated, erythematous (red) and scaly plaque on the dorsal surface. The plaque is roughly oval-shaped and covers a significant portion of the back of the hand and the first three fingers. The skin within the plaque is thickened and has a cracked, fissured appearance. The surrounding skin is relatively normal. The hand is positioned against a teal background.

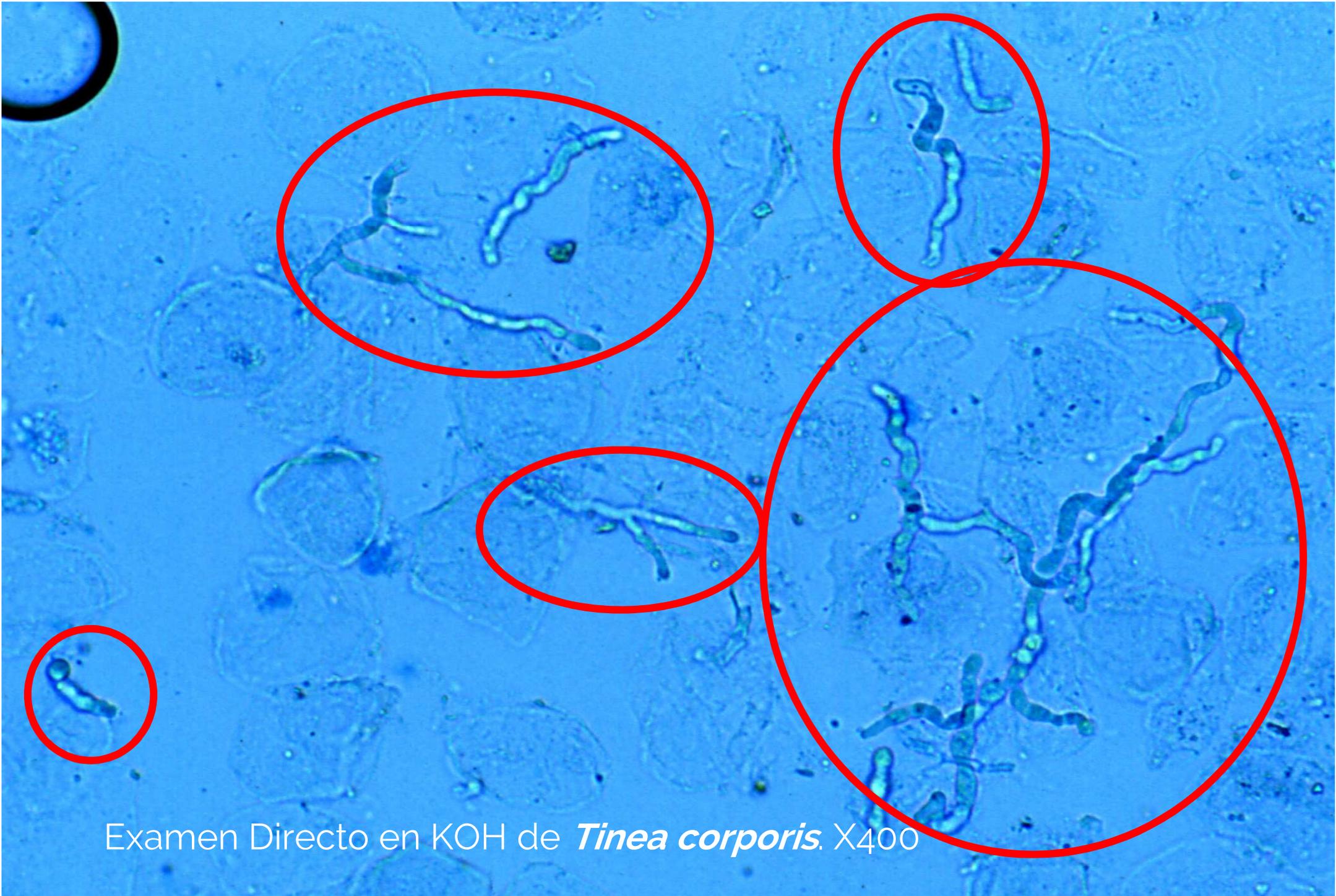
Tinea manuum



Tinea faciei



Tinea corporis disseminata



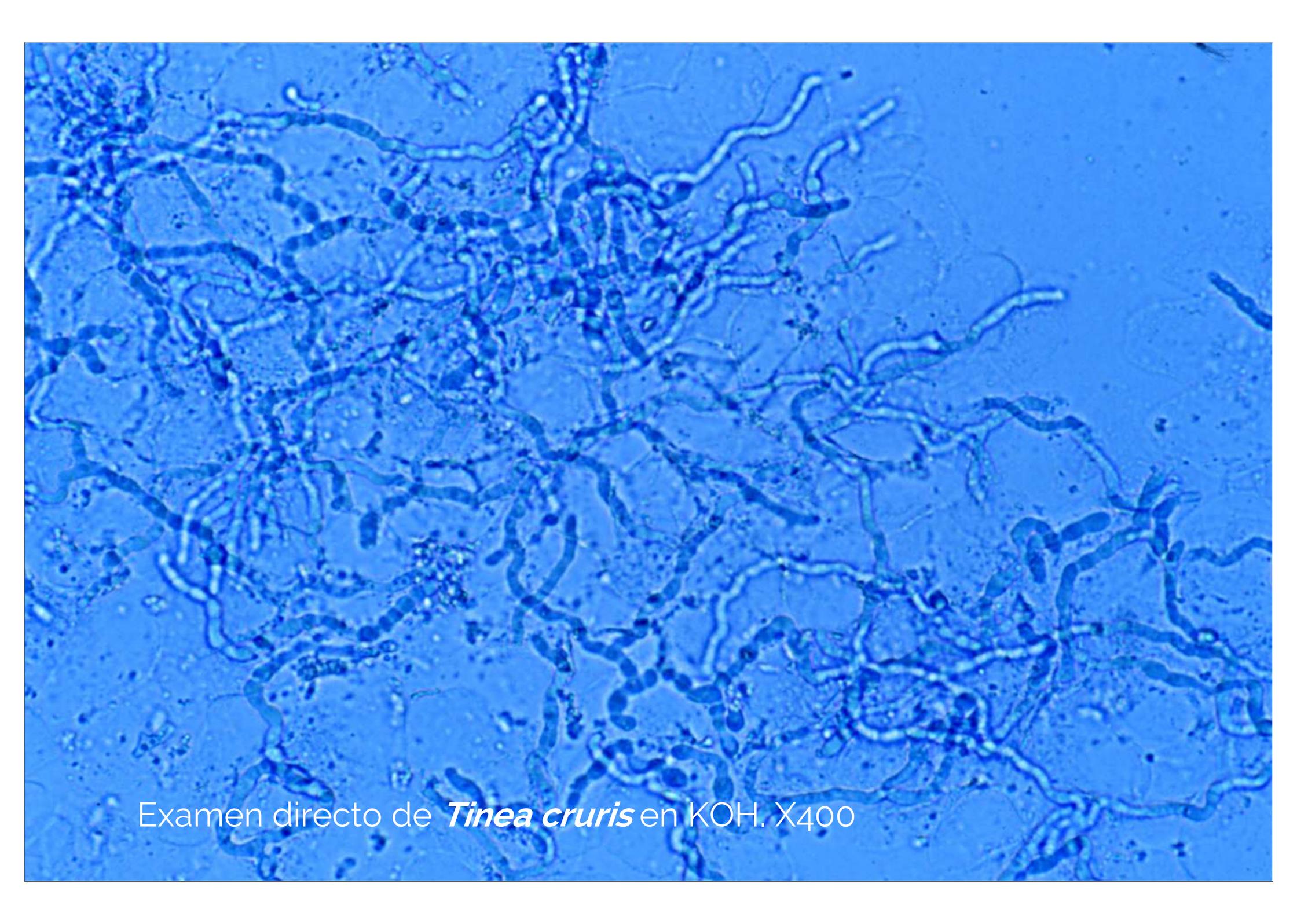
Examen Directo en KOH de *Tinea corporis*. X400

A microscopic image showing several spores of the fungus *Microsporium canis*. The spores are elongated, spindle-shaped, and have a distinct pattern of transverse and longitudinal septa. They are stained blue, likely with a special stain like Lactophenol cotton blue. The spores are arranged in a cluster, with some overlapping. The background is a light blue color.

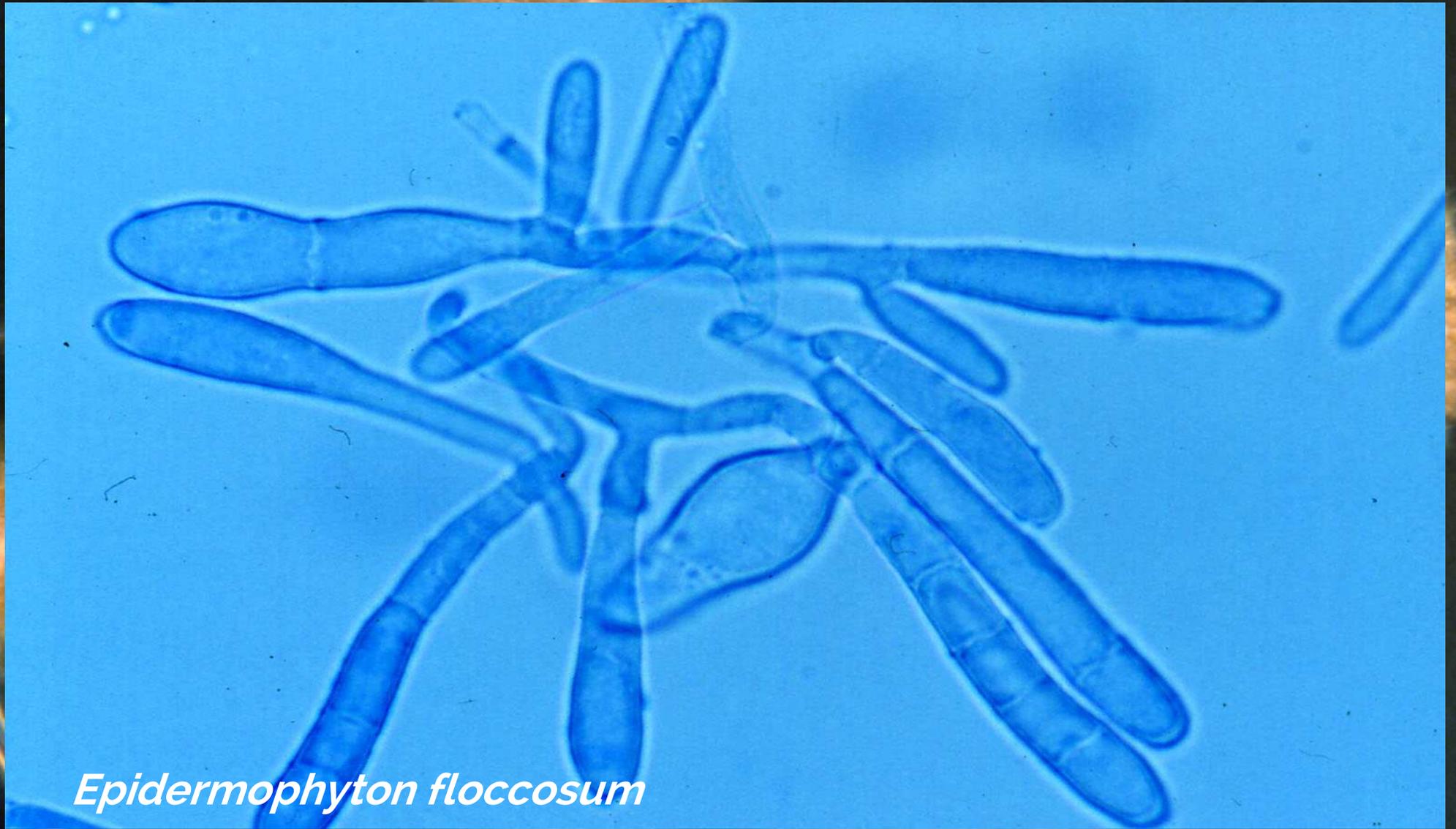
Microsporium canis



Tinea cruris

A microscopic image showing a dense network of branching, wavy, and beaded hyaline filaments characteristic of the fungus Tinea cruris. The filaments are stained blue and exhibit a distinct beaded appearance due to the presence of spores. The background is a uniform light blue color.

Examen directo de *Tinea cruris* en KOH. X400



Epidermophyton floccosum



***Tinea glutealis* (Tinea incógnito)**

Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga V, Samaniego González E et al. Imported tinea cruris (glutealis) caused by *Trichophyton rubrum* var. *raubitschekii* in Spain. Rev Iberoam Micol.2008;25:250-3





Trichophyton rubrum var raubistchekii.



Tinea pedis interdigital



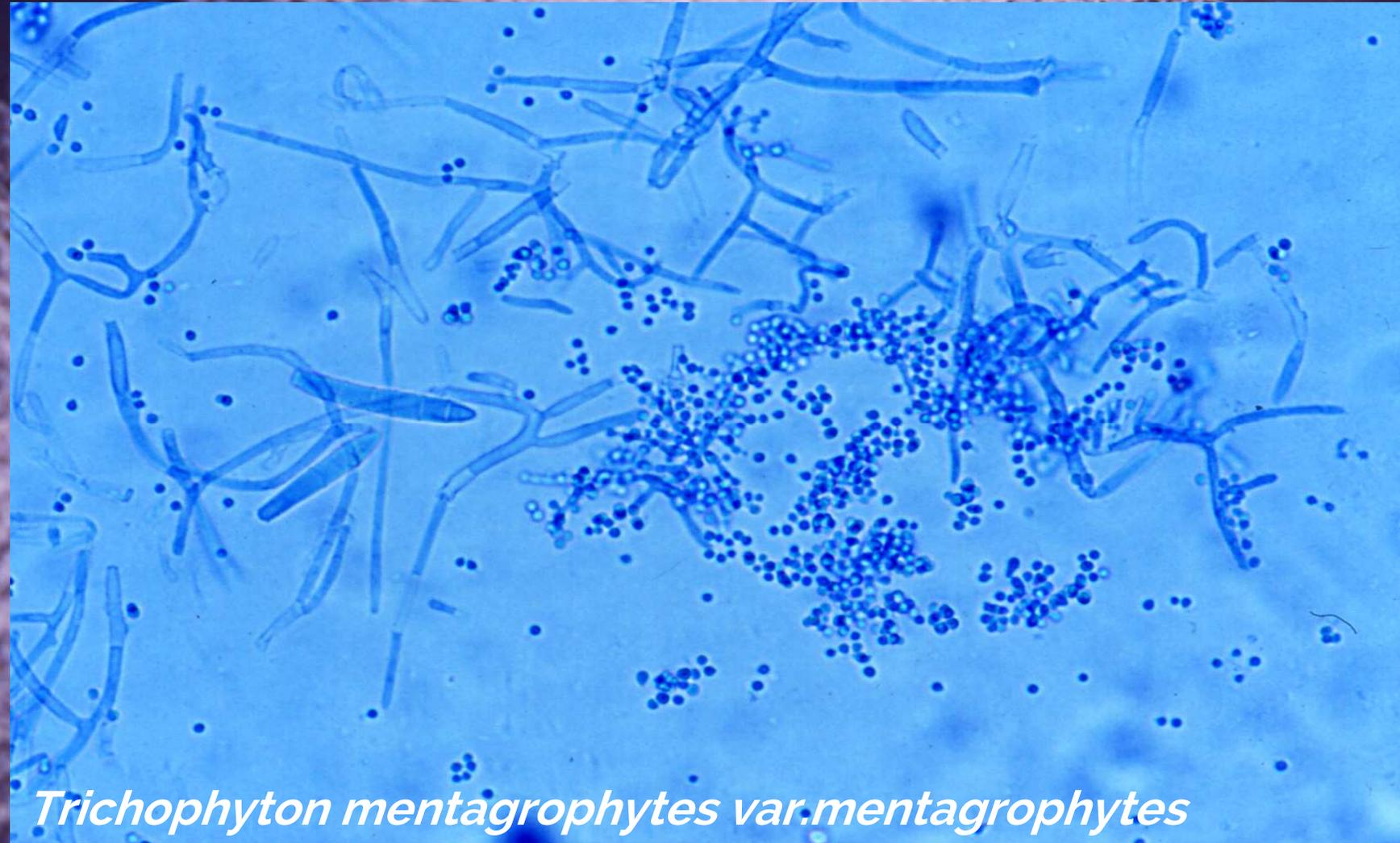
Tinea pedis vesiculoampollosa



Tinea pedis en mocasin y Tinea unguium



Hifas de Dermatofito. Calcofluor white. X400



Trichophyton mentagrophytes var. mentagrophytes



Tinea unguium



Tinea unguium. OSDL



Tinea unguium endonix



Tinea unguium. OBS



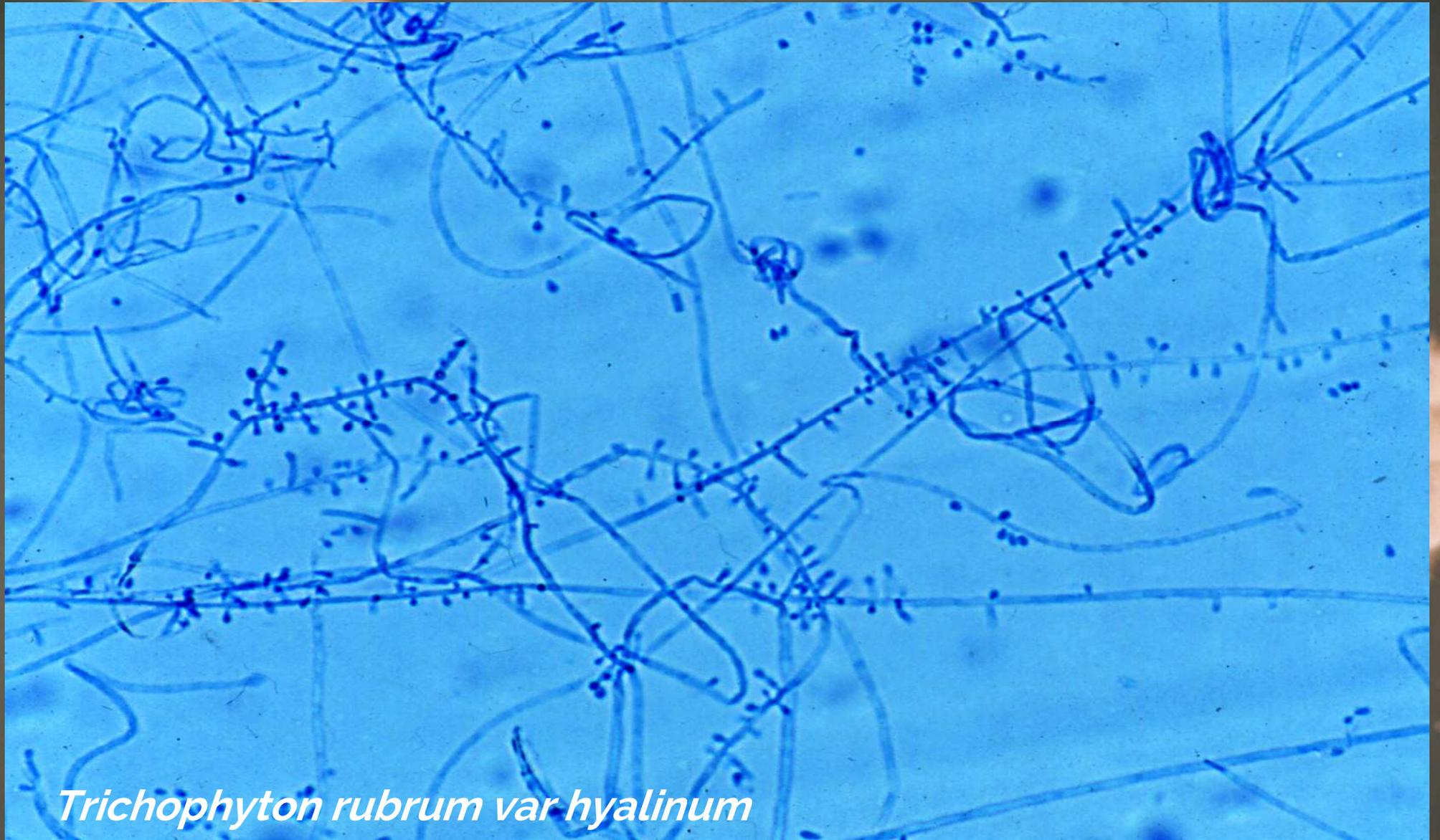
Tinea unguium. OSP



Tinea unguium. ODT



Examen directo en KOH de Tinea unguium. X400



Trichophyton rubrum var hyalinum



Tinea capitis trichofítica



Tinea capitis: Tiña microspórica

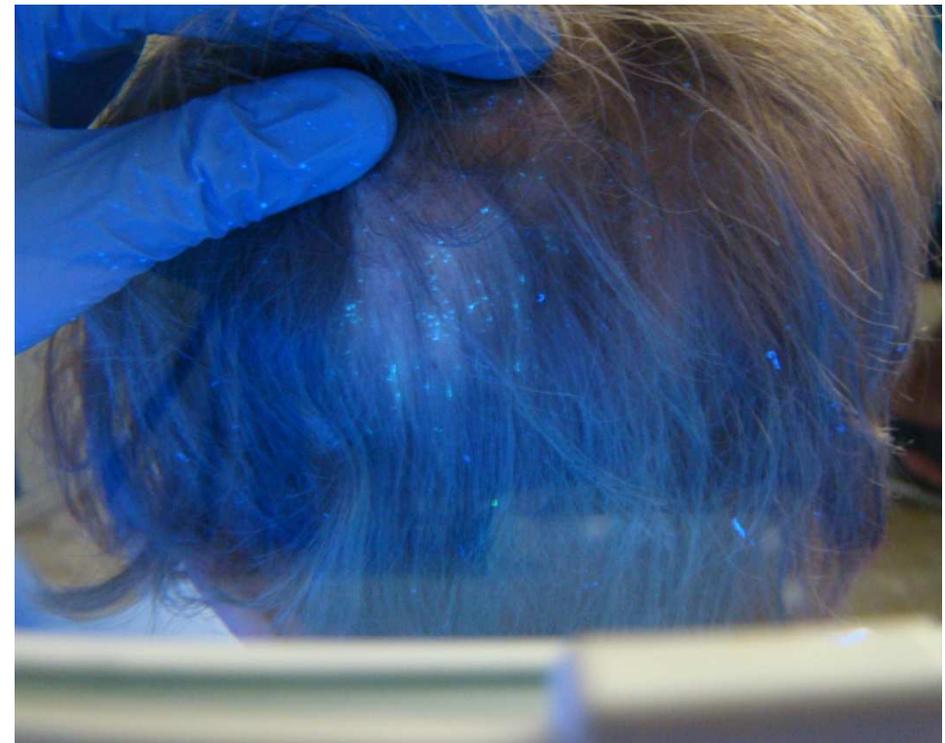


Tinea capitis microspórica

Tinea capitis. diagnóstico

- Luz de Wood (sólo tiñas microspóricas)
- Examen directo (diagnóstico inmediato)
- Cultivos (aislamiento e identificación del agente causal)
- Dermatoscopia

- Luz de Wood (sólo tiñas microspóricas)

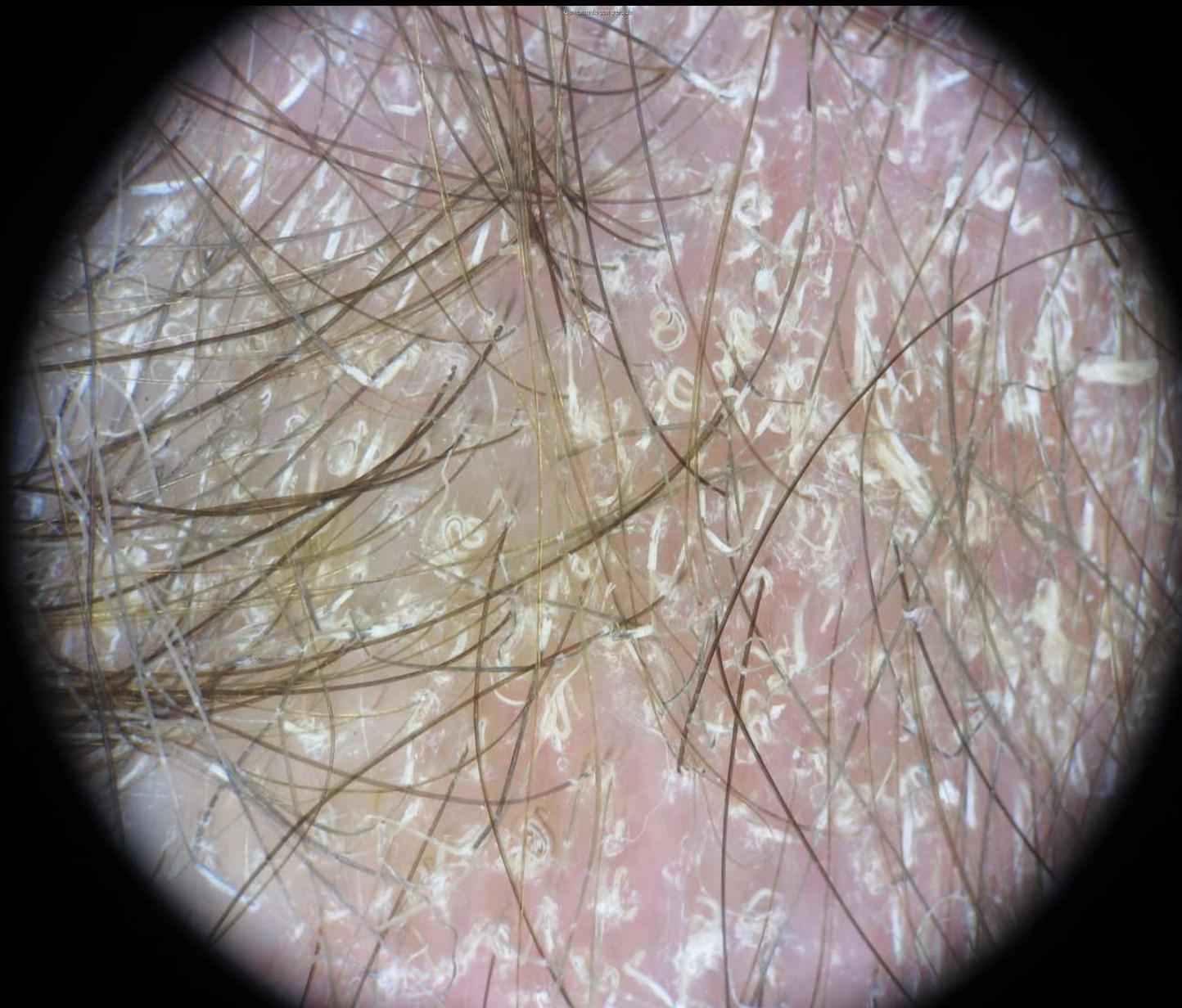


Tinea capitis. diagnóstico

- Luz de Wood (sólo tiñas microspóricas)
- Examen directo (diagnóstico inmediato)
- Cultivos (aislamiento e identificación del agente causal)
- Dermatoscopia

La Dermatoscopia

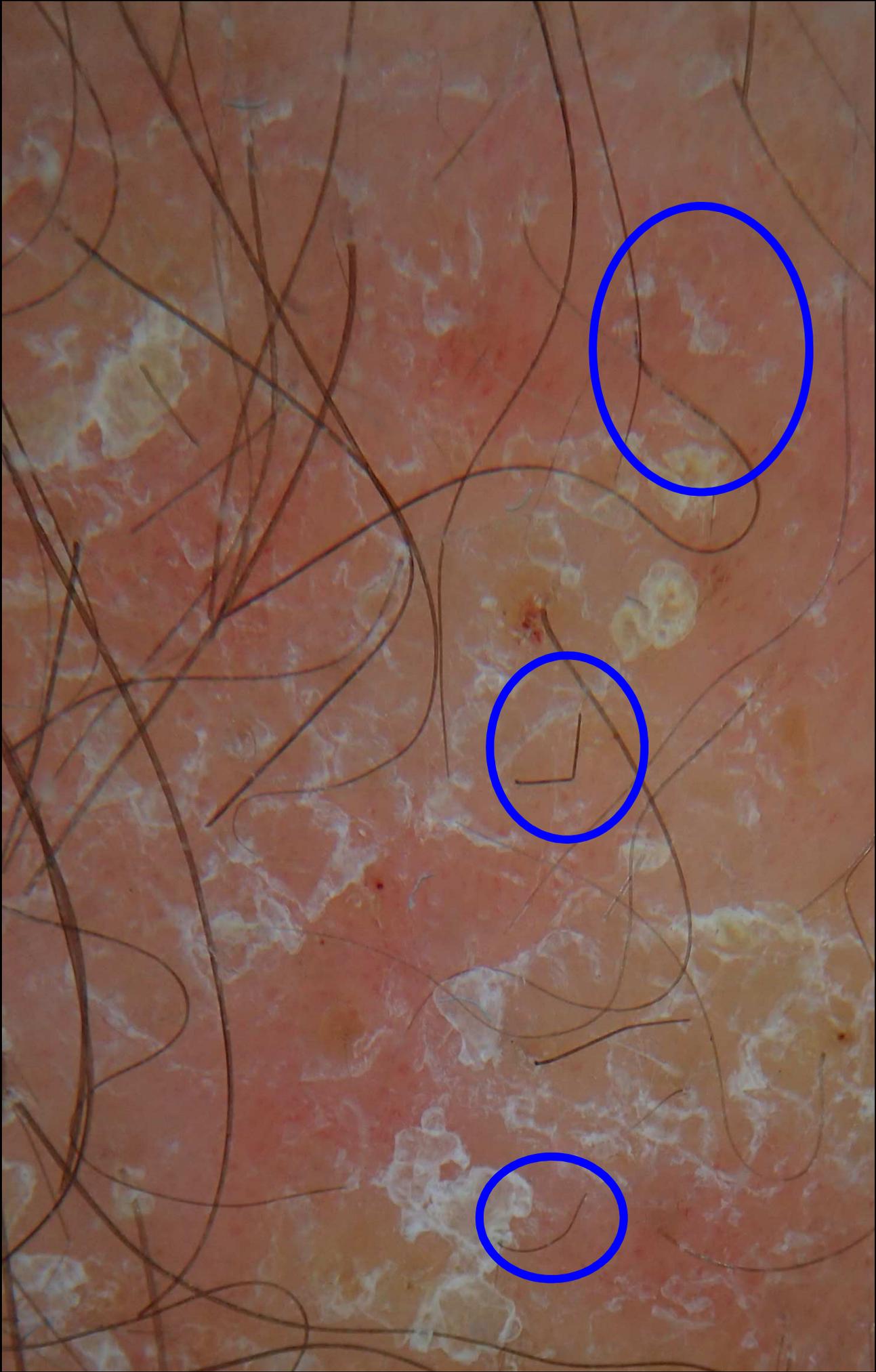
- Pelos “en coma”
- Pelos “en zig-zag”
- Pelos “en sacacorchos”
- Pelos hialinos
- Pelos “en código Morse”



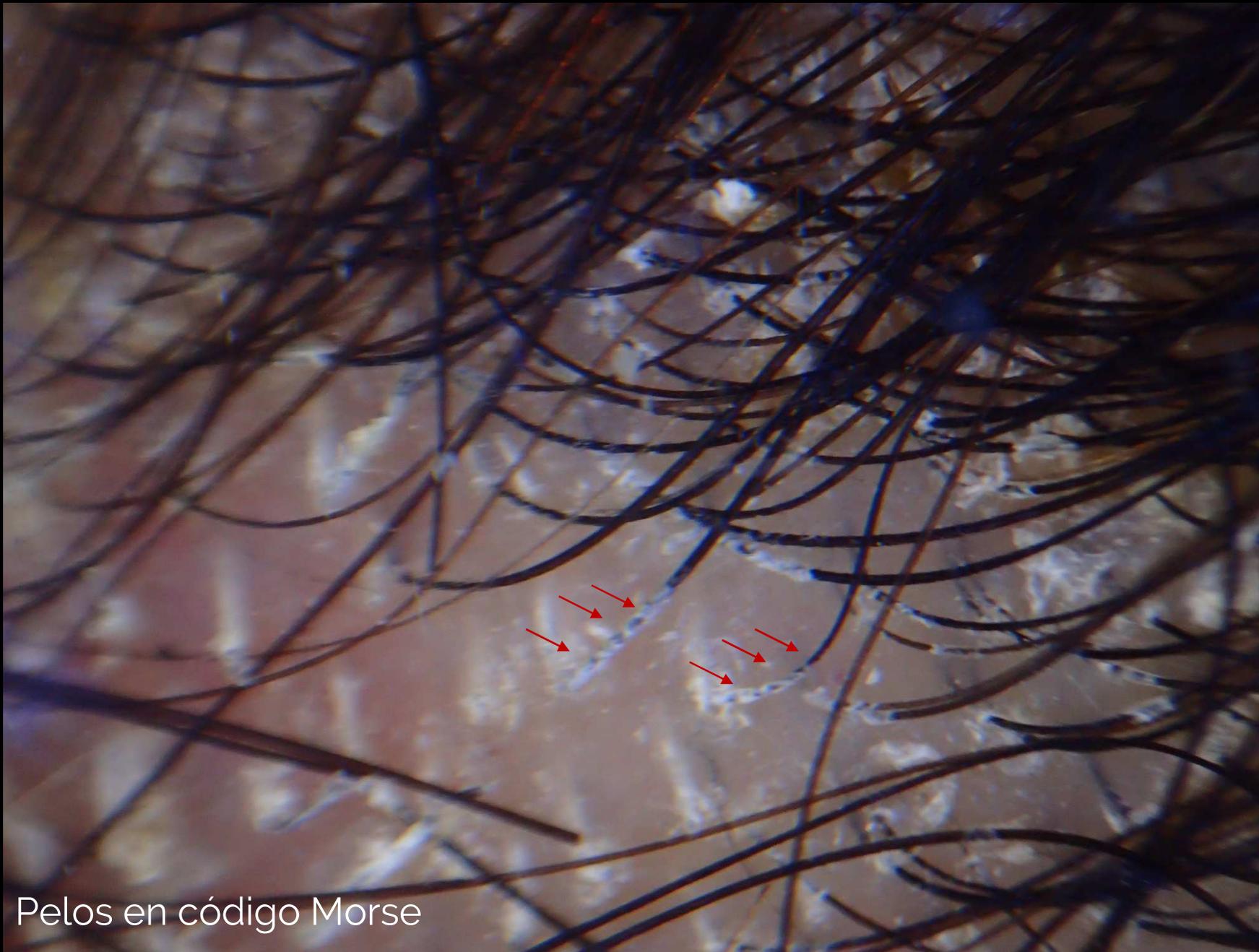
Cortesía del Dr. Javier Del Boz González



Cortesía del Dr. Javier Del Boz González



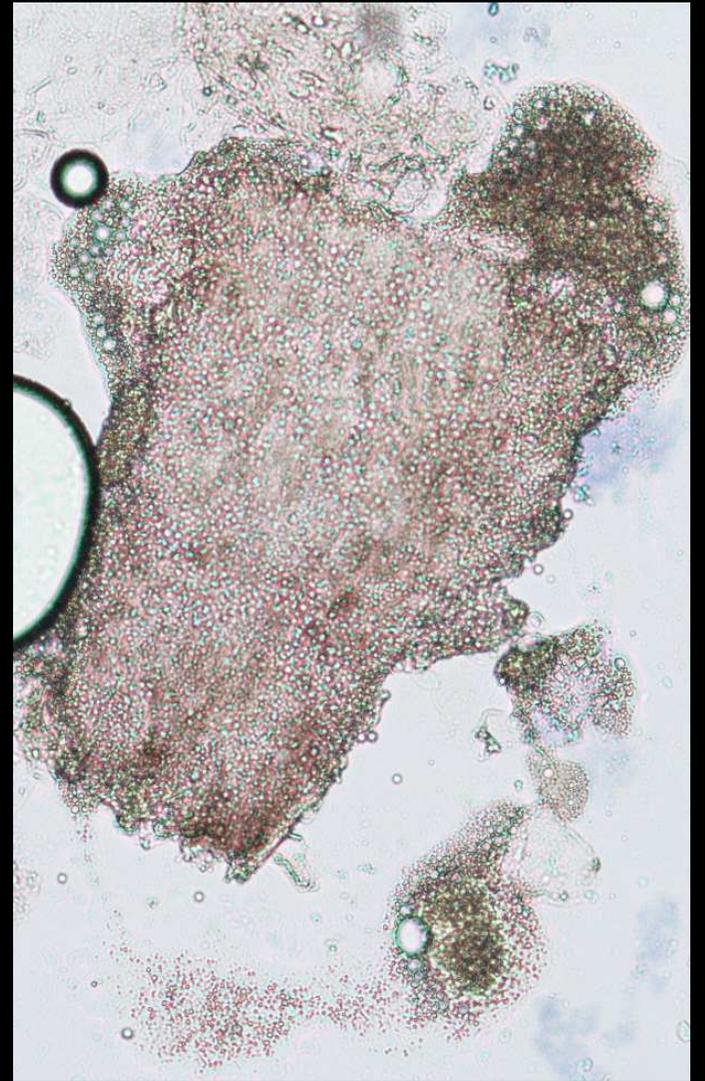




Pelos en código Morse

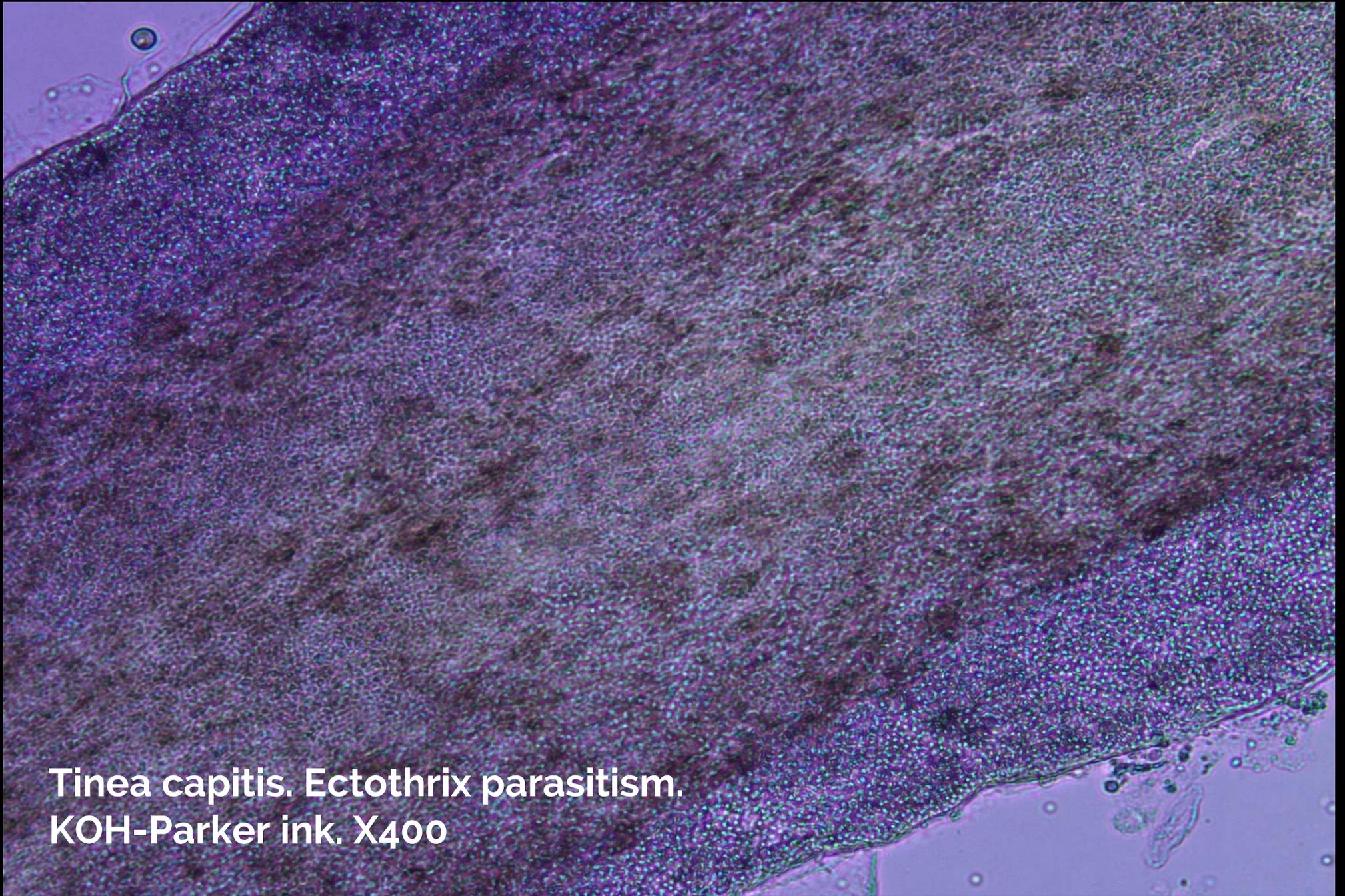


Pelo hialino

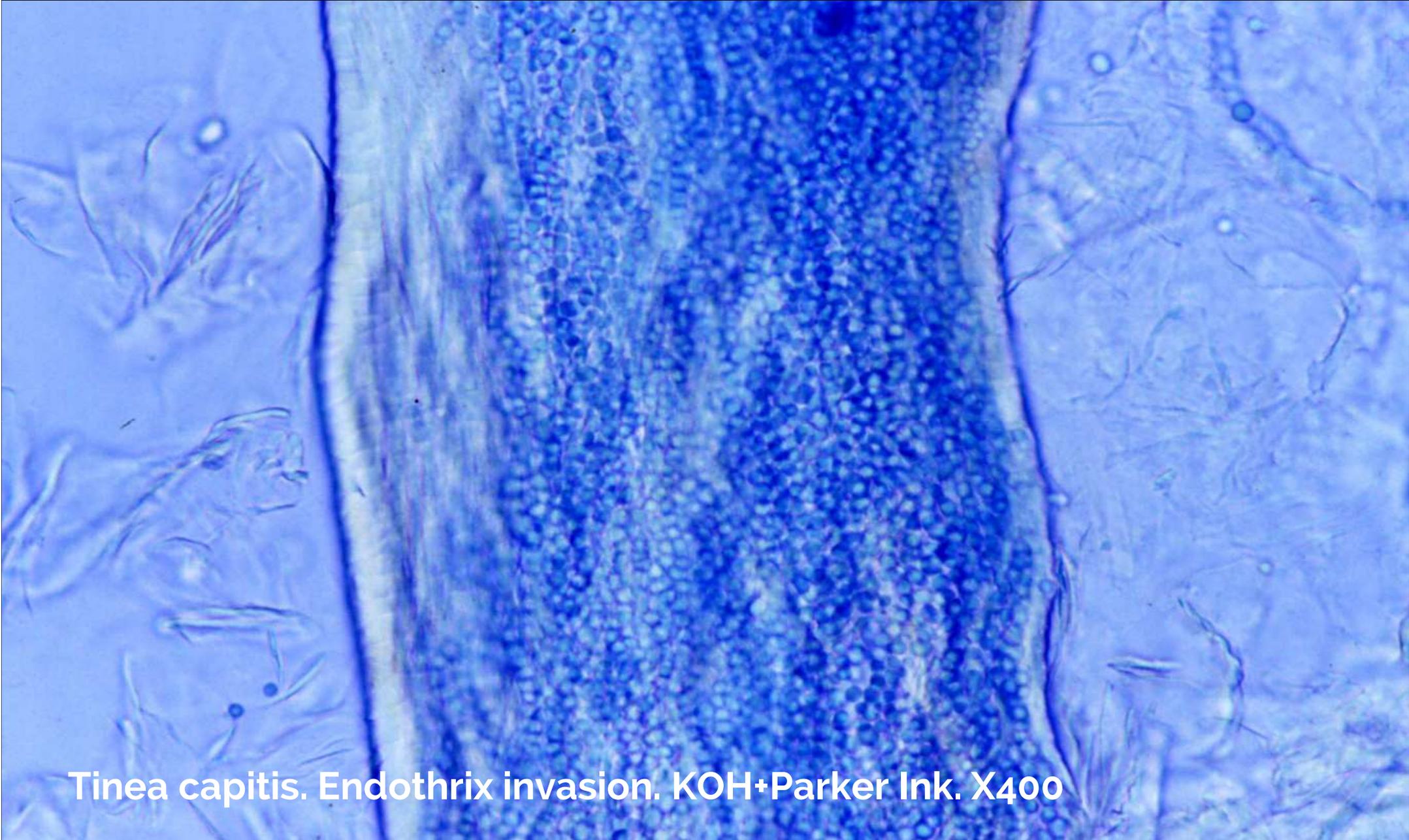


Tinea capitis. diagnóstico

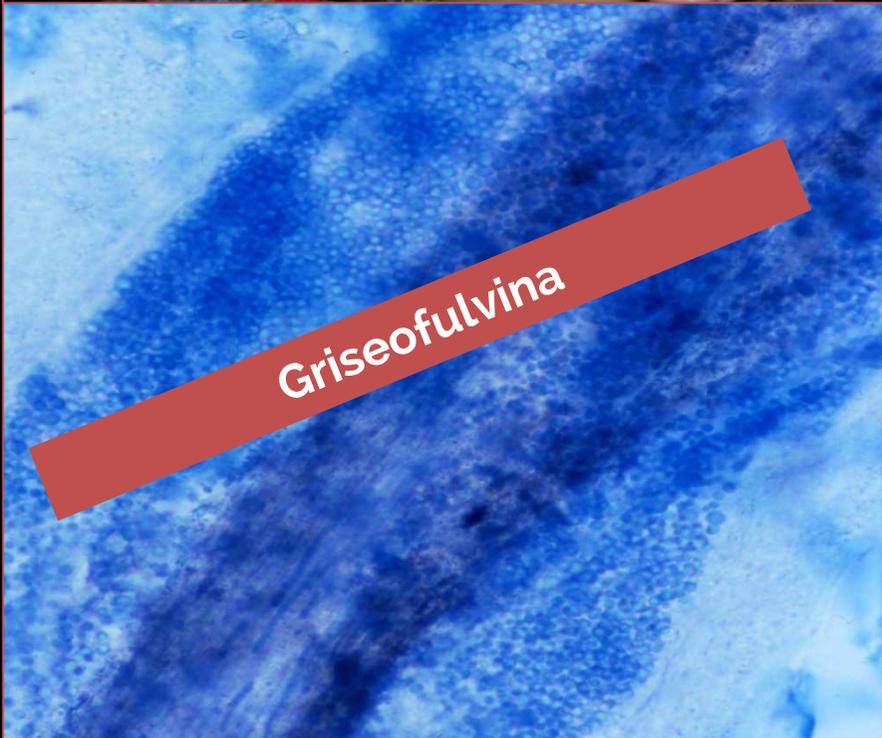
- Luz de Wood (sólo tiñas microspóricas)
- Examen directo (diagnóstico inmediato)
- Cultivos (aislamiento e identificación del agente causal)
- Dermatoscopia



**Tinea capitis. Ectothrix parasitism.
KOH-Parker ink. X400**

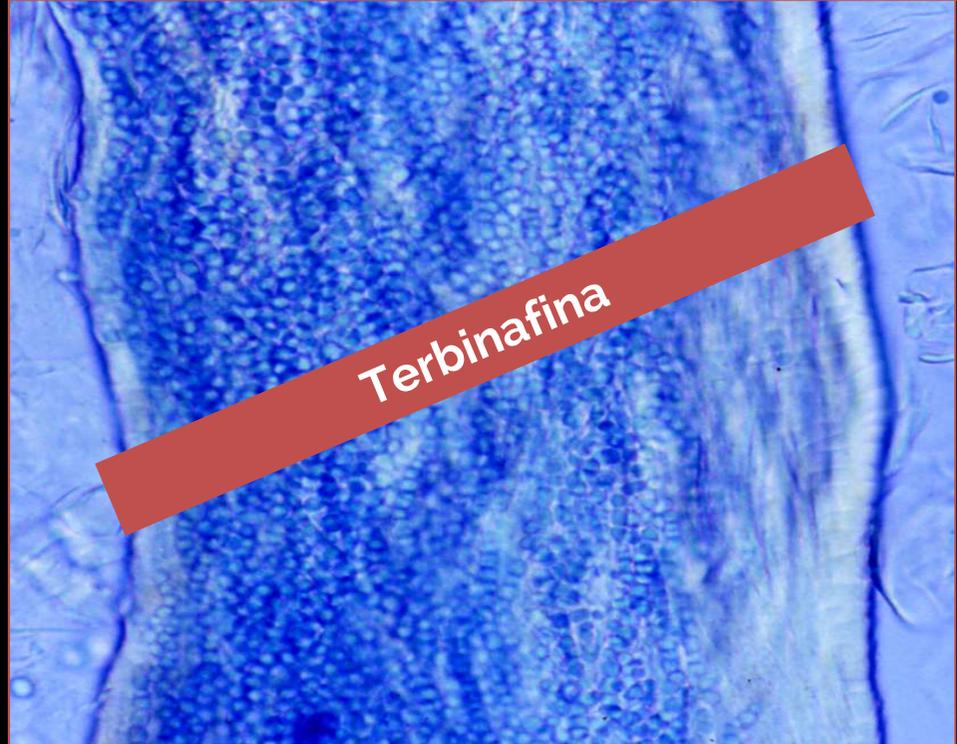


Tinea capitis. Endothrix invasion. KOH+Parker Ink. X400



Griseofulvina

Ectothrix / Microsporicas
(*M. canis*, *M. audouinii*...)



Terbinafina

Endothrix / Tricofíticas
(*T. tonsurans*, *T. violaceum*...)

Itraconazol en Tinea capitis

Autor	Pacientes	Dosis	Duración	Especies	Curación
López- Gómez	34	100 mg/día	6 semanas	<i>Microsporum Trichophyton</i>	88%
Elewski	3	100 mg/día	1 mes	<i>T.tonsurans</i>	100%
Legendre	50	100 mg/día	5 semanas	<i>Microsporum Trichophyton</i>	94%
Degreef	??	50- 100 mg/día	6 semanas	<i>Microsporum Trichophyton</i>	89%
Gupta	107	5 mg/kg/día	8-12 semanas	<i>Microsporum canis</i>	100%

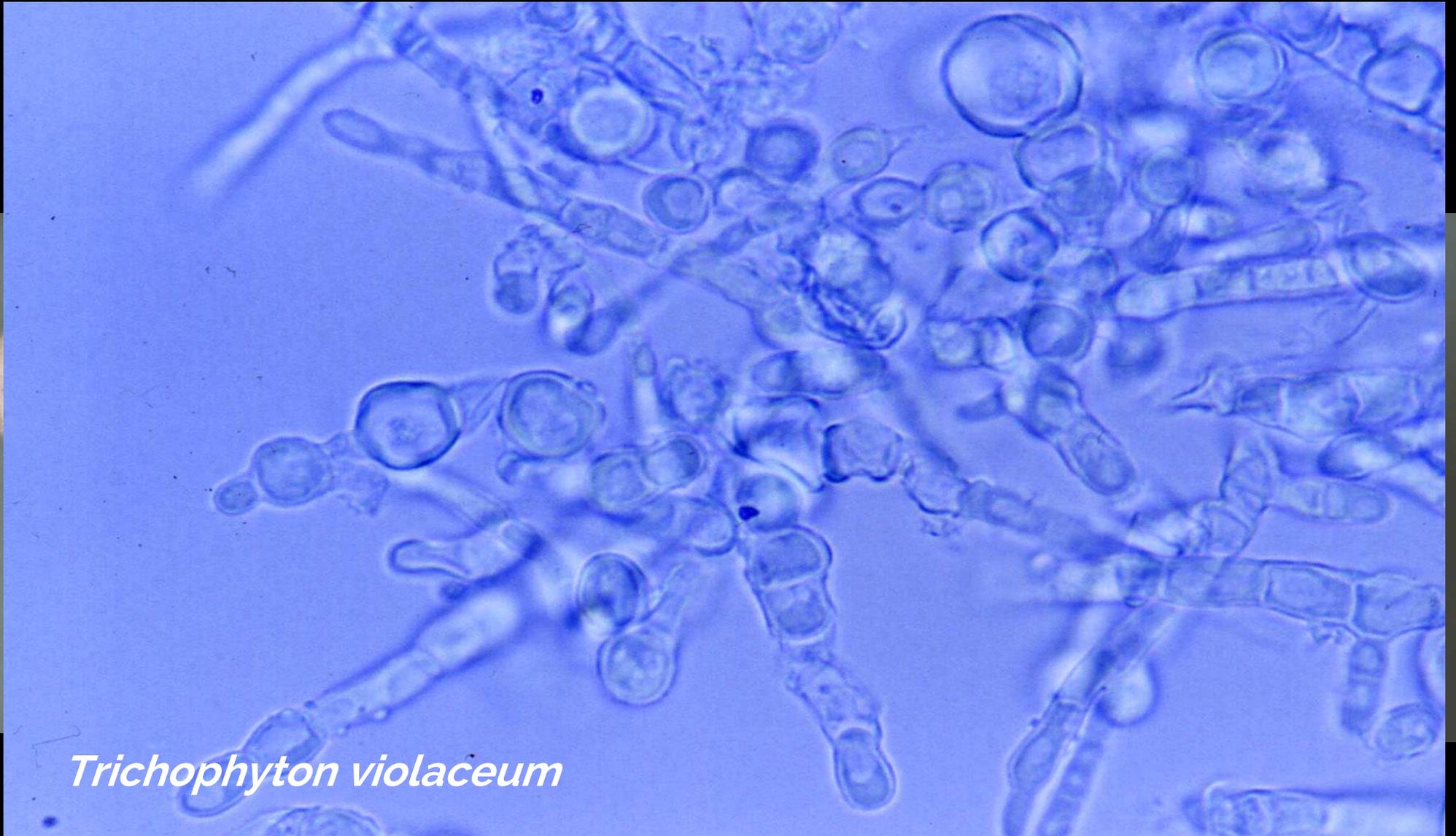
Tinea capitis. diagnóstico

- Luz de Wood (sólo tiñas microspóricas)
- Exámen directo (diagnóstico inmediato)
- Cultivos (aislamiento e identificación del agente causal)
- Dermatoscopia



Trichophyton tonsurans





Trichophyton violaceum





Trichophyton soudanense



**Querion
de Celso**





Querion Celsi



Microsporium gypseum



La afección del vello en la tinea corporis obliga a iniciar tratamiento antifúngico sistémico

Tinea of vellus hair: an indication for systemic antifungal therapy

E. Gómez-Moyano and V. Crespo-Erchiga

Department of Dermatology, Carlos Haya Hospital, Plaza Hospital Civil s/n, 29011 Malaga, Spain

Summary

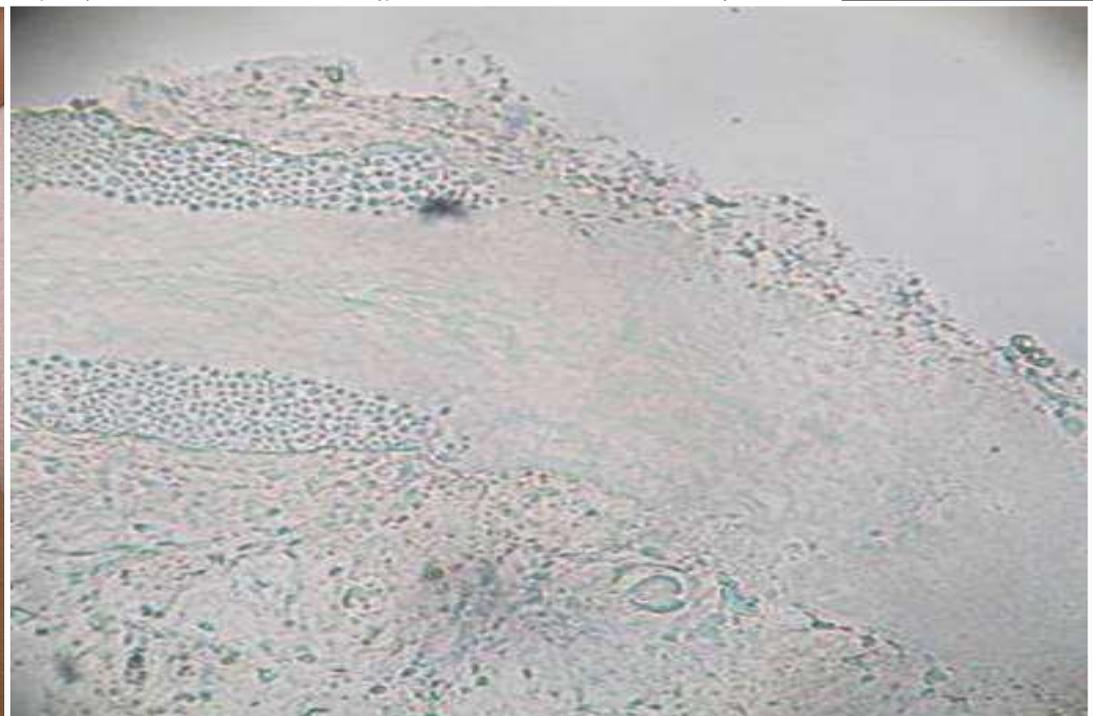
Correspondence

Elisabeth Gómez-Moyano.
E-mail: eligm80@hotmail.com

Accepted for publication

1 April 2010

Background Topical antifungal treatment is indicated in tinea of glabrous skin, except in cases of extensive, multiple or recurrent lesions, or immunocompromised patients. However, in daily practice there are cases resistant to topical treatment despite these indications. Parasitism of the hair could be the cause behind the majority of isolated lesions of ringworm of hairless skin with a poor



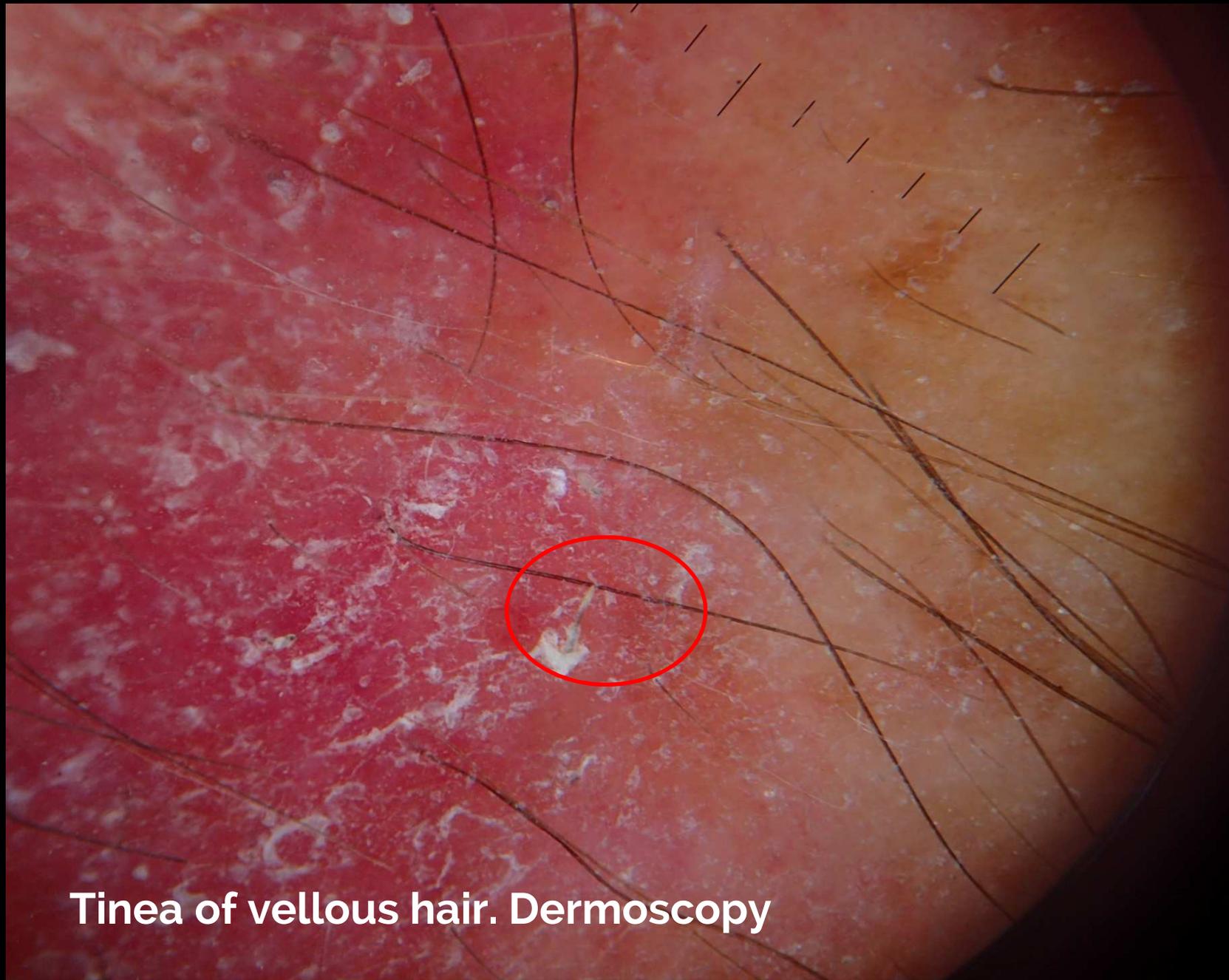
La afección del vello en la tinea corporis obliga a iniciar tratamiento antifúngico sistémico

Dermoscopy findings in Tinea corporis (T of vellous hairs)

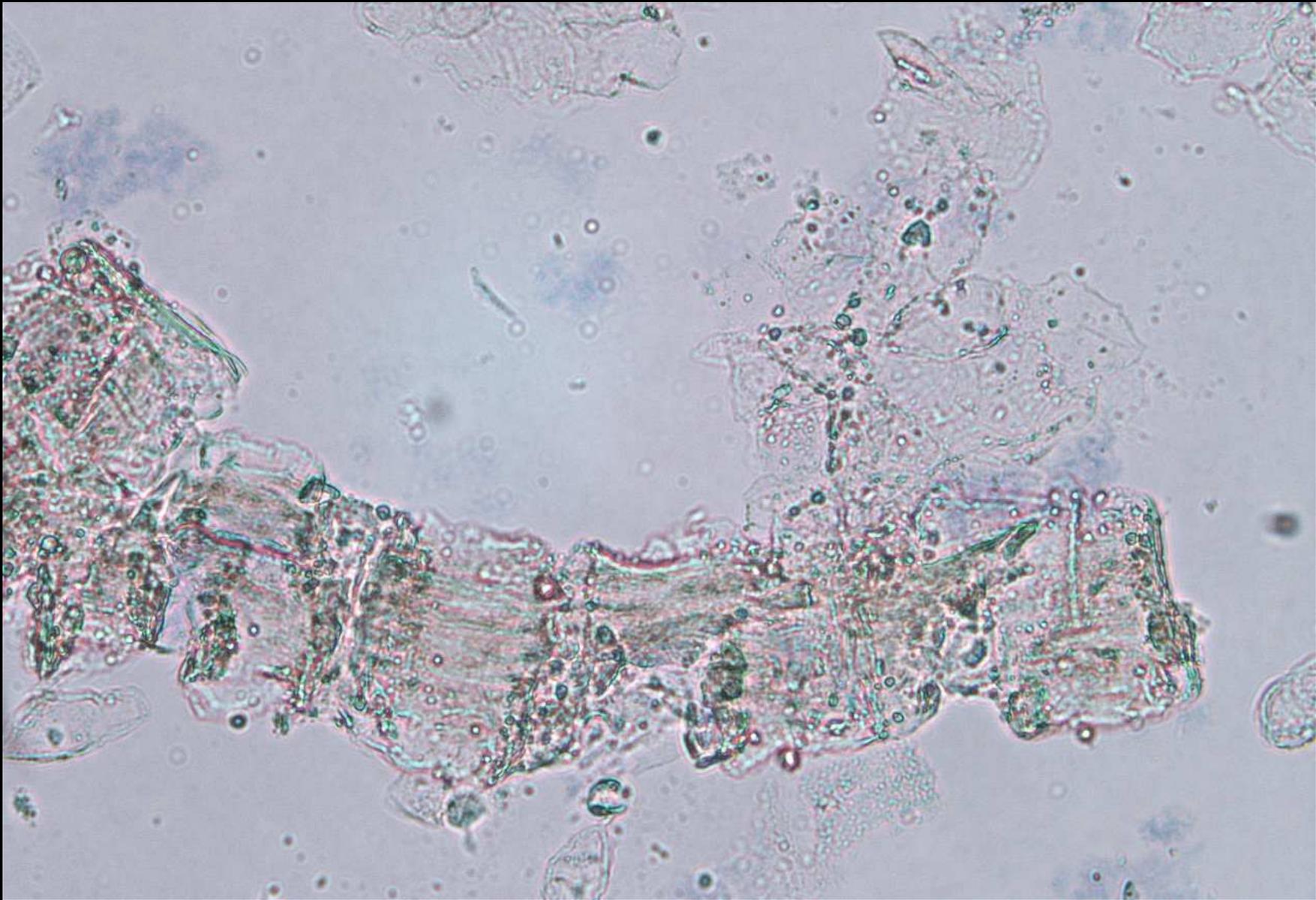
- Translucent / transparent hairs (83%)
- Follicular pustules (67%)
- Broken hairs (50%)
- Corkscrew hairs (17%)
- Black dots (17%)
- Morse-Code like hairs (17%)
- Dystrophic hairs (17%)



Tinea of vellous hair



Tinea of vellous hair. Dermoscopy



Correlation between dermoscopy and direct microscopy of Morse code hairs in tinea incognita
Elisabeth Gomez Moyano, Vicente Crespo Erchiga, *et al.*
*JAAD*2016 Jan;74(1):e7-8

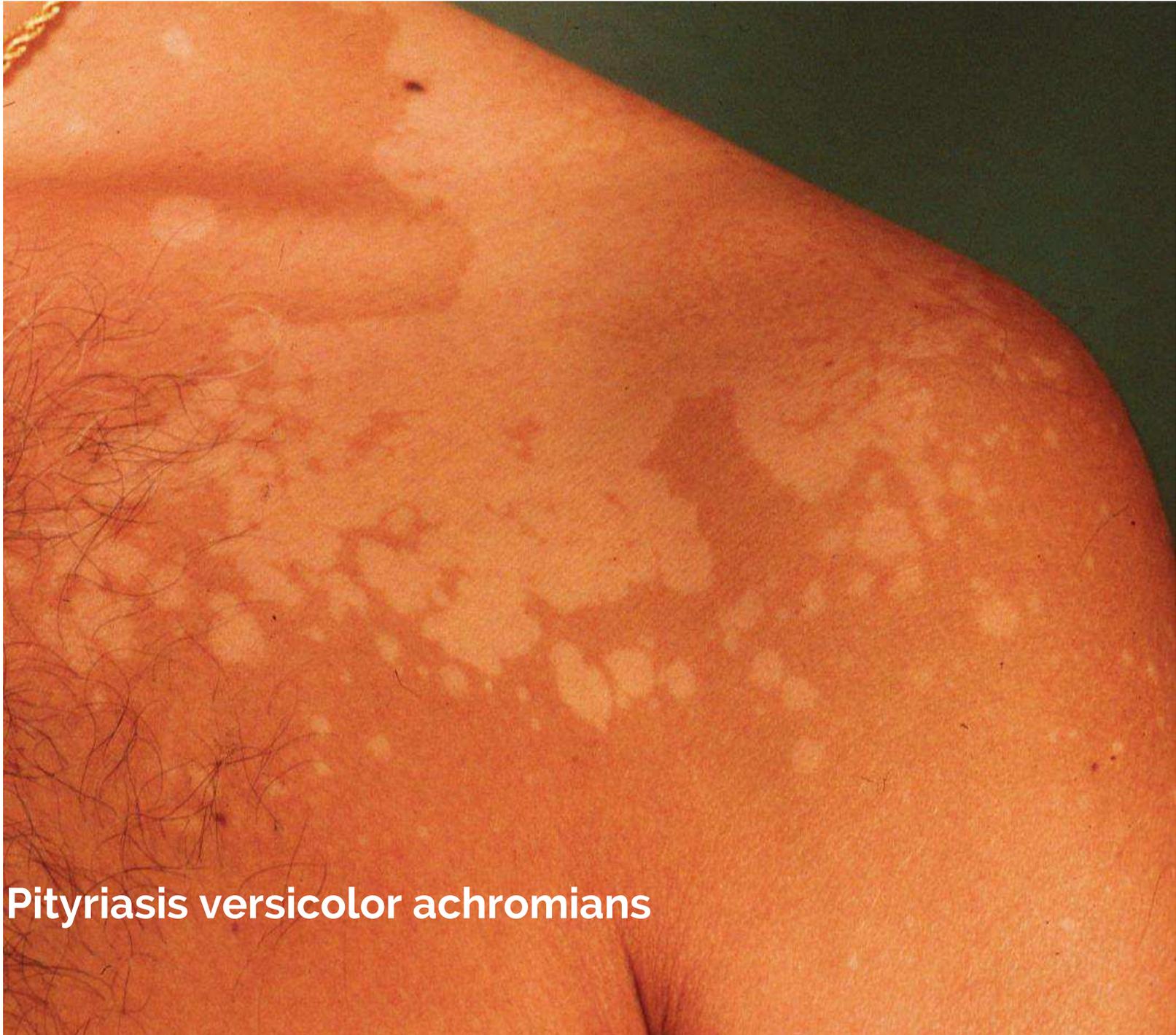


Tratamiento de las dermatofitosis

- **Sistémico: T. capitis, T. unguium, T. del vello**
 - Griseofulvina 25 mg / kg / día X 8 semanas
 - Terbinafina 250 mg / día X 3 semanas a 3 m
 - Itraconazol 100 mg / día X 2-4 sem. o pulsátil 400 mg / día 1 semana / mes X 3 meses
- **Tópico**
 - Azoles, ciclopirox, terbinafina
 - Champú ketoconazol o sulfuro selenio
 - Lacas de amorolfina o ciclopirox

Infecciones por *Malassezia spp*

- *M. globosa, sympodialis, furfur, restricta, slooffiae, obtusa* - lipofílicas
- Comensales en piel sana
- Enfermedades
 - Pityriasis versicolor
 - Malassezia folliculitis
 - Dermatitis seborreica
 - ¿D. Atópica de cara y cuello?

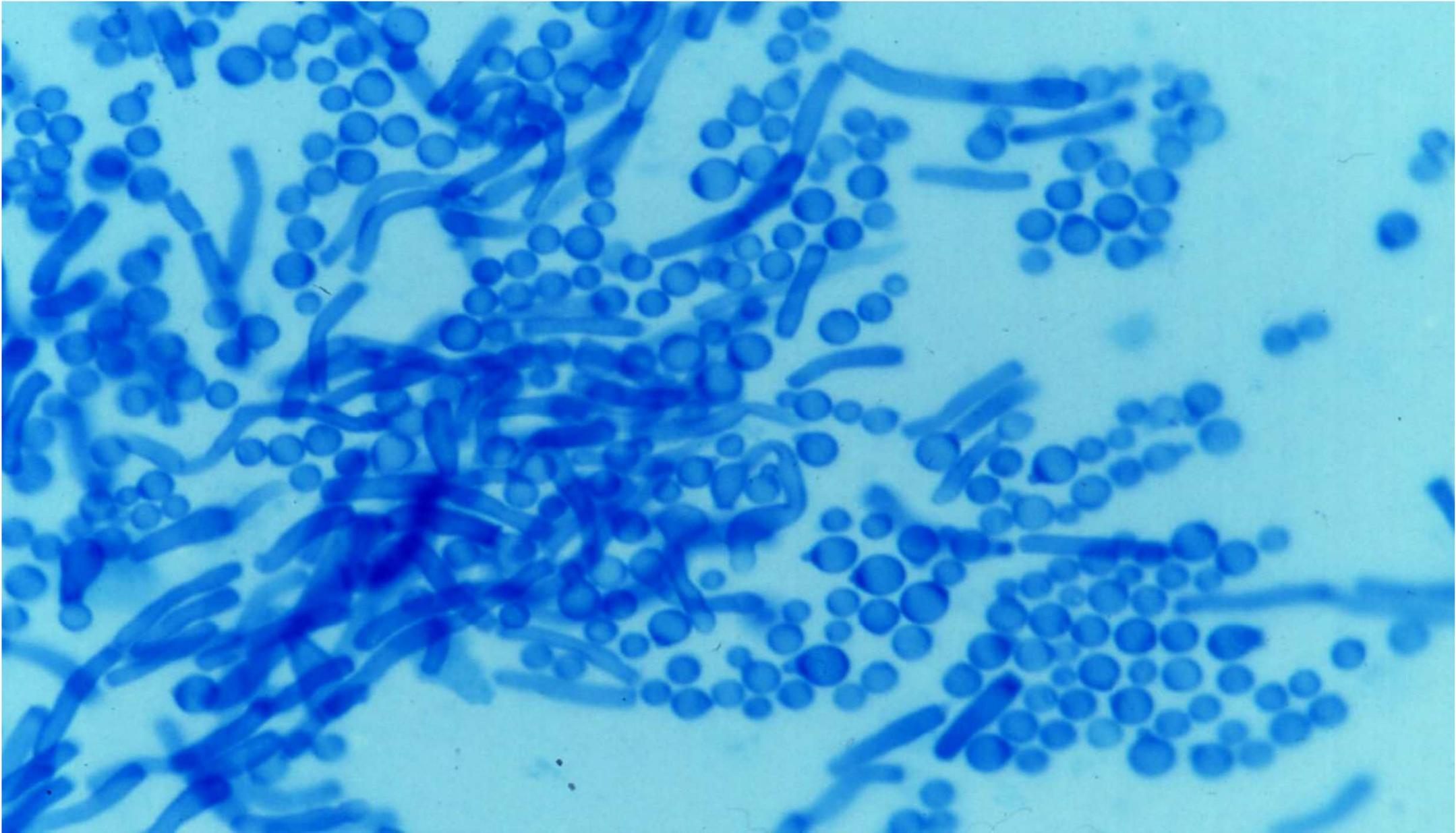


Pityriasis versicolor achromians



Pitiriasis versicolor

Imagen de "Espagueti con albóndigas" ED en KOH+tinta X1000



Pitiriasis versicolor



Malassezia globosa. Lactofenol Cotton blue. X1000

Tratamiento de la pitiriasis versicolor

- **Sistémico**

- Itraconazol *low dose* 100 mg/día X 7 días
- Itraconazol 200 mg/día X 7 días
- Fluconazol 300 mg/semana X 2

- **Tópico**

- Azoles, ciclopirox, terbinafina
- Gel de ketoconazol o sulfuro selenio
- Advertir hipopigmentación y recidivas

Infecciones por Candida

- **Mucosas:**

Orofaringea (muguet, eritematosa, queilitis angular),

Vulvovaginitis

Balanitis

- **Cutáneas:**

Intertrigo grandes pliegues, interdigital

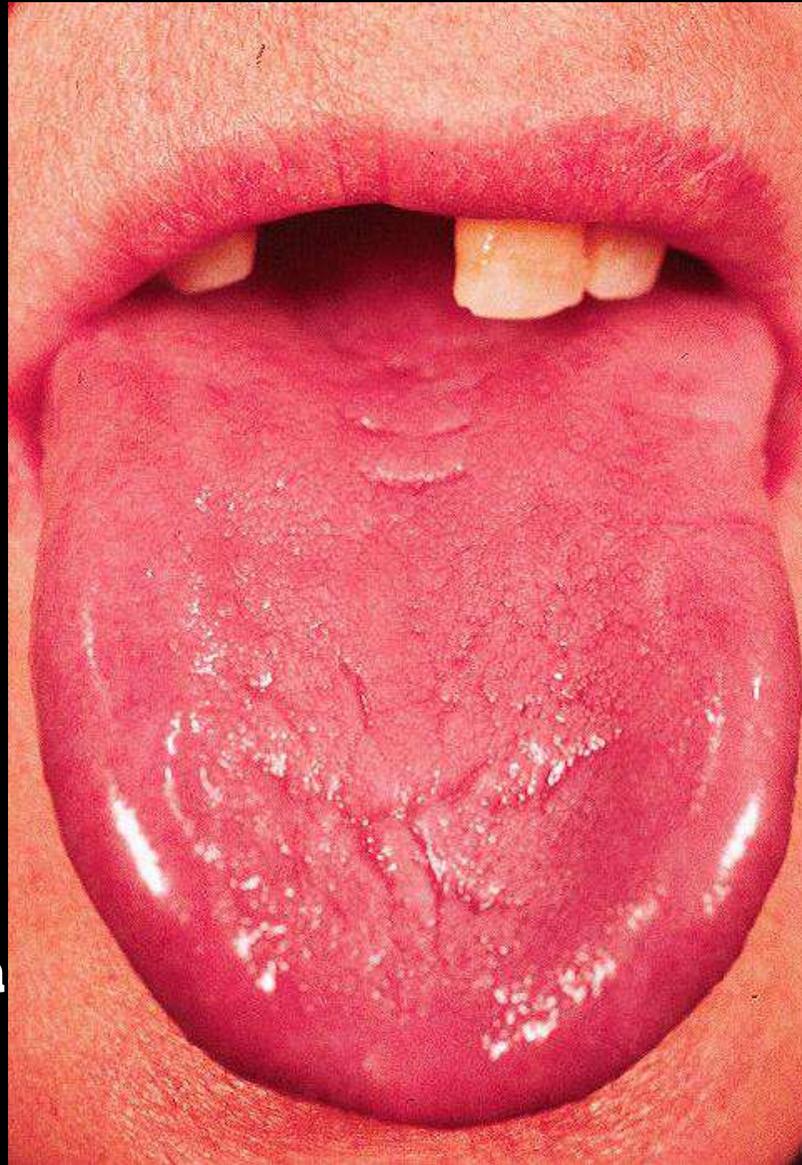
Paroniquia, onicomycosis

Infección secundaria: psoriasis, dermatitis del pañal...



Oral candidosis

**Lengua depapilada
(l de antibióticos)**





Glositis losángica medía



Balanitis candidósica

**Interdigital
candidosis**



**Candida
intertrigo**

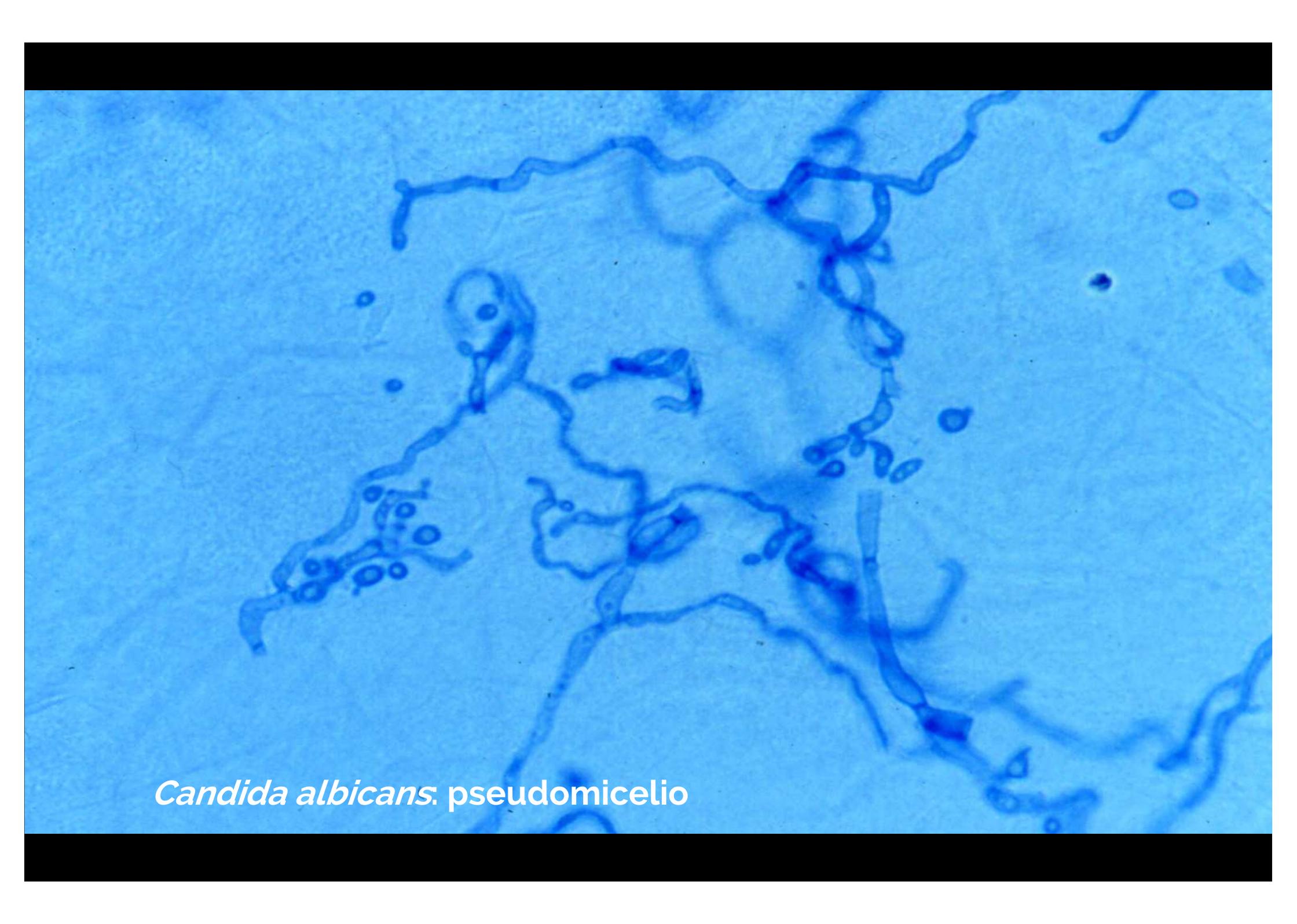




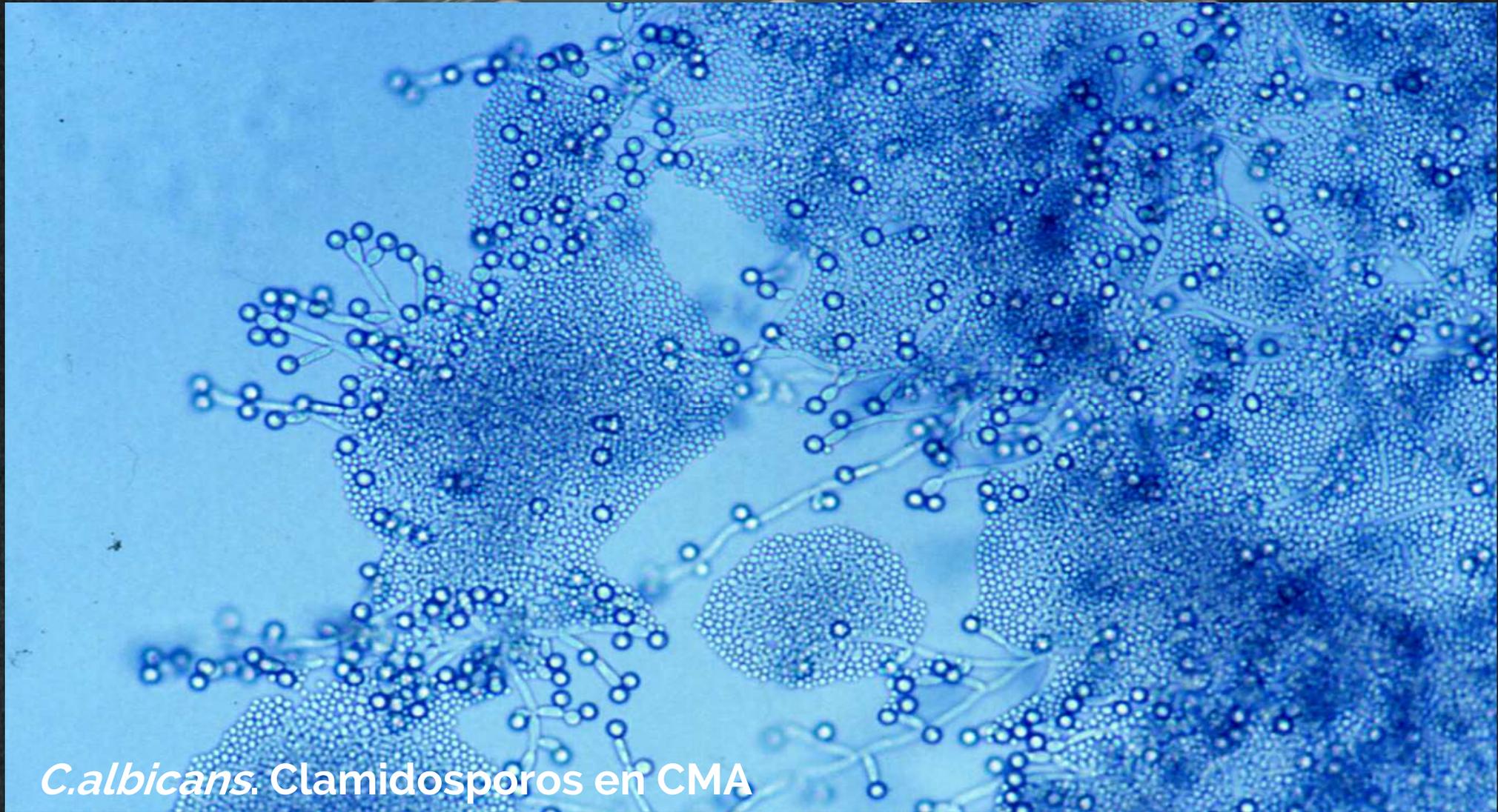
Intertrigo de grandes pliegues



Candida paronychia

A microscopic image showing the pseudomycelium of Candida albicans. The image displays a network of long, wavy, and branched hyaline filaments. Numerous small, round, budding yeast cells are visible, some attached to the filaments and others free in the background. The overall appearance is that of a complex, interconnected web of fungal structures.

Candida albicans: pseudomicelio



C.albicans. Clamidosporos en CMA

Tratamiento de las candidosis

- **Sistémico**
 - Fluconazol 100 mg/día X 14 días
 - 150 mg d. única
 - 150 mg/semana
 - Itraconazol *low dose* 100 mg/día
 - Itraconazol 200 mg/día
- **Tópico**
 - Azoles
 - Ciclopixelamina
 - Corregir factores predisponentes

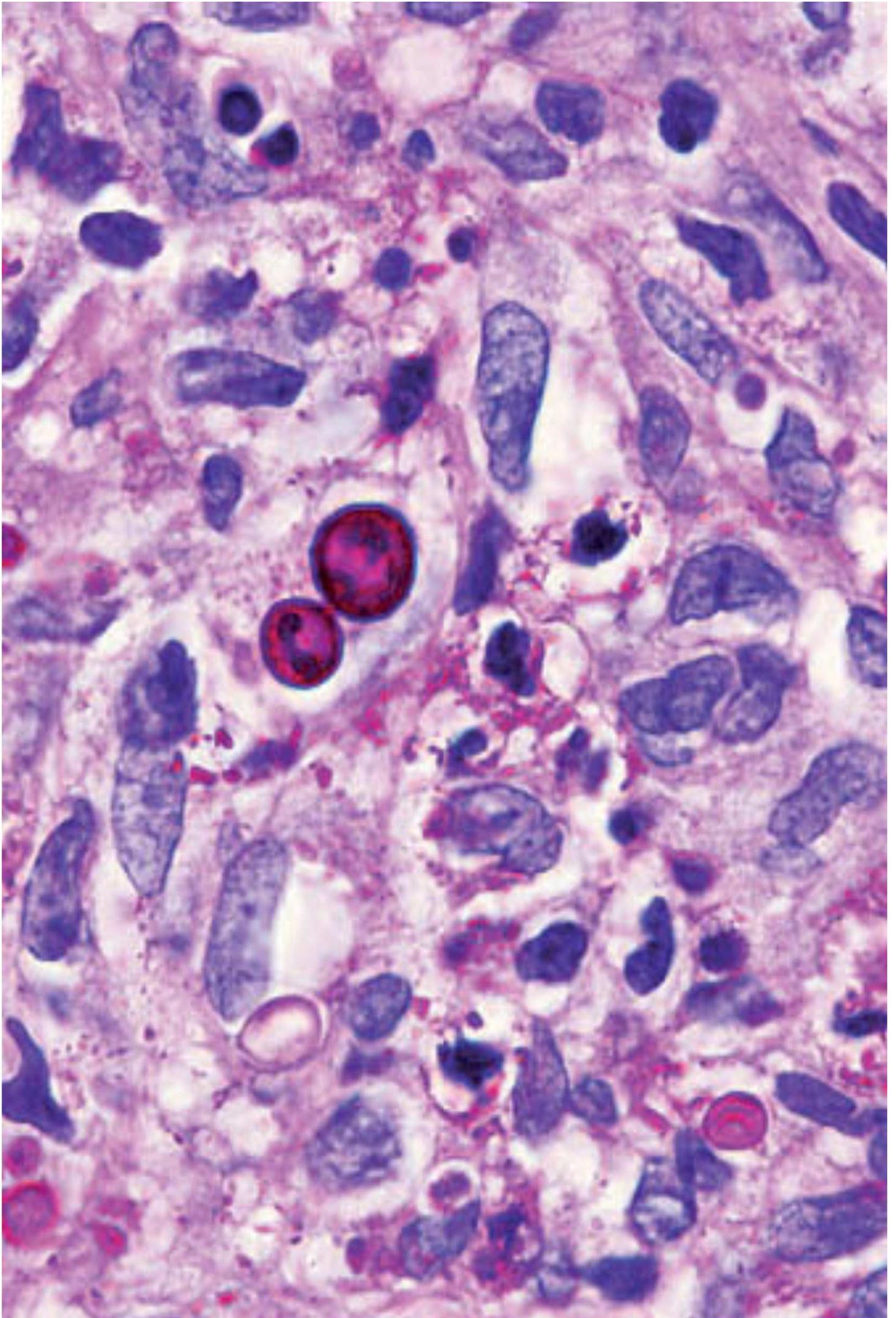
Micosis Subcutaneas

- Micosis “de implantación”
- Raras y esporádicas
- Tropicales o semitropicales
- Importadas
- Importancia de la geografía
- Tratamiento difícil



Phaeohyphomycosis de implantacion

Gómez Moyano E, Crespo Erchiga V, Sanz Trellez A, Crespo Erchiga A. Nódulo ulcerado con lesiones satélites en el pulpejo del primer dedo de un paciente anciano. Actas Dermisfilogr. 2009; 100: 813-4





Exophiala jeanselmei

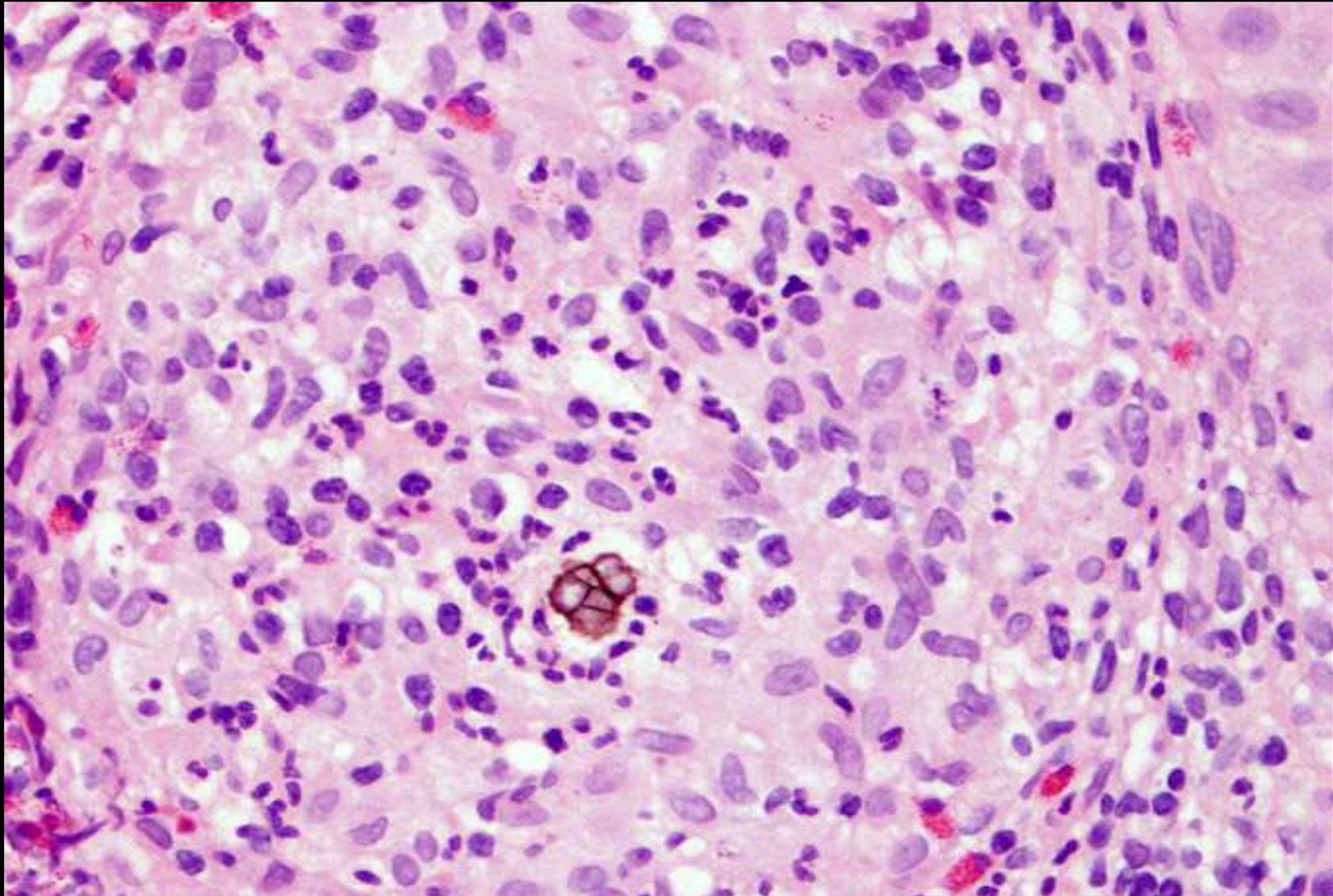
Cromoblastomycosis

- Cromoblastomycosis (cromomycosis)
- Infección crónica subcutánea por hongos pigmentados
- *Fonsecaea pedrosoi*, *F. compacta*, *Cladosporium carrionii*, *Phialophora verrucosa*
- Presente en el suelo y restos vegetales. Países tropicales. Agricultores
- Produce placas verrucosas

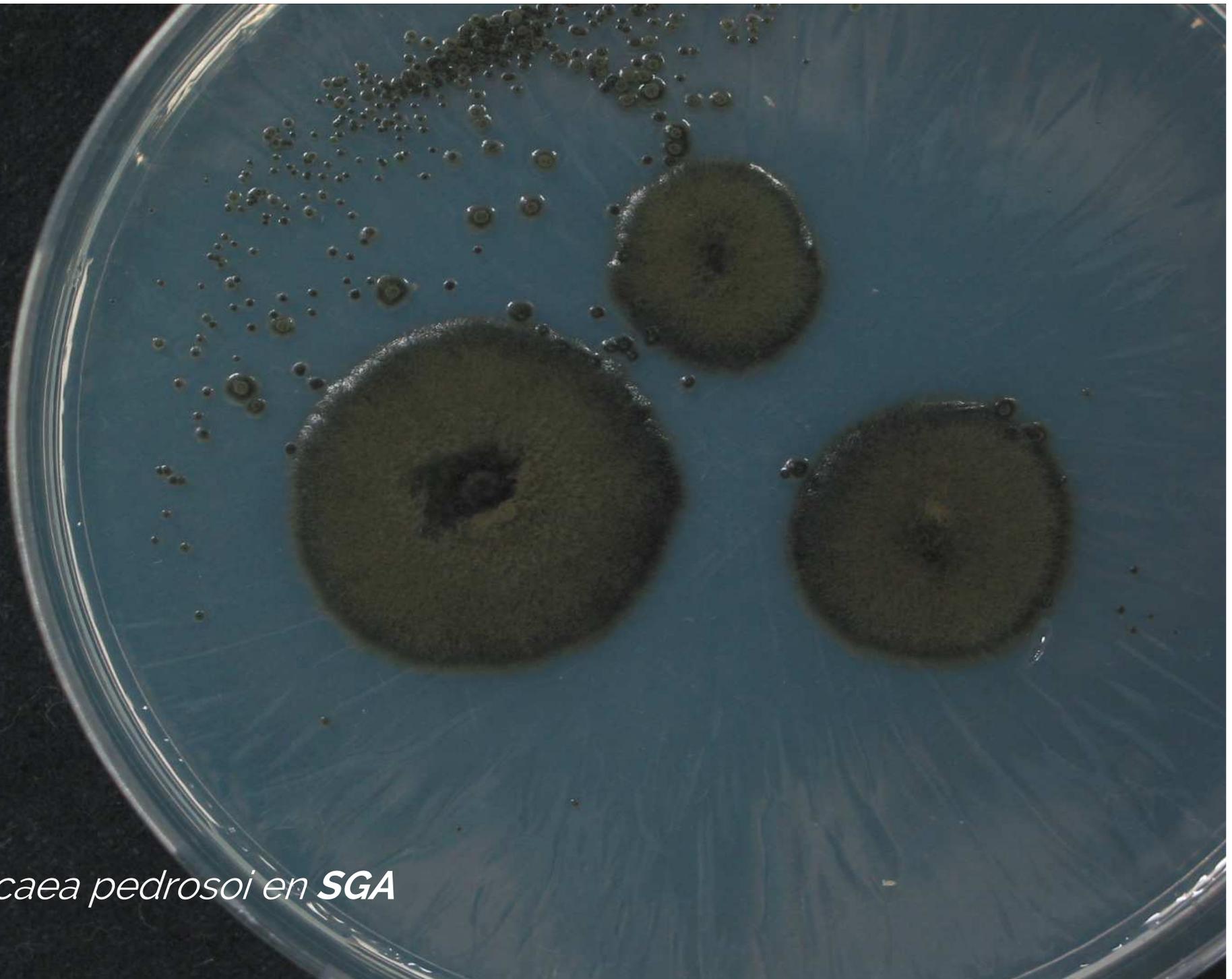


Hiraldó Gamero A, Gómez Moyano E, Segura Palacios J.M, Crespo Erchiga V. Lesiones exofíticas y ulceradas en la extremidad inferior en un paciente de origen marroquí. *Med Clin (Barc)* 2011; 137 (10): 478





Cromoblastomicosis: célula esclerótica, corpúsculo de Medlar



Fonsecaea pedrosoi en **SGA**



Conidiogénesis tipo *Rhinocladiella*



Hormodendrum-like conidiogenous cells



Fonsecaea pedrosoi

Tratamiento de la cromoblastomycosis

- **Quimioterapia**
 - Terbinafina 250 mg daily
 - Itraconazol 200-400 mg daily
 - Amphotericina B sola o asociada a 5 FC
 - **Posaconazol 400 mg / 12h X 6 meses**
- **Otros métodos**
 - Calor
 - Cirugía
 - Crioterapia



Esporotricosis

- Causada por *Sporothrix schenckii*, *S. braziliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*
- Teleomorfo *Ophiostoma stenoceras*

Dimórfico

- Se encuentra en el suelo, restos vegetales, estiércol...
- Afecta a epidermis, dermis e hipodermis
- Clínica: Cutánea y profunda:
 - a) aislada (artritis) b) diseminada



Cortesía del Dr. Alexandro Bonifaz

Tratamiento de la esporotricosis

- Ioduro potásico. Solución de IK a saturación – Empezar con 1ml 2v / día y subir dosis gradualmente a 4-6 ml 2v / día
- Itraconazol 200 mg / día
- Terbinafina 250 mg / día
- Amphotericina B – formas sistémicas

Micosis Sistémicas

Micosis Endémicas (respiratorias)

- Histoplasmosis
- Blastomycosis
- Coccidioidomycosis
- Paracoccidioidomycosis
- Infecciones por *Talaromyces marneffe*

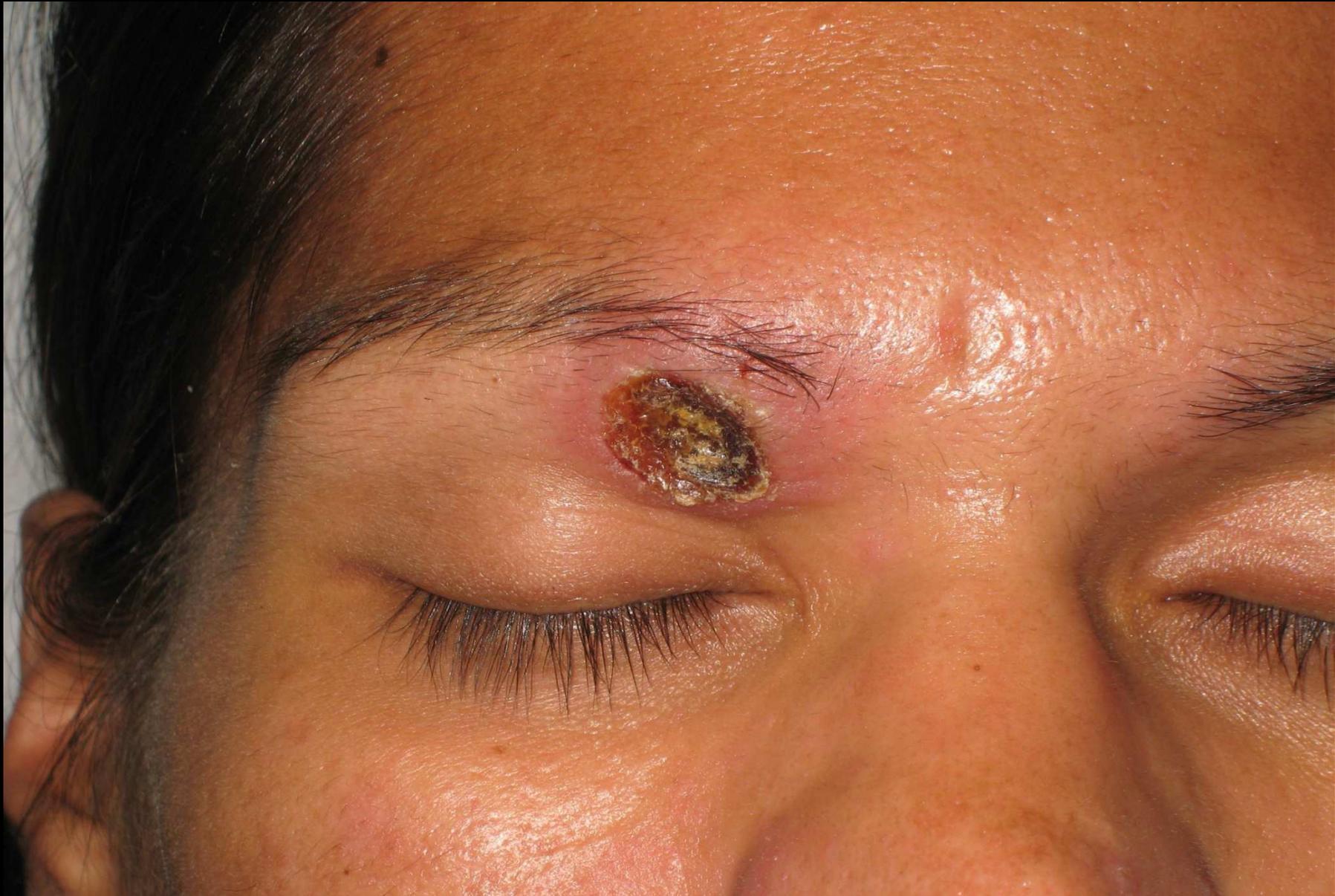
Micosis Oportunistas

- Candidosis sistémicas
- Aspergilosis
- Cryptococosis
- Zygomycosis (mucormycosis)
- Otros hongos (menos comunes): *Fusarium*,
- *Scedosporium*, *Trichosporon*

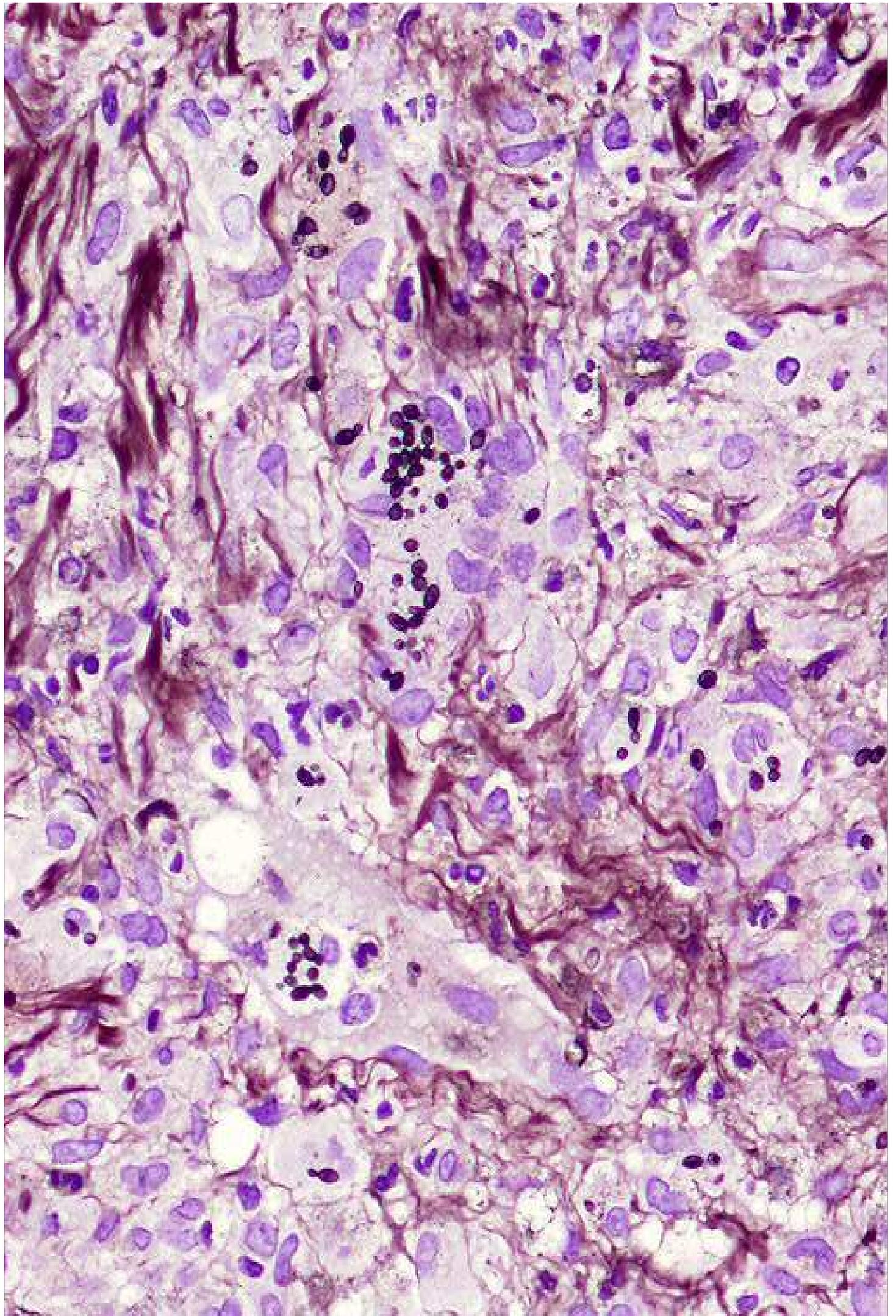
Micosis sistémicas endémicas

Histoplasmosis

- *Histoplasma capsulatum var capsulatum*
- **La maldición de la momia**
- Distribución global (fuera de Europa)
- Formas pulmonares y diseminadas
- Raras formas cutáneas
- **Itraconazol – en formas localizadas.**
400 mg / día X 3m-200mg / día



Gómez-Moyano E, Crespo-ErchigaV, Vera Casaño A. Probable cutaneous Histoplasmosis in a patient infected with VIH. *J Mycol Med* 1011; 21: 210-213



Histological and exudate cultures after two weeks incubated at 25°C



SDA



PDA

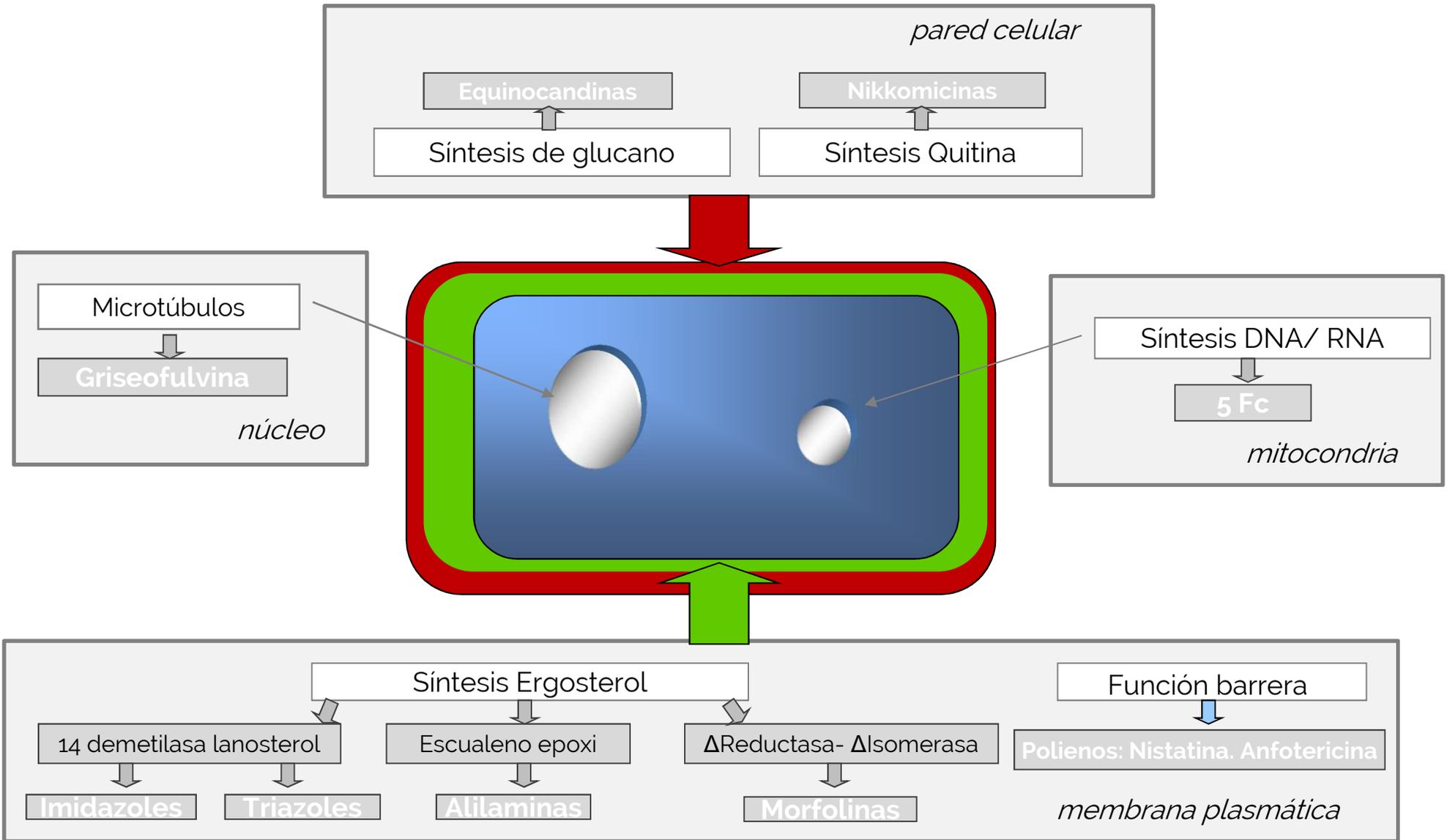
Warning!: High risk of laboratory-acquired infection (Bio safety level 2)

Imagen de fuente anónima

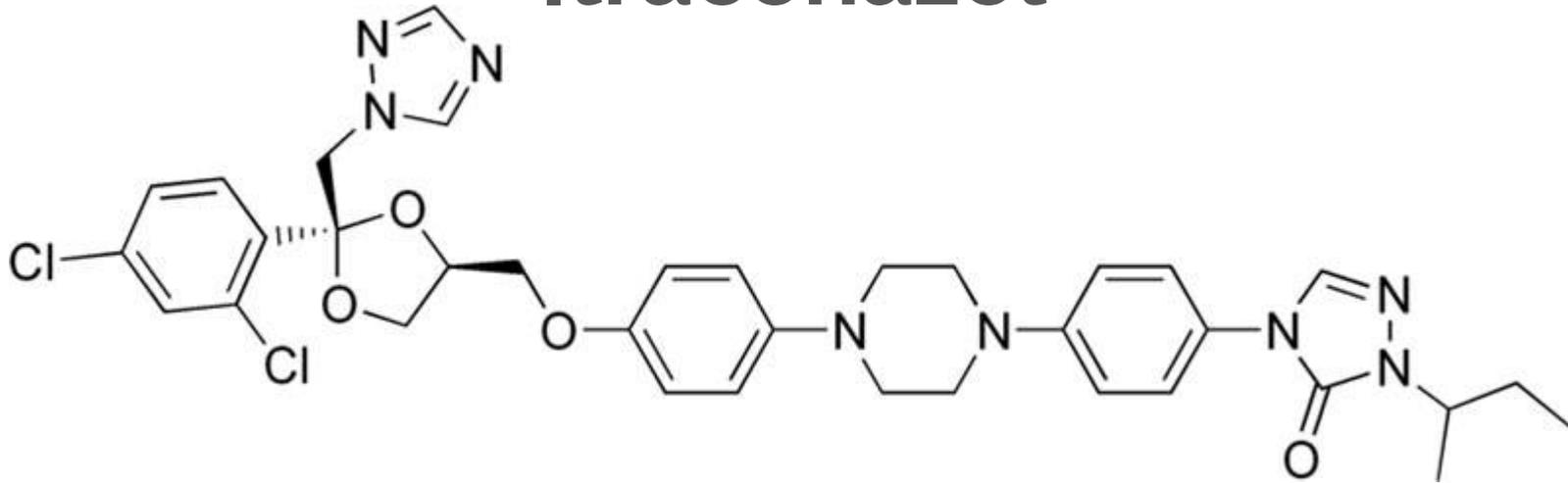
Familias de antifúngicos

- **Polienos** – amfotericina B, nistatina, natamicina
- **Azoles**
 - Imidazoles** – miconazol, econazol, clotrimazol, ketoconazol
 - Triazoles** – itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, nuevos: albaconazol, ravuconazol, luliconazol, pramiconazol
- **Arilguanidines** - abafungin
- **Alilaminas** – terbinafina, butenafina
- **Equinocandinas** – caspofungina, micafungina, anidulomycina
- **Morfolinas** – amorolfina
- **Misc** – flucytosina, griseofulvina, oxyborol, nitritos (sordarinas, nikkomycinas, etc.)
- **Biológicos** - Mycograb

ANTIFÚNGICOS: MECANISMO DE ACCIÓN



Itraconazol



- Inhibe síntesis ergosterol membrana plasmática
- Biodisponibilidad 55% de la dosis oral. Acidez gástrica
- Se metaboliza en hígado. Metabolitos: hydroxyitraconazole
- Vía del citocromo CYP3A4

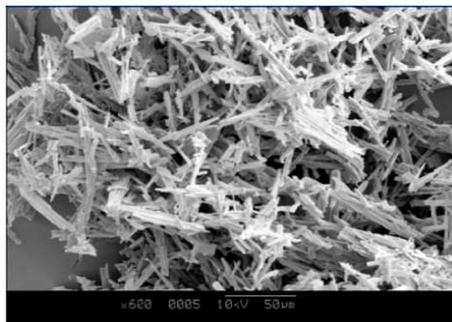
Itraconazol

- Antifúngico eficaz y con amplio espectro
- Problemas – eficacia variable (p.e: onicomycosis)
- Interacciones
- Absorción limitada y variable

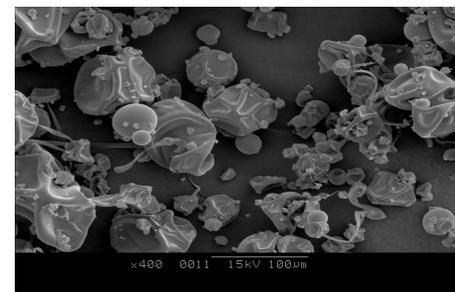
ITRAGERM (SUBA™ - itraconazole)

- La formulación de ITRAGERM se basa en la tecnología de liberación del fármaco SUBA® (mayor solubilidad de fármacos poco solubles (BCS Clase II))
- ITRAGERM consiste en partículas microencapsuladas de itraconazole dispersadas en un polímero matriz, que proporciona una solubilidad significativamente mayor en pH superiores
- ITRAGERM muestra mejor biodisponibilidad

Itraconazole Crystals



LOZANOC™ particles



SUBACAP™ (Itragerm) 50mg Capsulas ofrece una biodisponibilidad media del 90%

Menor variabilidad en la absorción del fármaco, independiente de alimentos

Potencial de una mayor eficacia terapéutica

Indicaciones

- Candidosis vulvovaginal
- Candidosis orofaríngea
- Candidosis cutáneas
- Pityriasis versicolor
- Dermatofitosis, causadas por hongos sensibles a itraconazole (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *E. floccosum*) e.g. tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum... tinea capitis por *M. canis*
- Onicomycosis causadas por dermatofitos y/o levaduras.
- Tratamiento de la histoplasmosis

Ensayo Clínico – eficacia y seguridad

Indicación: Onicomicosis por dermatofitos

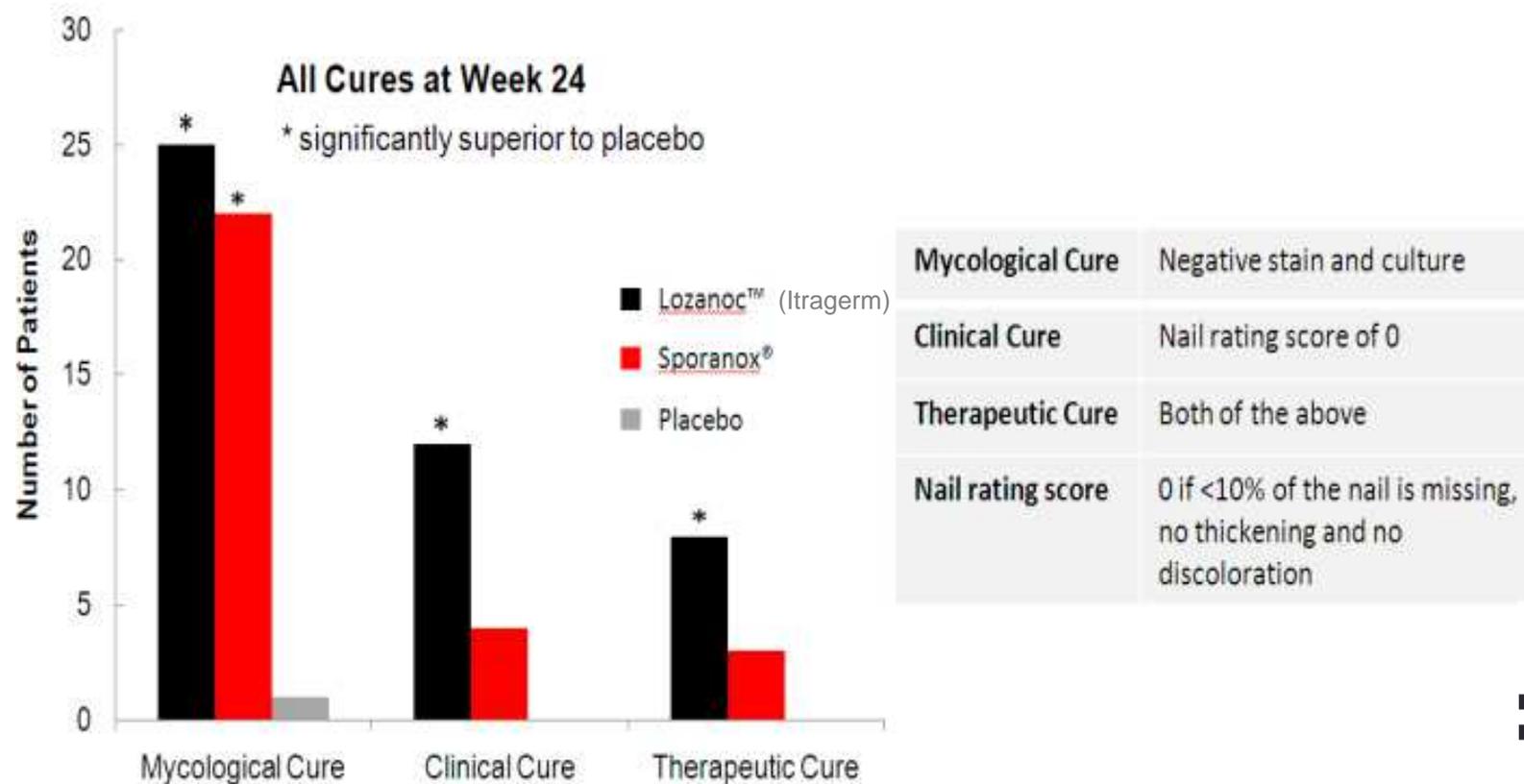
Tres Grupos

1. 76 pac. 50mg x2 SUBACAP una vez / día
2. 75 pac. 100mg x2 Sporanox una vez / día
3. 24 pac. 2x capsulas de placebo

Duración 12 semanas

Eficacia demostrada en onicomicosis

SUBA - Itraconazol fue significativamente superior a placebo en todos los parámetros, mientras Sporanox no fue significativamente superior a placebo



Estudio multicéntrico en Onicomicosis. Seguridad

- Un total de 219 efectos adversos se reportaron durante el estudio (106 en el grupo Test, 89 en el grupo de Referencia y 24 en el grupo Placebo).
- No hubo diferencia estadística entre los grupos de Test, de Referencia y Placebo en la aparición de EAS.
- El tipo, frecuencia y severidad de los efectos adversos reportados durante el estudio fueron consistentes con la enfermedad en tratamiento y con las ya anticipadas en la ficha técnica del fármaco de Referencia.

Conclusiones provisionales del Ensayo

- ITRAGERM Cáps es similar a Sporanox 100 mg Cápsulas, pero:
 - Porcentaje y duración de la respuesta son comparables
 - La variabilidad de la respuesta Intra e inter-pacientes es mucho menor
- **ITRAGERM es una alternativa terapéutica:**
 - Superior a placebo en la semana 24 en onicomiosis
 - CMI se mantienen bien por encima de 500 ng / mL
 - Más rapidez en el inicio de la respuesta clínica

ITRAGERM (SUBA™ - itraconazole)

Itraconazole ⁽¹⁾	LOZANOC™ ⁽²⁾	Ventajas
100mg capsule Promedio absorción 55%	50mg/65mg capsule Promedio absorción 80-90%	Elimina el riesgo de "super absorbers" que alcanzan niveles en sangre potencialmente peligrosos(3,4)
Debe ingerirse con alimentos	Se absorbe con comida y en ayunas	Puede administrarse independiente de la comida(2) Mejor cumplimiento
Amplia variabilidad en la absorcion de cada dosis entre los pacientes (mayor del 50%)	Reducida variabilidad de absorcion entre los pacientes (menos del 30%)	La formulación "[LOZANOC®] ha demostrado ventajas, como menor variabilidad de absorción entre pacientes, menos relación con alimentos, y por tanto una dosificación más predecible."(5)
Requiere entorno ácido gástrico para una absorcion máxima	La absorcion no se ve afectada por el pH gástrico	Es eficaz tanto en pacientes aclorídricos y en los que toman medicacion antiacida, como los inhibidores de la bomba de protones(2)
Capsule grande	Capsula pequeña	Fácil ingesta

Gracias por vuestra atención