

# ASPECTOS ACTUALES SOBRE LAS DERMATOFITOSIS Y SUS AGENTES ETIOLÓGICOS

Jorge Enrique Pérez Cárdenas <sup>1</sup>

## RESUMEN

Las lesiones por dermatofitos se han considerado como unas de las patologías más frecuentes de la piel; las manifestaciones clínicas por este grupo de hongos se asocian con: la capacidad que tienen de utilizar la queratina, el tipo de moléculas producidas que generan más o menos inflamación y el grado de inmunosupresión selectiva que pueden inducir y que permiten que algunos de estos hongos puedan permanecer en el estrato córneo de la piel produciendo manifestaciones crónicas o eventualmente ninguna sintomatología directa, pero sí reacciones de hipersensibilidad como las dermatofitides.

En un intento por comprender los mecanismos de patogenicidad y la epidemiología de las dermatofitosis se pretende hacer una revisión de las características ecológicas, los factores de virulencia, la epidemiología, los factores predisponentes y lo nuevo que hasta el momento existe en la literatura para el tratamiento de este tipo de enfermedades.

**Palabras claves:** Dermatofitos, etiología, manifestaciones clínicas, tratamiento, factores de patogenicidad, diagnóstico, prevención.

## ABSTRACT

The lesions caused by dermatophytes have been considered as the most common skin pathologies. The clinical manifestations for this

fungi group have been associated with the capacity to metabolize keratin; the type of molecules produced that induce inflammation, and, the degree of selective immunological suppression that may induce and that allow some fungi to hold out on the corneum stratum of the skin producing chronic manifestations or eventually no symptoms, but resulting in hypersensitivity reactions such as dermatophytides.

With the aim to understand the pathogenicity mechanisms and the epidemiology of the dermatophytoses, this review intends to describe the ecological characteristics, the virulence factors, the epidemiology, the predisposing factors and the new treatment therapies of these diseases.

**Keywords:** Dermatophytes, etiology, treatment, pathogenicity factors, diagnosis, prevention.

## DEFINICIÓN

Se denominan así aquellas lesiones producidas por un grupo especial de hongos que se encargan de colonizar la capa cornificada de la piel y sus anexos produciendo una variedad de manifestaciones clínicas cuya intensidad está asociada con el nicho ecológico del hongo, con el tipo de respuesta inmune inducida, con factores ambientales y posiblemente con factores genéticos por parte del hospedero.

<sup>1</sup> Profesor Asociado Universidad de Caldas, labmicro@ucaldas.edu.co

Las primeras evidencias de que las dermatofitosis eran producidas por hongos se tuvieron en 1837 donde Gruber, Remark y Schöenlein asociaron el favus con la presencia de hongos (58, 61).

## ETIOLOGÍA

Los hongos dermatofitos hacen parte en su estado perfecto del Phylum Ascomycota; este estado se asocia con la capacidad de reproducirse sexualmente por ascosporas; cuando a algunos de estos hongos se le encuentra este tipo de reproducción usualmente el nombre del género y la especie cambian, localizándose todos ellos en un sólo género que se conoce con el nombre de *Arthroderma* (61).

La forma imperfecta del hongo (anamorfa), está relacionada con la reproducción sexual, es el estado en el que con mayor frecuencia se encuentra este grupo de hongos; debido a sus características macroscópicas y microscópicas ellos se clasifican en tres géneros que son: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton* (45, 61).

El género *Trichophyton* se caracteriza por presentar con mayor frecuencia microconidias globosas, piriformes, sésiles o pedunculadas, pueden salir solas o formando racimos a partir de la hifa. Las macroconidias son raras y cuando aparecen son de pared delgada, lisas y elongadas en forma de lápiz, fusiformes o cilíndricas con una longitud entre 8 a 86  $\mu\text{m}$  y un diámetro de 4 a 14  $\mu\text{m}$  (25).

El género *Epidermophyton* presenta macroconidias en forma de raqueta con paredes que pueden ser delgadas o gruesas y con 1 a 9 septos, éstas son abundantes y salen de las hifas de manera individual o en racimos; también presenta abundante cantidad de clamiconidias. Sólo presenta una sola especie que es *E floccosum* (25).

El género *Microsporum* a diferencia del género *Trichophyton* presenta abundante cantidad de macroconidias de pared gruesa, rugosas, fusiformes, a veces con pequeñas prolongaciones

en forma de espina (equinuladas); producen también microconidias que son sésiles, pedunculadas surgen solas o en racimos (25).

Los tres géneros tienen algunas características en común como por ejemplo el color y aspecto de las colonias, las características de las conidias que hacen que eventualmente sea necesario utilizar otros métodos de identificación además de las características macro y microscópicas.

Hasta el momento se han descrito aproximadamente 40 especies de dermatofitos, los cuales además, por su nicho ecológico se han clasificado en tres grupos: los antropofílicos, los zoofílicos y los geofílicos. Los antropofílicos y zoofílicos viven en la piel de personas o animales respectivamente; mientras que los geofílicos permanecen en restos de queratina que caen en el suelo y que están en proceso de descomposición; estos se diferencian de los zoofílicos por su persistencia en la tierra y por ser encontrados habitualmente en hábitats no modificados por la presencia constante de animales; se cree que desde el punto de vista filogenético son los más antiguos (45, 61).

Los hongos zoofílicos y geofílicos tienen una mayor capacidad que los antropofílicos de generar ascomas y ascas; sin embargo, es más frecuente el heterotalismo en los geofílicos que en los antropofílicos (61).

## FACTORES DE PATOGENICIDAD

Las estructuras de los dermatofitos más frecuentemente asociadas con el contagio, especialmente por especies con pobre producción de esporas son: las artroconidias o clamidoconidias; cada una es una forma de resistencia del hongo que puede durar años en el ambiente y por lo tanto tiene la capacidad de soportar las temperaturas altas, especialmente si están entre escamas de piel o restos de cabellos (61).

Estas estructuras de resistencia, deben tener la capacidad de adherirse a los epitelios por medio

de factores de adherencia tales como uniones de tipo lectina; se ha descrito que las esporas *in vitro* tienen tigmotropismo por ciertos substratos como guantes de látex y los poros de las membranas de los substratos; este tigmotropismo es una característica general de los hongos y por esta razón no se considera como un factor de patogenicidad (40). Las conidias germinan y empiezan a desarrollar hifas, se adhieren a la queratina y tratan de penetrar partes más profundas de la piel; para ello hay diferentes mecanismos que facilitan la penetración: una de ellas es la liberación de enzimas proteolíticas como los glicopéptidos y las queratinasas, las cuales junto con la subtilisina producida por *M. canis*, se han asociado con el desarrollo de signos y síntomas de la enfermedad (53); también gracias a la melanina algunos hongos generan estructuras de penetración a partir de las conidias que se conocen con el nombre de apresorios, que ejercen una fuerte presión física sobre la pared celular de plantas; este mecanismo de patogenicidad no se ha descrito que funcione en la infección a animales o humanos, sin embargo estudios hechos con *Wangiella dermatitidis* han demostrado que la presencia de la melanina juega un papel en la penetración de este hongo en el tejido de animales (24).

El manano producido por diferentes especies de hongos entre ellos *Candida* tiene la capacidad de suprimir la formación de linfoblastos y la respuesta frente a mitógenos, además también inhibe la proliferación de queratinocitos disminuyendo la velocidad de recambio celular (10, 11, 61) y posiblemente tiene la capacidad de inhibir la presentación del antígeno (12). Los dermatofitos antropofílicos como *T. rubrum*, tienen la capacidad de producir abundante cantidad de este carbohidrato (11).

Los monocitos, macrófagos y linfocitos T son los posibles blancos de acción de los mananos y de toxinas lipofílicas, razón por la cual se cree que el defecto en la respuesta no sólo está asociado con la inmunidad celular sino también con la fagocitosis, específicamente con la incapacidad

de estas células de hacer movilización al azar, de hacer ingestión y digestión (12, 61).

Otras enzimas producidas por los dermatofitos y que juegan un papel en el proceso de penetración y de generación de los signos y síntomas de la enfermedad son: proteasas de 71 y 93 Kda; aspártico proteasas, aminopeptidasas, carboxipeptidasas, metaloproteasas y dipeptidil-dipeptidasas con actividades semejantes a la tripsina, la pepsina o la quimiotripsina, algunas actúan a pH alcalino, mientras que otras lo hacen a pH ácido (4, 14, 33, 61). La elastasa y la dnasa, han mostrado resultados contradictorios asociados con el proceso inflamatorio (30, 61, 53); las lipasas tampoco se han asociado con inflamación, pero sí se han encontrado con mayor frecuencia en el proceso inflamatorio crónico (30); estas enzimas tienen la capacidad de desdoblar ácidos grasos en presencia de calcio. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. equinum* y *T. verrucosum*, tienen la capacidad de producir una hemolisina que puede servirle al hongo para obtener el hierro a partir de los glóbulos rojos (47).

Los dermatofitos también tienen la capacidad de producir pigmento derivado de la biosíntesis de poli-ketidos como hepaketidos y nafto quinonas; cada dermatofito tiene la capacidad de mezcla de pigmentos la cual depende del medio y de los nutrientes; estos pigmentos pueden ser inhibidos por las bacterias de la flora comensal por haber competencia por carbohidratos; esto se ha visto *in vitro* (61). Los carotenoides producidos en el substrato protegen a las macroconidias, pero no así a las hifas ni tampoco a las microconidias, actuando principalmente sobre conidias en reposo (61).

En su pared los dermatofitos tienen macromoléculas unidoras de esteroides; la progesterona y ciertos análogos tienen la capacidad de disminuir la velocidad de crecimiento de las colonias *in vitro*; estos receptores de la progesterona pueden estar asociados con la baja prevalencia de las enfermedades micóticas de la piel en las mujeres

con respecto a los hombres. Los sideróforos como hidroxamatos tienen también esta capacidad por el secuestro del hierro del medio, elemento necesario para el desarrollo de los hongos(61).

Los dermatofitos son moderadamente termotolerantes y crecen bien in vitro a 37°C, aquellos no patógenos no tienen esta capacidad; los geofílicos son moderadamente tolerantes a concentraciones altas de sales razón por la cual, tienen mayor desarrollo en restos de queratina desecados. Otros han adquirido resistencia a antimicóticos, especialmente a la griseofulvina (61).

## EPIDEMIOLOGÍA

Los dermatofitos son un grupo especial de hongos ya que a diferencia de los hongos dimórficos se pueden transmitir por contacto directo con animales y personas; la mayoría de ellos se encuentran en mamíferos con excepción de *M. gallinae*, que se ha encontrado en aves (61). Otro mecanismo de transmisión es a través de las escamas de queratina que se depositan en el cuerpo, los pies o la cabeza.

El reconocimiento del tipo de dermatofito es desde el punto de vista clínico relevante pues cada grupo de hongos puede estar asociado con los siguientes factores: portadores animales; epidemias institucionales o familiares recurrentes, zona geográfica aún cuando hay algunos que se encuentran en todo el mundo (45, 61); esto indica la gran capacidad de adaptación de estos hongos a las condiciones ecológicas y genéticas que permiten su desarrollo y la aparición de la enfermedad.

Algunas de las dermatofitosis se presentan con mayor frecuencia en las áreas urbanas, otras en el área rural; en ambas hay un predominio de los hongos antropofílicos, pero es más frecuente en la zona rural las manifestaciones clínicas por hongos zoofílicos y geofílicos, por el riesgo más alto de contacto con animales reservorios y con tierra. Los niños son los más afectados por

dermatofitos zoofílicos, siendo las mascotas (perros, gatos, hámsters) los reservorios, mientras que en los adultos el contacto con las vacas, cerdos y cabras pueden ser la fuente de adquisición del hongo (48).

Se ha observado que a través del tiempo la frecuencia de algunas enfermedades micóticas ha disminuido, mientras que otras han aumentado: un ejemplo de ello se ha observado con la tiña capitis y el favus; estas dos enfermedades fueron bastante prevalentes en el siglo XIX y hasta mediados del siglo XX; en el momento actual hay cuatro presentaciones clínicas que marcan una mayor prevalencia; ellas son: la tiña pedis, la tiña unguium (onicomicosis), la tiña manum y la tiña cruris. También ha cambiado la frecuencia en la etiología de las lesiones; por ejemplo: *T. audouini*, era antes el principal productor de tiña capitis, enfermedad que actualmente es producida por *M. canis* (45).

La tiña capitis de tipo ectotrix es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en niños, los otros tipos de tiñas son más frecuentes en adolescentes y adultos (6, 27, 34, 46, 51, 54, 61, 63); sin embargo, en un estudio recientemente realizado en niños entre los 9 y 12 años en la ciudad de Manizales, se observó que dicho grupo de pacientes tenía un predominio de lesiones en los pies o en las manos más que en la cabeza; esto puede ser un indicio de los cambios que están ocurriendo en el cuadro epidemiológico debido posiblemente a la desaparición de algunos factores de riesgo (42).

Los factores de riesgo más comunes son: la humedad de diferentes áreas del cuerpo por el no secado adecuado o por la inadecuada ventilación que aumenta la hidratación y la emisión de CO<sub>2</sub>, que pueden favorecer el crecimiento del dermatofito; abrasión por el uso de calzado estrecho; aumento de la concentración del inóculo, por el no cambio frecuente de la ropa interior y de los zapatos; el uso de piscinas, pero sobretodo de las áreas

adyacentes a la misma las cuales deben ser rugosas, factor que contribuye a la deposición del hongo; duchas y vestieres públicos, son sitios que por la humedad y el poco contacto con la luz directa asociado con el aseo deficiente o inadecuado permiten que las esporas permanezcan; el intercambio de toallas, ropa interior y ropa de cama; ser deportistas siendo los más comprometidos aquellos que presentan mayor traumatismo en la piel como los atletas o aquellos que presentan mayor reblandecimiento de la queratina como los nadadores; haber tenido un trauma previo; el desplazamiento de grupos poblacionales y los viajes frecuentes (3, 7, 16, 42, 45, 58, 61).

Algunas enfermedades se han asociado con las tiñas; éstas son: enfermedad vascular del colágeno, terapias con corticosteroides o enfermedad de Cushing, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, la obesidad, trastornos en la queratinización y factores hereditarios; se ha encontrado que personas del grupo sanguíneo A adquieren las dermatofitosis con mayor frecuencia que aquellas con otros grupos sanguíneos, sin embargo, estudios realizados no han encontrado significancia estadística (7, 35, 55, 58).

El panorama epidemiológico de la enfermedad a nivel mundial se destaca en la tabla No. 1; los estudios que se han hecho en Colombia se encuentran en la tabla No. 2.

## LAS DERMATOFITOSIS EN EL MUNDO

En la literatura se observan muchos estudios relacionados con diferentes lesiones producidas por dermatofitos; estas manifestaciones clínicas se han asociado con diferentes grupos poblacionales, con las condiciones socioeconómicas de dicha población y con la época que los estudios se hicieron.

En los niños la dermatofitosis más frecuente es la tiña capitis producida principalmente por *M. canis*, seguido de *M. violaceum* y *M. audouinii*

(51, 54); la presencia de esta enfermedad se asocia con condiciones socioeconómicas bajas y deficiencias en las medidas de aseo de los niños; estos dos factores también están asociados con otras dermatofitosis; algunas investigaciones retrospectivas han demostrado que la frecuencia de esta enfermedad ha disminuido (41). En las décadas de los 70 y 80 en el siglo pasado, la etiología de la tiña capitis se asociaba principalmente con *M. audouinii*; posteriormente aumentó en frecuencia los aislamientos de *M. canis*. Este es un indicio de que algunos factores de riesgo han cambiado siendo la presencia de mascotas y especialmente de gatos el factor que ha aumentado la frecuencia de aislamientos de *M. canis* (51).

El favus, que en el siglo XIX era una enfermedad que presentaba alta prevalencia, ha ido disminuyendo en su frecuencia a través del tiempo, encontrándose prevalencias inferiores del 1% en la población; este cambio se ha asociado con mejoría en el nivel socioeconómico de las personas (51).

En deportistas, Auger *et al.* (1993) encuentra que la tiña pedis está asociada con la onicomycosis por dermatofitos, la frecuencia de personas con lesiones evidentes fue del 22%, sin embargo la tiña oculta en los pies se observó en el 48% de los muestreados; valores que fueron altos por el muestreo realizado en ambos pies de los participantes en dicho estudio (3).

Estudios que se han hecho en diferentes partes del mundo en personas que consultan por lesiones dermatológicas muestran que no hay un consenso en cuanto a cual es la lesión más frecuente así mismo, no hay un predominio de una especie de dermatofito en particular (Tabla No. 1), sin embargo, se observa que en la mayoría de estudios se reporta a *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *E. floccosum*; la presencia de 2 especies antropofílicas indica que las lesiones son de tipo crónico. Las manifestaciones clínicas fueron más frecuentes en las personas del sexo masculino que en el femenino (29).

**Tabla 1.** Frecuencia de los tipos de tiñas y los agentes etiológicos más frecuentes en el mundo

GRUPO POBLACIONAL	DERMATOFITOSIS MÁS FRECUENTES	AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS AISLADOS	REFERENCIA
Arabia Saudita, 1993	Tiña capitis Querión de Celso Favus	M. canis T. violaceum M. audouinii	51
Ougadougou, 1992	Tiña corporis Onicomicosis Tiña manum Tiña pedis	T. rubrum T. sudanensis	22
Singapur (1992)	Tiña cruris Tiña pedis Tiña corporis Tiña manum Tiña faciei	T. rubrum T. interdigitale E. floccosum T. mentagrophytes	29
Córdoba (España), 1991	Tiña capitis Tiña corporis	T. mentagrophytes var mentagrophytes E. floccosum T. rubrum	6
Atletas (Canadá), 1993	Tiña pedis	T. rubrum T. mentagrophytes	3
Burkina Faso, 1992	Onicomicosis Tiña palmo-plantar Cuero cabelludo	T. rubrum T. sudanensis	22
Cusco (Perú), 1990	Tiña capitis Tiña unguium	M. canis T. mentagrophytes	54
Galicia (España), 1951 a 1987	Tiña unguium Tiña barbae	T. rubrum T. mentagrophytes	41
Irán, 1986-1991	Tiña capitis Tiña corporis Tiña pedis Tiña manum Tiña unguium Tiña barbae	M. canis T. rubrum E. floccosum T. mentagrophytes var interdigitale T. verrucosum	27
Hong Kong, 1999	Tiña pedis Tiña unguium Tiña pedis y unguium	T. rubrum T. gypseum T. violaceum	7

**Tabla 2.** Frecuencia de diferentes dermatofitosis y agentes etiológicos más frecuentemente aislados en Colombia

GRUPO POBLACIONAL	LESIONES MAS FRECUENTES	AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS AISLADOS	REF
Areneros del río Medellín, (1988)	Tiña pedis Tiña unguium Tiña cruris	<i>T mentagrophytes</i> <i>T rubrum</i> <i>E floccosum</i>	16
Personas con lesiones cutáneas (Medellín, 1988 a 1989)	Tiña pedis Tiña manum Tiña corporis Tiña capitis	<i>T rubrum</i> <i>T mentagrophytes</i>	18
Estudiantes de la policía (Medellín)	Tiña pedis Tiña cruris Tiña unguium	<i>T mentagrophytes</i> <i>E floccosum</i> <i>T rubrum</i>	17
Personas con lesiones cutáneas (1978-1988)	Tiña pedis Tiña manum	<i>T rubrum</i> <i>T mentagrophytes</i> <i>E floccosum</i>	21
Manizales, 1976-1992	Tiña unguium Tiña corporis Tiña manum Tiña pedis	<i>T mentagrophytes</i> <i>E floccosum</i> <i>T rubrum</i>	5
Manizales, Niños entre 9 y 15 años (2002)	Tiña pedis Tiña manum	<i>T rubrum</i> <i>E floccosum</i>	42

## LAS DERMATOFITOSIS EN COLOMBIA

Pocas investigaciones hay publicadas en Colombia en las que se haya estudiado la frecuencia de las dermatofitosis en diferentes grupos poblacionales; la mayoría se han realizado en Medellín en diferentes años (Tabla No. 2). En dichos estudios se han encontrado frecuencias que varían del 52 al 65%, con un predominio de lesiones en los pies y en las personas del sexo masculino; en cuanto a los agentes etiológicos hubo variación entre los estudios pero se encontraron con mayor frecuencia *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* y *E. floccosum* (16, 17, 18, 42).

## PATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cambios patológicos más frecuentemente observados en la piel y sus anexos son: el infiltrado de células redondas, la atrofia de folículos pilosos y las reacciones de hipersensibilidad como el querión en la tiña capitis y barbae, el granuloma de Majochi en la tiña corporis o las reacciones ides en la tiña capitis y pedis. En algunos casos se puede observar la presencia de las hifas en la dermis generándose inflamación perivascular (45, 61).

Las manifestaciones clínicas de tipo crónico son las que con mayor frecuencia prevalecen dentro de los diferentes tipos de tiñas; esto se debe a que las manifestaciones agudas generan una reacción inflamatoria tan intensa que producen descamación rápida de la queratina y de esta manera la eliminación del hongo, lo cual conduce a una curación espontánea que en la mayoría de los casos no amerita la consulta médica; sin embargo debido a la liberación masiva de antígenos pueden producirse reacciones tisulares agudas que traen como consecuencia la atrofia de la piel o de los folículos pilosos generándose alopecia permanente o queloides, aunque estos

fenómenos no son exclusivos de las formas agudas de la enfermedad.

Las manifestaciones de tipo crónico se asocian siempre con agentes antropofílicos los cuales tienen la capacidad de inhibir la respuesta inflamatoria, la respuesta mediada por anticuerpos, la fagocitosis y la proliferación de los queratinocitos; el agente etiológico más frecuentemente asociado es *T. rubrum* (2, 11, 52).

En pacientes inmunocomprometidos, recién nacidos a término o prematuros se ha observado que los dermatofitos se presentan en una frecuencia igual a la de los otros grupos poblacionales, lo cual evidencia la incapacidad de los dermatofitos para invadir tejidos profundos (15, 38, 61); el agente etiológico más frecuentemente aislado de pacientes con compromiso inmunológico es *T. rubrum* (20, 23); en algunos de estos pacientes se producen lesiones profundas, desarrollando incluso pseudomicetomas (36); dos de las manifestaciones clínicas más frecuentes por dermatofitos en los pacientes con SIDA son la onicomicosis subungueal distal sin paroniquia y la tiña pedis (9, 20, 49).

Algunos dermatofitos tienen la capacidad de producir las reacciones ides; estos síntomas están asociados con una reacción inmunológica debido a la localización distante de productos del hongo en la piel. Estas reacciones pueden ser de dos tipos: la forma vesicular, relacionada con las dermatofitosis agudas y con una respuesta de hipersensibilidad retardada y la forma urticariante que se relaciona con infecciones moderadas (58).

Personas que presentan la tiña corporis y principalmente las mujeres, debido al rasurado de sus piernas pueden presentar una reacción granulomatosa en la piel, denominada granuloma de Majochi; este granuloma se ha asociado con deficiencias en las células NK, mientras que las células fagocíticas, el complemento y los linfocitos T son normales (1).

## RESPUESTA INMUNE A LOS DERMATOFITOS

Los factores involucrados en la generación de una barrera para el desarrollo de los hongos en la piel son: la exposición de la piel a la luz ultravioleta, la humedad baja de las áreas expuestas, la competencia con la flora comensal, el mismo estrato corneo cuyo grosor va a limitar la entrada de productos del hongo a la dermis, los ácidos grasos saturados presentes en el cuero cabelludo de las personas adultas son fungistáticos contra *M. audouinii* (58).

Varios tipos de esfingosinas han mostrado cierta actividad contra algunos géneros de dermatofitos. La mayor cantidad de sebo producido por las personas adultas y las proteínas fungicidas de la epidermis normal, pueden ser factores solubles que interfieren en el desarrollo de los hongos en la piel (58).

El contacto de los hongos localizados en la capa superficial de la piel con neutrófilos y linfocitos es raro y sólo ocurre a partir de la dermis; sin embargo, la liberación moléculas por los hongos, pueden inducir la activación de las células de Langerhans, de los linfocitos T citotóxicos, de las células del endotelio vascular y de los mismos queratinocitos quienes por medio de la producción de diferentes citoquinas como interleuquina 1 (IL 1), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) estimulan la activación de las células de Langerhans para que haga presentación del antígeno a los linfocitos T (58).

Algunos antígenos de los hongos como: los glicopéptidos, los carbohidratos y las queratinas tienen la capacidad de inducir la respuesta inmune del hospedero. Los glicopéptidos junto con las queratinas inducen la inmunidad celular, mientras que los carbohidratos producen la activación de los linfocitos B e inducen la producción de anticuerpos.

A pesar de que se produce Ig G, A y E, estas moléculas no juegan un papel importante en la eliminación del hongo; sus niveles son mayores en la enfermedad crónica que en la aguda. Las queratinas además de inducir una reacción de hipersensibilidad retardada puede también generar la producción de anticuerpos; los antibióticos con anillos lactámicos producidos por los dermatofitos generan anticuerpos que pueden explicar la reacción alérgica a la penicilina en pacientes a los que nunca se les ha suministrado dicho medicamento (61).

Las células de Langerhans activadas y con restos de antígeno endocitados, migran a un órgano linfode secundario para hacer la activación de los linfocitos T, generando de esta manera más citoquinas (58).

La inmunidad mediada por células y específicamente la asociada con linfocitos T ayudadores de tipo 1 (LTh1), está asociada con la curación clínica y su ausencia predispone al hospedero a infecciones crónicas o recurrentes; el 90 a 93% de estas lesiones son causadas por *T. rubrum* (12, 61); el cual a su vez tiene la capacidad de inducir una reacción inflamatoria menor asociada a los factores de patogenicidad que generan supresión selectiva de la respuesta inmune celular (58). En climas templados este déficit inmunológico frente a los dermatofitos puede ser del 10 a 20%; así mismo, se ha encontrado una relación entre el asma, la rinitis alérgica y la infección por dermatofitos (61).

La respuesta inflamatoria es la manera definitiva para eliminar el hongo de la piel; los hongos zoofílicos y geofílicos son los que tienen mayor capacidad de generarla; las citoquinas producidas por los mismos queratinocitos, por la capa basal de la piel o por las células de Langerhans generadas por el estímulo de moléculas producidas en el proceso inflamatorio inducen la proliferación acelerada de la piel que produce eliminación del hongo por descamación, también la atracción de células inflamatorias por medio de la producción de quimiotaxinas como interferón gamma (IFN

gamma), interleuquina 8 (IL-8) e interleuquina 7 (IL-7) y de moléculas de adhesión juegan un papel en la eliminación de dichos agentes (58).

En el proceso inflamatorio crónico, se observa el acumulo de neutrófilos y células mononucleares en la dermis. Estas células liberan radicales libres y enzimas que actúan sobre las células micóticas; así mismo el óxido nítrico inhibe aquellos fragmentos de hongos que son ingeridos, pero a la vez induce la producción de moléculas unificadoras de calcio y zinc llamadas calprotectinas que son eliminadas por los neutrófilos cuando mueren (58). Los polimorfonucleares se unen a hifas opsonizadas y no opsonizadas inhibiendo el crecimiento del dermatofito y quizás los daña o los mata (11).

Los antígenos producidos por los dermatofitos pueden generar células de memoria de modo que en los contactos posteriores con el antígeno se genera una respuesta más rápida (58).

## DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de las dermatofitosis siguen siendo importantes los siguientes hechos: las muestras deben recolectarse de los bordes activos de la lesión, esto con el fin de garantizar la máxima posibilidad de observar estructuras micóticas compatibles y también de obtener un cultivo que permita determinar el género y la especie del hongo involucrado; en el caso de que se sospeche una tiña oculta de los pies, se debe hacer el muestreo de ambos pies, especialmente en personas en riesgo, de esta manera se elimina el número de falsos negativos (3).

La obtención de las muestras es bastante fácil y la manera de transporte también. Se aconseja el uso de papel de color negro en forma de sobre o bolsita que facilite la observación de los detritus de queratina (61).

El examen directo junto con el cultivo son los métodos de elección para el diagnóstico de las dermatofitosis, ambos métodos se deben usar

de manera conjunta pues se ha encontrado que cada uno de ellos por separado tiene una sensibilidad y especificidad moderadas, por ejemplo, el examen directo puede presentar falsos negativos en el 5 al 20% de los casos (18, 61). Para tratar de mejorar la sensibilidad de este método se han hecho modificaciones al mismo como por ejemplo el uso de glicerol con KOH al 25% o con dimetilsulfóxido al 36%, con incubación de la preparación a temperaturas entre 51 a 54°C por espacio de 1 hora; también se han utilizado coloraciones fluorescentes como el blanco de calcofluor o colorantes usados con luz visible como el rojo congo (61).

Los cultivos también pueden presentar falsos negativos con valores que van del 23 al 56% (17, 18, 52). Esto se ha asociado con varios factores como: muestras inadecuadamente tomadas, contaminación de los cultivos y estructuras del hongo no viables. Además de los medios usuales utilizados para diferentes cultivos de hongos, también se han desarrollado métodos selectivos para dermatofitos como: el medio dermatofito (DTM), el cual determina la presencia de dermatofitos por cambio a un color rojo del medio; el agar Oxgall de Litman; el medio con albumina-eritrol-casaaminoácidos, útil para muestras contaminadas con bacterias o con *Candida* resistente a la cicloheximida; el agar extracto de levadura-caseina-púrpura de bromocresol (BCP), útil para el reconocimiento de *T. verrucosum* el cual elabora una proteasa que induce la formación de una zona amplia clara; el agar de urea o caldo de urea, permite el reconocimiento de aquellos hongos que son ureasa negativos tales como *T. rubrum*.

Las pruebas intradérmicas tienen una utilidad parcial y son usadas principalmente para estudios inmunológicos; esta prueba puede presentar reacciones de hipersensibilidad retardada y también reacción de hipersensibilidad inmediata; se ha visto que cuando el paciente presenta ambos tipos de hipersensibilidad la respuesta inmediata interfiere con la generación de una hipersensibilidad retardada que es la respuesta

protectora. Sin embargo, pacientes con las manifestaciones crónicas de la enfermedad no presentan hipersensibilidad inmediata. El 30% de las personas sin lesiones tienen respuestas de inmunidad retardada. La tricofitina se ha utilizado con el fin de desensibilizar al paciente frente a las reacciones ides; sin embargo, puede ser más efectivo el tratamiento antimicótico (58).

## TRATAMIENTO

En el tratamiento de las dermatofitosis son todavía usados aquellos medicamentos que simplemente son queratinolíticos y otros que actúan directamente sobre el hongo. Para el tratamiento de algunas de las tiñas se utilizan diferentes antimicóticos. En la tabla No. 3 se observan los antimicóticos más utilizados en cada una de las lesiones producidas por los dermatofitos.

Se han descrito nuevos tratamientos: las alilaminas, los triazoles activos oralmente y las hidroxipiridonas (26). En la mayoría de los tipos de tiñas, los tratamientos tópicos son poco efectivos, razón por la cual es necesario establecer un tratamiento por vía oral (61).

La efectividad de la terapia antimicótica varía según el compuesto utilizado, siendo la tasa de curación del 60 al 90% (tabla No. 3); en algunos ensayos clínicos se ha encontrado que la terbinafina es más efectiva que el itraconazol, el fluconazol y la griseofulvina en el tratamiento de las lesiones en las uñas de los pies (28), con una tasa de curación del 100% cuando se hacen 3 a 4 ciclos de 400 mg/día por 1 semana con repetición cada 4 semanas (13); dentro de los factores que influyen en la efectividad del tratamiento hay algunos que es importante mencionar: algunos dermatofitos se han vuelto resistentes a los imidazoles; la duración del tratamiento antimicótico no es el adecuado; la dosis en el tratamiento no es adecuada, dependiendo de la dosis algunos antimicóticos son fungistáticos otros fungicidas; hay sitios

donde es más difícil que el antimicótico llegue como es el caso de las uñas.

Algunos derivados de los azoles están actualmente en experimentación como el rl26638 que se ha encontrado que es más efectivo que el itraconazol en modelos experimentales a dosis 3 a 8 veces más bajas (37); también se han realizado estudios preclínicos con el NND-502 el cual ha mostrado una potente actividad *in vitro* contra dermatofitos y en tiña pedis en animales de experimentación como tratamiento tópico en crema al 1%. Otros antimicóticos utilizados son: el omoconazol, butenafina y lanconazol (50).

Se han hecho gran cantidad de ensayos utilizando diferentes plantas medicinales; sin embargo, dichos ensayos no han pasado de la fase *in vitro* en la cual se utiliza el método de la concentración inhibitoria mínima (MIC) y diferentes especies de dermatofitos; dentro de los principios activos que se han encontrado en estas plantas están: los benzofuranos, los taninos como el ácido chubulínico, las hojas de olivo y la jatrorrhizina (31, 44, 56, 57, 62). También se han utilizado otras moléculas como el mentol, el timol, el alcanfor, los aceites de eucaliptus, terpenina, de nuez moscada, de cebolla y de hoja de cedro; los que mayor actividad antimicótica tuvieron fueron los tres primeros (43, 64). También se ha observado que el uso de aceite de coco y de mostaza por hombres y mujeres de la India es el factor que protege a este grupo poblacional de la tiña capitis, enfermedad que se presenta en una baja proporción de la población (19).

Se ha evaluado la actividad antimicótica de estimuladores solares en presencia de hematoporfirinas, azul de metileno y azul de toluidina, los cuales actuaron como fotosensibilizadores; los resultados obtenidos de experimentos *in vitro* han sido variables, encontrándose como menos sensibles a dichos estimulantes *T. rubrum* y *M. gypseum* (39)

La actividad de otros medicamentos como el furbiprofeno, un antiinflamatorio no esterooidal fue demostrada *in vitro* para los tres géneros de dermatofitos; su concentración inhibitoria mínima estuvo entre 8 y 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . La demostración de la actividad antimicótica *in vivo*, tendría una doble utilidad por la actividad antiinflamatoria de este medicamento (8).

Se ha desarrollado una vacuna con *T. verrucosum* vivo atenuado. Se ha demostrado que es exitosa en la reducción de infecciones en vacunos. El uso de estas vacunas en humanos es más difícil ya que el número de pacientes con lesiones es poca y estaría indicada para personas con manifestaciones crónicas, intratables o con dermatofitides.

## PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES MICÓTICAS

Dentro de las medidas de prevención y control se deben tener en cuenta las siguientes: aplicación de antimicóticos; limpieza regular de áreas húmedas; uso de zapatos en espacios públicos; la limpieza de los pies con una toalla o el lavado con jabón parece ser una medida profiláctica efectiva después de pisar dichos sitios (32); también se aconseja el dar 100 pasos en un tapete de limpieza de zapatos y mantener el pie levantado por 1 hora; el uso de medidas higiénicas dentro de la cual se debe tener en cuenta el lavado de ropa y el cambio frecuente de la misma. El andar en medias puede también favorecer la infección de los pies: la textura de las medias de nylon y algodón favorecen más la entrada del hongo (59, 60).

**Tabla 3.** Drogas antimicóticas mas frecuentemente utilizadas en el tratamiento de las tiñas.

MEDICAMENTO	VÍA DE ADMÓN.	MECANISMO DE ACCIÓN	EFFECTIVIDAD
<b>AZOLES</b>			
Clotrimazol	Oral Tópico	Ergosterol	60%
Ketoconazol	oral		60%
Econazol	Oral		
Itraconazol	Oral		80%
Tolnaftato	Tópico		
Tiabendazol	Tópico		
Bifonazol			
Tioconazol			
Miconazol			
Eberconazol	tópico		
<b>ALILAMINAS</b>			
Terbinafina	Oral Tópica	Ergosterol	90%
Naftifina	Tópica		
<b>OTROS ANTIMICÓTICOS</b>			
Griseofulvina	Oral	ADN celular Enroscamiento de las hifas	90%
Unguento de Withfield	Tópico	Queratolítico	No conocida
Haloprogin		Inhibición de la respiración celular	
Ciclopiroxolamina	Tópico	Alteración del transporte de iones	
Sulfuro de selenio			No conocida

## BIBLIOGRAFÍA

1. AKIBA, H; MOTOKI, Y; SATOH, M; IWATSUKI, K; KANEKO, F. Recalcitrant trichophytic granuloma associated with NK-cell deficiency in a SLE patient treated with corticosteroid. *Eur J. Dermatol*, 2001. 11:58-62.
2. al-SOGAIR, S.M; MOAWAD, M.K; al-HUMAIIDAN, Y.M. Fungal infections a cause of skin disease in the eastern province of Saudi Arabia: tinea pedis and tinea manum. *Mycoses*, 1991. 34:339-344
3. AUGER, P; MARQUIS, G; JOLY, J; ATTYE, A. Epidemiology of tinea pedis in marathon runners: prevalence of occult athlete's foot. *Mycoses*, 1993. 36:35-41.
4. BROUTA, F; DESCAMPS, F; MONOD, M; VERMOUT, S; LOSSON, B; MIGNON, B. Secreted metalloproteases gene family of *Microsporum canis*. *Infect Immun*, 2002. 70:5676-5683.
5. BUITRAGO, G.E. Dermatomicosis en la población de Manizales. *Biomédica*, 1994. 14:77-84
6. CASAL, M; LINARES, M.J; FERNÁNDEZ, J.C; SOLIS, F. Dermatofitos y dermatofitosis en Córdoba (España): *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 1991. 9:491-494.
7. CHENG, S; CHONG, L. A prospective epidemiological study on tinea pedis and onychomycosis in Hong Kong. *Chin. Med. J.*, 2002. 115:860-865.
8. CHOWDHURY, B; ADAK, M; BOSE, S.K. Flurbiprofen, a unique non-steroidal anti-inflammatory drug with antimicrobial activity against *Trichophyton*, *Microsporum* and *Epidermophyton* species. *Lett Appl Microbiol*, 2003. 37:158-161.
9. CONANT, MA. The AIDS epidemic. *J. Am. Dermatol.*, 1994. 3:S47-50.
10. DAHL, M.V. Suppression of immunity and inflammation by products produced by dermatophytes. *J Am. Acad. Dermatol*, 1993. 28:S19-S23.
11. DAHL, M.V; GRANDO, S.A. Chronic dermatophytosis: What is special about *Trichophyton rubrum*? *Adv Dermatol.*, 1994a. 9:97-111.
12. DAHL, M.V. Dermatophytosis and the immune response. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994b. 31:S34-41.

13. DARKES, M.J; SCOTT, L,J; GOA, K.L. Terbinafine: A review of its use in onychomycosis in adults. *Am J Dermatol*, 2003. 4:39-65
14. DESCAMPS, F; BROUTA, F; MONOD, M; ZAUGG, C; BAAR, D; LOSSON, B; MIGNON, B. isolation of a *microsporum canis* gene family encoding three subtilisin-like proteases expressed in vivo. *J. Invest. Dermatol.*, 2002. 119:830-835.
15. Di SILVERIO, A; BRAZZELLI, V; BRANDOZZI, G; BARBARINI, G; MACCABRUNI, A; SACCHI, S. Prevalence of dermatophytes and yeast (*Candida* spp., *Malassezia furfur*) in HIV patients. A study of former drug addicts. *Mycopathologia*, 1991. 114:103-107.
16. ESCOBAR, M.L.; GUZMAN, G; OROZCO, B; SANTAMARIA, L; VÉLEZ, H; DIAZ, F; LÓPEZ, A. Dermatomicosis en areneros del río Medellín. *Acta Med. Col.*, 1988. 13:22-28
17. ESCOBAR, M.L.; VÉLEZ, H; SANTAMARIA, L; GUZMAN, G; RESTREPO, B; CEBALLOS, G; DIAZ, F. Dermatomicosis y onicomycosis en estudiantes de una escuela de policía. *IATREIA*, 1989. 2:29-36.
18. ESCOBAR, M.L; ORTEGA, MC Dermatomicosis. Análisis de 1044 lesiones diagnosticadas en 1988-1989. *IATREIA*, 1990. 3:80-84.
19. GARG, AP; MULLER, J. Inhibition of growth of dermatophytes by indian hair oils. *Mycoses*, 1992. 35:363-369.
20. GOETTMANN-BONVALLOT, S. Variétés cliniques des onychomycoses. *Ann Dermatol Venereol*, 2003. 130:1237-1243.
21. GONZALEZ de P, P.L.; ALVAREZ, M.I. Dermatofitosis en el hospital universitario del Valle. *Col. Med*, 1991. 22:61-63.
22. GUIGUEMDE, TR; TAPSOBA, GP; PARE, JL; SAWADOGO, ON. Preliminary data on dermatomycoses in Ougadougou (Burkina Fasso). *Med Trop.*, 1992. 52:151-155.
23. GULEC, A.T; DEMIRBILEK, M; SECKIN, D; CAN, F; SARAY, Y; SARIFAKIOGLU, E; HEBERAL, M. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2003. 49:187-192.
24. JACOBSON, E.S. Pathogenic rules for fungal melanins. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000. 13:708-717.

25. KONEMAN, EW; ALLEN SD; JANDA, WM; SCHRECKENBERGER, PC; WINN,WC. Mycology. In: KONEMAN, EW; ALLEN SD; JANDA, WM; SCHRECKENBERGER, PC; WINN,WC.(eds). Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5 de, Lippincott, Washington D.C., 1997. P: 1019-1024.
26. KOKJOHN, K; BRADLEY, M; GRIFFITHS, B; GHANNOUM, M. Evaluation of in vitro activity of ciclopiroxolamine, butenafine HCl and econazole nitrate against dermatophytes, yeasts and bacteria. *Int. J. Dermatol*, 2003. 42(Suppl 1):11-17.
27. KHOSRAVI, AR; AGHAMIRIAN, MR; MAHMOUDI, M. Dermatophytoses in Iran. *Mycoses*, 1994. 37:43-48.
28. KROB, A.H; FLEISCHER, A.B Jr; D'AGOSTINO, R Jr; FELDMAN, S.R. Terbinafine is more effective than itraconazole in treating toenail onychomycosis: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cutan. Med. Surg.*, 2003. 7:306-311.
29. LIM, J.T; GOH, C.L; CHUA, H.C. Pattern of dermatophyte infection in Singapore. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 1992. 21:781-784.
30. LÓPEZ-MARTINEZ, R; MANZANO-GOYOSSO, P; MIER, T; MENDEZ-TOVAR, L.J. Exoenzimas de dermatofitos aisladas de tiñas agudas y crónicas. *Rev Latinoam Microbiol*, 1994. 36:17-20.
31. MARKIN, D; DUEK, L; BERDICEVSKY, I. In vitro activity of olive leaves. *Mycoses*, 2003. 46:132-136.
32. MARUYAMA, R; FUKUYAMA, K; KATO, T; SUGIMOTO, R; TANIGUCHI, H; WATANABE, K; NISHIOKA, K. Prevention of dermatophytoses. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 2003. 44:265-268.
33. MONOD M; CAPOCCIA, S; LECHENNE, B; ZAUGG, C; JOUSSON, O. Secreted proteases from pathogenic fungi. *Int. J. Microbiol*, 2002. 292:405-419.
34. MOORE, MK; SUITE, M. Tinea capitis in Trinidad. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1993. 96:346-348.
35. NIELSEN, PG. Hereditary palmoplantar keratoderma and dermatophytosis in the northernmost county of Sweden (Norrbotten). *Acta derm. Venereol. Suppl*, 1994. 188:1-60

36. NIR-PAZ, R; ELINAV, H; PIERARD, G.E; WALKER, D; MALY A; SHAPIRA, M; BARTON, R.C; JERUSALEM, I. J. Clin. Microbiol, 2003. 41:5298-5301.
37. ODDS, F; AUSMA, J; VAN GERVEN, F; WOESTENBORGH, F; MEERPOEL, L; HEERES, J; VANDEN BOSSCHE, H; BORGERS, M. In vitro and in vivo activities of the novel azole fungal agent rl26638. Antimicrob Agents Chemother, 2004. 48:388-391.
38. OGAWA, H; SUMMERBELL, R.C; CLEMONS, K.V; KOGA, T; RAN, Y.P; RASHID, A; SOHNLE, P.G; STEVENS, D.A; TSUBOI, R. Dermatophytes and host defense in cutaneous mycoses. Med Mycol, 1998. 36(Suppl 1):166-173.
39. OUF, S.A; ABDEL-KADER, M.H; SHOKEIR, H.A; EL-ADLY, A.A. Study of solar photosensitization processes on dermatophytic fungi. Acta Microbiol. Pol, 2003. 52:65-79
40. PERERA, T.H; GREGORY, D.W; MARSHALL, D; GOW, N.A. Contact-sensing by hyphae of dermatophytic and saprophytic fungi. J. Med. Vet. Mycol, 1997. 35:289-293.
41. PEREIRO, M.M; PEREIRO, M; PEREIRO, M Jr. Review of dermatophytoses in Galicia from 1951 to 1987, and comparison with other áreas of Spain. Mycopathologia, 1991. 113:65-78.
42. PEREZ, J.E; AVILA, R; CABRERA, C.P; CARDONA, D.P.; CORTÉS, A. Caracterización de la presencia de dermatofitos y otros hongos en la población preadolescente de escuelas y colegios públicos de la comuna 9 de Manizales. Biosalud, 2003. 1:20-30 (En publicación)
43. RAMSEWAK, R.S; NAIR, M.G; STOMMEL, M; SELANDERS, L. In vitro antagonistic activity of monoterpenes and their mixtures against 'toe nail fungus' pathogens. Phytother Res, 2003. 17:376-379.
44. RIOS, M.Y.; AGUILAR-GUADARRAMA, A.B; NAVARRO, V. Two new benzofuranes from Eupatorium aschenbornianum and their antimicrobial activity. Planta Med., 2003. 69:967-970.
45. RIPPON, JW. Dermatophytosis and dermatomycosis. In: RIPPON, JW. (ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1988. Pp:169-275.
46. ROSS, S; RUBIANES, EI; LUGO-SOMOLINOS, A; VASQUEZ-BOTET, M;

- SANCHEZ JL. Epidemiological study of tinea capitis in Puerto Rico. P R Health Sci J, 1993. 12:287-289.
47. SHAUFUS, P; STELLER, U. Haemolytic activities of Trichophyton species. Med Mycol, 2003. 41:511-516.
48. SPIEWAK, R; SZOSTAK, W. Zoophilic and geophilic dermatophytoses among farmers and non-farmers in eastern poland. Ann agric. Environ Med, 2000. 7:125-129.
49. TORSSANDER, J; KARLSSON, A; MORFELDT-MANSON, L; PUTKONEN, PO; WASSERMAN, J. Dermatophytosis and HIV infection. A study in homosexual men. Acta Derm Venereol, 1988. 68:53-56.
50. UCHIDA, K; TANAKA, T; HIDEYO, Y. Achievement of complete mycological cure by topical antifungal agent NND-502 in guinea pig model of tinea pedis. Microbiol. Immunol., 2003. 47:143-146.
51. VENUGOPAL, PV; VENUGOPAL, TV. Tinea capitis in Saudi Arabia. Int. J. Dermatol, 1993. 32:39-40.
52. VERENKAR, MP; PINTO, M.J.; RODRIGUES, S; ROQUE, W.P; SINGH, y. Clinico-microbiological study of dermatophytoses. Indian J. Oathol. Microbiol., 1991. 34:186-192.
53. VIANI, F.C; DOS SANTOS, J.I; PAULA, C.R; LARSON, C.E; GAMBALE, W. Production of extracellular enzymes by Microsporum canis and their role in its virulence. Med Mycol., 2001. 39:463-468.
54. VIDOTTO, V; GARCIA, R; PONCE, L.M; VALVERDE, M; BRUATTO, M. Dermatophytoses in Cusco (Peru). Mycoses, 1991. 34:183-186.
55. VILANI-MORENO, FR; de ARRUDA, MSP; CLARO, SG; MARCOS, EVC; URA, S. Dermatophytosis: association between ABO blood groups and reactivity to the trichophytin. Rev. Inst. Med Trop. S. Paulo, 1999. 41:285-289.
56. VOLLEKOVA, A; KOSTALOVA, D; KETTMAN, V; TOTH, J. Antifungal activity of Mahonia equifolium extract and its major protoberberine alkaloids. Phytoter Res., 2003. 17:834-837.
57. VONSHAK, A; BARAZANI, O; SATHIYAMOORTHY, P; SHALEV, R;

- VARDY, D; GOLAN-GOLDHIRSH, A. Screening South indian medicinal plants antifungal activity against cutaneous pathogens. *Phytoter Res*, 2003. 17:1123-1125.
58. WAGNER, D.K; SOHNLE, P. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clin. Microbiol. Rev*, 1995. 8:317-335.
59. WATANABE , K; TANIGUCHI, H; KATOH, T. Adhesion of dermatophytes to healthy feet and its simple treatment. *Mycoses*, 2000a. 43:45-50.
60. WATANABE, K; TANIGUCHI, H; MARUYAMA, R; KATOH, T. Preventive effects of various socks against adhesion of dermatophytes to healthy feet. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 2000. 41:183-186.
61. WEITZMAN, I; SUMMETBELL, RC. The dermatophytes. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995. (240-259).
62. WUTHI-UDOMLERT, M; PRATHANTURARUG, S; WONGKRAJANG, Y. Anti-fungal activity and local toxicity study of *Alangium salvifolium* subsp *hexapetalum*. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2002. 33(Suppl3):152-154.
63. ZIENICKE, HC; KORTING, HC; LUKACS, A; BRAUN-FALCO, O. Dermatophytoses in children and adolescents: epidemiological, clinical, and microbiological aspects changing with age. *J. Dermatol*, 1991. 18:438-446.
64. ZOHRI, A.N; ABDEL-GAWAD, K; SABER, S. Antibacterial, antidermatophytic and antitoxigenic activities of onion (*Allium cepa* L) oil. *Microbiol Res*, 1995. 150:167-172.