



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD Y TOLERANCIA DEL ITRACONAZOL EN DERMATOFITOSIS, CANDIDOSIS Y PITIRIASIS VERSICOLOR"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

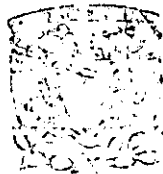
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

LETICIA MURO CORREA



295103



2001

MEXICO, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA





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 esta 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.

Jurado Asignado

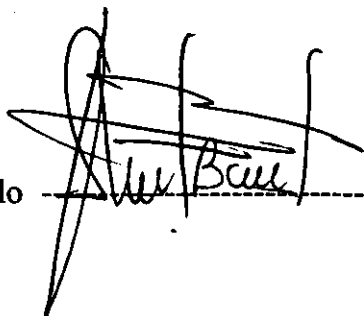
PRESIDENTE	QFB. Abel Gutiérrez Ramos
VOCAL	QFB. José Alexandro Bonifaz Trujillo
SECRETARIO	QFB. Misael Gonzalez Ibarra
1er. SUPLENTE	QFB. Eduardo Bonilla Espinosa
2do. SUPLENTE	QFB. Marco Antonio Ortiz Jiménez

Sitio Donde se Desarrolló el Tema

Hospital General De México, S.S. Departamento de Dermatología
Dr. Balmis 148, Col Doctores, México, D.F.

Asesor del tema:

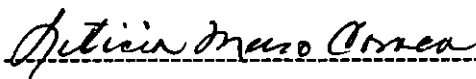
QFB. José Alexandro Bonifaz Trujillo



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Bonifaz', written over a horizontal dashed line.

Sustentante:

Leticia Muro Correa



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Leticia Muro Correa', written over a horizontal dashed line.

AGRADECIMIENTO

DIOS.- Por darme la vida, gozar de salud y llegar a este momento tan esperado en mi vida.

A MIS PADRES.- Por haberme dado todo su amor, cariño, comprensión y una profesión que hoy me hace feliz.

A MI ESPOSO.- Por el gran amor y comprensión que me ha dado en todos estos años que hemos compartido juntos y siempre me ha apoyado para que me supere y sea feliz.

A MIS HIJOS.- Porque son la fuerza y el estímulo para seguir superándome y luchando día con día.

A MIS SINODALES.- Por su cariño, amistad, amabilidad, paciencia y disponibilidad que siempre me brindaron.

A MIS HERMANOS.- Gustavo, Silvia, Rogaciano, Matías, Eulalio, Gloria, Arturo, Rubén, Marisela, Jorge y familia por el gran apoyo que me han brindado siempre.

A MI SUEGRA Y CUÑADOS.- Por darme su cariño y estar siempre pendiente de mi.

A MIS COMPAÑEROS DE GENERACION.- Anita, Minerva y Ezequiel por la gran amistad que siempre nos ha unido.

INDICE

	Página
1.- Introducción	1
2.- Objetivos	3
3.- Micosis Superficiales	4
3.1.- Tiñas	5
3.1.1.- Tiña del cuerpo	
3.1.1.1.- Aspectos clínicos	
3.1.1.2.- Agentes etiológicos	
3.1.1.3.- Distribución geográfica	
3.1.2.- Tiña de la ingle	
3.1.2.1.- Sinonimia	
3.1.2.2.- Aspectos clínicos	
3.1.2.3.- Agentes etiológicos	
3.1.2.4.- Distribución geográfica	
3.1.3.- Tiña de los pies	
3.1.3.1.- Aspectos clínicos	
3.1.3.2.- Agentes etiológicos	
3.1.3.3.- Distribución geográfica	
3.2.- Candidosis	7
3.2.1.- Definición	
3.2.2.- Sinonimia	
3.2.3.- Sintomatología	
3.2.4.- Agentes etiológicos	
3.2.5.- Distribución geográfica	
3.3.- Pitiriasis versicolor	8
3.3.1.- Sintomatología	
3.3.2.- Agentes etiológicos	
3.3.3.- Distribución geográfica	
4.- Los imidazoles fungistáticos	10
4.1.- Mecanismo de acción de los imidazoles	
5.- Itraconazol	13
5.1.- Propiedades químicas	
5.2.- Nomenclatura	
5.3.- Fórmula y estructura química	
5.4.- Características fisicoquímicas	
5.5.- Formas de presentación	

5.6.- Farmacología <i>in vitro</i>	
5.7.- Farmacología animal	
5.8.- Mecanismos de acción	
5.9.- Toxicidad	
5.10.- Farmacocinética animal	
5.11.- Estudios endocrinológicos	
5.12.- Farmacocinética en humanos	
5.13.- Interacción con otras drogas	
5.14.- Evaluación clínica	
6.- Parte experimental	24
6.1.- Metodología	
6.1.1.- Selección de pacientes	
6.1.2.- Criterios de inclusión	
6.1.3.- Criterios de exclusión	
6.1.4.- Tratamientos	
6.1.5.- Evaluación	
6.1.6.- Estudio micológico	
6.2.- Resultados	29
6.2.1.- División por enfermedad: tabla 6.2.1	
6.2.2.- División por enfermedad y ocupación: tabla 6.2.2	
6.2.3.- Diagnóstico clínico: tabla 6.2.3, gráfica 6.2.3	
6.2.4.- Agentes etiológicos: tabla 6.2.4.1, 6.2.4.2, 6.2.4.3, gráfica 6.2.4.	
6.2.5.- Evaluación micológica: tabla 6.2.5.1, 6.2.5.2, 6.2.5.3, gráfica 6.2.5.1, 6.2.5.2,	
6.2.6.- Evaluación clínica final: tabla 6.2.6.1, 6.2.6.2, 6.2.6.3	
6.2.7.- Evaluación clínica final total: tabla 6.2.7, gráfica 6.2.7	
6.2.8.- Duración total del tratamiento: tabla 6.2.8	
6.2.9.- Respuesta al tratamiento (con examen directo negativo): tabla 6.2.9, gráfica 6.2.9	
6.2.10.- Efectos secundarios al uso del itraconazol vía oral	
7.- Conclusiones	43
8.- Comentarios	44
9.- Bibliografía	45
10.- Apéndice	53
10.1.- Material	
10.2.- Equipo	
10.3.- Reactivos	
10.4.- Medios de cultivo	

1.- INTRODUCCION

Dentro de la consulta de dermatología tanto en instituciones, como en consultorios particulares, las micosis superficiales ocupan un renglón de importancia. Esto es debido a que en la República Mexicana, prevalece un clima tropical y subtropical, que favorece algunas de las micosis; dentro de estas enfermedades, las que se presentan en mayor cantidad son: tiñas o dermatofitosis, pitiriasis versicolor y candidosis.

En la mayor parte de centros de dermatología reportan a las tiñas, como las micosis superficiales más frecuentes. A partir de 1958, año en que se descubrió la griseofulvina, se pensó que las tiñas serían más fácilmente erradicadas, pero a la vuelta de casi tres décadas, la experiencia sólo indica un cambio en la frecuencia de ellas, por ejemplo, la tiña de la cabeza, que ocupaba los primeros sitios, ahora casi no se observa por la gran efectividad de la griseofulvina, pero otras tiñas como la de los pies y uñas han aumentado considerablemente, quizá por el demasiado tiempo que se necesita para eliminar las esporas de los hongos; algunas otras tiñas como la de la ingle se favorecen por la humedad de la región y sobre todo el abuso constante de corticoesteroides tópicos, cada vez más empleados los cuales exacerban las lesiones e inclusive favorecen las parasitaciones por hongos oportunistas.

La pitiriasis versicolor se ha considerado, como una micosis altamente frecuente en áreas tropicales de nuestro país. Sin duda alguna es una enfermedad en donde se han probado múltiples tratamientos y la mayoría de ellos no funcionan del todo bien, porque es habitual el observar numerosas recidivas.

La candidosis es la enfermedad oportunista por excelencia, por lo que cada vez se observa en mayor cantidad, debido a que los pacientes están sujetos a condiciones del oportunismo, sobre todo el abuso de esteroides sistémicos y tópicos, tratamientos con antibióticos de amplio espectro, y enfermedades que comprometan la inmunidad celular.

Hay una gran cantidad de medicamentos para las micosis superficiales, predominan los tópicos, algunos de ellos con gran efectividad, pero generalmente necesitan un mayor tiempo de tratamiento. Es sin duda alguna la griseofulvina el primer antimicótico sistémico que se ha usado con gran efectividad sobre algunas tiñas, sin embargo, es difícil encontrar productos que tengan acción sobre todos los agentes de las micosis superficiales más frecuentes.

Dentro de la carrera por encontrar antimicóticos de amplio espectro se han llegado a producir algunos derivados de los imidazoles; a finales de la década de los setentas fueron sintetizados algunos como el econazol, isoconazol y miconazol, éstos tienen una acción amplia, sin embargo no se absorben, por lo que se descarta la posibilidad de administrarlos de manera sistémica. Sin duda alguna la síntesis de estos antimicóticos fueron la pauta para encontrar productos como el ketoconazol, que posee un núcleo químico similar, una buena

absorción, pocos efectos secundarios y acción comprobada sobre micosis superficiales e inclusive algunas oportunistas y profundas.

La presencia del ketoconazol, a venido a solucionar muchos problemas en el tratamiento de las micosis superficiales, sin embargo algunos factores como el costo y la existencia de algunas cepas resistentes, plantean un problema a corto plazo en el uso de este medicamento; es por esto que la misma casa farmacéutica haya producido e investigado otro medicamento denominado itraconazol (R51 211).

Una vez que se han realizado las investigaciones farmacológicas, nuestro objetivo es observar la acción *in vivo* del itraconazol sobre las micosis más frecuentes (tiñas, candidosis y pitiriasis versicolor) que lleguen a la Consulta Externa del Hospital General de México S.S.

2.- OBJETIVO

- ❖ Investigar la efectividad *in vivo* del itraconazol en las micosis superficiales más frecuentes.
- ❖ Aislar y tipificar los agentes etiológicos de las micosis a estudiar.
- ❖ Investigar los mecanismos de acción del itraconazol sobre los agentes etiológicos de las micosis superficiales.

3.- MICOSIS SUPERFICIALES

Las micosis en estudio son:

3.1.- Tiñas

3.2.- Candidosis

3.3.- Pitiriasis versicolor

3.1.- TIÑAS

Definición: Son padecimientos cutáneos causadas por miembros de un grupo bien definido de hongos, los dermatofitos, los cuales parasitan sólo la superficie de la piel, uñas, pelo por ser queratinofílicos (afectando exclusivamente la capa córnea). (10,60)

La clasificación de las tiñas se basa en la parte del cuerpo afectada y a los aspectos clínicos que presentan, y son:

Tinea capitis (tiña de la cabeza)

Tinea barbae (tiña de la barba o bigote)

Tinea facie (tiña de la cara)

Tinea corporis (tiña del cuerpo)

Tinea manum (tiña de la mano)

Tinea cruris (tiña de la ingle)

Tinea pedis (tiña de los pies)

Tinea unguium (tiña de las uñas) (95, 52)

Los hongos productores de las tiñas pertenecen a tres géneros, que se clasifican por sus formas de reproducción, y requerimientos nutritivos y son:

Trichophyton

Microsporum

Epidermophyton (77, 95)

Este estudio únicamente va dirigido a : tiña del cuerpo, ingre, pies, pitiriasis versicolor y candidosis.

3.1.1.- Tiña del cuerpo

Es una infección fúngica que afecta la piel lampiña produciendo lesiones escamosas simples hasta granulomas profundos. (11)

3.1.1.1.-Aspectos clínicos.- Las lesiones se presentan eritematosas, papuloscamosas, en algunas se advierten sólo escamas superficiales secas y en otras son húmedas produciendo prurito; en ocasiones pueden ser asintomáticas. Estas lesiones pueden iniciarse en cualquier parte del cuerpo, a veces se unen dos o más de estas para formar placas más extensas con borde activo, que es una de las características para el diagnóstico clínico. (11, 77, 96)

Los niños por estar más en contacto con los animales y el suelo, son afectados con mayor frecuencia que los adultos. (11)

3.1.1.2.-Agentes etiológicos

Trichophyton rubrum

Trichophyton tonsurans

Microsporum canis (11)

3.1.1.3.- Distribución geográfica

Es más frecuente en climas cálidos y tropicales.

3.1.2.- Tiña de la ingre

Se presenta como placas eritematosas con escamas y liquenificadas con borde activo. La maceración, humedad y el calor predisponen a un intenso prurito que en ocasiones modifican el aspecto de las lesiones, pudiendo invadir además el pliegue intergluteo y nalgas. (11,77)

3.1.2.1.- Sinonimia

Tinea cruris

Roña de la ingre

Sarna inguinal

Comezón de la entrepierna

3.1.2.2.- Aspectos clínicos

Se caracteriza por placas escamosas, papulosas con borde perfectamente delineado siendo las porciones centrales de color rojo, éstas se hallan cubiertas de escamas muy finas además, se presenta un intenso prurito. (11,77)

La falta de aseo personal, el abuso de antibióticos y corticoesteroides, los factores ambientales como la humedad y la temperatura favorecen a esta tiña.

3.1.2.3.- Agentes etiológicos

Trichophyton rubrum

Epidermophyton floccosum

Trichophyton mentagrophytes

Trichophyton tonsurans

La frecuencia con que se presentan es igual al orden antes mencionado.

3.1.2.4.- Distribución geográfica

Es cosmopolita, se presenta más en climas cálidos y húmedos.

3.1.3.- Tiña de los pies

Es una infección que invade especialmente membranas interdigitales y las plantas de los pies. (11)

3.1.3.1.- Aspectos clínicos

Esta tiña se presenta con diversas variedades y combinaciones clínicas por lo que se mencionarán las más frecuentes :

- ❖ **Intertriginosa.**- ésta se presenta con escamas, macerada y húmeda entre los dedos (casi siempre entre el cuarto y quinto dedo). (11, 77)
- ❖ **Vesiculosa.**- la erupción aparece en forma de vesículas, ampollas aisladas o en forma de placas, estas lesiones pueden invadir desde la zona intertriginosa de los dedos y llegar hasta el dorso del pie. (11, 77)
- ❖ **Hiperqueratósica.**- estas lesiones rara vez producen síntomas pudiendo pasar inadvertidas, las escamas se presentan engrosadas, eritematosas, furfuráceas y en ocasiones las placas pueden invadir toda la planta del pie hasta llegar al talón y formar zonas hiperqueratósicas. (11,77)

3.1.3.2.- Agentes etiológicos

Trichophyton rubrum

Trichophyton mentagrophytes

Epidermophyton floccosum (11, 77)

3.1.3.3.- Distribución geográfica

Se observa en todo el mundo pero es más frecuente en climas cálidos y húmedos.

3.2.- CANDIDOSIS

Las micosis oportunistas son ocasionadas por un grupo de hongos que en condiciones normales no causan ninguna enfermedad en el hombre. Se necesitan ciertas condiciones en el huésped para favorecer la parasitación por los agentes etiológicos; como factores predisponentes al desarrollo de candidosis son:

- ❖ Factores fisiológicos.- cuando hay un cambio de pH, como es el caso del embarazo siendo muy susceptibles para la parasitación por levaduras. (77)
- ❖ Maceración, traumatismo y humedad.- pueden ser afectados los pliegues interdigitales y submamaros, como además las uñas y bordes ungueales. Estas características se presentan sobre todo en personas que trabajan manteniendo las manos en agua.
- ❖ Se pueden presentar en enfermedades metabólicas como es la diabetes, obesidad, etc. (32, 77)
- ❖ En pacientes con inmunodeficiencia como es el caso de leucemias, Síndrome de Cushing, linfomas, etc. (45, 81)
- ❖ Cuando se administran antibióticos de amplio espectro usados por períodos largos, corticoesteroides y drogas citotóxicas predisponen a una infección por especies de *Candida*. (77)

3.2.1.- Definición

La candidosis causada por especies del género *Candida* la más común *C. albicans* se caracteriza por presentar infecciones agudas o subagudas en boca, piel, uñas, bronquios y en ocasiones puede dar septicemias y meningitis. (11, 94)

3.2.2.-Sinonimia

Candidiasis
Moniliasis
Muguet
Algodoncillo
Blastomicosis

3.2.3.- Sintomatología

La candidosis puede producir lesiones en diferentes partes del organismo por lo que nos referiremos únicamente a candidosis cutánea y boca.

- ❖ **Candidosis de boca.**- se presentan con lesiones que forman grandes o pequeñas placas diseminadas en las mucosas con una apariencia cremosa blanca (como residuos de leche). Pueden invadir toda la boca y en ocasiones hasta la tráquea, en estos casos los pacientes refieren dolor, que impide la alimentación y a veces producen fisuras cubiertas de un material blanquecino en las comisuras labiales (perleche candidósico). (11,77, 95)
- ❖ **Candidosis cutánea.**- las lesiones se presentan entre los pliegues de manos, pies, inguinales, submamaros, axilares e interglúteos. Se manifiestan dando maceración, erosiones eritematosas, vesículas, pústulas, costras y escamas, las lesiones pueden semejar al tipo macerativo de la tiña de los pies. (11, 77, 95)

3.2.4.- Agentes etiológicos

- C. albicans*
- C. tropicalis*
- C. krusei*
- C. guillermoundi*
- C. glabrata*
- C. stellatoidea*
- C. parapsilosis* (11, 40, 95)

3.2.5.- Distribución geográfica

Es cosmopolita ya que dicho hongo se encuentra en individuos sanos y en tal variedad de formas clínicas siendo imposible dar datos de dicha enfermedad.

3.3.- PITIRIASIS VERSICOLOR

Es una micosis superficial causada por un hongo levaduriforme y lipofílico llamado *Malassezia furfur* (*Pityrosporum furfur*); la enfermedad es asintomática con topografía en espalda, pecho, cuello, axilas, brazos, muslos y cara; dando manchas eritematosas pigmentadas o hipocromiantes cubiertas de una escama muy fina. (11, 77, 95)

3.3.1.- Sintomatología

Las lesiones son superficiales dando placas furfuráceas rojo parduscas, circulares con una abundante cantidad de escamas que se desprenden con facilidad, (en ocasiones no se observan dichas escamas) con un prurito ligero por lo que puede pasar asintomático. También se aísla frecuentemente el agente etiológico de las lesiones despigmentadas o hipopigmentadas que pueden similar un vitiligo o más bien una dermatitis solar hipocromiante y que revela una determinada radiación a la presencia de la luz UV o luz de Wood. (11, 77, 95)

3.3.2.- Agentes etiológicos

Existe una enorme confusión entre la terminología que se ha dado para estos agentes etiológicos, es decir, denominando a *Malassezia furfur* a la parte parasitaria del hongo y se le ha llamado el complejo lipofílico constituido por los tres (*M. furfur* + *P. orbiculare*+*P. ovale*) como agente etiológico. (27, 92) De aquí que podemos encontrar la diversa variedad de otros nombres que los autores le dan como: *P. furfur* o como *M. orbiculare*. (92) Por lo tanto, pueden encontrarse los dos agentes etiológicos, es decir, se trata de *M. furfur* que es idéntico a *P. orbiculare*, esto se basa no sólo en estudios morfológicos y bioquímicos sino en su propiedad antigénica. (22, 27, 92)

Randjandiche en 1976 trabajó con una levadura de menor tamaño *P. ovale*, con la cual realizó estudios fisiológicos, bioquímicos, de antigenicidad y de patogenicidad los cuales no manifestaron la presencia de la enfermedad, lo que se comprueba que *P. ovale* se trata de un microorganismo asociado a la pitiriasis versicolor y no como un agente causal.

Dichas pruebas se apoyan sobre estudios realizados en 1975 por Randjandiche el cual aisló *P. ovale* en 85 % de los casos con dermatitis seborréica y en 8 de los casos de pacientes con piel normal. (92)

Se considera al *P. ovale* poco patógeno, pero si es importante asociado a la dermatitis seborréica y a la pitiriasis versicolor; además puede incrementar o ser agente etiológico de otras enfermedades como pitiriasis capitis, blefaritis y foliculitis.(25, 26, 27, 51)

3.3.3.- Distribución geográfica

Ha sido vista en todas las partes del mundo pero predominan en climas cálidos y zonas de temperaturas altas y húmedas.

4.- LOS IMIDAZOLES FUNGISTATICOS

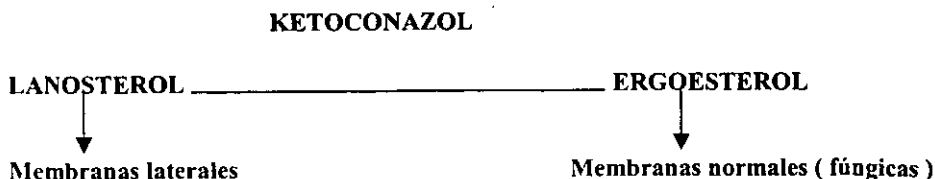
Introducidos desde hace más de una década, son agentes altamente efectivos para el tratamiento de las micosis, por su amplio espectro de actividad que cubre la mayoría de hongos patógenos, teniendo incluso actividad contra bacterias Gram (+). De este grupo los más representativos son: miconazol, clotrimazol, econazol e isoconazol. Otros imidazoles son: parconazol, tioconazol, sulconazol, butaconazol, fluconazol y ketoconazol, este último constituyó un gran avance en la terapéutica antifúngica, ya que era el único imidazol altamente efectivo por vía oral. (50, 82)

4.1.-MECANISMO DE ACCION DE LOS IMIDAZOLES

Los estudios revelan que el miconazol y clotrimazol afectan la permeabilidad de la membrana en células sensibles, lo cual se hace evidente por la liberación de iones de potasio y compuestos fosforilados. A concentraciones bajas de miconazol, inhibe la captación de purinas y glutaminas por *C. albicans*. Los hallazgos más recientes con miconazol y ketoconazol sugieren que dichos cambios en las membranas, son consecuencia de una interferencia con la biosíntesis de lípidos en las células fúngicas, especialmente de los esteroides, componentes de muchas membranas biológicas. El ergosterol, esteroide primario de las células fúngicas y levaduras interviene en la estructura y función celular. Bajas concentraciones de miconazol y ketoconazol inhibe la incorporación de acetato al ergosterol en *C. albicans*,(41) lo cual coincide con una acumulación de lanosterol, que es un precursor del ergosterol, así la acumulación de C-14 metil esteroides origina cambios en la permeabilidad de las membranas e inhibe el crecimiento de las células fúngicas. (101) Estos fármacos además influyen la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos por los hongos. La fluidez de la membrana está determinada por los esteroides, así como por el grado de saturación y longitud de la cadena de ácidos grasos, de la bicapa lipídica. Mientras menos saturada de estos ácidos grasos, mayor permeabilidad. La fluidez de una membrana no solo determina la permeabilidad, sino también la actividad de enzimas unidas a la membrana. Las membranas tratadas con miconazol son más rígidas que los controles y su multiplicación es más lenta.

Se han comparado estos efectos en bacterias y flagelados y en algunos se observó su sensibilidad al miconazol y ketoconazol, a pesar de carecer de esteroides en sus membranas, probablemente dependen de esteroides en su medio ambiente. (6, 50)

Se menciona que puede haber relación entre estos sucesos y la acumulación de peróxido de hidrógeno intracelular lo que contribuye a la necrosis celular.



CAMBIOS MORFOLOGICOS

La mayoría de los trabajos publicados pertenecen a cambios estructurales provocados por el imidazol en las células de la fase levaduriforme de *C. albicans*. Los efectos del miconazol y clotrimazol sobre la morfología, involucran alteraciones de la membrana celular, cambios en el volumen celular y división celular defectuosa. La involución de organelos internos de células fungicas ocurre con concentraciones más altas de imidazoles, la vacuola central se alarga al ser llenada con material citoplásmico degradado y glóbulos lipídicos. Las células se tornan angulares debido a la pérdida de resistencia osmótica. Los cambios necróticos se observan con concentraciones fungicidas de miconazol (5-50 $\mu\text{gr/ml}$). Estos datos también son observados en otras especies como *T. mentagrophytes*, *Aspergillus nidulans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans* y *Blastomyces dermatitidis*.

Los experimentos *in vitro* sobre *T. rubrum* y *C. albicans* con econazol revelan cambios primarios en las membranas celulares y en las mitocondriales, con aparición de cuerpos de inclusión de contenido lipídico. Este imidazol ocasiona aumento en la permeabilidad de la membrana celular, lo que permite la penetración del fármaco, el cual interfiere en la síntesis de proteínas y RNA, así como en el de lípidos, provocando finalmente la necrosis celular. Las concentraciones equivalentes de clotrimazol fallan en la inducción de la necrosis celular. En base al criterio morfológico se hace una distinción entre los imidazoles con acción fungistática o fungicida. (6, 8)

Otros experimentos para conocer el mecanismo de acción de los imidazoles es el estudio de cambios enzimáticos realizados en organismos sensibles como *C. albicans*. El miconazol tiene efectos en la conducta de las enzimas oxidativas y peroxidativas, esenciales para la función celular. Esto incluye enzimas (oxidasas) sensibles al cianuro (citocromo c oxidasa) y aquellas que son sensibles al cianuro (oxidasa NADH dependiente) Las vías oxidativas llevan a la producción de peróxido de hidrógeno, que de no ser degradado, resulta tóxico para la célula (6, 50). El tratamiento con bajas dosis de miconazol (fungistático) ocasiona un aumento de peróxido de hidrógeno, por un aumento de la oxidasa NADH dependiente en las mitocondrias y vacuolas centrales. Simultáneamente, se aumenta la actividad de las catalasas, como reacción de defensa celular que trata de mantener bajos niveles de peróxido intracelular. Con dosis más altas de miconazol (fungicida) + 5 $\mu\text{gr/ml}$ la producción de peróxido de NADH dependiente continúa, mientras que la actividad de las peroxidases y catalasas esta inhibida. Resultados citotóxicos similares se han obtenido en cepas de *C. albicans* tratadas con ketoconazol.(6)

ESTUDIOS DE SENSIBILIDAD

Los resultados de una evaluación comparativa *in vitro* de la eficacia de los derivados del imidazol contra los hongos y su mecanismo de acción son influenciados por condiciones de cultivo. El valor del ketoconazol no puede ser precedido por pruebas de sensibilidad con *C. albicans* cultivadas en medios habituales. Al comparar la inhibición de *C. albicans* por ketoconazol en medio de Sabouraud y en medio EMEM (medio esencial mínimo de Eagle) + 10 % de suero de ternera, se observa que para el primer medio es necesaria una dosis de 10 $\mu\text{gr/ml}$ de ketoconazol contra 0.01 $\mu\text{gr/ml}$, por lo tanto existe una diferencia de 1000 veces para lograr el mismo grado de inhibición. Las mismas observaciones se hacen para la inhibición en la síntesis de esteroides.

Con una dosis de imidazol baja, se inhibe la transformación de *C. albicans* de fase levaduriforme a la micelial, permitiendo un limitado crecimiento de las formas levaduriformes. A dosis mayores se produce la necrosis masiva (50 µggr/ml) (50, 84)

Las cepas de *C. albicans* cultivadas en EMEM + 10 % de suero fetal de carnero son de 10 a 100 veces más susceptibles al ketoconazol que al miconazol, econazol y clotrimazol. (44)

Los experimentos con cultivos mixtos de *C. albicans* y leucocitos revelan una acción sinérgica entre las defensas celulares y los imidazoles. (50)

El tratamiento antifúngico altera el crecimiento micelial (forma invasiva y patógena). La meta de los leucocitos del huésped se ve entonces facilitada, ya que puede englobar y destruir células de la fase levaduriforme, pero no de la micelial. (6)

5.- I T R A C O N A Z O L (R 5 1 2 1 1)

ITRACONAZOL: UN NUEVO AGENTE TRIAZOLICO ANTIFUNGICO

Los agentes azólicos antifúngicos representan un mejor avance en el manejo de infecciones superficiales y sistémicas causadas por hongos. El itraconazol actúa teniendo un amplio espectro de actividad *in vitro* y es el primer agente azólico antifúngico que tiene actividad contra especies de *Aspergillus*.

El itraconazol actúa primeramente dañando la síntesis de ergosterol resultando un defecto en la membrana celular del hongo con alteraciones en la permeabilidad y función. Este es efectivo para una amplia variedad de infecciones micóticas y algunas infecciones causadas por hongos en meningitis. La mayoría de los efectos adversos pueden ser relativamente menores y la ventaja es que no se interrumpe el tratamiento. (101)

5.1.- PROPIEDADES QUIMICA

Se trata de un polvo beige

Punto de fusión : 167c

Peso Molecular: 705.64

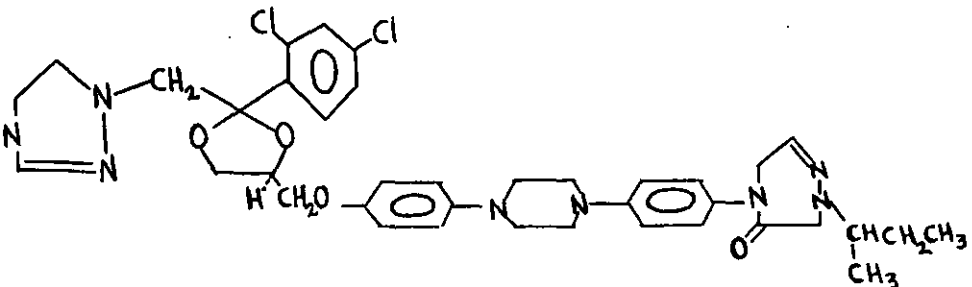
5.2.- NOMENCLATURA

Cis-4 -(4 - (4 - (4 - (2 - (2 , 4 - diclorofenil) - 2 - (1 H - 1,2,4 - triazol - 1 - y 1 metil - 1 , 3 - dioxolan- 4 -y1 metoxy)fenil)-1 - piperaziny) fenil) - 2 , 4 - dihidro - 2 - (1 - metil - propil) - 3 H - 1 , 2 , 4 , - triazol - 3 - 1.

Su nombre genérico es itraconazol

5.3.- FORMULA Y ESTRUCTURA QUIMICA

C 35 - H 38 - Cl 2 - N 8 - O 4



5.4.- CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS

Solubilidad en solventes diversos: (gr / 100 ml de solución)

Agua (Ph= 6.7)	0.0001
Metanol	0.071
Etanol	0.030
Diclorometano	23.9
Cloroformo	36.3
Acetona	0.20
Diétiléter	0.003
Polietilenglicol 400	0.27

5.5.- FORMAS DE PRESENTACION

- ❖ El R51 211 se obtiene en cápsulas de 100 mg.
- ❖ Se obtiene en unguento al 1 %.

5.6.-FARMACOLOGIA *IN VITRO*

Descripción general

In vitro el R 51 211 resultó altamente activo contra dermatofitos, levaduras, hongos demateaceos, dimórficos y mohos como *Aspergillus*. (20, 54, 101)

En medio EMEM (medio esencial mínimo de Eagle) + 10 % de suero con aminoácidos no esenciales, el R51 211 bloquea la transformación de levaduras a pseudomicelio, a concentraciones tan bajas como 0.01 $\mu\text{gr/ml}$. La mayoría de hongos patógenos son sensibles a concentraciones de 1 $\mu\text{gr/ml}$. El efecto antifúngico *in vitro* del R51 211 contra *P. ovale* esta en relación con el tiempo de contacto y se obtiene a concentraciones de 100 ng/ml con un tiempo de contacto de 7 días. (43)

Factores de inhibición relativa (RIF) del R51 211 contra levaduras patógenas, *Aspergillus* y dermatofitos *in vitro*. Comparación entre varios antifúngicos: (43)

Se desarrollo un nuevo método para probar *in vitro* los agentes antifúngicos, el cual mide el (RIF). Los resultados se expresan en porcentaje.

El 100 % = no efecto antifúngico
1 % = máximo efecto antifúngico

Agente Antifúngico	<i>Candida sp.</i> (26 cultivos)	<i>Aspergillus sp.</i> (8 cultivos)	Dermatofitos (6 cultivos)
	% RIF	% RIF	% RIF
R51 211	47	25	12
Anfotericina B	20	37	17
Clotrimazol	57	48	21
Fluorocitosina	49	92	92
Nistatina	52	69	46
Tioconazol	59	69	15
Griseofulvina	98	97	58
Ketoconazol	54	55	18

(43)

CONCLUSIONES

El espectro de actividad *in vitro* del R51 211 es similar al de otros imidazoles, una excepción es *Aspergillus sp.* ya que el R51 211 tiene gran actividad contra él. En general, las concentraciones necesarias para inhibir el crecimiento fúngico son más bajas que las del ketoconazol. (43, 20)

5.7.- FARMACOLOGIA ANIMAL

Se experimentó el uso de itraconazol en ratones infectados por vía IV (intravenosa) con *Aspergillus fumigatus* a los cuales se administró R51 211 , observando una mayor sobrevida y negativización de los cultivos. Se concluyó que el R51 211 puede ser tan efectivo como la anfotericina B. (20, 43)

También se han observado resultados semejantes con animales infectados con *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* y *Histoplasma capsulatum*, así como en casos de tricofitosis diseminada y candidosis sistémica. (10, 43, 93)

En micosis superficiales se experimentó con cuyos infectados por *M. canis*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* (57) así como *C. albicans*. El R51 211 resultó activo a 1.25 mg/Kg (0.125 %). El tratamiento fue oral o tópico. Se obtuvieron buenos resultados. No se observaron efectos secundarios, por lo que se le considera una sustancia segura. Una comparación con griseofulvina y ketoconazol, indica que el itraconazol es 4 veces más efectivo que el ketoconazol en el tratamiento de infecciones por *M. canis*. En el tratamiento

de tricofitosis resulta 8 veces más potente comparado con la griseofulvina y el ketoconazol. (43)

En paracoccidiodomicosis Stevens , reportó en sus experimentos que el R 51 211 es aproximadamente 10 veces más potente que el ketoconazol (43); en coccidiodomicosis, Levine, reportó que el R51 211 es tan activo como el ketoconazol , pero actúa en forma más lenta (50) y en candidosis vaginal Sobel, mencionó que el R51 211 es 3 a 5 veces más potente que el ketoconazol. (43)

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en los diferentes modelos animales, indican que el R51 211 es la sustancia oral más potente en el tratamiento de micosis experimentales como: aspergilosis, criptococosis y esporotricosis experimentales. (10)

El itraconazol resulta ser de 3 a 10 veces más potente que el ketoconazol tópico u oral en varias micosis. La droga es tolerada, aún a altas dosis en todos los animales.

5.8.- MECANISMOS DE ACCION

Consideraciones morfológicas

La inoculación de *C. albicans* en fase levaduriforme, en medio EMEM (medio esencial mínimo de Eagle), induce la formación de tubos germinales que son morfológicamente idénticos al verdadero micelio. El R51 211 inhibe esta transformación a una dosis desde 7 ng/ml, entonces las células proliferan como levaduras y se observan edematizadas y agrupadas .

En aspergilosis el R51 211 destruye el micelio, cesando la formación de esporas desde una concentración de 160 ng/ml. (43)

Consideraciones ultraestructurales

Los primeros cambios se observan a concentraciones de 10^{-9} y 10^{-8} M. Estos cambios consisten en la proliferación de la membrana plasmática y el engrosamiento de la pared celular en la cual se acumulan vesículas electrodensas (posiblemente sean constituyentes de la pared y membrana normal). Se observan alteraciones intracelulares, la vacuola central se alarga , aumenta el número de vacuolas lipídicas, hay discontinuidad de la membrana plasmática , y del 2 al 10 % de las células sufren desintegración subcelular completa y plasmólisis. Al microscopio electrónico se confirmó la inhibición de la transformación morfogenética de las células levaduriformes a micelio. (43)

Consideraciones bioquímicas

La actividad antimicótica se debe a un acúmulo de C-14 esteroides metilados los cuales transtoman las propiedades de la membrana y el crecimiento celular. La presencia de estos esteroides en *C. albicans* tratada con R51 211 indica que la dimetilación es insensible al cianuro y CO-sensible . Esta propiedad indica que la citocromo P-450 es un componente

del sistema enzimático requerido para iniciar la oxidación del grupo 14-alfa-metil del lanosterol en los microsomas de levaduras . El R51 211 resulta ser un potente inhibidor de la citocromo P-450 microsomal de levaduras. (20, 40, 101)

Actividad del R51 211 en cultivos mixtos de leucocitos y fibroblastos humanos con *C. albicans*

Comparado con el ketoconazol, ambos son igualmente potentes al inhibir el crecimiento de *C. albicans* a concentraciones de 10^{-8} M, que es 10 a la 4 veces más bajo que la dosis que afecta la viabilidad de fibroblastos humanos . Ambos compuestos inhiben la formación de micelio. Los leucocitos engloban las células levaduriformes y suprimen temporalmente el desarrollo micológico. El hongo escapa a la acción lítica de los leucocitos al formar micelio y pseudomicelio. Ante R51 211 este proceso morfogenético se detiene y se erradica al hongo, lo cual es comparable a las infecciones *in vivo* . La alta potencia del producto *in vivo* se puede deber a diferencias en solubilidad, absorción y distribución o metabolismo. (43)

CONCLUSIONES DE LAS INVESTIGACIONES

La investigación sobre el modo de acción del R51 211 indica:

- 1.- El R51 211 inhibe el crecimiento de las hifas a concentraciones de 10^{-8} M en adelante.
- 2.- Cambios estructurales en células levaduriformes se observan a concentraciones de 10^{-9} M en adelante.
- 3.- El mecanismo bioquímico de acción es similar al del ketoconazol.
- 4.- Las células levaduriformes son mucho mas sensibles a estos cambios bioquímicos que las células hepáticas de ratas.
- 5.- La actividad de R51 211 en cultivos mixtos de *C. albicans* con leucocitos y fibroblastos humanos, es similar a la del ketoconazol.
- 6.- La concentración del R51 211 a la cual se inhibe el crecimiento de *C. albicans* se presenta 10 a la 4 veces más bajo que la concentración que afecta la viabilidad de los fibroblastos y leucocitos humanos.
- 7.- A concentraciones de 160 ng/ml en adelante se puede observar efectos marcados en la morfología y estructura de *Aspergillus*. (43)

5.9.- TOXICIDAD

La toxicidad aguda oral de R51 211 valorada en ratas fué de :

Machos: 320 mg/Kg

Hembras: 320 mg/Kg

El R51 211 no es potencialmente mutagénico; estudiando todos los órganos de la economía en ratas , se encontró que:

- ❖ A dosis de 10 mg/Kg no se encontraron efectos tóxicos, considerando como nivel no efectivo.
- ❖ A dosis de 40 mg/Kg ligeros efectos de sobredosis.
- ❖ A dosis de 160 mg/Kg efectos de sobredosis con mortalidad.

El órgano blanco de más toxicidad fue el tracto gastrointestinal con síntomas de diarrea y enteritis. A la histología se encontró células espumosas y macrófagos cargados con material protéico en varias localizaciones, resultado de la bioacumulación de la droga o compuestos de esteroides.

Las alteraciones en adrenales y ovarios se pueden relacionar a efectos en síntesis de esteroides. (43)

Otros Estudios Toxicológicos

- ❖ Prueba de mutación de genes
- ❖ Prueba letal dominante
- ❖ Prueba de reproducción en ratas: actualmente se han encontrado que a dosis de 10 mg/Kg no hay efectos , pero a 40 mg/Kg se encontró toxicidad materna y embriotoxicidad, así como efectos teratogénicos, por lo tanto, el embarazo es una contraindicación para el tratamiento con R51 211.

Comparado con el ketoconazol que a grandes dosis de 80 a 160 mg/Kg/día disminuye el consumo de alimentos, aumenta el peso, ocasiona cambios patológicos en hígado, riñones, suprarrenales y ovarios, y disminuye la incidencia del embarazo. (43)

5.10.- FARMACOCINETICA ANIMAL

Se sintetizó R51 211 marcado con tritio para realizar los estudios farmacocinéticos.

Absorción y niveles plasmáticos en ratas.- a una dosis de 10 mg/Kg de R51 211 vía oral su absorción fué gradual, la concentración máxima plasmática se obtuvo a las 4 horas y fué de 0.75 µcgr/ml para la forma radioactiva no volatil y de 0.29 µcgr/ml para la forma no

metabolizada. La vida media fue de 6 a 7 horas para ambos. Después de la administración repetida, se encontró el itraconazol a mayores niveles en hígado, páncreas, suprarrenales, riñón, pulmón, piel y grasa; mientras que los niveles más bajos se encontraron en cerebro. (resultados semejantes se encontraron en conejos y perros). (43)

Excreción y metabolismo.- La forma radioactiva se excreta principalmente por las heces. Después de 96 horas la excreción urinaria era del 5.3 % de la dosis y la excreción fecal del 63.8 %. Entre las cero y 8 horas no se detectó el R51 211 en la orina, mientras que en heces se detectaron algunos metabolitos. En extractos fecales con metanol y en orina se obtuvieron metabolitos menores.

Inhibición e inducción de enzimas microsomales.- No hay evidencia de que el R51 211 induzca o inhiba enzimas microsomales hasta una dosis de 40 mg/Kg *in vivo*. (43)

5.11.- ESTUDIOS ENDOCRINOLOGICOS

En voluntarios humanos no hubo efectos en los niveles de testosterona sérica después de la administración de itraconazol a dosis de 25, 50, 100 o 200 mg comparada con placebo.

La administración crónica de dosis altas de itraconazol (hasta 160 mg/Kg) en ratas durante un mes no mostró ningún efecto en la testosterona sérica al ser comparado con el efecto observado en animales trazados con ketoconazol (con este último se observa una disminución en los niveles séricos de testosterona que se normalizan 24 horas después de la administración).

El itraconazol a dosis de hasta 200 mg no afecta la respuesta del cortisol a una estimulación con ACTH en voluntarios humanos sanos.

Los niveles de progesterona y 17-beta estradiol plasmático durante las fases lútea y folicular de mujeres no se alteran tampoco. (20, 43)

5.12.- FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

El itraconazol es un derivado triazólico, activo contra infecciones por dermatofitos (*Trichophyton sp.*, *Microsporum sp.*, *Epidermophyton floccosum*), levaduras (*Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum sp.*) *Aspergillus sp.*, *Histoplasma sp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Cladosporium sp.*, *Blastomyces dermatitidis* y otros varios hongos y levaduras.

La biodisponibilidad oral del itraconazol es máxima cuando se administra inmediatamente después del alimento principal. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan de 3 a 4 horas después de una toma de 100 mg. La eliminación del plasma es bifásica con una vida media terminal de 1-1.5 días. Durante la administración crónica de 100 mg de itraconazol, los niveles constantes se alcanzan después de 1-2 semanas. Las concentraciones plasmáticas constantes, 3-4 horas después de la administración son: 0.4 ug/ml (100 mg o.d.), 1.1 ug/ml (200 mg o.d.) y 2.0 ug/ml (200 mg b.i.d.).

El itraconazol se une a proteínas plasmáticas en un 99.8 %. La captación por tejidos queratinizados, especialmente la piel, es 4 veces superior a la concentración en plasma, estando su eliminación relacionada con la regeneración de la epidermis. En contraste con los niveles plasmáticos, los cuales son identificables dentro de los 7 días siguientes a la suspensión de la terapia, los niveles terapéuticos en la piel persisten de 2 a 4 semanas después de finalizado el tratamiento de 4 semanas. Se encuentra presente en cebo

y en menor cantidad en el sudor, también se distribuye ampliamente en tejidos susceptibles a la infección por hongos.

El itraconazol se metaboliza en el hígado, dando lugar a un gran número de metabolitos. Aproximadamente el 35 % de la dosis se excreta en forma de metabolitos a través de la orina en una semana. (20, 74)

Existe una absorción dependiente para las dosis de 50, 100 y 200 mg. Ya con 300 mg los niveles no son proporcionalmente altos como en los anteriores.

La absorción del itraconazol se ve disminuida en pacientes inmunosuprimidos. Una probable causa es que la absorción se impide por la terapia concomitante con antiácidos como los citostáticos y la cimetidina. (20, 74)

5.13.- INTERACCION CON OTRAS DROGAS

Se ha observado una disminución significativa en los niveles plasmáticos del R51 211 con el uso concomitante de rifampicina, por lo que no se deben administrar juntos. (20, 47)

Ejemplo de drogas potenciales interaccionando con azoles antifúngicos(itraconazol y ketoconazol). (47)

DROGA	EFFECTOS POTENCIALES
Contraindicado debido a experiencias adversas serias	
Alprazolam	Sedación prolongada
Astemizol	Cardiotóxico
Cisaprida	Cardiotóxico
Lovastatina	
Terfenadina	Cardiotóxico
Triazolam	Sedación prolongada
Generalmente evitar el uso simultáneo: disminuye la absorción /Incrementa los resultados en la disminución de la bioavilidad de los azoles	
Agentes que disminuyen la acidez gástrica	Ineficacia antifúngica
Antiácidos	"
Cimetidina	"
Didanosina	"
Isoniazina	"
Lansoprazol	"
Fenobarbital	"
Fenitoina	Incrementa los niveles de fenitoina sobre la ineficiencia antifúngica
Ranitidina	Ineficacia antifúngica
Rifabutina	"
Rifampicina	"
Bicarbonato de sodio	"
Sucrofato	"
Precaución al ser tomado con el uso simultaneo	
Anfotericina B	Antagonismo farmacológico antifúngico
Carbamazepina	Disminuye eficacia antifúngica
Clordiazepoxido	Depresión CNS
Corticoesteroides	Aumenta los efectos corticoesteroides
Ciclosporina	Nefrotóxico
Digoxina	Digoxina tóxico
Etanol	
Fluoxetina	Anorexia
Hepatotoxinas	Hepatotóxico
Loratadina	^ los niveles de loratadina no hay evidencias de arritmias cardiacas
Anticoagulante oral	Aumenta los efectos del anticoagulante
Hipoglicemia oral	Hipoglicemia
Quinidina	Ototóxico
Sulfonilurea hipoglicemia	^ Puede ocurrir hipoglicemia
Tacrolimus	^ Niveles tacrolimus
Vincristina	Neurotóxico

Evaluación de los parámetros bioquímicos sanguíneos

Después de la administración oral del R51 211 en voluntarios se consideraron los siguientes parámetros : sodio, potasio, cloro, calcio, bilirrubina, glucosa, TGO, TGP, proteínas, globulinas, albumina, relación A/G, BH, creatinina, colesterol, fósforo y otros. No se observaron anomalías al comparar las dosis de 100 y 200 mg, comparado con placebo después de 24 horas y 14 días después del tratamiento. (43, 20)

5.14.- EVALUACION CLINICA

Tiñas

El itraconazol es efectivo en pacientes crónicos con micosis endémicas, incluyendo blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y esporotricosis. (10, 20)

En un estudio de itraconazol contra griseofulvina en pacientes con *Tinea corporis/cruris* y *Tinea pedis/manum*, se concluyó que es más efectivo que la griseofulvina. (48, 60, 98). En cambio otro estudio múltiple con 50 mg y 100 mg de fluconazol fue comparada con 100 mg de itraconazol con infecciones de *T. corporis*, *T. cruris* y *T. pedis* se concluyó que los 3 tratamientos en proyecto tubieron una alta actividad antimicótica, pero el fluconazol fué superior.(53) Una comparación de 2 semanas de terbinafina con 250 mg/día con 4 semanas de itraconazol 100 mg/día en *Tinea pedis* tipo plantar, se concluyó que el itraconazol es más efectivo y con menos periodos largos de recidivas. (38) El itraconazol 200 mg/diarios por 7 días es conveniente y efectivo para el tratamiento de *Tinea corporis* y *Tinea cruris*. (61) Con una dosis de 100 mg diarios es un agente efectivo para el tratamiento de *T. cruris* y *T. corporis*. (46, 62)

El itraconazol es efectivo en pacientes con micosis crónicas, incluyendo blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y esporotricosis. (10)

Es un estudio de itraconazol contra griseofulvina en pacientes con *Tinea corporis/cruris* y *Tinea pedis/manum*, se concluyó que el itraconazol es más efectivo que la griseofulvina en el tratamiento asintomático. (38, 46, 48, 60, 61, 62, 98)

Pitiriasis versicolor

22 casos se han tratado con una dosis de 50 mg de R51 211 durante dos semanas. 15 pacientes (68 %) respondieron. Al compararlo con ketoconazol 200 mg al día se observa que con una dosis 4 veces menor de R51 211 se obtiene una respuesta más temprana. Posteriormente se trataron 10 pacientes con 100 mg de R51 211 por 5 días durante 2 semanas, 8 pacientes respondieron, de los cuales 7 han curado completamente y son negativos a la luz de Wood; un paciente curó clínicamente pero fue positivo a la luz de Wood; los restantes dos pacientes han mejorado en forma moderada.

Candidosis vaginal

El itraconazol para el tratamiento de vulvovaginitis causada por *C. albicans* en mujeres con diabetes mellitus es una buena elección para el control de los signos y síntomas. (32) Una comparación del clotrimazol, fluconazol e itraconazol en candidosis vaginal, demuestran que el itraconazol o clotrimazol son más efectivos que el fluconazol. (99) Se han incluido 200 pacientes con candidosis vaginal, los esquemas de tratamiento son: 100 mg al día por 5 días o 200 mg al día por 3 días con buenos resultados y sin efectos secundarios. (43)

MICOSIS SISTEMICAS

Micosis	No. de pacientes	Dosis (mg)	Tx duración	Respondieron positivos	Observaciones
Esporotricosis	10	100	2-4 meses	8	1 F.A. (+)
Paracoccidioidomycosis	9	50	6 semanas - 6 meses	9	--
Aspergiloma	9	100-200	6-10 meses	5	--
Histoplasmosis	6	50	1-4 meses	6	--
Aspergilosis	5	200	1-4 meses	3	--
Coccidioidomycosis	1	100	2 meses	1	--

F.A. (+) = Fosfatasa alcalina elevada. (43)

Itraconazol en uso tópico

En un estudio con 27 pacientes con *Tinea pedis*, comparando el uso tópico de ketoconazol al 2 % y el itraconazol al 1 % se han observado resultados similares. Ambos han sido bien tolerados. La mayoría se observa en forma más temprana con el itraconazol. (43)

6.- PARTE EXPERIMENTAL

6.1.- METODOLOGIA

1.- Selección de pacientes

Se incluyeron en el estudio 40 pacientes con infecciones de la piel causadas por dermatofitos, *Candida sp.* y *Malassezia furfur*.

2.- Criterios de inclusión

- a) Pacientes con dermatomicosis superficiales crónicas resistentes al tratamiento tópico.
- b) Pacientes en los que estaba indicado el empleo de la vía oral, debido a la gran extensión de la piel afectada.

3.- Criterios de exclusión

- a) Pacientes con enfermedades micóticas sistémicas.
- b) Tratamiento antimicótico sistémico menos de un mes antes de iniciar el estudio.
- c) Mujeres embarazadas, lactando o que no empleaban adecuadamente métodos anticonceptivos.
- d) Pacientes con trastornos hepáticos y/o renales severos.
- e) Pacientes poco confiables.
- f) Pacientes con tiña de la cabeza.
- g) Pacientes con tiña de las uñas.

4.- Tratamiento

Una cápsula de itraconazol de 100 mg diariamente, antes del desayuno. Los pacientes que se encontraban con tratamiento antiácido o con cualquier otro medicamento que pudiera reducir la secreción gástrica, debieron tomarla hasta una hora después del medicamento en estudio. No se permitió ningún antimicótico tópico o sistémico durante el período de evaluación. El tratamiento se continuó hasta lograr cura clínica y micológica sin pasar de 60 días.

5.- Evaluación

Se evaluó al paciente cada 2 semanas, insistiendo en la presentación de síntomas colaterales. Se tomaron muestras de las principales lesiones clínicas para:

- a) Examen directo: antes de iniciar el tratamiento (confirmación del diagnóstico), en cada cita (control de la evaluación) y al finalizar (valorar mejoría micológica).
- b) Cultivos: antes de iniciar el tratamiento (clasificación de agentes etiológicos), a los 30 y 60 días (control de la evaluación).
- c) Pruebas de laboratorio: se solicitaron los siguientes estudios de laboratorio antes de iniciar el tratamiento (estado inicial del paciente) y al finalizar éste (cambios secundarios al tratamiento con itraconazol).

❖ Biometría hemática

❖ Química sanguínea

❖ Examen general de orina

d) Se investigaron tratamientos previos al medicamento en estudio y/o concomitantes para otras enfermedades, además de los antimicóticos.

e) Se hizo evaluación clínica en cada cita (cada 15 días) y se tabularon los datos al final del tratamiento (a los 30 y 60 días), con los siguientes criterios clínicos:

❖ Grado 0: asintomático

❖ Grado 1: lesión residual clínica leve

❖ Grado 2: lesión residual clínica importante

❖ Sin cambio

❖ Deteriorado

❖ Deserciones

f) Se hizo una evaluación micológica tabulando los resultados de los exámenes directos y cultivos al inicio y al final del tratamiento con los siguientes criterios:

- ❖ Examen directo positivo: no curación
- ❖ Examen directo negativo: curación total, a pesar de presentar síntomas clínicos leves o importantes
- ❖ Los resultados de los cultivos concordaron con los exámenes directos

6.- Estudio micológico

a) **Toma de muestra:** una vez que se ha seleccionado adecuadamente al paciente por sus manifestaciones clínicas y que éstas concuerden con una tiña (inguinal, cuerpo o pies), candidosis o pitiriasis versicolor, se toma la muestra como sigue:

Se recolectan las escamas del borde de la lesión, haciendo un raspado con dos portaobjetos previamente esterilizados y envueltos.

El raspado se hace poniendo un portaobjeto de manera horizontal y el otro vertical, con el cual se va a realizar dicho raspado tratando de quitar la mayor parte de las escamas sueltas.

b) **Examen directo:** las escamas obtenidas se colocan en un portaobjetos, se fragmentan con un bisturí hasta obtener pedazos pequeños, luego se les agrega KOH al 30 % (en el caso de pitiriasis versicolor se puede usar también lactofenol) y por último se le pone un cubreobjetos. Se flamea directamente al mechero hasta una temperatura que soporte la mano. Una vez que se ha realizado la técnica se procede a observar la muestra en el microscópio óptico recorriendo todos los campos, primero a 10 X y luego a 40 X para la identificación de filamentos y/o blastosporas.

Tiñas: presencia de filamentos y artrosporas

Candidosis: formas levaduriformes que en ocasiones pueden producir un pseudomicelio

Pitiriasis versicolor: grupo de esporas como racimos y a veces filamentos

c) Cultivo del material

Tiñas y candidosis: se siembran en dos tubos: uno de Sabouraud y el otro de Miyosel (para evitar contaminaciones de bacterias y hongos saprófitos).

Pitiriasis versicolor: se siembra en dos tubos que contengan medio de Mycosel + 10 % de aceite de oliva. Dichos cultivos se realizan con el asa micológica con una previa esterilización en la flama del mechero, se toma una pequeña cantidad de la muestra y se deposita en el centro del medio de cultivo en un solo punto. Incubar a temperatura ambiente y esperar el desarrollo.

d) Examen macroscópico de las colonias

Tiñas: puede tener aspecto pulverulento, algodonoso o tener otras características. Algunos pueden presentar pigmento que aparece al reverso de la colonia.

Candidosis: colonias con aspecto cremoso, blanquecinas.

Pitiriasis versicolor: colonias cremosas, limitadas, de color que va desde blanco sucio hasta el naranja opaco, no presenta pigmentos difusibles al medio.

e) Criterios para la identificación de agentes etiológicos

Tiñas

- Aspecto de la colonia
- Presencia y tipo de filamento aéreo
- Coloración: anverso y reverso de la colonia
- Presencia de pigmentos difusibles al medio
- Examen microscópico

Candidosis

Ya que existen cerca de 30 especies de candida, de las cuales sólo algunas son patógenas se llevan a cabo algunas pruebas para su clasificación como son:

- Examen directo
- Tinción de Gram
- Producción de conidias (clamidosporas) en medio Corn meal + tween 80
- Siembra en medio Biggy
- Siembra en suero para la producción de tubos germinativos
- Zimograma (fermentación de azúcares)

Pitiriasis versicolor

Existe una gran discrepancia entre el crecimiento de los microorganismos del género *Pityrosporum* en los cultivos, debido a que este tipo de hongo levaduriforme es difícil de obtener en pruebas *in vitro*, se considera que un bajo porcentaje desarrollan en medio de cultivo, y sobre todo que la mayor parte de estos hongos no permiten el desarrollo de tubos germinales o de estructuras de tipo hifas las cuales son características de la fase del hongo cuando se encuentran parasitando.

Con la presencia de medios de cultivo con gran contenido de lípidos el hongo puede desarrollarse en un momento dado, creciendo en la fase de hifa y en la fase de blastosporas permitiéndonos así la comprobación del agente etiológico.

Forma parasitaria (examen directo)

La imagen parasitaria de *M. furfur* se observan numerosos acúmulos o racimos de blastosporas de aproximadamente 10 a 15 micras de diámetro, asociadas a hifas gruesas de 3 a 4 micras y que en ocasiones pueden ser muy extensas.

Cuando en las muestras se observan más filamentos que blastosporas, se refieren a pitiriasis más crónicas o agresivas, generalmente favorecidas a esteroides tópicos.

Características macroscópicas de la colonia

Los cultivos se realizan en agar de Sabouraud simple o con antibióticos más la adición de 15 % de ácidos grasos; en estos medios dan: colonias cremosas, limitadas de color que va desde el blanco sucio hasta el naranja opaco, no presentan pigmentos difusibles al medio. (27)

Características microscópicas de la colonia

Particularmente levaduras monogemantes donde la célula madre mide aproximadamente de 2 a 4 micras de diámetro y la célula hija mide 1 micra, lo que da una imagen de levaduras similares a la de una botella. (27)

6.2.- RESULTADOS

Se reclutaron para el estudio cuarenta pacientes con las siguientes características: del sexo masculino veintisiete pacientes y del sexo femenino trece pacientes con una edad mínima de 13 años y una máxima de 74 años, dandonos un promedio de 43.5 años.

Sexo

Masculino	27 pacientes (67.5 %)
Femenino	13 pacientes (32.5 %)
Total	40 (100 %)

6.2.1.- DIVISION POR ENFERMEDAD

TABLA No. 6.2.1

SEXO	TIÑAS	CANDIDOSIS	PITIRIASIS VERSICOLOR
Masculino	22	3	4
Femenino	7	2	2
Total	29	5	6

6.2.2.- DIVISION POR ENFERMEDAD Y OCUPACION

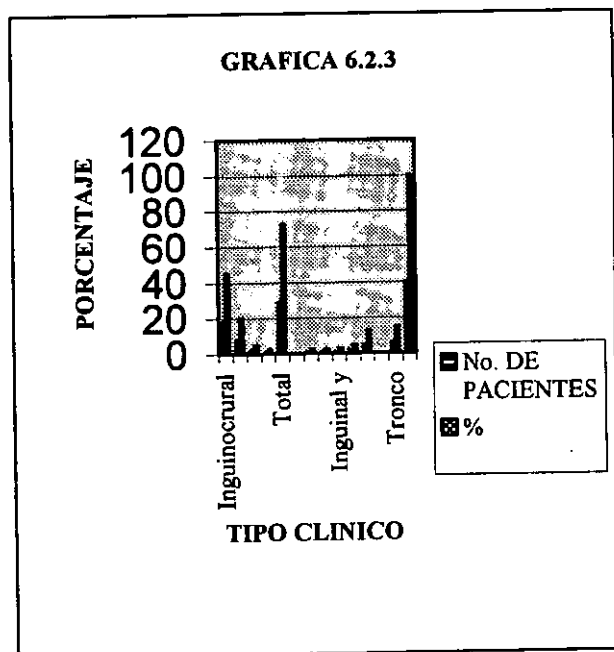
TABLA No. 6.2.2

TIÑAS	# DE PACIENTES	%
Estudiantes	8	27.58
Empleados	6	20.68
Hogar	5	17.24
Comerciante	2	6.89
Chofer	2	6.89
Recamarera	1	3.44
Decorador	1	3.44
Albañil	1	3.44
Obrero	1	3.44
Electrónico	1	3.44
Enfermera	1	3.44
TOTAL	29	100.00
CANDIDOSIS		
Estudiante	3	60
Hogar	1	20
Auxiliar de intendencia	1	20
TOTAL	5	100.00
PITIRIASIS VERSICOLOR		
Estudiantes	3	33.33
Hogar	1	16.66
Comerciante	1	16.66
Empleado	1	16.66
TOTAL	6	100.00

6.2.3.- DIAGNOSTICO CLINICO

TABLA No. 6.2.3

	No. DE PACIENTES	%
TIÑAS		
Inguinocrural	18	45
Cuerpo	8	20
Pies	2	5
Manos	1	2.5
Total	29	72.5
CANDIDOSIS		
Oral	1	2.5
Submamario	1	2.5
Inguinal y axilar	1	2.5
Pies (interdigital)	2	5
Total	5	12.5
PITIRIASIS VERSICOLOR		
Tronco	6	15
TOTAL	40	100



6.2.4.- AGENTES ETIOLOGICOS

TIÑAS (29 CASOS)

Cultivo positivo: Medio de Sabouraud y Mycosel

Examen Directo: Positivo en todos los casos se observaron filamentos

Agente etiológico	Positivos	(%)
<i>Trichophyton rubrum</i>	18	62.02
<i>Trichophyton tonsurans</i>	6	20.7
<i>Epidermophyton floccosum</i>	1	3.45
<i>T. rubrum</i> + <i>C. albicans</i>	1	3.45
<i>T. rubrum</i> + <i>M. canis</i>	1	3.45
Cultivo negativo	2	6.89
Total	29	100

GRAFICA 6.2..4.1

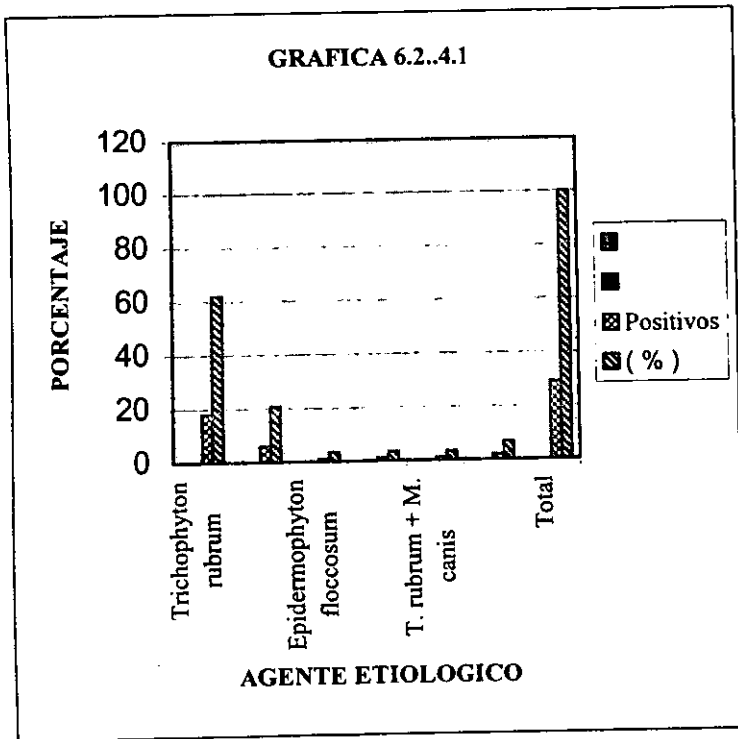


TABLA No. 6.2.4.2

CANDIDOSIS (5 CASOS)

Cultivo Positivo: Medio de Sabouraud y Micosel

Agente etiológico	Positivos	(%)
<i>Candida albicans</i>	5	100.00

Examen Directo: Positivo en todos los casos, observándose acúmulos de blastosporas y pseudomicelio.

Cultivo: Corn meal + tween 80

Examen Directo: Positivo en todos los casos, observándose clamidosporas, por lo tanto, se concluye que todas las cepas aisladas fueron *Candida albicans*.

TABLA No. 6.2.4.3

PITIRIASIS VERSICOLOR (6 CASOS)

Cultivo: en medio de Micosel + 10 % de aceite de oliva.

Agente etiológico	Positivos	(%)
<i>Pityrosporum orbiculare</i>	5	83.3
Cultivo negativo	1	16.7
TOTAL	6	100.0

Examen directo: Positivo en todos los casos, observándose la imagen parasitaria de *Malassezia furfur*, como son hifas y blastosporas.

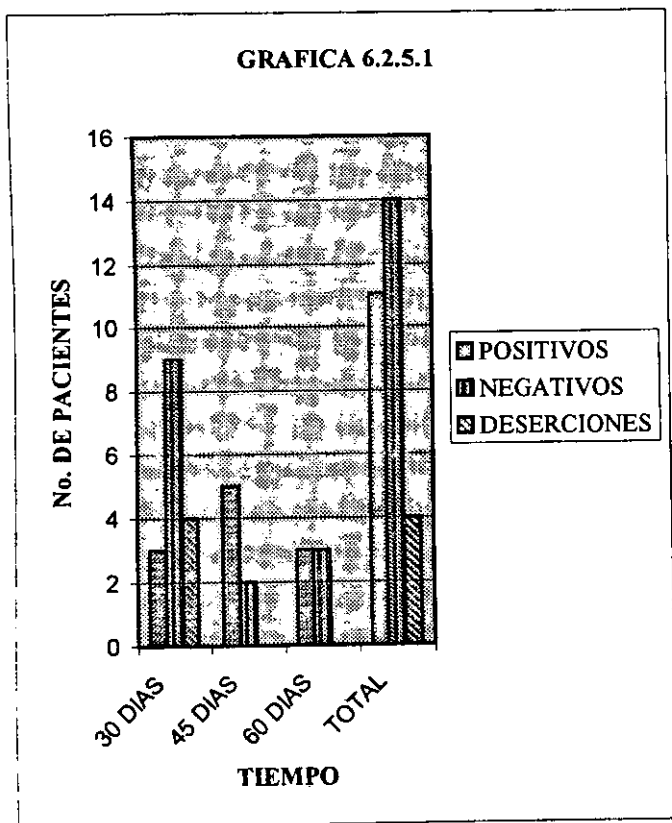
6.2.5.- EVALUACION MICOLOGICA: Examen directo con KOH

TABLA No. 6.2.5.1

TIÑAS (29 CASOS)

PACIENTES	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS	TOTAL
POSITIVOS	3	5	3	11
NEGATIVOS	9	2	3	14
DESERCIONES	4	0	0	4

GRAFICA 6.2.5.1

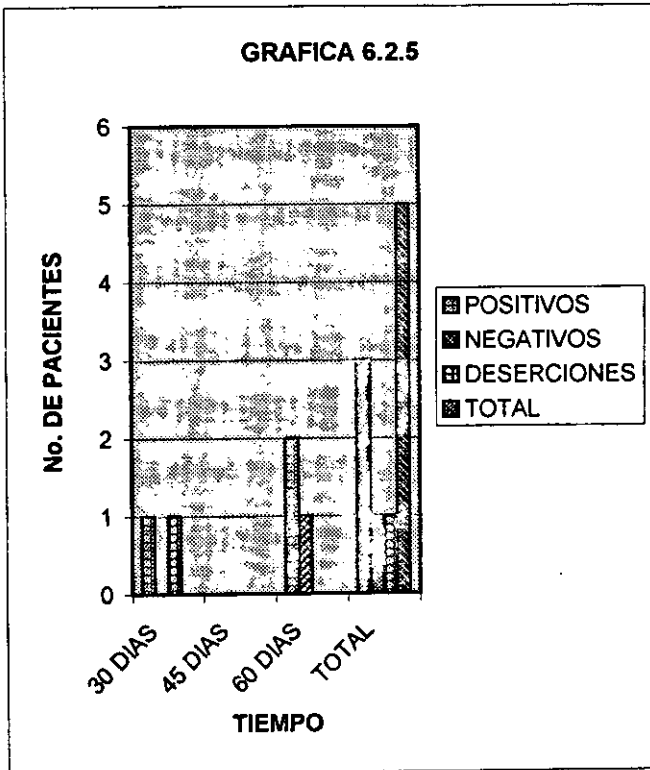


6.2.5.- EVALUACION MICOLOGICA: Examen directo con KOH

TABLA No. 6.2.5.2

CANDIDOSIS (5 CASOS)

PACIENTES	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS	TOTAL
POSITIVOS	1	0	2	3
NEGATIVOS	0	0	1	1
DESERCIONES	1	0	0	1
TOTAL				5

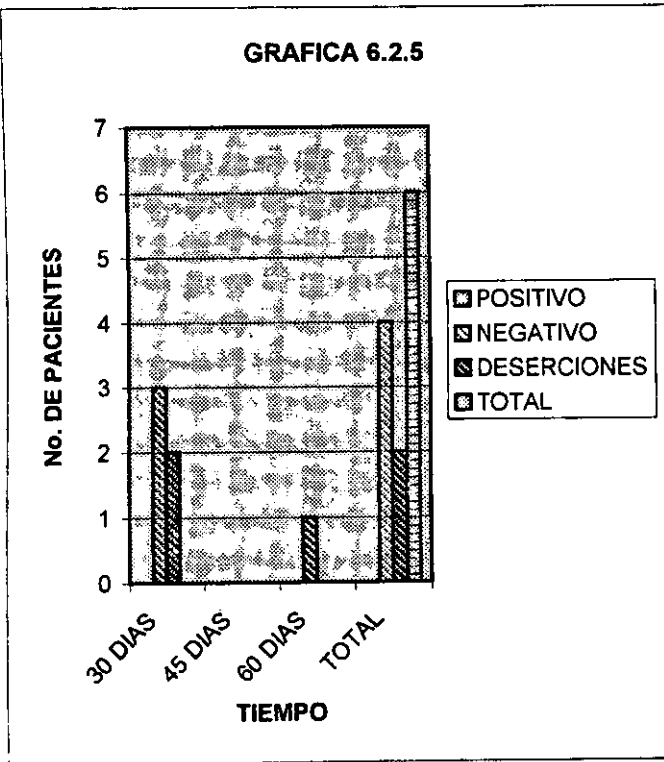


6.2.5.- EVALUACION MICOLOGICA: Examen directo con KOH

TABLA No. 6.2.5.3

PITIRIASIS VERSICOLOR (6 CASOS)

PACIENTES	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS	TOTAL
POSITIVO	0	0	0	0
NEGATIVO	3	0	1	4
DESERCIONES	2	0	0	2
TOTAL				6

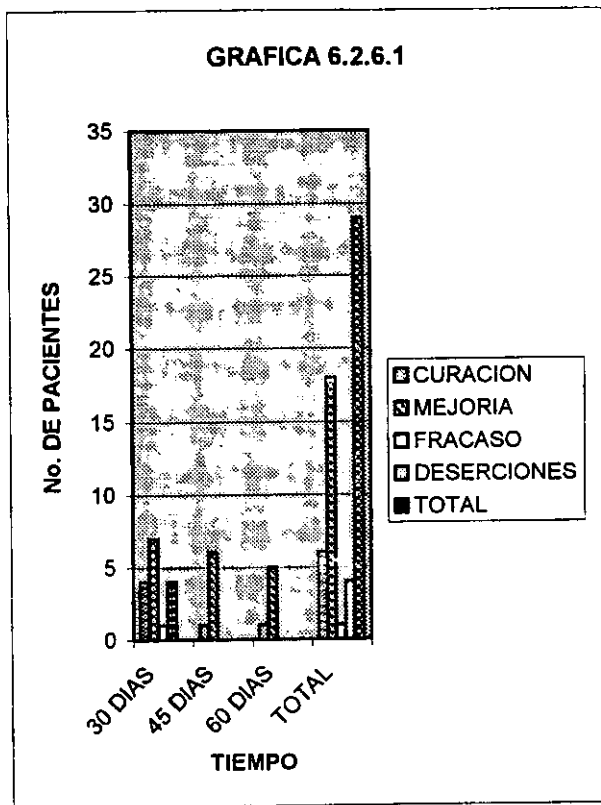


6.2.6.- EVALUACION CLINICA FINAL

TABLA No. 6.2.6.1

TIÑAS (29 CASOS)

PACIENTES	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS	TOTAL
CURACION	4	1	1	6
MEJORIA	7	6	5	18
FRACASO	1	0	0	1
DESERCIONES	4	0	0	4
TOTAL				29

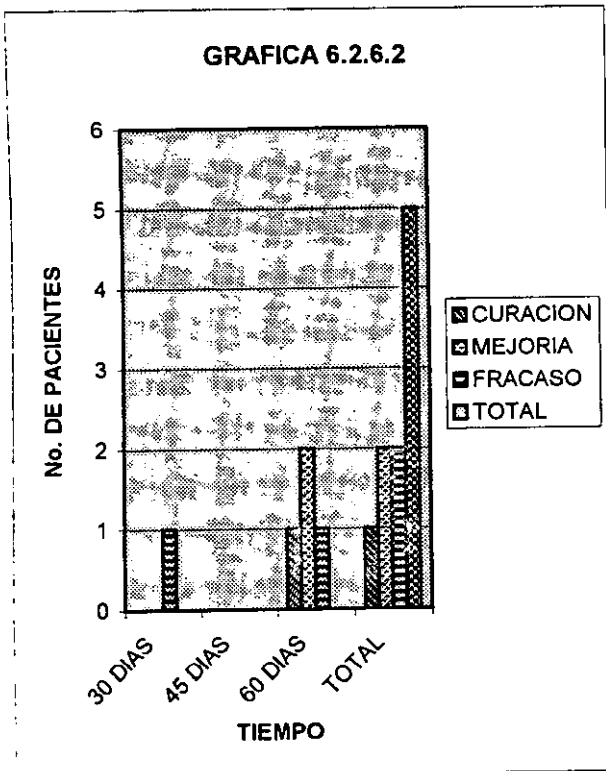


6.2.6.- EVALUACION CLINICA FINAL

TABLA No. 6.2.6.2

CANDIDOSIS (5 CASOS)

PACIENTES	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS	TOTAL
CURACION	0	0	1	1
MEJORIA	0	0	2	2
FRACASO	1	0	1	2
TOTAL				5

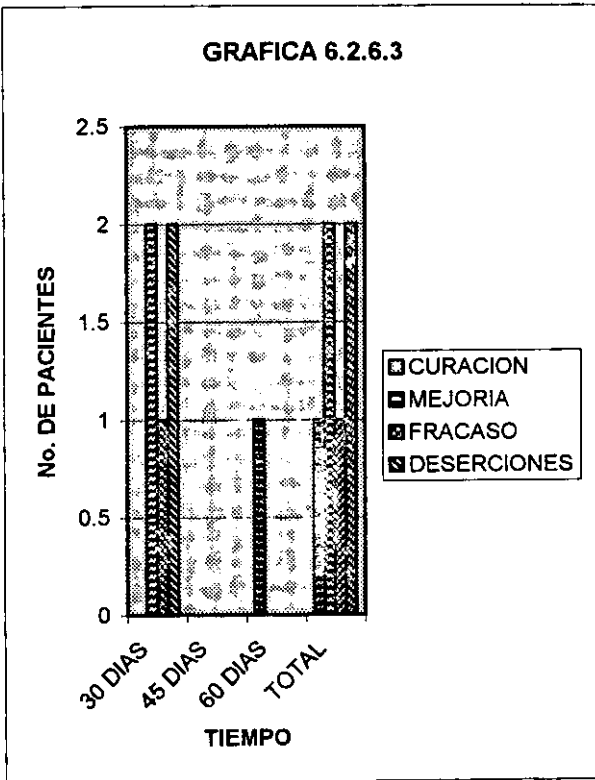


6.2.6.- EVALUACION CLINICA FINAL

TABLA No. 6.2.6.3

PITIRIASIS VERSICOLOR (6 CASOS)

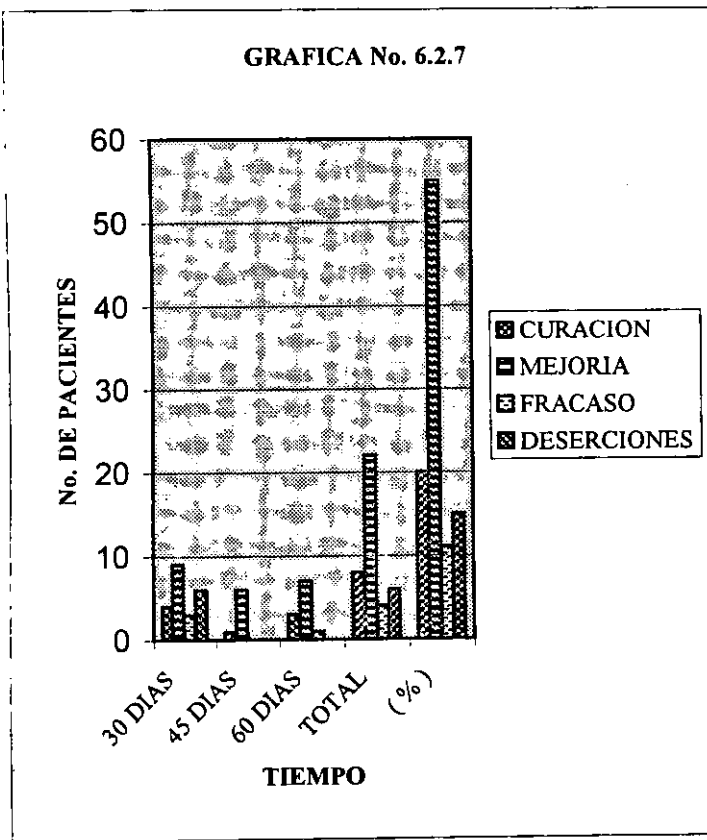
PACIENTES	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS	TOTAL
CURACION	0	0	1	1
MEJORIA	2	0	0	2
FRACASO	1	0	0	1
DESERCIONES	2	0	0	2



6.2.7.- EVALUACION CLINICA FINAL TOTAL

TABLA No. 6.2.7

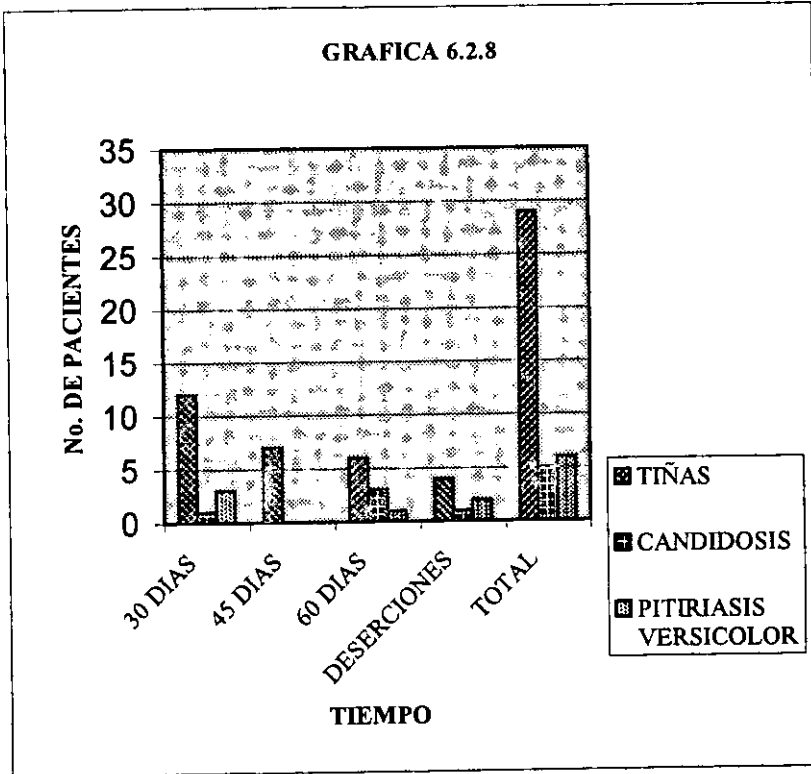
PACIENTES	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS	TOTAL	(%)
CURACION	4	1	3	8	20
MEJORIA	9	6	7	22	55
FRACASO	3	0	1	4	11.1
DESERCIONES	6	0	0	6	15



6.2.7.- DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO

TABLA No. 6.2.8

PACIENTES	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS	DESERCIONES	TOTAL
TIÑAS	12	7	6	4	29
CANDIDOSIS	1	0	3	1	5
PITIRIASIS VERSICOLOR	3	0	1	2	6

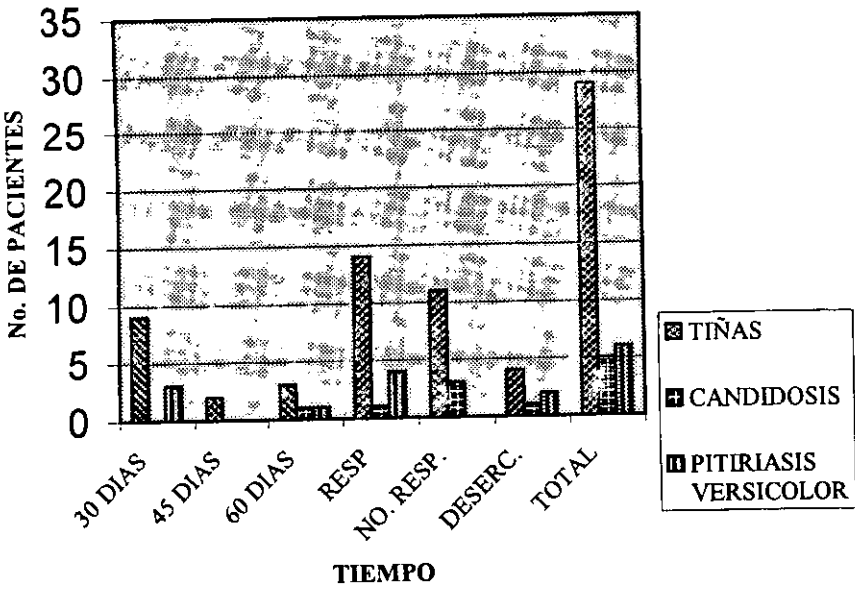


6.2.7.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO: Con examen directo negativo

TABLA No. 6.2.9

PACIENTES	30 DIAS	45 DIAS	60 DIAS	RESP	NO. RESP.	DESERC.	TOTAL
TIÑAS	9	2	3	14	11	4	29
CANDIDOSIS	0	0	1	1	3	1	5
PITIRIASIS VERSICOLOR	3	0	1	4	0	2	6

GRAFICA 6.2.9



6.2.10.- EFECTOS SECUNDARIOS AL USO DEL ITRACONAZOL VIA ORAL

De los 40 pacientes en estudio, 5 de ellos refirieron molestias, las que no se pudieron confirmar si eran secundarias al uso del itraconazol.

Se valoraron sus parámetros de laboratorio y en ningún caso se suspendió el tratamiento.

- ❖ Diarrea: 2 pacientes
- ❖ Cefaléa: 2 pacientes con síntomas ligeros
- ❖ Dolor abdominal tipo cólico: 1 paciente

7.- CONCLUSIONES

- ❖ El itraconazol presenta una buena acción antimicótica. Para la evaluación clínica final se reportaron los siguientes resultados:
Seis de los 29 (6/29) pacientes con tiña presentó curación total, 18 de los 29 (18/29) presentó mejoría y 14 de los 29 (14/29) dio negativo el examen directo.
Para candidosis, 1 de 5 (1/5) paciente presentó curación total y 2 de los 5 (2/5) pacientes manifestaron mejoría y nadamás 1 (1/5) paciente dio negativo el examen directo.
Para pitiriasis versicolor 3 de los 6 (3/6) pacientes presentó curación total y 2 de los 6 (2/6) pacientes presentaron mejoría con el uso del itraconazol.
- ❖ El itraconazol a una dosis de 100 mg, mostró tener buen efecto antimicótico tanto clínico como micológico.
- ❖ El itraconazol usado por vía oral a dosis de 100 mg por un periodo de hasta 60 días no presentó efectos secundarios.
- ❖ El itraconazol a la dosis de 100 mg en los 40 casos de micosis superficiales de este estudio mostró ser una dosis efectiva.

8.- COMENTARIOS

El itraconazol R51 211 es un nuevo derivado triazólico desarrollado por la Casa Janssen Farmacéutica, que ha demostrado ser efectivo, a dosis bajas, en varias micosis superficiales y profundas, tanto *in vitro* como *in vivo* y sin efectos colaterales indeseables.

Se trataron 40 pacientes, 27 hombres y 13 mujeres, la edad osciló desde los 13 hasta los 74 años, con un promedio de 43.5 años.

De los 40 casos 29 (72.5 %) fueron tiñas, siendo la inguinocrural la mas frecuente, de pitiriasis versicolor se trataron 6 casos (15 %) y de candidosis 5 casos (12.5 %).

En la evaluación clínica final, se observó que la mayoría de los pacientes con tiñas presentaron una marcada disminución de los signos y síntomas desde los primeros 15 días de tratamiento, pero después persistían en forma leve. En los casos de pitiriasis versicolor la mayoría permaneció con las manchas hipocrómicas residuales a pesar de la negatividad micológica.

En cuanto a la duración del tratamiento la mayoría de las tiñas y pitiriasis versicolor curaron dentro de los primeros 30 días de tratamiento; los casos de candidosis tuvieron que prolongar hasta 60 días.

Los resultados demuestran que los casos de pitiriasis versicolor respondieron en forma más temprana y efectiva al itraconazol, los pacientes con tiñas mejoraron desde el punto de vista clínico pero no del micológico y los de candidosis tardaron en responder clínicamente, sólo un paciente se negativizó micológicamente.

Concluimos que el itraconazol demostró ser más efectivo en pitiriasis versicolor, en los casos de tiñas disminuye las lesiones clínicas desde los primeros 15 días del tratamiento; los casos de candidosis no respondieron en forma satisfactoria.

Pensamos que es necesario una mayor dosis inicial de itraconazol para observar mejores resultados.

9.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Artis, W.M., Odle, B.M, Jones, H.E.: *Griseofulvin-resistant dermatophytosis correlates with in vitro resistance.*
Arch.Dematol., 1981; 117: 16-9
- 2.- Bamford JTM. *Treatment of tinea versicolor with sulfur-salicylic shampoo.*
J.Am.Acad. Dermatol. 1983; 8: 211-13
- 3.- Barchiesi, F., Del Poeta, M., Morbiducci, V. et al.: *Turbidimetric and visual criteria for determining the in vitro activity of six antifungal agents against Candida sp. and Cryptococcus neoformans.*
Mycopathologia, 1993; 124 (1): 19-25
- 4.- Binazzi, M., Papini, M., Simonetti, S.: *Distribution and present-day pathomorphosis.*
Int. J.Dermatol., 1983; 22(2):92-7
- 5.- Borelli, D.: *Treatment of pityriasis versicolor with ketoconazole.*
Rev. Infect. Dis., 1980; 2(4):592-95
- 6.- Borger, M.: *Mechanism of action of antifungal drugs, with special reference to the imidazole derivatives.*
Rev. Infect. Dis., 1980; 2(4): 520-34
- 7.- Cartwright, R.Y.: *Pharmacology of imidazole derivatives with antimycotic activity.*
Mykosen, 1978; 1: 298-03
- 8.- Caprilli, F., Mercantini, R.: *Morphological and cultural aspects of Pityrosporum (Malassezia) furfur.*
Mykosen, 1978; 1: 137-40
- 9.- Catterall, M.D.: *Tinea versicolor*
Int. J. Dermatol., 1980; 22: 84-5
- 10.- Como JA, Dismukes WE. *Oral azole drugs as systemic antifungal therapy.*
N. Engl. J. Med. 1994; 330: 263-72
- 11.- Conant, N.(1972).*Micologia*, 3ª ed. Edit. Iberoamericana, pp:426-91, 502-8
- 12.- Cox FW, Stiller RL, South DA, et al. *Oral ketoconazole for dermatophyte infections.*
J. Am. Acad. Dermatol. 1982; 6(4): 455-62
- 13.- Chren MM. *Costs of therapy for dermatophyte infections*
J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 31(3 Pt 2): 5103-6
- 14.- Degreef, H.: *Clinical aspects of pityriasis versicolor*
Mykosen, 1978; 1: 146-9

- 15.- Degreef, H., et. al.: *Ketoconazole in the treatment of dermatophyte infections.*
Int. J. Dermatol., 1981; 20: 662-8
- 16.- De Keyser, P., De Backer, M., Massart, D.L. et al.: *Two week oral treatment of Tinea pedis, comparing terbinafine (250 mg/day) with itraconazole (100 mg/day): a double blind, multicenter study.*
Br. J. Dermatol., 1994; 130: 22-5
- 17.- Dorn, M., Roehnert, K.: *Dimorphism of Pityrosporum orbiculare in a defined culture medium.*
Int. J. Dermatol., 1977; 69: 244-8
- 18.- Dorn, M. and Roehnert, K.: *Scanning electron microscopy of Pityrosporum furfur.*
Mykosen, 1978; 1: 192-201
- 19.-Drouhet, E., Dupont, B.: *Preliminary studies on the pharmacology and therapeutic activity of oral and intravenous econazole.*
Mykosen, 1978; 1: 192-201
- 20.- Drug Evaluation Monographs. *Topic Itraconazole*
Micromedex Inc. 1994-1996 all rights reserved Vol. 89 Exp. 9/96
- 21.- Elewski BE. *Tinea capitis: itraconazole in Trichophyton tonsurans infection.*
J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 31(1): 65-7
- 22.- Faergemann, J., Fredriksson, T.: *Tinea versicolor; some new aspects on etiology, pathogenesis, and treatment.*
Int. J. Dermatol., 1982; 21: 8-10
- 23.-Faergemann, J., Maibaich, H.T.: *The Pityrosporum yeasts.*
Int. J. Dermatol., 1984; 23 (7): 463-5
- 24.-Faergemann, J.: *Quantitative culture of Pityrosporum orbiculare.*
Int. J. Dermatol., 1984; 23 (5): 330-3
- 25.- Faergemann, J. and Bernander, S.: *Tinea versicolor and Pityrosporum orbiculare: a mycological investigation.*
Sabouraudia, 1979; 7: 171-9
- 26.- Faergemann J. et al.: *Antigenic similarities and differences in genus Pityrosporum.*
J. Invest. Dermatol., 1982; 78: 28-31
- 27.- Fredriksson, T., Faergemann, J.: *Semantics- Tinea versus pityriasis versicolor and Pityrosporum orbiculare versus Malassezia furfur.*
Int. J. Dermatol., 1984; 1; 110-1

- 28.- Galimberti, R., et al.: *Tratamiento oral con ketoconazol en micosis superficiales*.
Rev. Arg. Dermatol. 1983; 64: 442-7.
- 29.- Gauto, A. et al: *Experience with amphotericina B in the treatment of sistemic candidiasis in burn patients*.
Am. J. Surg., 1977; 133: 175-8
- 30.- Gómez UF, Zaias N. *The successful treatment of Pityriasis versicolor by systemic ketoconazole*.
J. Am. Acad, Dermatol. 1982; 6(1): 24-5
- 31.- González M.A (1979): *Micosis por oportunistas*. Simposio Syntex, México, pp: 85-92
- 32.- González, O.M., Martínez, A.E.: *Itraconazole in the treatment of Candida vulvovaginitis in patients with type II diabetes mellitus (non-insulin dependent)*.
Obstet. Gynecol., 1995; 63:15-8
- 33.- Greenberg, J.H.: *Griseofulvin resistance*.
Int. J. Dermatol., 1979; 18: 701
- 34.- Hanifin JM. *Ketoconazole-an oral antifungal with activity against superficial and dup mycoses*.
J. Am. Acad. Dermatol. 1980; 2(6): 537-9
- 35.-Hantschke, D.: *In vitro sensitivity test with antimycotic imidazole derivatives and evaluation of results*.
Mykosen, 1978; 1: 222-9
- 36.- Harvey, B.: *Comentary: treatment of dermatomycoses with griseofulvin*.
Arch, Dermatol., 1982;118: 835-6
- 37.- Harvey, B., et al.: *The treatment of dermatomycoses with orally administered griseofulvin*.
Arch. Dermatol., 1982; 118: 827-34
- 38.- Hay, R.J., Mc Gregor, J.M., Wuite, J., et al.: *A comparison of 2 weeks of terbinafine 250 mg/day with 4 weeks of itraconazole 100 mg/day in plantar type Tinea pedis*.
Int. J. Dermatol., 1995; 132(4): 604-8
- 39.- Heel RC, et al. *Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections*.
Drugs 1982; 23(1-2): 1-36
- 40.- Hitchcock CA, Pye GW, Troke PF, et al. *Fluconazole resistance in Candida glabrata*.
Antimicrob. Agents Chemother. 1993; 37(9): 1962-5

- 41.- Hundt W, Hofmann H. *In vitro* susceptibility and sterol biosynthesis of *C. albicans* stains after long term treatment with azoles in HIV infected patients. *Infection*. 1994; 22 (2): 124-31
- 42.-Janssen Farmacéutica R51 211(1986): *Itraconazol*. Basic Medical Information Brochure.
- 43.- Janssen Farmacéutica. R 51 211(1984): *Itraconazole*, 3ª ed. Basic Medical Information Brochure.
- 44.- Jones, H.E.: *Ketoconazole*
Arch, Dermatol., 1982; 118: 217-9
- 45.- Just, N.G.: *Therapy of candidiasis and cryptococcosis in AIDS*.
Mykosen, 1994; 2: 56-63
- 46.- Katsambas, A., Antoniou, C., Frangouli, E., et al.: *Itraconazole in the treatment of Tinea corporis and Tinea cruris*.
Clin. Exp. Dermatol. 1993; 18(4): 322-5
- 47.- Katz HI, Fridley MD. *Systemic antifungal agents used to treat onychomycosis*.
J. Am. Acad Dermatol. 1998; 38(5): 550
- 48.- Lachapelle JM, De Doncker P, Tennstedt D, et al. *Itraconazole compared with griseofulvin in the treatment of Tinea corporis/cruris and Tinea pedis/manus: an interpretation of the clinical results of all compared double blind studies with respect to the pharmacokinetic profile*.
Dermatology 1992; 184: 45-50
- 49.- Legendre,R., Steltz, M.: *A multi-center, double-blind comparison of ketoconazole and griseofulvin in the treatment of infection due to dermatophytes*.
Rev. Inf. Dis., 1980; 2(4): 586-91
- 50.- Levine HB. *Ketoconazole in the management of fungal diseases*.
Adis Press., 1982;4:3-153
- 51.- López, MR.(1976): *Micología Médica, procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*. Eit. Trillas, pp: 29-40
- 52.- López GS, Del Palacio A, Van Cutsem J, et al. *Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of Tinea capitis: a double blind randomized study in children*.
In. J. Dermatol. 1994; 33: 743-7
- 53.- Lospalluti M, Barile F, Pantaleo AK, et al. *Comparative evaluation of fluconazole 50 mg and 100 mg versus itraconazole 100 mg in the treatment of dermatomycoses*.
Clin. Dermatol. 1994; 144 (2): 129-38

- 54.- Lynch ME, Sobel JD. *Comparative in vitro activity of antimycotic agents against pathogenic vaginal yeast isolates.*
J. Med. Vet. Mycol. 1994; 32(4):267-74
- 55.- Mc Daniel, D.H.and Welton, W.A.: *Scanning electron microscopic evaluation of tinea versicolor.*
Arch. Dermatol. 1984; 120:1057-8
- 56.- Meinhof, W.: *Kinetics and spectrum of activity of oral antifungals, the therapeutic implications.*
J. Am. Acad. Dermatol. 1993; 29 (1): 537- 41
- 57.-Mieth H, Leitner I, Meingassner JG. *The efficacy of orally applied terbinafine, itraconazole and fluconazole in models of experimental trichophytoses.*
J. Med. Vet. Mycol. 1994; 32 (3): 181-8
- 58.- Meunier, F.: *Therapy of systemic candidiasis*
Mykosen 1994; 2: 52-5
- 59.- Odds, F.C.: *Resistance of yeasts to azole derivative antifungals.*
J. Antimicrob. Chemother 1993; 31(4): 463-71
- 60.- Panagiotidou D, Kousidou T, Chaidemenos G, et al. *A comparison of itraconazole and griseofulvin in the treatment of Tinea corporis and Tinea cruris: a double blind study.*
J. Int. Med. Res. 1992; 20(5): 392-400
- 61.- Parent D, Decroix J, Heenem M. *Clinical experience with short schedules of itraconazole in the treatment of Tinea corporis and/or Tinea cruris.*
Dermatology 1994; 189 (4): 378-81
- 62.- Pariser DM, Pariser RJ, Ruoff G, et al. *Double blind comparison of itraconazole and placebo in the treatment of Tinea corporis and Tinea cruris.*
J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 31 (2 Pt 1): 232-4
- 63.- Paul, A.(1974): *Manual de procedimientos de laboratorio y de productos BBL.*
Editores Asociados S.A., pp: 92-9, 106, 114,139.
- 64.- Pawlik B, Filip E. *Candida parapsilopsis in reproductive organ infections.*
Med. Dosw. Mikrobiol. 1993; 45 (2): 249-52
- 65.- Plempel M. *Pharmacokinetics of imidazole antimycotics.*
Postgrad. Med. J. 1979; 55: 662-6
- 66.- Preusser, H.J. and Rostek, H.N.: *Econazole effects on Trichophyton rubrum and C. albicans electron microscopic and cytochemical studies.*
Mykosen, 1978; 1:314-21
- 67.- Prestia AE. *Topical benzoyl peroxide for the treatment of tinea versicolor.*

In. J. Am. Acad. Dermatol. 1983;2:277

68.-Prost, Y. et al.: *Mycotic toe intertrigo*.
Mykosen, 1978; 1:116-7

69.-Qadripur, S.A.: *Tinea pedis*
Mykosen, 1978; 1:112-5

70.- Ray, T.L and Wuepper, K.D.: *Recent advances in cutaneous candidiasis*.
Int. J. Dermatol., 1978; 17: 603-90

71.- Rippon, JW.(1982): *Medical Mycology*. Ed. Saunders Modernas pp: 140-248

72.- Robertson, M.H, et al.: *Oral therapy with ketoconazole for dermatophyte infections unresponsive to griseofulvin*.
Rev. Infect. Dis., 1980; 2(4): 578-81

73.- Robertson MH, et al. *Ketoconazole in griseofulvin-resistant dermatophytosis*.
J. Am. Acad. Dermatol. 1982; 6(2): 224-9

74.- Rosenstein, S.E.(1998): *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Edit. PLM

75.- Sánchez JL, Torres VM. *Selenium sulfide in tinea versicolor: blood and urine levels*.
J. Am. Acad. Dermatol. 1984; 11:238-41

76.- Sánchez JL, Torres VM. *Double-blind efficacy study of selenium sulfide in tinea versicolor*.
J. Am. Acad. Dermatol. 1984;11: 235-8

77.- Saúl, A.(1983): *Lecciones de Dermatología*, 10ª ed. Edit. Méndez Cervantes,
pp: 103-25

78.- Savin RC. *Systemic ketoconazole in tinea versicolor: a double-blind evaluation and 1-year follow-up*.
J.Am. Acad. Dermatol. 1984; 10(5): 824-30

79.- Sheth, R.A.: *A comparison of miconazole nitrate and selenium disulfide as anti-dandruff agents*.
Int. J. Dermatol., 1983; 22(2): 123-5

80.- Sohnle, P.G.and Collins- Lech, C.: *Relative antigenicity of Pityrosporum orbiculare and Candida albicans*.
J. Invest. Dermatol., 1980; 75(3): 279-83

81.- Spanik, S., Kollar, T., Gyarfás, J. et al.: *Successful treatment of catheter-associated fungemia due to Candida krusei and Trichosporun beigeli in a leukemic patient receiving prophylactic itraconazole*.

J. Clin. Microbiol., 1995; 14 (2): 148-9

82.- Suger AM. *Fluconazole and itraconazole: current status and prospect for antifungal therapy.*

Clin. Trop. Infect. Dis. 1993; 13: 74-8

83.- Strauss JS. *Ketoconazole and the liver.*

J. Am. Acad. Dermatol. 1982; 6(4): 546-7

84.- Sud, I.J., Feingold, D.S.: *Mechanims of action of the antimycotic imidazole.*

J. Inv. Dermatol 1981; 76(6): 438-41

85.- Symoens BJ, Cauwenbergh G. *Ketoconazole, a new step in the management of fungal disease. Reprint from progress in drug.*

Research 1983; 27: 63-84

86.- Symoens, B.J. et al.: *An evaluation of two years of clinical experience with ketoconazole.*

Rev. Infect. Dis., 1980; 2(4): 674-7

87.- Tanenbaum, L. et al.: *1% sulconazole cream & 2 % miconazole cream in the treatment of tinea versicolor.*

Arch. Dermatol., 1984; 120:216-9

88.- Tanenbaum, L. et al.: *A new treatment for cutaneous candidiasis: sulconazole nitrate cream 1%.*

Int. J. Dermatol., 1983; 22(5): 318-20

89.- Thienpont, D. et al.: *Ketoconazole in experimental candidosis.*

Rev. Infect. Dis., 1980; 2(4): 570-7

90.- Thomas, G.E., Korting, H.C., Bogner, J. et al.: *Fluconazole resistant oral candidosis in a repeatedly treated female AIDS patient.*

Mykosen, 1994; 37(1-2): 35-8

91.- Utz, J.P.: *Chemoterapy for the systemic mycoses: the prelude to ketoconazole.*

Rev. Infect. Dis., 1980; 2(4): 625-32

92.- Vanbreuseghem, R., Randjandiche, M.: *Introduction to the epidemiology of pityriasis versicolor.*

Mykosen, 1978; 1:133-6

93.- Van Cutsem, J.: *Prophylaxix of Candida and Aspergillus infection with oral administration of itraconazole.*

Mykosen, 1994; 37(7-8): 243-8

- 94.- Van der Bijl P, Arendorf TM. *Itraconazole and fluconazole in oropharyngeal candidiasis*.
Ann. Dent. 1993; 52(2): 12-6
- 95.- Velazco Castrejón, O. (1978): *Nociones de Micología*, 2ª ed. Edit. Interamericana, pp: 28-67 y 191-207
- 96.- Welsh, O. and Rodríguez, M.: *Treatment of dermatomycoses with ketoconazole*.
Rev. Infect. Dis., 1980; 2(4): 582-5
- 97.- White A, Goetz MB. *Azole resistant Candida albicans: report of two cases of resistance to fluconazole and review*.
Clin. Infect. Dis. 1994; 19 (4): 687-92
- 98.- Wishart JM. *A double blind study of itraconazole vs griseofulvin in patients with Tinea pedis and Tinea manus*.
Med. J. 1994; 107 (975): 126-8
- 99.- Woolley PD, Higgins SP. *Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole, in vaginal candidiasis*.
Br. J. Clin. Pract. 1995; 49 (2): 65-6
- 100.-Yeagle PL, et al. *Differential effects of cholesterol and lanosterol on artificial membranes*.
Biochemistry 1977; 74(11): 4924-6.
- 101.- Zuckerman JM, Tunkel AR. *Itraconazole: a new triazole antifungal agent*.
Infect. Epidemiol. 1994; 15 (6): 397-410

10.- APENDICE

10.1.- MATERIAL

Agujas de disección
Algodón absorbente
Bisturí
Cajas Petri desechables de 100 X 10 mm
Cajas Petri de vidrio de 100 X 10 mm
Campana de luz UV
Cinta adhesiva
Espátula de aluminio
Frascos de vidrio
Gasa
Gradilla para tubos
Matraces aforados de 100 ml
Matraces Erlenmeyer de 50 ml, 250 ml
Mechero Bunsen
Papel de estrasa
Papel copia (para envoltura)
Pipeta graduada de 10 ml, 5 ml y 1 ml
Pinzas planas
Pinzas de gancho quirúrgico
Pinzas de depilar
Portaasas con asa de platino micológico
Tela de asbesto
Tubos de ensaye de 22 X 175
Vasos de precipitado de 100 ml, 50 ml

10.2.- EQUIPO

Autoclave
Balanza analítica
Campana de luz UV
Estufa
Horno
Incubadora de 37°c
Incubadora de 28°c
Refrigerador
Microscópio óptico

10.3.- REACTIVOS

Acetona
Aceite de oliva
Agar
Azul de lactofenol
Azul de algodón
Cloranfenicol

Etanol
Eritrocina al 1 %
Lugol
Metanol
Potasa al 30 %

10.4.- MEDIOS DE CULTIVO

- ❖ Agar Biggy
- ❖ Corn meal + tween 80
- ❖ Mycosel agar
- ❖ Mycosel + 10 % de aceite de oliva
- ❖ Sabouraud dextrosa agar
- ❖ Sabouraud dextrosa caldo

❖ Agar de Biggy

Fórmula en gramos por litro de agua destilada:

Citrato de amonio y bismuto	5
Sulfito de sodio	3
Dextrosa	10
Glicina	10
Extracto de levadura	1
Agrar (desechado)	16
PH final=	6.8

Preparación:

Haga una suspensión con 45 gr del material deshidratado en un litro de agua destilada. Caliente agitando frecuentemente y hierva durante no más de un minuto. Déjelo enfriar a 45' - 50'c. Agite circularmente para dispersar el material insoluble y vierta en placas, usando unos 20 ml para cada placa. No esterilice en autoclave.

Usos:

El agar Biggy es útil para aislar *C. albicans* y *C. tropicalis*, y para la diferenciación de especies, en la forma siguiente según Nickerson.

- ❖ *Candida albicans*.- colonias lisas, hemisféricas o circulares, de color que varía de café a negro, con un ligero borde micelial.
- ❖ *Candida tropicalis*.- colonias discretas de color café oscuro, con una prominencia negra central y un ligero borde micelial. Ennegrecimiento difuso de este medio únicamente con esta especie, después de incubar durante 72 horas.
- ❖ *Candida krusei*.- colonias rugosas, planas, grandes, con periferia que varía de color, de café negruzco plateado a café y un halo amarillo.
- ❖ *Candida parapsilosis*.- colonias de tamaño mediano, frecuentemente rugosas, planas, de color que varía de café rojizo oscuro brillante a café rojizo claro y con un borde micelial extenso amarillento.
- ❖ *Candida pseudotropicalis*.- colonias planas, grandes, de color café rojizo oscuro brillante, con un ligero borde micelial.

- ❖ *Candida stellatoidea*.- colonias de tamaño mediano, planas, de color café muy oscuro, casi sin desarrollo micelial.

❖ Agar Mycosel

Agar para la selección de hongos

Fórmula en gramos por litro de agua destilada

Peptona	10.00
Dextrosa	10.00
Agar	15.50
Ciclohexamida	0.40
Cloranfenicol	0.05
PH final = 6.9	

Preparación:

Suspenda 36 gr del material en polvo en un litro de agua destilada. Mézclese bien. Cuando la suspensión sea uniforme, se calienta agitando frecuentemente y se hierve. Distribúyase y esterilicé a 118°C (12 libras de presión) durante 15 minutos. Se enfría y se usa inmediatamente. Una vez frío, no se funde más que una sola vez y con el menor calor posible. No se deje en baño María más de unos minutos. En todo el tiempo evite el sobrecalentamiento.

Usos:

El agar micosele se recomienda para exámenes del pelo, descamaciones de la piel, uñas, esputo, lavados gástricos o bronquiales, exudados y otros materiales que contengan flora mixta.

Los hongos dermatofitos y la mayor parte de los causantes de micosis sistémicas, crecen rápidamente en el agar micosele, en tanto que la mayor parte de los hongos saprófitos y las bacterias son casi inhibidos, o por completo.

Después del aislamiento se hacen transferencia al agar micosele o a otro sustrato adecuado para la conservación y para la demostración de la morfología típica y de la cromogénesis.

❖ Agar de dextrosa Sabouraud

Fórmula en gramos por litro de agua destilada

Dextrosa	40
Peptona	10
Agar	15
Ph final = 5.6	

Preparación:

Se suspenden 65 gramos del polvo en un litro de agua destilada. Mézclese bien hasta que se obtenga la suspensión uniforme. Se calienta agitando frecuentemente y se hierve durante un minuto. Distribuya y esterilice de 118' a 121'c no más de 15 libras de presión. Se debe evitar la exposición indebida al calor, que facilita la hidrólisis de los componentes, quedando así blando el medio.

Usos:

El agar de Sabouraud se puede emplear para el aislamiento, identificación y conservación de hongos, tanto patógenos como saprófitos. Se emplea en tubos o en placas.

El aislamiento de los hongos patógenos a partir de materiales altamente contaminados, se mejora mucho agregando asépticamente 0.5 mg de ciclohexamida, 20 unidades de penicilina y 40 mg de estreptomina por ml del medio, minutos antes de usarlo. También se pueden agregar los antibióticos después de esterilizar en autoclave y enfriar a 45°C. Repartiendo la mezcla en tubos inclinados y asépticamente se conservan durante algún tiempo en el refrigerador, en especial si están sellados. A mayores temperaturas los antibióticos se destruyen más rápidamente, por lo cual no se debe fundir nuevamente.

❖ **Agar de harina de maíz**

Composición:

El agar de harina de maíz consiste de una infusión de harina de maíz con adición de agar. No se le incorpora dextrosa. Si se desea, puede añadir dextrosa en una concentración de dos gramos por litro de medio rehidratado, para aumentar la formación de micelio.

Preparación:

Haga una suspensión con 17 gr del material deshidratado en un litro de agua destilada. Añada polisorbato 80 (tween 80) el uno por ciento si se desea. Caliente suavemente agitando frecuentemente. Hierva durante un minuto. Distribuya y esterilice en autoclave de 118' a 121°C, (a no más de 15 libras de presión de vapor) durante 15 minutos.

Usos:

El agar de harina de maíz se ha empleado especialmente en estudios morfológicos de *Candida*, considerándolo un medio superior para la producción de clamidosporas. Se ha informado que la adición de polisorbato 80 estimula la formación de clamidosporas más recientes y más abundantes que la que ocurre en el medio ordinario.

❖ **Caldo de dextrosa**

Fórmula en gramos por litro de agua destilada

Peptona trypticase	10
Dextrosa	5
Cloruro de sodio	5

PH final = 7.3

Preparación:

Disuelva 20 gramos del polvo en un litro de agua destilada. Caliente ligeramente, si es necesario, para obtener la solución. Distribuya y coloque tubos de fermentación Durham si se desea. Esterilice a no más de 118°C (12 libras de presión) durante 15 min.

Usos:

El caldo no contiene derivados de carne ni otra fuente de carbohidratos más que la dextrosa pura que esta incluida en la fórmula en la cantidad especificada.

Se utiliza para el estudio de la fermentación de la dextrosa, cuando se prefiere un medio sin indicador de pH.