



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**TRATAMIENTO DE PITIRIASIS CAPITIS CON  
KETOCONAZOL SHAMPOO A DIFERENTES  
CONCENTRACIONES EN ESTUDIO DOBLE CIEGO**

**TEMA DE TESIS RECEPCIONAL  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA  
P R E S E N T A  
DRA. JUDIANNETH ESMAELAICH RIVAS**

MEXICO D. F.

1988.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## INDICE

Página

### I PARTE

1	INTRODUCCION	1
2	OBJETIVOS	2
3	DEFINICION, FRECUENCIA, DATOS HISTORICOS Y SINONIMIA	3
4	ETIOLOGIA	4
5	CLASIFICACION CLINICA	6
6	CUADRO CLINICO DE PITIRIASIS CAPITIS	6
7	DIAGNOSTICO Y EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE	7
8	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	7
9	HISTOLOGIA	8
10	PRONOTISCO Y TRATAMIENTO	8

### II PARTE

#### KETOCONAZOL

1	CARACTERISTICAS FISICAS Y QUIMICAS	10
2	ACTIVIDAD ANTIFUNGICA	10
3	TOXICIDAD	11
4	TERATOGENICIDAD	12
5	TOXICIDAD DEL KETOCONAZOL SHAMPOO AL 2%	12

	Página
6 FARMACODINAMIA	16
7 FARMACOCINETICA	16
8 TABLAS Y APENDICES	18

### III PARTE

1 METODOLOGIA	23
2 SELECCION DE LOS PACIENTES	23
3 INDICACIONES	24
4 EVALUACION	24
5 VALORACION DEL TRATAMIENTO	24
6 VALORACION MICOLOGICA	25
7 HOJAS DE DATOS ESTADISTICOS	26

### IV PARTE

1 RESULTADOS	30
2 CONCLUSIONES	50
3 COMENTARIOS	51
4 BIBLIOGRAFIA	53

## INTRODUCCION

La pitiriasis capitis y la dermatitis seborreica son padecimientos frecuentes en la consulta dermatológica. A pesar del nombre, no se han encontrado anormalidades cuantitativas, ni cualitativas en la producción de sebo.

Ambas afecciones presentan una sintomatología característica; sin embargo, su ubicación nosológica y su etiopatogenia, siguen siendo motivo de estudio.

En este padecimiento se entrelazan los factores constitucionales, con los exógenos y endógenos.

Algunos autores como Malassez (1), Sabouraud (2), Vanderwyk y Roja (3) sostienen el papel patógeno infeccioso de los gérmenes que integran la flora normal de la piel, de los cuales Pityrosporum ovale es el más importante.

Para el manejo de esta enfermedad se han utilizado múltiples tratamientos, la mayoría temporalmente efectivos, ya que las recidivas son frecuentes. Aunque se han hecho algunos progresos en la terapéutica de la dermatitis seborreica, todavía no existe ningún agente efectivo ciento por ciento, ni que asegure una buena profilaxis. Justificándose por esta razón, la búsqueda del fármaco que pueda curar esta afección.

El ketoconazol, un derivado imidazólico ha demostrado en estudios in vitro, ser el agente más activo en contra de P. ovale.

El objetivo del presente estudio, es demostrar la eficacia y tolerancia del ketoconazol shampoo, en pacientes con pitiriasis capitis y dermatitis seborreica facial asociada a la primera.

## OBJETIVOS

- 1 Demostrar y evaluar la actividad in vivo; del ketoconazol shampoo a diferentes concentraciones, en un estudio doble ciego sobre pitiriasis capitis y dermatitis seborreica facial asociada a la primera.
- 2 Observar y evaluar la tolerancia y los efectos secundarios del ketoconazol shampoo.
- 3 Evaluar la flora fúngica (P. ovale) al inicio y final del tratamiento.

## DERMATITIS SEBORREICA

**DEFINICION.** Es un padecimiento difícil de definir, a pesar de tener una distribución característica, que afecta piel ca belluda, cara, región preesternal e interescapular y pliegues; tiene una morfología típica, constituida por eritema y escamas que forman placas oleosas de color amarillento, de tamaño y formas variables. Aunque este padecimiento es muy común y morfológicamente distintivo, su nomenclatura es confusa y no existe una sola denominación que haya sido aceptada internacionalmente. (4)

**FRECUENCIA.** Es una enfermedad frecuente en la que no existe predilección por edad y sexo; aunque Rook (4) menciona que este padecimiento es raro antes de la pubertad y se presenta entre los 18 y 40 años, siendo más común en hombres adultos que en mujeres.

**HISTORIA**

- 1810 Fuchs es el primero en referirse a la seborrea utilizando el término de seborragia (1).
- 1870 Von Hebra introduce el término de seborrea oleosa (5).
- 1874 Malassez determina que el Pityrosporum es la causa de la pitiriasis capitis (1).
- 1887 Paul Unna es el primero en utilizar el término de eczema seborreico (5).
- 1902 Sabouraud llamó la atención, sobre la interrelación de las diversas formas clínicas: Pitiriasis capitis, acné, eczema seborreico y alopecia seborreica (5).
- 1907 Darier prefiere el término de eczematides para nombrar a este padecimiento (5).

- 1936 Dowhng considera que el eczema seborreico está causado por microorganismos (5).
- 1950 Cobur clasifica a las seborreas de acuerdo a la respuesta vascular (5).

Hasta nuestros días siguen apareciendo numerosas publicaciones sobre este padecimiento, pero continúan siendo desconocidos su etiología y tratamiento.

#### SINONIMIA

- Eczema intertriginoso de la piel cabelluda
- Eczema seborreico
- Eczema peripilar
- Eczema flaneral
- Eczema microbiano
- Pitiriasis simple
- Pitiriasis sicca
- Pitiriasis esteatoide
- Corona seborreica
- Prurigo flexural

#### ETIOLOGIA

La causa de la dermatitis seborreica es desconocida. Se han hecho muchos intentos de relacionarla con bacterias y con P. ovale. Shuster (6) revisó la literatura al respecto, y concluyó que P. ovale es el agente causante de esta dermatitis; este hecho es apoyado por la demostración de la actividad antifúngica del ketoconazol en la dermatitis seborreica (7).

P. ovale induce inflamación y descamación, pero no se sabe porque mecanismo, lo que si se ha comprobado es que éste puede activar el complemento, y, por lo tanto, probablemente juegue un papel importante en la inducción de la inflamación (8).

El estado seborreico con frecuencia se asocia con un aumento de la susceptibilidad a infecciones, pero esto no se considera una evidencia de que tales microorganismos sean responsables de la dermatitis seborreica.

En la enfermedad de Parkinson, la dermatitis seborreica puede ser una complicación por la asociación con seborrea; el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa, reduce la excreción sebacea, sobre todo, si la seborrea se encuentra presente desde el inicio, pero este medicamento no tiene efecto en la secreción sebacea normal (4).

En estudios realizados, no se ha demostrado anormalidades cualitativas en la composición del sebo.

Los ataques de dermatitis seborreica en individuos predispuestos parecen ser precipitados por: Fatiga, stress o infeciones; pero el papel que juegan estos factores, es difícil de determinar.

La incidencia alta de dermatitis seborreica en mineros y en soldados en tiempo de guerra, llama la atención en contraste con la incidencia baja en agricultores (4). También es común en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (8).

Recientemente han aparecido reportes sobre el papel de los jabones, shampoos y productos cosméticos en la producción de pitiriasis capitis (9), proponiendo los autores que pueda ser una respuesta biológica de la piel cabelluda a los irritantes, dando una excesiva descamación. Muchos autores favorecen al *Pityrosporum* como causante de la dermatitis seborreica, pero desafortunadamente no se ha podido esclarecer con exactitud, el papel que juega este hongo, al igual que los demás factores involucrados en la posible etiología de este padecimiento.

### CLASIFICACION CLINICA

Autores como Darier, Percival, Cobur, Rook y Moschela han hecho intentos por establecer una clasificación; la mayoría de ellos agrupa a este padecimiento, de acuerdo a su topografía y a la edad del paciente; probablemente la clasificación más adecuada, involucraría los tres factores: Diversas edades, variedades clínicas y topografía.

#### 1 DERMATITIS SEBORREICA DEL NIÑO

- A) Costra de leche
- B) Dermatitis seborreica infantil
- C) Pseudo-tiña amiantacea de Alibert
- D) Eritrodermia descamativa de Leiner

#### 2 DERMATITIS SEBORREICA DEL ADULTO

- A) Pitiriasis capitis
- B) Pitiriasis esteatoide
- C) Dermatitis seborreica facial
- D) Blefaritis marginal
- E) Dermatitis seborreica de la barba
- F) Dermatitis seborreica del bigote

### CUADRO CLINICO DE LA PITIRIASIS CAPITIS

Es un padecimiento frecuente en la pubertad, caracterizado por la presencia de escamas finas, irregulares, de color grisáceo, que forman capas que se desprenden por el rascado.

Esta dermatosis afecta piel cabelluda en forma difusa y, con frecuencia, se acompaña de prurito de diversa intensidad.

La evolución de este padecimiento puede ser por brotes, persistir por muchos años o durar toda la vida.

Aunque para algunos autores la pitiriasis capitis no causa caída del pelo (10) con frecuencia en adolescente, este padecimiento está acompañado de alopecia difusa.

#### DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la pitiriasis capitis, algunas veces es difícil debido a la carencia de criterios definitivos, afortunadamente la mayoría de las veces el cuadro clínico es lo suficientemente característico para establecerse.

El estudio micológico es útil para confirmar la presencia del P. ovale, ya sea por frotis o por cultivo. El frotis puede realizarse mediante técnicas de Gram o de Wright. El medio de cultivo que de preferencia se utiliza es el Sabouraud o micosel adicionado con aceite de olivo al 10%, incubando a una temperatura óptima de 25 a 37 °C, y un pH óptimo de 5.5 a 8; las colonias se desarrollan en 8 a 10 días aproximadamente y son de aspecto blanquecino, de consistencia blanda, escasas o múltiples y tienen un grosor de 3 a 5 mm.

#### EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

No son necesarios para establecer el diagnóstico.

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Psoriasis de la piel cabelluda
- Pitiriasis rosada de Gilbert
- Eritrasma
- Candidosis
- Pénfigo eritematoso
- Pitiriasis versicolor
- Enfermedad de Darier
- Neurodermatitis disseminada
- Tiña de la piel lampiña

## HISTOLOGIA

Aunque la histología de la dermatitis seborreica no es específica, la biopsia con mucha frecuencia nos puede ayudar a diferenciar este padecimiento.

Lever (11) señala que el cuadro histológico de este padecimiento no es diagnóstico, ya que se encuentra a mitad del camino entre la psoriasis y la dermatitis crónica.

En la epidermis se observa hiperqueratosis con zonas de paraqueratosis, acantosis, edema intercelular, espongiolisis y exocitosis discreta de polimorfonucleares; en la dermis superficial se observan capilares dilatados e infiltrado de leucocitos. En etapas más avanzadas se puede observar desaparición de la capa granulosa o engrosamiento de ésta.

## PRONOSTICO

Es bueno, pero en una dermatosis resistente y recidivante en los adultos. En la enfermedad de Leiner puede ser mortal.

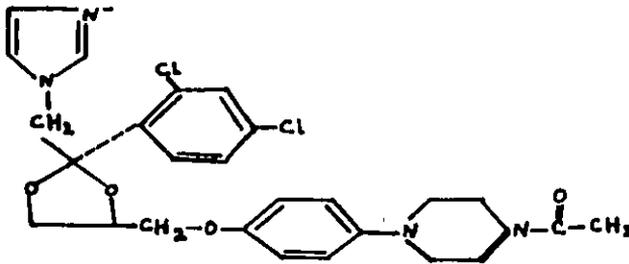
## TRATAMIENTO

Es un padecimiento de difícil manejo; se han utilizado múltiples tratamientos, entre ellos compuestos a base de azufre, mercurio y alquitrán de hulla con resultados satisfactorios, pero con frecuentes recidivas. Se han empleado piritione de zinc y disulfuro de selenio (12,13), postulándose su mecanismo de acción en la supresión de la mitosis de las células de la piel cabelluda. La anfotericina B tópica (14) ha sido útil en la blefaritis seborreica. En pacientes con deficiencias de zinc, se ha administrado sulfato de zinc con buenos resultados (15).

En adultos se han utilizado diversas terapias, con resultados relativos, como son: Lociones desengrasantes con ácido salicílico (1-3%) y tratamientos sistémicos con piridoxina y biotina a dosis altas.

## KETOCONAZOL

El ketoconazol es un potente agente antifúngico del grupo de los imidazoles, sintetizado en Bélgica por la casa Janssen Farmacéutica, y cuya fórmula estructural es la siguiente:



## CARACTERISTICAS FISICAS

Es un polvo blanco, sin olor ni sabor, su temperatura promedio se encuentra entre 145 °C y 149 °C; y es soluble en ácidos.

## ACTIVIDAD ANTIFUNGICA

Después de su administración por vía oral y tópica, se ha de mostrado su actividad antifúngica. La administración oral da como resultado una adecuada biodisponibilidad y buenos ni veles en los tejidos que eliminan al hongo patógeno u oportu nista. La ventaja de la administración oral, es la erradica ción sistémica de las infecciones fúngicas; la principal des ventaja es el riesgo potencial de los efectos colaterales sistémicos.

La administración tópica del ketoconazol tiene buena biodisponibilidad local, por consiguiente es útil para el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales, su ventaja es la ausencia de efectos colaterales sistémicos (16).

La presentación del ketoconazol es en tabletas de 200 mgs para el tratamiento sistémico y recalcitrante de las micosis superficiales y algunas profundas; la presentación en crema al 2% es utilizada para el tratamiento de dermatomicosis incluyendo tiñas, candidosis, pitiriasis versicolor y cada vez más en la dermatitis seborreica.

El ketoconazol es altamente activo contra el Pityrosporum ovale, hongo lipofílico involucrado en la etiología de este padecimiento. La crema al 2% ha demostrado ser efectiva en la dermatitis seborreica, por lo tanto, parece lógico la creación de una presentación en shampoo, para el manejo de ésta.

La dosis terapéutica máxima recomendada es de 5 a 10 ml de shampoo por aplicación, por un periodo de cuatro semanas; una aplicación de 10 ml de shampoo de ketoconazol al 2%, corresponde a una exposición tópica de 200 mg de ketoconazol o a 4 mg/kg de peso, para una persona que pese 50 kg.

Los cálculos máximos de uso tópico en humanos, están basados en dos aplicaciones por semana de 10 ml de shampoo al 2%, o a 0.2 ml por kg de peso (17).

#### TOXICIDAD

Para determinar la toxicidad aguda, subaguda y crónica del ketoconazol, se han realizado estudios experimentales en ratas, ratones, cuyos, conejos y perros. Dichos estudios en ratas utilizando dosis de 10, 40 y 160 mg/kg de peso por un

período de 3 meses, se observó que a dosis de 10 mg no se presentan alteraciones; con 40 mg hay un descenso mínimo de potasio, vacuolización del cuerpo lúteo y aumento ligero del peso del hígado; a la dosis de 160 mg tenemos un descenso importante del potasio, pseuembrarazo en la hembra, y fragilidad ósea con presentación de fracturas espontáneas, además se apreció aumento de peso de las glándulas suprarrenales y cierto grado de toxicidad hepática (19).

#### · TERATOGENICIDAD

Se estudió la distribución del ketoconazol y sus metabolitos en cuyas hembras embarazadas, encontrándose que éste atraviesa la barrera placentaria muy lentamente y sus concentraciones en los tejidos fetales fueron menores que en los maternos. Los acúmulos del fármaco en el feto ocurrieron en la corteza suprarrenal, hígado y médula ósea.

Estudios de fertilidad realizados en machos a dosis de 10, 20 y 50 mg por kg de peso, demostraron que no había alteración de ésta. En las hembras utilizando las mismas dosis, no se observaron cambios; sólo en las embarazadas a dosis de 320 mg/kg, se observó un aumento de muerte embrionaria y los resultados de la autopsia demostraron afección testicular y espermática.

#### TOXICIDAD DEL SHAMPOO DE KETOCONAZOL AL 2%

Después de administración dérmica de ketoconazol en animales de laboratorio y en el hombre, no se ha comprobado la absorción sistémica del medicamento; por lo tanto, no es posible que se presenten efectos colaterales sistémicos.

Se han realizado estudios toxicológicos de la fórmula del shampoo al 2%, y cuya fórmula es la siguiente:

Ketoconazol micronizado  
Laureato de sulfato sódico  
Monolaureato sulfosucinato disódico  
Acidos grasos de coco  
Colágena animal hidrolizada  
Macrogol 120  
Perfume bouquet  
Imidurea  
Acido clorhídrico  
Eritrosina  
Agua purificada c.b.p.

Utilizando el ketoconazol por vía oral, se estudió su toxicidad aguda en ratas y ratones; los resultados de estos estudios se encuentran resumidos en la tabla 1 en el apéndice A. (18,19).

Administrándose 15 ml/kg de peso de shampoo en ratones, se encontró que la  $DL_{50}$  era de aproximadamente 15 ml/kg y todas las muertes (5/10) ocurrían el primer día; en algunos animales se observó ocasionalmente disminución de la actividad y diarrea, pero al tercer día todos los ratones sobrevivientes se encontraban asintomáticos. En las ratas la  $DL_{50}$  fue aproximadamente de 10 ml/kg y de 15 ml/kg; observándose ligera disminución de la actividad en las ratas que recibieron una dosis de 5 ml/kg. Las que recibieron 2.5 mg/kg se encontraron asintomáticas. La causa de muerte en ambas especies no fue determinada, pero se relacionó con la presencia de diarrea.

La  $DL_{50}$  observada en ratas y ratones oscila entre 10 y 15 ml/kg; esto es igual tanto para el shampoo de ketoconazol, como para cualquier otro shampoo. Efectivamente la  $DL_{50}$  del keto

conazol oral es de alrededor de 200 mg/kg en ratas y de 700 mg/kg en ratones.

10 ml/kg de shampoo al 2% representan 200 mg/kg de ketoconazol y 15 ml/kg corresponden a 300 mg/kg; por lo tanto, la letalidad es parcialmente atribuible a la sobredosis del ketoconazol, aunque no hay que olvidar que el vehículo del shampoo por sí mismo representa un factor contribuyente, ya que la mayoría de éstos producen letalidad a una dosis entre 10 y 15 ml/kg. Esto significa que la DL<sub>50</sub> del shampoo de ketoconazol al 2% oscila entre 10 y 15 ml/kg, lo que indica que la letalidad sólo ocurre a una dosis considerablemente irrelevante para el uso humano. La DL<sub>50</sub> para una persona que pesa 50 kg corresponde a una dosis oral total de 500 a 750 ml (5 a 7.5 botellas de shampoo).

La toxicidad aguda después de aplicaciones tópicas, no se ha evaluado en estudios por separado, ya que la administración de una dosis de 2 ml/kg/día por un lapso de 28 días, realizado en conejos, no indujo ninguna alteración.

#### TOXICIDAD TOPICA DEL KETOCONAZOL SHAMPOO AL 2%

La toxicidad tóxica del shampoo ha sido evaluada en estudios de irritación dérmica primaria y crónica, realizados en conejos (20 y 21,22,23). Los resultados están resumidos en la tabla 2 y detallados en los apéndices B, C y D.

##### Estudio de irritación primaria en piel:

La irritación primaria en piel fue evaluada en conejos por un periodo de 7 días, utilizando la técnica de parche oclusivo. El shampoo de ketoconazol fue aplicado en esta forma por un lapso de 6 horas dando como resultado irritación primaria, por lo que fue clasificado como irritante severo; sin

embargo, esta técnica es exagerada y los resultados siempre serán positivos para cualquier shampoo no diluido.

El shampoo de ketoconazol al 2% aplicado en forma no oclusiva, no produce irritación y si lo hace es mínima.

#### ESTUDIO DE IRRITACION PRIMARIA EN OJOS

La irritación primaria ocular ha sido estudiada, aplicando el shampoo puro y diluido en el saco conjuntival de conejos; la muestra pura fue clasificada como irritante, lo que está de acuerdo con los estudios experimentales realizados con shampoos comerciales. La dilución al 15% del shampoo quedó clasificada como no irritante, ya que sólo se observó ligero eritema y equimosis. Los resultados obtenidos con la forma diluida son mucho más relevantes para el ser humano, ya que una pequeña cantidad (5-10 ml) de éste, es colocado en la piel cabelluda y después diluido.

#### ESTUDIO DE IRRITACION SUBCRONICA EN PIEL

Aplicando diariamente el ketoconazol shampoo a dosis de 2, 20 y 50 mg por kg de peso, en piel rasurada de conejo por un período de 28 días, no se observó ninguna alteración; además se hizo determinación del fármaco en plasma, utilizando métodos de detección límite de 5 ng/ml y no se observó, lo que indica que los efectos tóxicos sistémicos, no ocurren después de la aplicación del shampoo de ketoconazol al 2%. Conforme a los resultados de los estudios anteriores, podemos concluir que el shampoo de ketoconazol al 2% es bien tolerado y al igual que los demás shampoos producen irritación solamente en condiciones exageradas.

## FARMACODINAMIA

### Efectos primarios

Actividad in vitro e in vivo del ketoconazol en contra de P. ovale.

El espectro antifúngico del ketoconazol ha sido descrito en 420 publicaciones. En 1983 apareció una revisión en la revista de medicina americana (24) en la que se demuestra la inhibición de P. ovale por el ketoconazol a una concentración de 0.1 ug/ml. Investigaciones de microscopía electrónica ( ) sobre las alteraciones ultraestructurales subrayan la potencia del ketoconazol, al inhibir el crecimiento de dicho hongo a muy bajas concentraciones; y sus efectos fúngicos de 1 ug/ml en contra de P. ovale (25).

### Efectos secundarios

Exceptuando sus efectos farmacológicos específicos, no se espera que el shampoo de ketoconazol al 2%, ejerza otro efecto farmacodinámico cuando se aplica tópicamente sobre la piel lampiña y cabelluda.

## FARMACOCINETICA

En estudios realizados en conejos, no se detectó en plasma el ketoconazol administrado diariamente, a dosis de hasta 50 mg/kg por un lapso de 28 días. Esto demuestra la falta de absorción percutánea de este producto, después de aplicación diaria, repetida y de contacto dérmico prolongado (23).

Estos resultados corroboraron los estudios de otros investigadores, realizados en perros y en el hombre como crema de Ketoconazol al 2%, en los que no se encontraron niveles de ketoconazol en sangre (26). Por lo tanto, es razonable acep

tar que las aplicaciones tópicas repetidas de ketoconazol no dan como resultado absorción percutánea en animales de experimentación ni en el hombre (26,27).

#### CONCLUSION

Una evaluación crítica de la documentación sobre la toxicidad, farmacodinamia y farmacocinética del ketoconazol shampoo al 2%, indican que esta fórmula es apropiada para sus fines y cumplirá su actividad con un mínimo de riesgo dermatológico y ocular; y sin riesgo de efectos colaterales sistémicos.

TABLA 1  
TOXICIDAD SISTEMICA DEL SHAMPOO KETOCONAZOL AL 2%

ESPECIE	VIA DE ADMINIS- TRACION	SEXO	Aproximada DL50		REFERENCIA
			mg	ml	
			ketoconazol kg	shampoo kg	
RATA	ORAL	M & F	300	15	18
RATON	ORAL	M & F	200	10	19

TABLA 2  
ESTUDIO DE IRRITACION TOPICA DEL SHAMPOO KETOCONAZOL AL 2%

TIPO DE IRRITACION ESTUDIO	SITIO DE LA APLICACION	DURACION DE LA OBSERVACION (DIAS)	DOSIS DEL SHAMPOO	DURACION DEL TRAT.	REFE- RENCIA
Primario en piel	Piel (oclusivo)	7	0.3 ml	1 dosis	20
Primario en ojos	Ocular	14	0.1 ml	1 dosis	21
Primario en ojos	Ocular	7	0.1 ml 15% di- lucion	1 dosis	22
Subcrónico en piel	Piel (no oclu- sivo)	28	0.1, 1, 2.5 ml/ kg	28 días	23

APENDICE A TOXICIDAD ORAL AGUDA DEL KETOCONAZOL AL 21

ESPECIE	VIA DE ADMINIS TRACION	DOSIS ml shampoo/kg (mg/kg)	N° MUERTES ANIMALES/SEXO DOSIS DIAS			OBSERVACIONES	MEDIA DL50 DIA 7 ml/kg mg/kg
			1	2	7		
RATONES	ORAL	15 ml/kg	M 3/5	3/5	3/5	M+F: ↓ACTIVIDAD Diarrea día 0, 1 y 2 Asintomáticos ⇒ día 3	Aprox. 15 ml/kg 300 mg/kg
		(300 mg/kg)	F 2/5	2/5	2/5		
RATAS	ORAL	2.5 ml/kg (50 mg/kg)	M 0/5	0/5	0/5	Asintomáticos	
			F 0/5	0/5	0/5		
		5 ml/kg (100 mg/kg)	M 0/5	0/5	0/5	↓ACTIVIDAD Día 0 en <IM IF	
			F 0/5	0/5	0/5		
		10 ml/kg (200 mg/kg)	M 2/5	3/5	3/5	↓ACTIVIDAD día 0-5 Diarrea día 0 y 2 Líquido alrededor de nariz y boca día 0-2 Asintomático día 6	
	F 2/5	2/5	2/5				
	15 ml/kg (300 mg/kg)	M 2/5	4/5	4/5	Igual que el anterior pero más marcado Sobrevivientes asintomá ticos después del día 6		
		F 4/5	5/5	5/5			

**APENDICE B**  
**IRRITACION PRIMARIA DERMICA EN CONEJOS TRATADOS CON**  
**KETOCONAZOL SHAMPOO OCLUSIVO**

		N° de Conejos	Media Formación de Eritema y Escara	Media Edema
Piel intacta	24 h	6	3.0	3.7
Piel intacta	72 h	6	3.3	2.7
Piel rasurada	24 h	6	3.2	3.8
Piel rasurada	72 h	6	3.0	3.0
Subtotal			13.5	13.2

Suma de medias 26.7  
 PDI Index 6.7  
 Clasificación: Irritante severo

		Puntuación individual para cada conejo						Media	
			1	2	3	4	5	6	
Eritema y formación de escara	Piel intacta	24 h	3	4	3	2	3	3	3.0
	Piel intacta	72 h	3	4	4	3	2	4	3.3
	Piel rasurada	24 h	4	4	3	2	3	3	3.2
	Piel intacta	72 h	4	4	4	4	4	4	4.0
Subtotal									13.5
Formación de edema	Piel intacta	24 h	3	4	4	4	3	4	3.7
	Piel intacta	72 h	2	4	3	3	1	3	2.7
	Piel rasurada	24 h	4	4	4	4	3	4	3.8
	Piel rasurada	72 h	3	4	3	3	2	3	3.0

APENDICE C  
IRRITACION OCULAR PRIMARIA CON  
SHAMPOO PURO Y DILUIDO

Parámetros	Shampoo puro				Shampoo diluido al 15%			
	N° de conejos que reaccionaron				N° de conejos que reaccionaron			
Córnea	6/6				0/6			
Iris	1/6				0/6			
Conjuntiva	5/6				0/6			

Puntuación Total	Shampoo puro				Shampoo diluido al 15%			
	24 h	48 h	72 h	7 d	24 h	48 h	72 h	7 d
Córnea	105	90	80	0	0	0	0	-
Iris	30	30	5	0	0	0	0	-
Conjuntiva	42	32	30	0	16	16	10	-
Media	29.5	25.3	19.2	0	2.7	2.7	1.7	-
Clasificado								
Irritante	P O S I T I V O				N E G A T I V O			

APENDICE D  
IRRITACION SUBCRONICA DERMICA EN CONEJOS CON KETACONAZOL SHAMPOO AL 2%

PARAMETROS	MACHOS					HEMBRAS				
	mg Ketoconazol/kg					mg Ketoconazol/kg				
	0	00	2	20	50	0	00	2	20	50
Mortalidad	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
Observaciones Clínicas	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Irritación en piel	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Peso Corporal	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Consumo de Alimentos	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Hematológico	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Análisis de Plasma	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Peso de Organos	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Patología	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Histopatología-Piel	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Niveles en Plasma del Ketoconazol 2 h y 28 d	Ning.									

0: Control negativo (salina)  
00: Control vehículo (TX. con shampoo)  
N: Dentro de límites normales/ o igual que los controles



## 1.2 Indicaciones

Se proporcionó un frasco por paciente, conteniendo shampoo de ketoconazol dividiendo el tratamiento por grupos al 2%, 1%, 0.5% y placebo. Se instruyó a los pacientes a lavar se diariamente el cabello por un período de cuatro semanas, aplicando el shampoo de 3 a 5 minutos en la piel cabelluda antes del lavado; todos los shampoos tenían una apariencia idéntica.

El tratamiento en todos los casos fue al azar, sin tomar en cuenta manifestaciones clínicas e independientemente de los resultados del estudio micológico.

## 1.3 Evaluación

A cada paciente se le realizó historia clínica dermatológica completa, investigándose los puntos específicos incluidos en la forma anexa; estudio micológico (examen directo con técnica de Gram y cultivo). Se seleccionaron pacientes para fotografía clínica antes y al final del tratamiento.

Las evaluaciones clínicas y micológicas se realizaron:

- Antes de iniciar el tratamiento.
- Dos semanas después de iniciado el tratamiento.
- En la cuarta semana, al finalizar el tratamiento.

## 1.4 VALORACION DEL TRATAMIENTO

Se investigaron tratamientos previos utilizados para esta dermatosis. En la evaluación clínica de cada cita se tomaron en cuenta, los síntomas y signos ocasionados por la dermatosis tales como: Inflamación, eritema, descamación, maceración, despigmentación, fisuras y prurito. Al finalizar el tratamiento, mediante una correlación clínico micológica,

se realizó una evaluación global con los siguientes criterios clínicos:

A .....	Curación
B .....	Mejoría importante
C .....	Mejoría moderada
D .....	Sin cambios
E .....	Deterioro

### 1.5 VALORACION MICOLOGICA

#### - Toma de muestra

Se recolectaron escamas de las zonas afectadas de piel cabelluda, haciendo un raspado con una hoja de bisturí, la muestra se dividió en dos, para su tinción y cultivo.

#### - Estudio micológico

Se hizo frotis de diversas zonas de las lesiones, se fi jó al mechero de Bunsen y posteriormente se tiñó, con la técnica de Gram, para su observación bajo el microg copio, revisando la mayor parte de campos (aumento 100X).

El cultivo de las escamas se realizó en la forma habitual, con el método de siembra directa en gelosa de micosel, adicionado de aceite de olivo al 10%.

Se incluyeron a todos aquellos pacientes con frotis positivo para P. ovale, y se excluyeron a los casos negativos.

#### Valoración micológica:

1 .....	Severo	.....	Tres o más cruces
2 .....	Moderado	.....	Dos cruces
3 .....	Leve	.....	Una cruz

PACIENTE

INICIALES \_\_\_\_\_ RAZA \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ (AÑOS) PESO \_\_\_\_\_ (KILOS) ESTATURA \_\_\_\_\_ (CMS)

PADECIMIENTOS Y TRATAMIENTOS

TIEMPO DE EVOLUCION (MAS DE 1 AÑO) \_\_\_\_\_

TRATAMIENTOS PREVIOS

NOMBRE:

RESULTADOS:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

EFFECTOS SECUNDARIOS DE TRATAMIENTOS PREVIOS:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

FACTORES PREDISPONENTES:

	SI	NO
1 RELACION ESTACIONAL	[ ]	[ ]
2 ENFERMEDAD DE PARKINSON	[ ]	[ ]
3 EXCESIVA PRODUCCION DE SEBO	[ ]	[ ]
4 pH DE LA PIEL ANORMAL	[ ]	[ ]
5 FACTORES HEREDITARIOS	[ ]	[ ]
6 TENSION MENTAL	[ ]	[ ]
7 FACTORES NEUROLOGICOS	[ ]	[ ]
<u>ESPECIFIQUE _____</u>		
8 MICRO ORGANISMOS	[ ]	[ ]
9 FACTORES HORMONALES	[ ]	[ ]
<u>ESPECIFIQUE _____</u>		
10 LESIONES LOCALES DE LA PIEL	[ ]	[ ]
<u>ESPECIFIQUE _____</u>		
11 FACTORES IATROGENICOS	[ ]	[ ]
<u>ESPECIFIQUE _____</u>		
12 OTROS	[ ]	[ ]
<u>ESPECIFIQUE _____</u>		

SITIO DE LAS LESIONES	SIGNOS Y SINTOMAS
<input type="checkbox"/> PIEL CABELLUDA	<input type="checkbox"/> INFLAMACION
<input type="checkbox"/> OREJAS	
<input type="checkbox"/> CEJAS	<input type="checkbox"/> ERITEMA
<input type="checkbox"/> OJOS	<input type="checkbox"/> DESCAMACION
<input type="checkbox"/> PESTANAS	
<input type="checkbox"/> PARPADOS	
<input type="checkbox"/> NARIZ/BOCA	<input type="checkbox"/> MACERACION
<input type="checkbox"/> CARA (EN GENERAL)	<input type="checkbox"/> DESPIGMENTACION
<input type="checkbox"/> PLIEGUES	<input type="checkbox"/> FISURAS
<input type="checkbox"/> ESPECIFIQUE _____	<input type="checkbox"/> PRURITO
_____	
<input type="checkbox"/> OTRAS	
<input type="checkbox"/> ESPECIFIQUE _____	
_____	

EVOLUCION	INICIO SEMANA	2 SEMANA	4 SEMANA	6 SEMANA	8 SEMANA
FECHA					
INFLAMACION*					
ERITEMA*					
DESCAMACION*					
MACERACION*					
DESPIGMENTACION*					
FISURAS*					
PRURITO*					
* 0 = AUSENTE; 1 = LEVE; 2 = MODERADO; 3 = SEVERO					
PRODUCCION DE SEBO **					
PRODUCCION DE SUDOR **					
** A = AUMENTADO; D = DISMINUIDO					
TINCION DE GRAM					
PRETRATAMIENTO: FECHA					
DESCRIPCION					
POST TRATAMIENTO: FECHA					
DESCRIPCION					

EVALUACION FINAL

SIGNOS OBJETIVOS      SIGNOS SUBJETIVOS

DETERIORO  
SIN CAMBIOS  
MEJORIA MODERADA  
MEJORIA IMPORTANTE  
CURACION

EVALUACION FINAL GLOBAL

DETERIORO      SIN CAMBIOS      MEJORIA MODERADA  
MEJORIA IMPORTANTE      CURACION

EFFECTOS SECUNDARIOS

NO      SI      ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

MOTIVO PARA DESCONTINUAR EL TRATAMIENTO

FIN DEL ESTUDIO  
ABANDONO  
EFFECTOS SECUNDARIOS  
  
\_\_\_\_\_

## R E S U L T A D O S

1 Número total de pacientes incluidos en el estudio: 100

2 Número de bajas: 4, por deserción; las que incluyeron:

Ketoconazol 2%	1 paciente	Masculino
Ketoconazol 1%	1 paciente	Masculino
Ketoconazol 0.5%	1 paciente	Masculino
Placebo	1 paciente	Femenino

3 Clasificación por sexo: Hombres 51 53%  
Mujeres 45 47%

4 Clasificación por edad:

Grupos de edad	Ketoconazol 2%	% Ketoconazol 1%	% Ketoconazol 0.5%	% Placebo	% Total	%
18-28	16	67	13	54	16	67
29-38	5	21	6	25	3	12.5
39-48	2	8	2	8	1	4
49-58	1	4	1	4	1	4
59-68	0	0	0	0	3	12.5
69-78	0	0	2	8	0	0
					12	50
					42	24
					0	0
					4	4
					4	4
					0	0
					0	0
					57	60
					24	25
					5	5
					4	4
					4	4
					2	2

30

El paciente de menor edad fue de 18 años y el de mayor de 77 años, con una media de 30 años

5 Tiempo de evolución

En años	Ketoconazol 2%	% Ketoconazol 1%	% Ketoconazol 0.5%	% Placebo	% Total	%
1- 5	21	87.5	14	58	18	75
6-10	3	12.5	5	21	4	17
11-15	0		1	4	1	4
16 o más	0		4	17	1	4
		100%		100%		100%
					20	8.33
					2	8.33
					2	8.33
					0	0
					5	5

El paciente de menor evolución fue de 1 año y el de mayor de 27 años

## 6 Topografía:

<u>Región</u>	<u>N° de pacientes</u>	<u>Porcentaje</u>
Piel cabelluda	54	56%
Piel cabelluda y cara	42	44%
TOTAL	96	100%

## Localizaciones específicas

<u>Topografía</u>	<u>N° de pacientes</u>	<u>Porcentaje</u>
Piel cabelluda	96	100%
Ojos	19	20%
Orejas	60	62%
Nariz/boca	21	22%
Cara en general	18	19%
Pestañas	9	10%
Cejas	19	20%

7 Resultados obtenidos con las diferentes concentraciones del shampoo de ketoconazol:

Shampoo ketoconazol al 2%

<u>Resultados</u>	<u>Nº de pacientes</u>	<u>%</u>
Deterioro	0	
Sin cambios	2	8
Mejoría moderada	0	
Mejoría importante	4	17
Curación	<u>18</u>	<u>75</u>

Shampoo ketoconazol al 1%

Deterioro	0	
Sin cambios	1	4
Mejoría moderada	4	17
Mejoría importante	7	29
Curación	<u>12</u>	<u>50</u>

Shampoo ketoconazol al 0.5%

Deterioro	0	
Sin cambios	3	13
Mejoría moderada	7	29
Mejoría importante	8	33
Curación	<u>6</u>	<u>25</u>

Placebo

Deterioro	1	4
Sin cambios	13	54
Mejoría moderada	6	25
Mejoría importante	1	4
Curación	<u>3</u>	<u>13</u>

**CARACTERISTICAS  
DE LOS PACIENTES**

	Ketoconazol 2%	Ketoconazol 1%	Ketoconazol 0.5%	Placebo	TOTAL
N° total de pacientes (hombres/mujeres)	13/12	15/10	14/11	12/13	100(54-46)
Media de edad en años	28(18- 51)	33(18- 77)	30(18-67)	30(18-63)	30(18-77)
Media de peso en kg	66(46-125)	66(44-100)	63(44-96)	60(43-83)	63(43-125)
Media de altura en cm	162(152-179)	166(150-188)	164(148-180)	162(146-177)	163(146-188)
Media de la evolución del padecimiento	3.4 (1-8)	6.6 (1-25)	4.8 (1-27)	4 (1-12)	4.7 (1-27)
<b>- AREAS AFECTADAS</b>					
. Piel cabelluda	24	24	24	24	96 (100%)
. Ojos	7	3	4	5	19 (20%)
. Oejas	16	14	13	17	60 (62%)
. Nariz/boca	7	6	4	4	21 (22%)
. Cara en general	5	8	4	1	18 (19%)
. Pestañas	1	2	1	5	9 (10%)
. Cejas	7	4	2	6	19 (20%)
<b>- SINTOMAS PRESENTES</b>					
. Inflamación	1	2	3	3	9 (10%)
. Eritema	16	12	17	18	63 (66%)
. Descamación	24	24	24	24	96 (100%)
. Maceración	7	6	6	5	24 (25%)
. Despigmantación	0	1	2	1	4 (4%)
. Fisuras	2	1	1	1	5 (5%)
. Prurito	24	24	22	22	92 (96%)

## FACTORES PREDISPONENTES

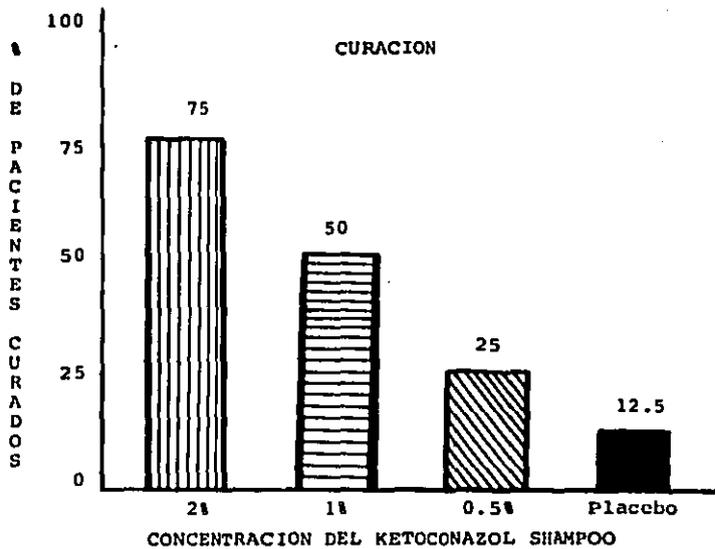
FACTOR	Ketoconazol 2%	Ketoconazol 1%	Ketoconazol 0.5%	Placebo	Total	%
. Relacion Estacional	6	7	8	9	30	31
. Excesiva Prod. Sebo	19	20	15	15	69	72
. Factores Hereditarios	15	11	15	12	53	55
. Tensión Mental	19	21	18	11	69	72
. Factores Neurológicos	2	3	7	1	13	13.5
. Factor Hormonal	4	3	5	1	13	13.5
. Lesiones Locales en Piel	5	3	7	2	17	18
. Factores Iatrogénicos	1	0	0	0	1	1
Pacientes con Predisposición/Total de Facts.	24/25	25/25	23/25	24/25	96/100	

TRATAMIENTOS PREVIOS

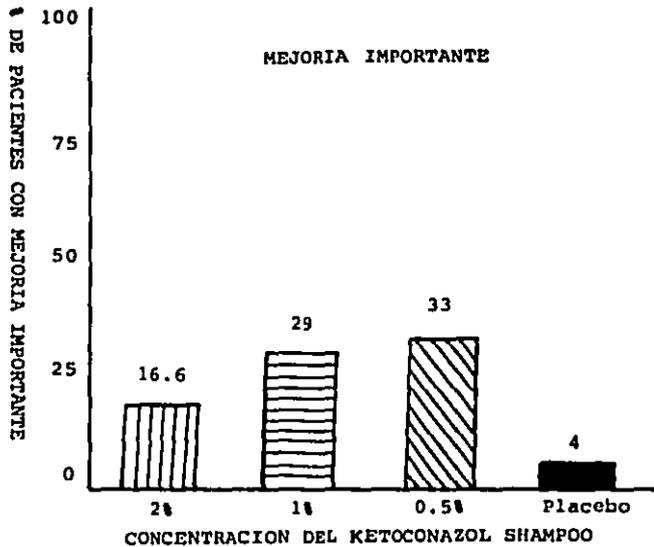
CLASE	NOMBRE GENERICO	Ketoconazol 2%	Ketoconazol 1%	Ketoconazol 0.5%	Placebo	Total
Antifúngicos	Ketoconazol		1		1	2
Cortico- esteroides	- Betametasona	1	2			3
	- Hidrocortisona	1	1		1	3
	- Fijocorticoides			2	1	3
Dermatólo- gicos	- Shampoo con alquitrán	12	15	10	6	43
	- Loción con áci- do salicílico		2	3	1	6
	- Shampoo con di- sulfuro de se- lenio	8	7	6	5	26
	- Yodocloro hidro- xiquinoleína	1	2	1		4
	- Shampoo no espe- cificado	6	9	2	5	22
Pacientes previamente tratados con estos medicamentos		20/24	17/24	22/24	23/24	82/96

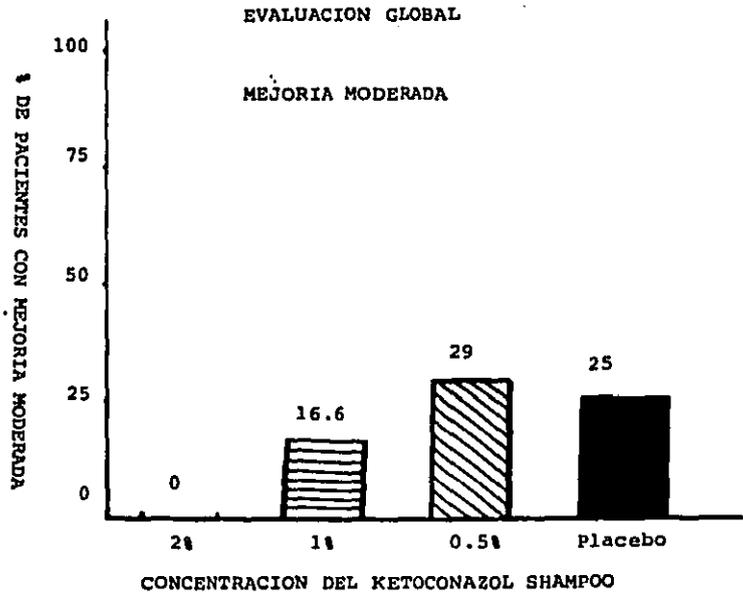
35

EVALUACION GLOBAL



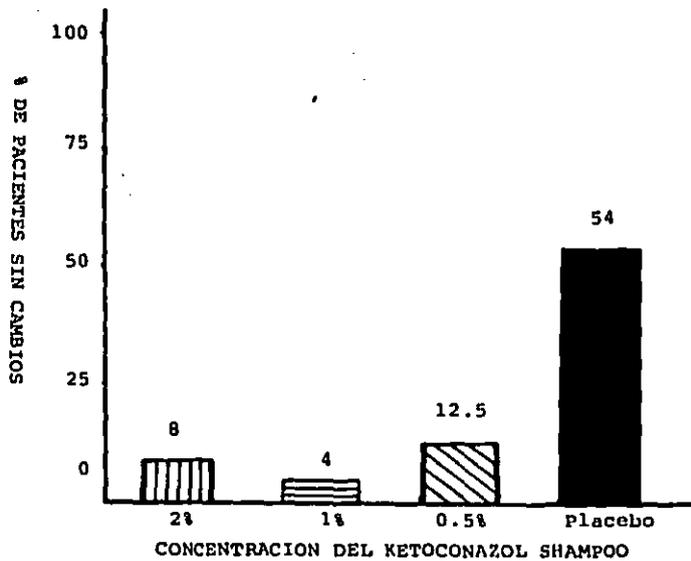
EVALUACION GLOBAL





EVALUACION GLOBAL

SIN CAMBIOS



# EVALUACION GLOBAL

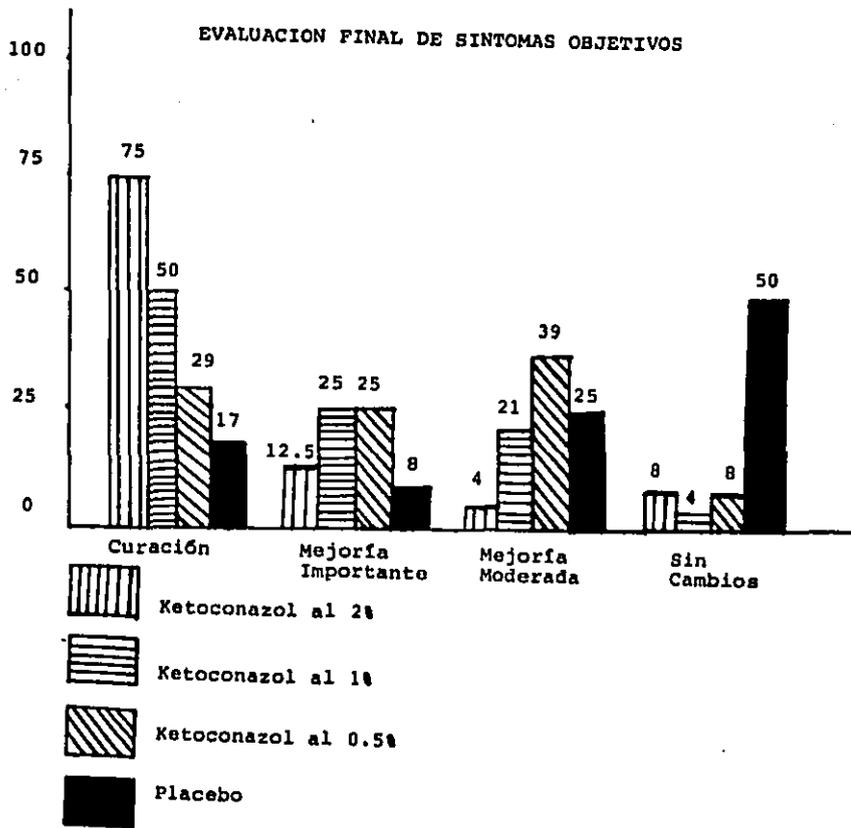


40

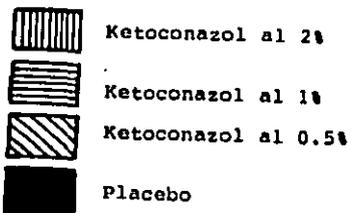
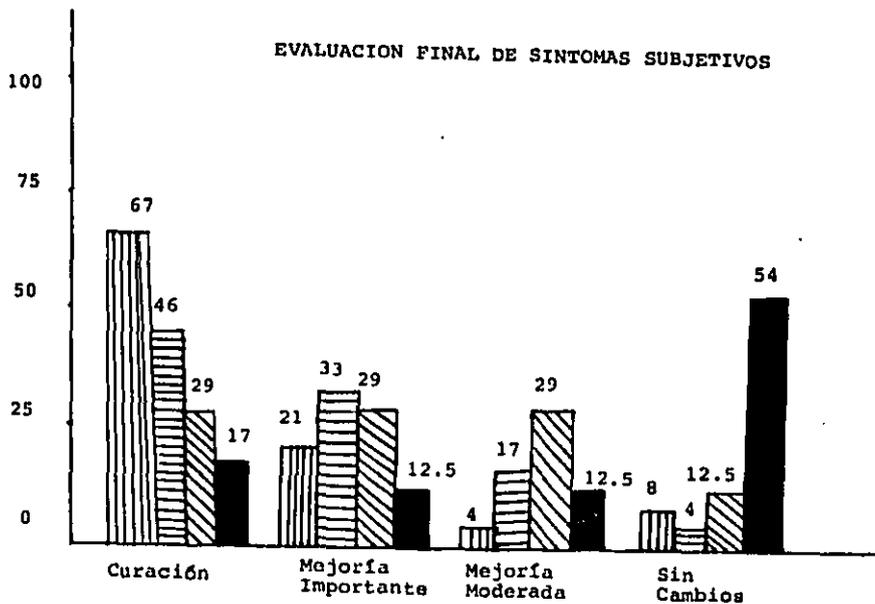
VALORACION FINAL DE LOS SINTOMAS SUBJETIVOS Y OBJETIVOS

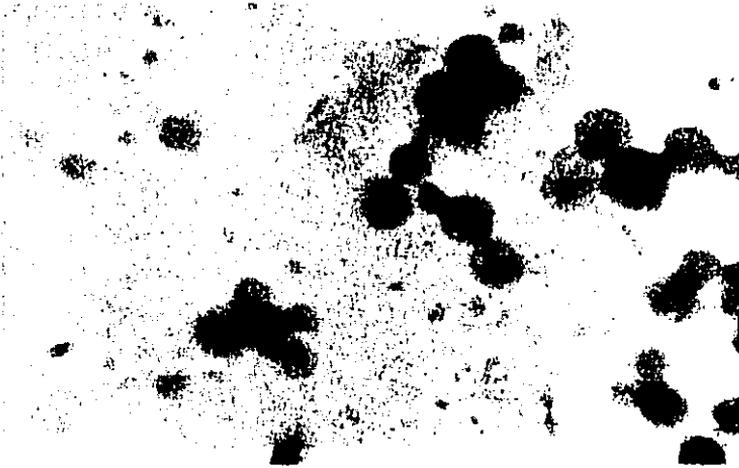
	GRUPO	N	Deterioro	Sin Cambios	Mejorfa Moderada	Mejorfa Importante	Curación
EVALUACION GLOBAL.	Ketoconazol 2%	24		2		4	18
	Ketoconazol 1%	24		1	4	7	12
	Ketoconazol 0.5%	24		3	7	8	6
	Placebo	24	1	13	6	1	3
EVALUACION FINAL SINTOMAS OBJETIVOS	Ketoconazol 2%	24		2	1	3	18
	Ketoconazol 1%	24		1	5	6	12
	Ketoconazol 0.5%	24		2	9	6	7
	Placebo	24	1	12	6	2	4
EVALUACION FINAL SINTOMAS SUBJETIVOS	Ketoconazol 2%	24		2	1	5	16
	Ketoconazol 1%	24		1	4	8	11
	Ketoconazol 0.5%	24		3	7	7	7
	Placebo	24	1	13	3	3	4

EVALUACION FINAL DE SINTOMAS OBJETIVOS



# EVALUACION FINAL DE SINTOMAS SUBJETIVOS





P. OVALE EN UN FROTIS CON TECNICA DE GRAMM



P. OVALE (GRAMM) TOMADO DE PIEL CABELLUDA

EVALUACION MICOLOGICA  
KETOCONAZOL SHAMPOO AL 2%

P. OVALE	GRAM	INICIO
<u>N° PACIENTES</u>	<u>GRADO</u>	<u>1</u>
11	+ + +	45.8
12	+ +	50
<u>1</u>	+	<u>4.2</u>
TOTAL 24		100
		FINAL
<u>N° PACIENTES</u>	<u>GRADO</u>	<u>1</u>
19	-	79.2
<u>5</u>	+	<u>20.8</u>
TOTAL 24		100

EVALUACION MICOLOGICA  
KETOCONAZOL SHAMPOO AL 1%

P. OVALE	GRAM	INICIO
<u>N° PACIENTES</u>	<u>GRADO</u>	<u>%</u>
15	+ + +	62.5
5	+ +	20.8
<u>4</u>	+	<u>16.7</u>
TOTAL 24		100

		FINAL
<u>N° PACIENTES</u>	<u>GRADO</u>	<u>%</u>
17	-	70.8
4	+	16.7
<u>3</u>	+ +	<u>12.5</u>
TOTAL 24		100

EVALUACION MICOLOGICA  
KETOCONAZOL SHAMPOO AL 0.5%

P. OVALE	GRAM	INICIO
<u>N° PACIENTES</u>	<u>GRADO</u>	<u>%</u>
10	+ + +	41.7
11	+ +	45.8
<u>3</u>	+	<u>12.5</u>
TOTAL 24		100

		FINAL
<u>N° PACIENTES</u>	<u>GRADO</u>	<u>%</u>
12	-	50
10	+	41.7
<u>2</u>	+ +	<u>8.3</u>
TOTAL 24		100

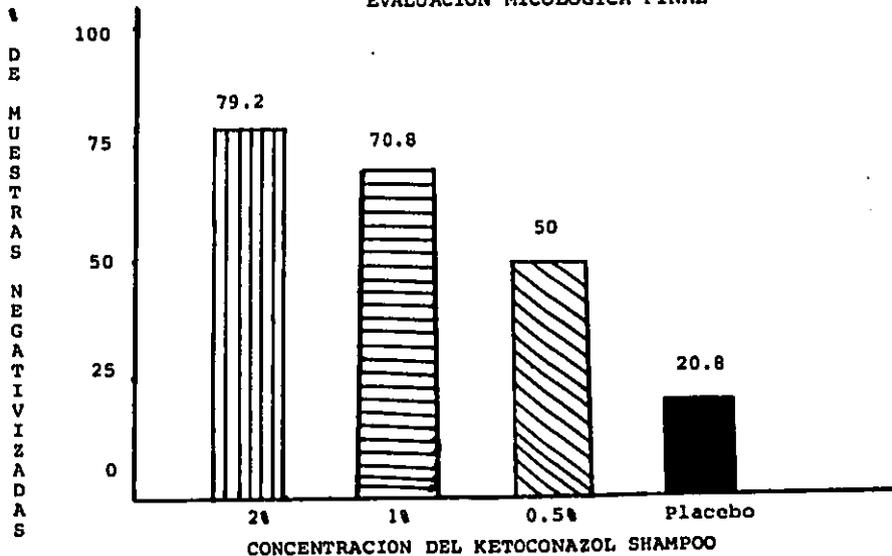
## EVALUACION MICOLOGICA

## PLACEBO

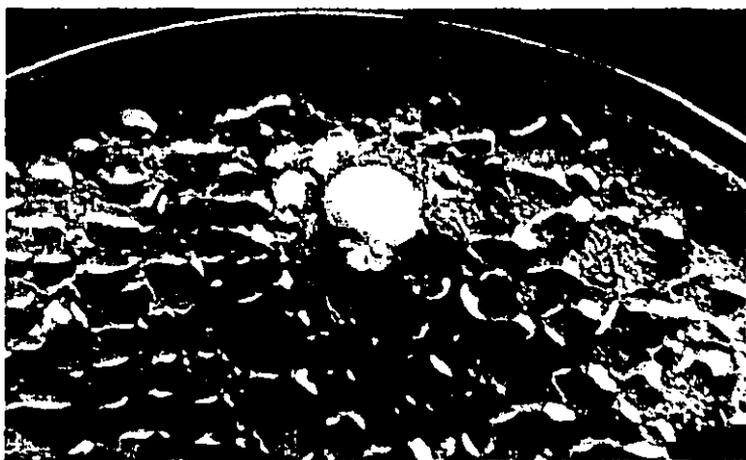
P. OVALE	GRAM	INICIO
<u>N° PACIENTES</u>	<u>GRADO</u>	<u>%</u>
11	+ + +	45.8
10	+ +	41.7
<u>3</u>	+	<u>12.5</u>
TOTAL 24		100

		FINAL
<u>N° PACIENTES</u>	<u>GRADO</u>	<u>%</u>
5	-	20.8
11	+	45.8
4	+ +	16.7
<u>4</u>	+ + +	<u>16.7</u>
TOTAL 24		100

EVALUACION MICOLOGICA FINAL



ESTA TIENDA NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



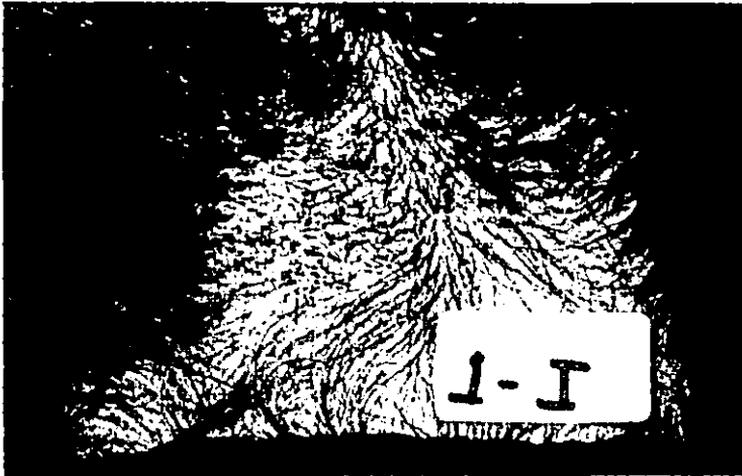
COLONIA DE P. OVALE SEMBRADA EN MICOCEL  
ADICIONADO CON ACEITE DE OLIVA AL 10%

## RESULTADO DE CULTIVOS

De los 96 pacientes, sólo 70 tuvieron cultivo positivo para P. ovale al iniciar el estudio.

## CULTIVOS POSITIVOS

	INICIO	%	FINAL	%
Ketoconazol	N°		N°	
2%	14	58	3	12.5
1%	19	79	7	29
0.5%	18	75	10	42
Placebo	19	79	15	62.5
TOTAL	70	73	35	36



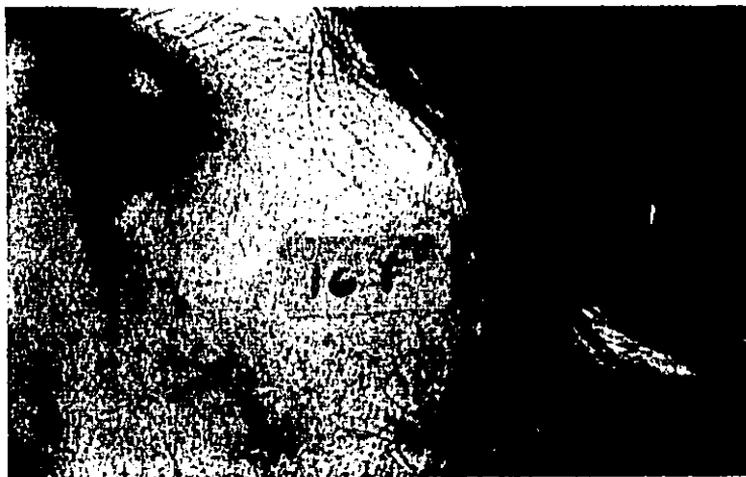
PITIRIASIS CAPITIS (ANTES DEL TRATAMIENTO)



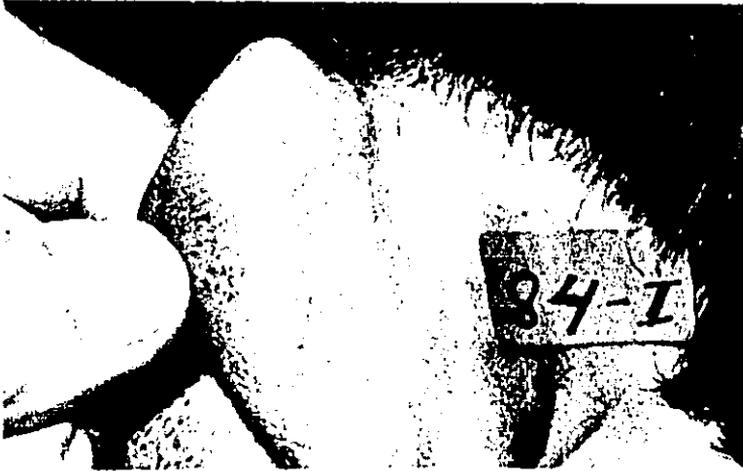
(DESPUES DEL TRATAMIENTO)



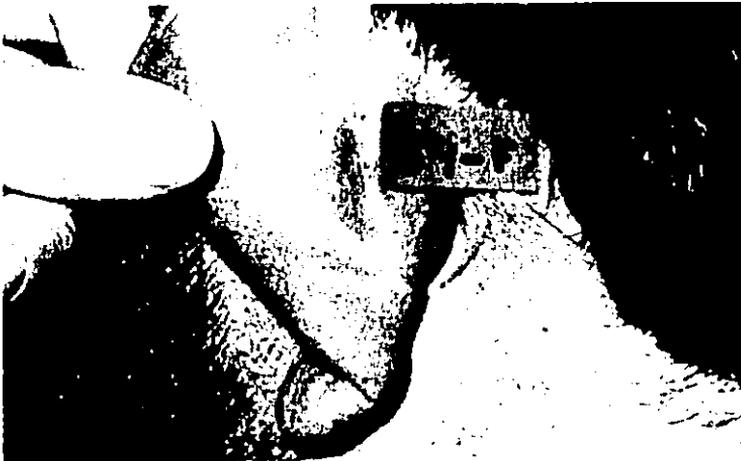
PITIRIASIS CAPITIS Y BLEFARITIS  
(ANTES DEL TRATAMIENTO)



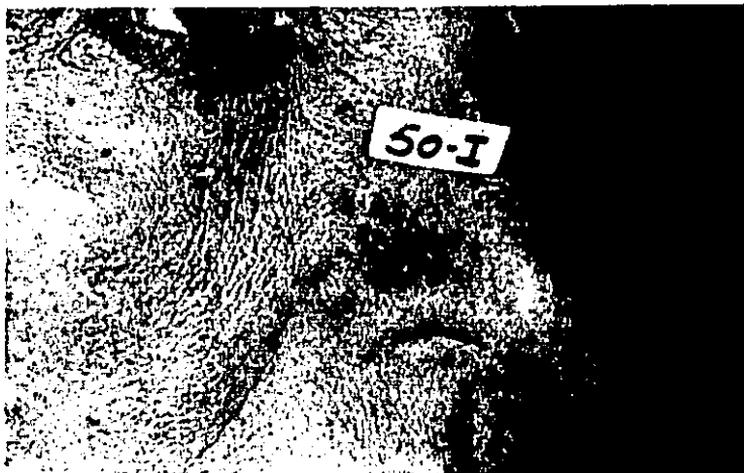
MEJORIA EVIDENTE, 4 SEMANAS DESPUES DE SER TRATADO  
CON KETOCONAZOL SHAMPOO AL 1%



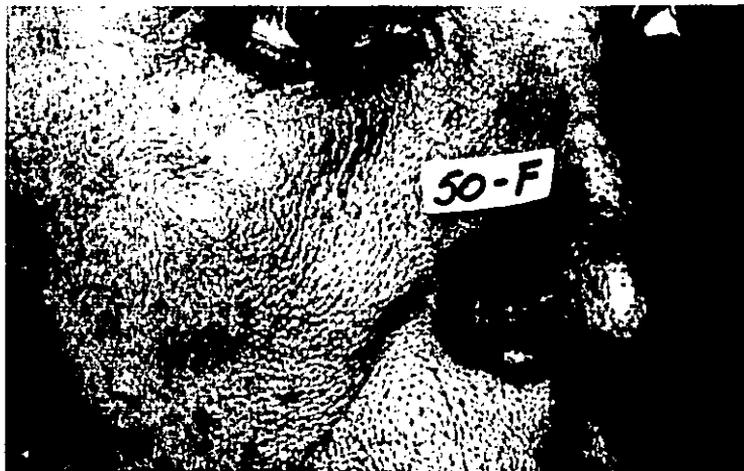
CORONA SEBORREICA (ANTES DEL TRATAMIENTO)



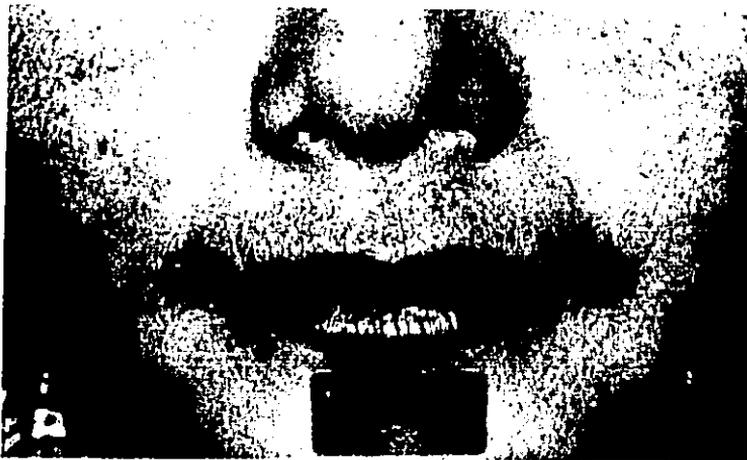
4 SEMANAS DESPUES DE SER TRATADO CON  
KETOCONAZOL SHAMPOO AL 1%



DERMATITIS SEBORREICA FACIAL  
(ANTES DEL TRATAMIENTO)



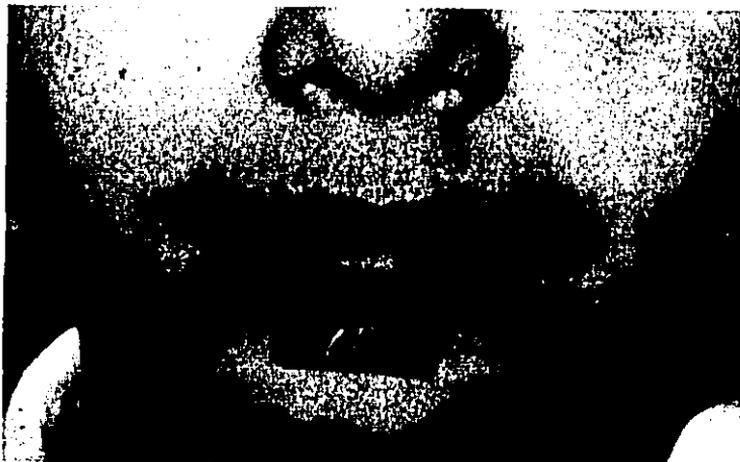
NO SE APRECIA MEJORIA 4 SEMANAS  
DESPUES DE SER TRATADA CON PLACEBO



DERMATITIS SEBORREICA FACIAL.  
(ANTES DEL TRATAMIENTO)



MEJORIA IMPORTANTE 4 SEMANAS DESPUES DE  
SER TRATADA CON KETOCONAZOL SHAMPOO AL 0.5%



2 SEMANAS DESPUES DE SER TRATADA CON  
KETOCONAZOL AL 2%

## CONCLUSIONES

- 1 El ketoconazol shampoo es altamente efectivo en el tratamiento de la dermatitis seborreica.
- 2 La efectividad del ketoconazol shampoo en el tratamiento de la dermatitis seborreica, es directamente proporcional a la concentración del shampoo.
- 3 La mejoría clínica coincide con la desaparición de P. ovale, sugiriendo que P. ovale juega un papel importante en la etiogénesis de la dermatitis seborreica.
- 4 El ketoconazol shampoo es bien tolerado y no se presentó intolerancia tóptica, ni efectos secundarios.

## COMENTARIOS

- La dermatitis seborreica es una dermatitis bastante frecuente tanto en hombres como en mujeres; observándose en este estudio una relación de 1:1.
- La etiología de este padecimiento continúa siendo desconocida, a pesar de vincularlo en múltiples estudios con Pityrosporum ovale.
- El diagnóstico clínico la mayoría de las veces es sencillo, y no se requiere de estudios especiales para confirmarlo. Puede ser de gran ayuda realizar un frotis con técnica de Gram, para confirmar la presencia de P. ovale.
- Los grupos de edad más afectados fueron los de la segunda y tercera década.
- Tomando en forma aislada la topografía, las localizaciones predominantes fueron: piel cabelluda en un 100% y orejas en 62%.
- En general esta dermatosis no tiene relación aparente con factores predisponentes; aunque un 72% de los pacientes refirieron dentro de sus antecedentes: tensión mental y excesiva producción de sebo; un 55% factores hereditarios y sólo un 31% mencionó una relación estacional con los brotes del padecimiento.
- De los tratamientos previos, los más utilizados fueron el alquitrán de hulla y el disulfuro de selenio.

- Durante el tratamiento, algunos pacientes refirieron aparición de cabello en zonas alopécicas y mejor apariencia de éste, en lo que respecta a brillo y suavidad; lo que favoreció la evolución del estudio.
- El ketoconazol shampoo cumple su actividad farmacodinámica con un mínimo de riesgo dermatológico y ocular; por lo que consideramos, que aunque no es el tratamiento definitivo, ya que no todos los pacientes respondieron positivamente, si es una buena alternativa para el manejo de la dermatitis seborreica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Darier, Sabouraud, Gougerot, Milian, Pautrier, Ravaul, Sézary, Clement, Simon: Nouvelle Pratique Dermatologique. Masson et ce etireurs. Tomo VIII, Paris, 1936, pps. 1-50.
- 2.- Sabouraud, R.: Maladies desquamatives. Paris. 1904.
- 3.- Vanderwyk, R.; Roja, F.: The relationship between dandruff and the microbial flora of the human scalp. J. Soc. Cos. Chem. 15; 761-768. 1964.
- 4.- Rook, A.: Textbook of Dermatology, Blackwell scienthic publications Oxford, London, Edinburgh, 4th ed. Vol. I, 1986, pps. 375-380.
- 5.- Davies, J. H.: Seborrheic eczema: Ant attemp to define the scope of the term. Br. J. Derm 64(2):213-224, 1952.
- 6.- Shuster, S.: The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. Br. J. Dermatol 3:235-242. 1984.
- 7.- Ford GP, Far PM, Ive FA, Shuster S.: The response of seborrheic dermatitis to ketoconazole. Br. J. Dermatol III:25. 1984.
- 8.- Eisenstat BA., Wormer EP: Activity of ketoconazole. N. Engl. J. Med. 311, 189. 1984.
- 9.- Rekhan, S.; Sharaf, D.: Dandruff: Assessment and managment. Int. J. Dermatol., 22(9): 511-514, 1983.
- 10.- Fitzpatrick, T. B.: Dermatologia en Medicina General, 4/a. Ed., Ed. Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1979, pps. 812-816.
- 11.- Lever, W. F.: Histopatology of the skin, 5th ed. J. B. Lippin-Cott company, Philadelphia, Toronto, 1979, pps. 80-82.

- 12.- Braver, E. W.; Opdyke, D. L.; Burnett, C. M.: The anti-seborrheic properties of zinc pyrithione in a cream vehicle, *J. Invest. Dermatol.*, 47:174, 1966.
- 13.- Braver, E.: Antiseborrheic Qualities of zinc pyrithione in a cream, vehicle. Clinical experience in pityriasis capitis., *Cutis.*, 5(6): 723-725, 1969.
- 14.- González-Ochoa, A.; et al.: Acción de la anfotericina B en la blefaritis seborreica del pityrosporum ovale. *Med. Cut.*, 2:173, 1966.
- 15.- Agache, P.; Blanc, D.: Current status in sebum knowledge, *J. Derm.*, 6(1): 304-311, 1985.
- 16.- Heel, R. C.; Brogden, R. N.; Carmine, A.; Morley, P. A.; Speight, T. M. and Avery, G. S.: Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. *Drug* 23: 1-36, 1982.
- 17.- Cauwenberg, G.; Schrooten, P.: Double-blind study of 2% ketoconazole shampoo vs placebo in the Treatment of Dandruff and/or Seborrheic Dermatitis., *Clinical Research Report*, 1985.
- 18.- Walczak, V. and Nebus, J.: The acute oral toxicity of MEDIC, formula B(G14) in albino mice. Experiment N° 823. Unpublished report, August 1986.
- 19.- Walczak, V. and Nebus, J.: The acute oral toxicity of MEDIC, formula B(G14) in albino rats. Experiment N° 821. Unpublished report, August 1986.
- 20.- Walczak, V. and Nebus, J.: Aprimary dermal irritation study of MEDIC, formula B(G14) in albino rabbits. Experiment N° 824. Unpublished report, July 1986.
- 21.- Walczak, V. and Nebus, J.: Afederal hazardous substances act ocular irritation study of MEDIC, formula B(G14) in albino rabbits. Experiment N° 825. Unpublished report, July 1986.

- 22.- Walczak, V. and Nebus, J.: A federal hazardous substances act ocular irritation study of a 15% v/v solution of MEDIC, formula B(G14) in albino rabbits. Experiment N° 822. Unpublished report. August 1986.
- 23.- Janssen Pharmaceutica: Subchronic dermal irritation study in New Zealand White rabbits (repeated dosage for 28 days). Experiment N° 1683. Unpublished report. August 1986.
- 24.- Van Cutsem, J.: The antifungal activity of ketoconazole. Am. J. Med. 74 (1B): 9-15, 1983.
- 25.- Borgers, M. and Van Cutsem, J.: Ketoconazole induced morphological changes in yeasts and dermatophytes. In: "Oral therapy in Dermatomycoses: a Step Forward", The Medicine Publishing Foundation Symposium series N° 16, 1985, pps. 51-60.
- 26.- Janssen Pharmaceutica: Ketoconazole 2% cream: systemic absorption, skin irritancy, and therapeutic effectiveness in animals and man. A review of the available data up to November 1985. Clinical Research Report, 1985.
- 27.- Cauwenbergh, G. F. M. J.; Degreef, H. and Verhoeve, L. S. G. C.: Topical ketoconazole in dermatology: a pharmacological and clinical review. Mykosen 27 (8): 395-401, 1984.
- 28.- Leyden J. J.; McGlinley K. J.; Ligman, A. M.: Role of microorganisms in dandruff. Arch Dermatol 112:333. 1976.
- 29.- Carr, M. M.; Pryce, D. M.; Ive, F. A.: Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole. I. Response of seborrhoeic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole. Br. J. Dermatol. 116: 213-216, 1987.

- 30.- Hull, P. R.; Presbury, D. G. C.: Ketoconazole 1% shampoo in the treatment of seborrheic dermatitis: a double-blind placebo-controlled study. Janssen Pharmaceutica, Clinical Research Report, February 1987.
- 31.- Mertens, R.; Vankeerberghen, R.; Van Lint, J.: Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of dandruff and/or seborrheic dermatitis: a double-blind placebo-controlled study. Janssen Pharmaceutica, Clinical Research Report, February 1987.
- 32.- Schrooten, P.; Cauwenbergh, G.: Ketoconazole shampoo in the treatment of dandruff or seborrheic dermatitis: a double-blind placebo-controlled study. Janssen Pharmaceutica, Clinical Research Report, December 1986.
- 33.- Hoing, M.; De Dier, A. M.; Schuermans, V.; Cauwenbergh, G.: Ketoconazole shampoo in the treatment of dandruff and/or seborrheic dermatitis. A combined analysis of 10 clinical trials in 518 patients. Janssen Pharmaceutica, Clinical Research Report, March 1987.
- 34.- Kligmann, A. M.; McGinley, K. J.; Leyden, J. J.: The nature of dandruff. *J. Soc. Cos. Chem.* 27: 111-139, 1976.
- 35.- Skinner, R. B.; Noah, P. W.; Zanolli, M. D.; Rosenberg, E. W.: The pathogenic role of microbes in seborrheic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 122: 16-17, 1986.
- 36.- Binder, R. C.; Jonelis, F. J.: Seborrheic dermatitis in neuroleptic induced parkinsonism, *Arch. Dermatol.*, 119(6):473-475, 1983.
- 37.- Burton, J. L.; Shuster, S.: Effect of L-dopa on seborrheic of parkinsonism., *The Lancet.*, 2:311, 1970.
- 38.- Farr, P. M.; Shuster, S.: Treatment of seborrheic dermatitis with topical ketoconazole. *The Lancet.*, 2:271, 1984.

- 39.- Graybill, J.; Drutz, D.: Ketoconazole: A major innovation for treatment of fungal disease. *Ann Inter Med.*, 93(6):921-23, 1980.
- 40.- Grigoriu, A.: Superficial mycoses: ketoconazol treatment. *Mycosen.*, 25(5):258, 1982.
- 41.- Mochela, P.: Textbook of Dermatology, seborrheic dermatitis, 6 th ed. W. B. Saunders, Londres, Tokyo, México, 1984, pps. 356-361.
- 42.- Levine, H. B.: Ketoconazole in the management of fungal disease. Adis Press, 1982.
- 43.- Acosta M.: Ketoconazole. A new antifungal agent. *Drug Information Bulletin* 1 (3), 1981.
- 44.- Cauwenberg, G.: 5 años de experiencia clínica con el ketoconazol: Seguridad y eficacia. *International Symposium New Developments in the Antimycotic Therapy*, Sao Paulo (Brazil), December 1982.
- 45.- Pye, R. J.: Skin surface lipids in seborrheic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 97, Supplement 15, 1977.
- 46.- Ford, G. P.; Ive, F. A. and Midgley, G.: Pityrosporum folliculitis and ketoconazole. *British Journal of Dermatology* 107. p. 691-695, 1982.
- 47.- Speight, and G. S. Avery. Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. *Drugs* 23:1-36.
- 48.- Arenas, R.: Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of dandruff and/or seborrheic dermatitis: a double-blind placebo-controlled study. *Clinical Research Report*, January 1987.
- 49.- Arellano, F.: Ketoconazole 1% shampoo in the treatment of seborrheic dermatitis and/or dandruff: a double-blind placebo-controlled study. *Clinical Research Report*, February 1987.

- 50.- Green, C. A.; Farr, P. M.; Shuster: Treatment of seborr<sub>h</sub>h<sub>o</sub>ic dermatitis with ketoconazole. Br. J. Dermatol. 116:217-221, 1987.