

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

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

TESIS QUE PARA OBTENER  
EL TITULO DE QUIMICA  
FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA

Lorena Gerardina Ruiz Escobar

MEXICO, D.F.

1997

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.

JURADO ASIGNADO:

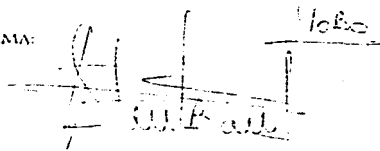
Presidente Prof.: Rodolfo Pastelin Palacios  
Vocal Prof.: Abel Gutierrez Ramos  
Secretario Prof.: José Alejandro Bonifaz Trujillo  
1 - suplente Prof.: Mayte Astigarraga Zavaleta  
2 - suplente Prof.: Misael González Ibarra

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Hospital General de México, Unidad de Dermatología, Depto. de Micología  
Dr. Balmis # 148 Col. Doctores, C.P. 06720

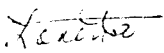
NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL ASESOR DEL TEMA:

M. en C. José Alejandro Bonifaz Trujillo



NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL SUSTENTANTE:

Lorena Gerardina Ruiz Escobar



El principio de la sabiduría es el  
temor de Jehová. Sal. 111. 10

Porque Dios está la sabiduría y el  
poder; sea el consejo y la in-  
teligencia. Eccl. 12. 13

Todo tiene su tiempo, y todo lo que  
se quiere debajo del cielo tiene su lugar.  
Ya he puesto el trabajo que Dios  
ha dado a los hijos de los hombres  
para que se ocupen en él.

Todo he hecho hermosa en su tiempo,  
y he puesto el trabajo en el consejo de ellos.  
Sin que haya un hombre a entender la  
obra que ha hecho Dios desde el principio  
hasta al fin.

Ya he conocido que no hay para ellos  
cosa mejor que descansar, y hacer bien en su  
vejez;

he entendido que toda la que Dios hace  
será perfecta, y sabe aquella en la cual  
ni se oía ni se oíría; y he hecho Dios  
para que delante de él teman los hombres.

¿Qué he por fin, ya es, y ite que he de ser  
por fin; y Dios sustenta la que pasó.

Eccl. 3:1, 10-15

Porque de tal manera amó Dios al mundo, que ha dado  
a su hijo unigénito, para que todo aquel que en él cree,  
no se pierda, mas tenga vida eterna.

El que cree en el Hijo, tiene vida eterna; pero el que se  
niega en el Hijo, no verá la vida, sino que la ira de Dios  
está sobre él.

Jn. 3:16, 36

Papá y Mamá: gracias por su dedicación; gracias por su apoyo; gracias por que ahora pueda cumplir con ustedes la culminación de algo que empezó hace tiempo y que les dedico de todo corazón. Vos amo.

Honra a tu padre y madre, que es el primer mandamiento con promesa; para que te vaya bien y seas la tierra feliz sobre la tierra. Ep: 6.2.2

Alexandra: gracias por la oportunidad que me diste de realizar este trabajo. Gracias por tus enseñanzas, por tu confianza, por tu apoyo y tu paciencia.

Abuelita: gracias por tu tiempo, por tu visita y tus consejos; gracias a Dios por que estas conmigo en este momento. te amo.

Manuel: gracias por que eres tu quien ha compartido su vida conmigo durante toda este tiempo y me has apoyado y ayudado en todo.

San Elizabet: gracias por estar conmigo, por que se fue con tu llegada Dios me dio gran bendición.

Hermandad: gracias por tantas cosas que hemos compartido, gracias por que esta vida sino de ustedes a contribuido de alguna manera para que yo pudiera realizar esto. Gracias Gloria, Susana, Laura, Cristóbal y David.

Tu, mamá, Dadi: gracias porque  
siempre me han apoyado en todo y me  
han inculcado confianza, gracias por  
compañerismo siempre esta alegría mas.

Maria: gracias por transmitirme tu  
entusiasmo y tu confianza.

Gracias a todas las que se me acercan,  
para que en este momento llegen a mi  
mente y por que se me vayan a ir de  
ustedes a contribuir con algo en mi vida.  
Le doy gracias a Dios.

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

## INDICE

INTRODUCCION .....	03
OBJETIVOS .....	05
CAPITULO I. Dermatitis Seborreica .....	07
CAPITULO II. <u>Lityrosponum ovale</u> .....	12
CAPITULO III. Ketoconazol .....	16
CAPITULO IV Material y Métodos .....	23
CAPITULO V Resultados .....	29
CONCLUSIONES .....	52
DISCUSION .....	53
BIBLIOGRAFIA .....	54



## INTRODUCCION

Los hongos son organismos heterotrópicos eucarióticos, sin clorofila y talofíticos. Se reproducen por conidias que germinan formando largos filamentos llamados hifas. Con el crecimiento y ramificación de las hifas se produce una masa llamada micelio. A partir del micelio se producen esporas con una distribución característica. Al dispersarse las esporas pueden germinar y formar nuevos hongos.<sup>(1)</sup>

Los hongos se dividen en cuatro clases principales: Zigomycetes, Basidiomycetes, Ascomycetes y Deuteriomycetes. También conocidos como hongos imperfectos, la mayoría de los hongos patógenos pertenecen a la última clase, que no tienen una fase sexuada.<sup>(2)</sup>

Los hongos relacionados con las enfermedades humanas pueden dividirse en los que afectan sólo las capas superficiales queratinizadas de la piel, como los dermatofitos, los que son capaces de infectar los tejidos más profundos u órganos internos, los hongos que dan micosis profundas o sistémicas y los que tienen un carácter intermedio, es decir, son capaces de producir una infección superficial o profunda.<sup>(3)</sup> Las infecciones por *T. ovale* como la dermatitis seborreica, pertenecen a la primera clasificación.

La dermatitis seborreica es una enfermedad inflamatoria frecuente, suele presentarse en la piel capelada desde donde se disemina a otras áreas como, regiones ciliares, párpados, surco nasolabial, labios, conchas auriculares, conducto auditivo externo, pliegues submamarios, axilas, cicatriz umbilical, pubis, ingles, pliegue interglúteo y en menor frecuencia a tronco y extremidades superiores e inferiores.<sup>(4)</sup>

La dermatitis seborreica es una enfermedad de tipo multifactorial, que involucra una serie de factores, tales como, genéticos, hormonales, ambientales, psicosomáticos e infecciosos, este último referido básicamente a *Pityosporum ovale*.<sup>(5,6)</sup>

Muchos investigadores<sup>(7,8)</sup>, reconocen a *Pityosporum ovale* como el agente causal de la dermatitis seborreica, sin embargo, hay otros autores<sup>(9,10)</sup> que niegan su patogenicidad, basándose en el hecho de que el hongo se encuentra en algunos sitios seborreicos de la piel lampiña, así como en la piel capelada de sujetos normales.<sup>(10,12)</sup>

Para el tratamiento de esta enfermedad, se han utilizado terapias múltiples, cuya eficacia en la mayoría de los casos es temporal.<sup>(13)</sup>

Si bien no existe ningún fármaco que elimine o controle la dermatitis seborreica, se ha demostrado en estudios *in vitro* que el ketoconazol en shampoo, es sumamente activo contra el *P.ovale* y podría controlar el proceso seborreico. (1)

El objeto de este estudio es comprobar la tolerancia y efectividad del ketoconazol shampoos en la dermatitis seborreica, particularmente enfocado a la actividad del *P.ovale*.

## OBJETIVOS

1. Demostrar la presencia de *Malassezia* spp. en la dermatitis seborreica.
2. Comprobar la eficacia y tolerancia del ketoconazol shampoo, en un estudio doble ciego utilizando diversas concentraciones de principio activo.
3. Determinar la concentración adecuada de ketoconazol, para el tratamiento de la dermatitis seborreica.

## CAPITULO I

## DERMATITIS SEBORRÉICA

Las infecciones superficiales de la piel causadas por hongos son muy frecuentes. La hipersensibilidad a los hongos desempeña indudablemente un papel importante en la patogénesis de estas enfermedades.<sup>(1)</sup>

Los hongos atacan solo las capas muertas y queratinizadas de la piel, uñas y cabellos.<sup>(1)</sup> Una de las enfermedades causada por este tipo de hongos es la dermatitis seborreica, de la que se tratará a continuación.

### a) Datos históricos.

- Fuchs en 1810, fue el primero que se refirió a la seborrea utilizando el término seborragia.<sup>(1)</sup>
- Alibert en 1820, mencionó que la dermatitis seborreica podría ser sustrato de algunas enfermedades.<sup>(1)</sup>
- Hebra en 1870, introdujo el término de seborrea oleosa.<sup>(1)</sup>
- Malassez en 1874, inició la investigación del *Pityrosporum oxale* y determinó que era la causa de la dermatitis seborreica.<sup>(1)</sup>
- Una en 1887, por las características de la enfermedad utilizó el término eczema seborreico.<sup>(1)</sup>
- Sabouraud en 1902, interrelacionó las diversas formas clínicas: pitiriasis capitis, acné, eczema seborreico y alopecia seborreica.<sup>(1)</sup>
- Darier en 1907, nombró como eczematides este padecimiento.<sup>(1)</sup>
- Barber en 1992, fue el primero en mencionar que la dieta era la causa etiológica de la dermatitis seborreica.<sup>(1)</sup>

- Ingram en 1931, involucró hipersensibilidad a irritantes internos y externos y menor resistencia a infecciones. <sup>(19)</sup>
- Dowling en 1939, mencionó que el eczema seborreico era causado por microorganismos. <sup>(19,20)</sup>

**b) Definición.**

La dermatitis seborreica, es una dermatosis inflamatoria eritematoescamosa, que afecta principalmente áreas sebáceas, formando placas de color amarillo, de tamaño y forma variable y que se relaciona con la presencia de Pityrosporum ovale. <sup>(19,20,21,22,23)</sup>

**c) Sinonimia.**

- Eczema seborreico
- Eczema peripilar
- Eczema microbiano
- Eczema flaneral
- Pitiriasis seca.
- Pitiriasis esteatoide
- Corona seborreica
- Prurigo flexural
- Pitiriasis simple
- Eczema intertiginoso de la piel cabelluda.

**d) Frecuencia.**

Es un padecimiento común, se presenta a cualquier edad y no tiene preferencia por ningún sexo, por lo general se presente entre los 18 y 40 años, es más frecuente, en hombres adultos que en mujeres. Se menciona, que ocupa el tercer lugar en frecuencia entre las afecciones de piel cabelluda. <sup>(22)</sup>

La dermatitis seborreica afecta entre 1 y 3% de la población en general, y entre el 3 y 5% de los adultos. <sup>(23)</sup>

**e) Etiología.**

Se desconoce la causa de esta enfermedad. Muchos autores reconocen a Pityrosporum ovale como agente etiológico de este padecimiento, apoyándose en la presencia abundante de levaduras de este microorganismo en la dermatitis seborreica. <sup>(24)</sup>

En ella, probablemente, también intervienen factores genéticos, psicológicos, ambientales y hormonales. Han aparecido reportes sobre el papel de los jabones, shampoos y productos cosméticos en la producción de la dermatitis seborreica, se propone que puede ser una respuesta de la piel cabelluda a los irritantes, dando como consecuencia una excesiva descamación.<sup>(11,25,26)</sup>

Se consideran causas predisponentes: enfermedades cardiovasculares (hipertensión, infarto al miocardio, etc.),<sup>(27)</sup> enfermedades del sistema nervioso (mal de Parkinson)<sup>(28)</sup>, el alcoholismo<sup>(29)</sup> y enfermedades en las que se ve afectado el sistema inmunológico (cáncer y síndrome de inmunodeficiencia adquirida).<sup>(30,31,32)</sup>

En individuos predispuestos los cuadros de dermatitis seborreica se precipitan por: fatiga, "stress" o infecciones.<sup>(33)</sup>

En pacientes con SIDA la dermatitis seborreica se presenta entre un 30 y 80% de los casos, mientras la prevalencia entre la población normal es de entre 3 y 7%.<sup>(34,35)</sup>

Los estudios demuestran un gran número de levaduras de *P. ovale* en lesiones en la piel y cuero cabelludo en estos pacientes, en comparación con individuos normales. La dermatitis seborreica en pacientes con SIDA, es usualmente más severa y con más dificultad en su diagnóstico y tratamiento.<sup>(36)</sup>

Aunque se han hecho estudios para determinar la etiología de la dermatitis seborreica, no se tiene clara la responsabilidad del *P. ovale* en este padecimiento, así como tampoco se sabe a ciencia cierta el papel que juegan los demás factores mencionados como posibles agentes etiológicos.

#### D. Características

Se caracteriza por presentar escamas finas y secas, de color grisáceo, pequeñas e irregulares, a las que comúnmente se les denomina "caspa", como se acumulan una capa sobre otra, se desprenden fácilmente con el rascado. Afecta piel cabelluda en forma difusa, frecuentemente presenta prurito de diversa intensidad, puede presentarse en brotes y persistir durante mucho tiempo.<sup>(37)</sup>

Sabouraud indicó que la dermatitis seborreica no es causa de alopecia<sup>(38)</sup>; pero, se ha demostrado, en adolescentes que por este padecimiento, se presenta alopecia difusa.

#### g) Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es bueno, aunque es una enfermedad generalmente crónica y recurrente en adolescentes y adultos.<sup>(39)</sup>

Para el tratamiento de este padecimiento, se han utilizado compuestos a base de azufre, mercurio, alquitrán de hulla <sup>(10)</sup>, y disulfuro de selenio <sup>(22)</sup>, entre otros.

El ketoconazol se ha utilizado desde 1980, como tratamiento de micosis superficiales y profundas principalmente, las ocasionadas por levaduras de tipo *Candida*\_sp. y *Pityrosporum*\_sp. <sup>(23-24)</sup>.

El ketoconazol es un imidazol fungistático muy eficaz <sup>(25-27)</sup> y se ha utilizado para el tratamiento de la dermatitis seborreica, ya que el número de levaduras disminuye notablemente con su uso. <sup>(22)</sup>



## CAPITULO II

## Pityrosporum Ovale

### a) Antecedentes.

- Rivolta en 1873 lo denominó con el nombre de Cryptococcus psoriasis.<sup>(49)</sup>
- Malassez en 1874, distinguió tres tipos a los que llamó grandes esporas, pequeñas esporas y esporulas.<sup>(50)</sup>
- Bizzozero en 1884, a través de escamas descubrió dos tipos de células Sacharomyces esphaericus (esféricas), y Sacharomyces ovalis (ovoideas) e idénticas a las esporas que descubrió Malassez.<sup>(51)</sup>
- Uina en 1891, considero que las células ovoideas o en forma de botella eran bacilos y los denominó Bacille-bouteille.
- Sabraud en 1904, observó las esporas de Malassez y estableció, que era un hongo que se encontraba en pacientes que padecen dermatitis seborreica y le dió el nombre de Pityrosporum malassezi.<sup>(52)</sup>
- Castelani en 1919, descubrió dos especies de el género Pityrosporum: ovale y caulici.<sup>(53)</sup>
- Panja en 1927, cultivó a Malassezia furfur, y determinó que el género Malassezia, comprende tres especies diferentes, indicando a Malassezia ovalis como responsable de la dermatitis seborreica.<sup>(54)</sup>
- Gordon en 1951, mencionó que Loyale, es totalmente lipofílica.<sup>(55,56,57)</sup>

### b) Sinonimia.

- ◆ Sacharomyces ovalis.
- ◆ Malassezia ovalis
- ◆ Pityrosporum malassezia.

- ◆ *Etyresporum furfur*
- ◆ *Etyresporum orbiculare*.

*Etyresporum ovale* presenta blastoconidias pequeñas, miden de tres a cinco micrómetros, sus paredes son gruesas generalmente; tienen núcleo segmentado; se reproduce por gemación. Es Gram positivo, es resistente a los antisépticos y a los antibióticos tópicos. <sup>(55)(56)</sup>

Cuando el padecimiento es agudo las levaduras son pequeñas y de paredes delgadas; cuando es crónico las levaduras son grandes y de paredes gruesas. <sup>(57)(58)</sup>

#### d) Clasificación:

*Etyresporum ovale*, de acuerdo con la clasificación de Lodder y Kreger-Van Rij, pertenece a la familia Cryptococcaceae, subfamilia Cryptococcoidae, la que comprende los generos: *Etyresporum*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Bretonomyces*, *Kloeckera*, *Trygonopsis* y *Tentopis*.

Las especies del género *Etyresporum* son *E. ovale*, *E. furfur* y *E. orbiculare*, estas se distinguen entre si por su tamaño, forma y requerimientos nutritivos, mientras que *orbiculare* crece en medios con ácidos grasos saturados, *ovale* crece en medios con ácidos grasos no saturados <sup>(59)(60)</sup>, *furfur* se distingue, por que se observa en forma de agrupaciones en gemación, y presenta filamentos rectos y en ángulos.

#### e) Generalidades:

Algunos investigadores <sup>(61)(62)</sup>, señalan que *E. ovale*, es un saprofito de la piel, que se desarrolla más en lesiones hipersebóreas e hiperqueratósicas.

*E. ovale* induce inflamación y descamación, pero no se sabe por que mecanismo, se piensa que probablemente sea a través de un fenómeno de sensibilidad previa. Se ha comprobado que puede activar el complemento <sup>(63)</sup>, esto sugiere que quizá juegue un papel importante en la propia inducción de la inflamación.

#### f) Cultivo:

El cultivo es algo difícil de obtener, ya que *E. ovale* por ser lipofílico sólo crece en medios adicionados de ácidos grasos <sup>(64)</sup>, se desarrolla en ocho a diez días aproximadamente en forma de colonias de aspecto blanquecino, de consistencia blanda. <sup>(65)</sup>

Los primeros medios utilizados para el aislamiento del *E. ovale* fueron medios ricos en glicerina, a diferentes concentraciones e incubados entre 30 y 40 °C. <sup>(66)(67)</sup>

En 1911, Mirowskien, y en 1913 Krauss, fueron los primeros en utilizar una sustancia grasosa en los medios de cultivo; lanolina (52), mientras que en 1926 Templeton utilizó ácido oléico. (53)

En 1933 Ota y Huang, adicionaron con lecitina al 2% un medio de agar gelosa al 8%. (52)

En 1940 Emmons, aisló al *T. ovale* en un medio con glicerol al 28%, con un pH de 5,5 e incubado a 37 C. Observó que en este medio el desarrollo era continuo. (54,55)

Ademas de los medios de cultivo anteriormente mencionados, se han utilizado otras sustancias como: aceite de hígado de bacalao, sebo humano, aceite araquimico y vitaminas solubles en grasas, pero con ninguno se obtuvieron resultados satisfactorios.

En la actualidad se continúan utilizando para el cultivo y aislamiento del *T. ovale* medios de cultivo ricos en grasas (ácidos grasos no saturados) y con ellos ha sido posible la obtención de colonias que, aunque no muy numerosas, han permitido estudiar más adecuadamente este microorganismo, así como su papel patógeno en el hombre y su sensibilidad a antibióticos. (56,57)

## CAPITULO III

## KETOCONAZOL

### a) Características físicas.

Es un polvo blanco, inodoro e insaboro, soluble en ácidos, cuya temperatura de fusión se encuentra entre los 145 y 149 °C.

### b) Síntesis

El ketoconazol, es un antifúngico del grupo de los imidazoles, sintetizado en Bélgica por Farmacéutica Janssen. (66,67)

### c) Actividad antifúngica

En infecciones experimentales, causados por hongos como: candidiasis vaginal (en ratas), candidiasis y dermatofitos en piel (en cuyos) y coccidioidomicosis pulmonar (en cuyos y ratones), se ha demostrado, que administrándose ketoconazol por vía oral son erradicadas. Debido a su buena disponibilidad y buen nivel en los tejidos, el ketoconazol elimina al hongo patógeno u oportunista. La ventaja de la administración oral, es la erradicación sistemática de las infecciones fúngicas; la principal desventaja, es el riesgo potencial de los efectos colaterales sistémicos. La administración tópica, tiene buena biodisponibilidad local, por lo tanto es útil en infecciones superficiales su ventaja es que no presenta efectos colaterales sistémicos. (68,69)

El ketoconazol, se administra en tabletas, para micosis superficiales y algunas profundas; se administra en crema y shampoo para micosis cutáneas incluyendo, candidiasis, tiñas, pitiriasis versicolor y en el tratamiento de dermatitis seborreica. (70,71,72,73,74)

### d) Espectro de acción

El ketoconazol actúa contra dermatofitos, en especies como Candida, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum y son poco sensibles: Aspergillus, sp y Cryptococcus neoformans. (75,76,77)

Se ha demostrado, que actúa contra Pityrosporum ovale in vitro y ha demostrado tener actividad frente a cocos Gram positivos; y a concentraciones altas, pero potencialmente utilizables frente a parásitos como Elasmodium falciparum y Leishmania tropica. (78)

e) **Ketoconazol y Dermatitis seborreica.**

Se ha demostrado el efecto del ketoconazol contra el *Pityrosporum* en diferentes investigaciones, utilizando crema al 2% en pacientes con dermatitis seborreica facial y en piel cabelluda, por lo que se diseño una presentación en forma de shampoo para la dermatitis seborreica, variedad capitis. (65,67,70)

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

El ketoconazol es un primer antimicótico eficaz en el tratamiento de las micosis sistémicas que puede administrarse por vía bucal. Se toma una sola dosis al día de 200 a 400 mg junto con los alimentos. (75)

f) **Modo de acción.**

El ketoconazol, al igual que otros antimicóticos imidazólicos, interfiere con el metabolismo de los esteroides (ergosterol) de hongos, mohos y levaduras. También puede afectar los sistemas enzimáticos oxidativos y peroxidativos. El acumulo de peróxidos dentro de la célula da como resultado una alteración de la pared celular. Existe también, alguna evidencia de que los imidazoles pueden aumentar la inmunidad de pacientes con infecciones micóticas. (75,76)

g) **Toxicidad y teratogenicidad.**

Por métodos experimentales, se ha determinado, la toxicidad aguda administrando dosis orales e intravenosas variadas, en mg por kg, en cuyos y ratas de ambos sexos, también en ratones y perros. (76)

Se ha probado en ratas de ambos sexos, administrando durante tres meses de 10, 40 y 160 mg por kg. de peso. Con dosis de 10 mg, no se observaron alteraciones, mientras que con dosis de 40 mg se observó una baja de potasio y un ligero aumento del peso del hígado. Con dosis de 160 mg. se observó, fragilidad ósea con fracturas espontáneas y algunas reacciones hepatotóxicas. (76)

En cuyos hembra embarazadas se estudio la distribución del ketoconazol y se observó que la mayor concentración en la madre, se encontraba en el hígado, riñón, bazo y pulmones. Atraviesa la placenta muy lentamente, por lo que la concentración en el feto fue menor que lo observado en la madre y la mayor concentración se encontró, en corteza suprarrenal, hígado y médula ósea. (76,78)

En ratas preñadas se administraron dosis altas y se observó un aumento de muerte embrionaria.

La fertilidad, no se vio afectada por la administración de 10, 20 y 50 mg/kg de peso de ketoconazol en ratas hembras y machos.<sup>(77)</sup>

#### h) Farmacocinética.

Su absorción oral es buena, el máximo nivel se alcanza entre las dos y las cuatro horas siguientes a su administración.

En perros y en el hombre, se han realizado estudios administrando crema con ketoconazol al 2%, en los que no se encontraron concentraciones de ketoconazol en sangre.<sup>(77,78)</sup>

En estudios realizados, administrando shampoo con ketoconazol al 2% en personas voluntarias, durante ocho semanas no se detectaron concentraciones de ketoconazol en plasma en ningún individuo<sup>(9,40)</sup>; estos estudios resumen que no existe riesgo de absorción percutánea tanto en animales como en el hombre, por lo tanto no se presentan efectos colaterales sistémicos.

#### i) Farmacodinamia.

El ketoconazol inhibe el desarrollo de *P. ovale* in vitro, a una concentración de 0.1 mg/ml; cultivos de *P. ovale* obtenidos de humanos, indican que el ketoconazol es el agente más activo comparado con otros imidazoles y antimicóticos.<sup>(6,57), (72,79,82)</sup>

#### j) Irritación potencial.

La irritación potencial del shampoo con ketoconazol al 2% se ha comparado con la que produce el shampoo con sulfuro de selenio al 2.5% y se demostró que la irritación usando ketoconazol es significativamente menor que la que se presenta usando sulfuro de selenio.<sup>(72,79)</sup>

#### k) Sensibilidad potencial de la piel.

Se utilizaron diferentes concentraciones de ketoconazol shampoo 0.5%, 1% y 2%, comparando también el vehículo. Ninguna de las concentraciones usadas de ketoconazol causaron sensibilidad o dermatitis de contacto en ningún sujeto, así como tampoco el vehículo. Por lo tanto, el uso de ketoconazol al 2% no se considera inductor de la sensibilidad de contacto con la piel.<sup>(79,81)</sup>



#### **D) Irritación primaria en los ojos.**

Este tipo de irritación se ha verificado aplicando shampoo concentrado y diluido en el saco conjuntival de conejos.

La mezcla concentrada se clasificó como irritante, lo que está de acuerdo con estudios hechos a shampoos comerciales. La concentración al 15% fue clasificada como no irritante, ya que sólo se observó ligero eritema y equimosis.<sup>(6)(7)(8)</sup>

De estos estudios se pudo concluir, que el shampoo con ketoconazol al 2% no provoca irritación ni sensibilidad potencial en la piel; además de ser efectivo contra el P. ovale, con un mínimo de riesgo dermatológico y ocular, sin riesgo de sufrir efectos colaterales sistémicos.<sup>(6)(7)(8)</sup>

**IRRITACION SUBCRONICA DERMICA  
EN CONEJOS CON KETOCONAZOL AL 2%  
(43)**

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 CLINICAS	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
IRRITACION 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
ANALISIS DE PLASMA	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
NIVELES DE KETOCONAZOL EN PLASMA 2h Y 28 d	NINGUNA					NINGUNA				

0.- CONTROL NEGATIVO  
O (SALINA)

00.- CONTROL VEHICULO  
(X CON SHAMPU)

N.- LIMITES NORMALES  
IGUAL A CONTROLES

**IRRITACION OCULAR PRIMARIA  
CON SHAMPOO PURO Y DILUIDO  
(43)**

PARAMETROS	SHAMPOO PURO NUMERO DE CONEJOS QUE REACCIONARON				SHAMPOO DILUIDO AL 15% NUMERO DE CONEJOS QUE REACCIONARON			
	CORNIA	0/0				0/0		
IRIS	1/0				0/0			
CONJUNTIVA	5/0				0/0			
PUNTAJACION TOTAL	SHAMPOO PURO				SHAMPOO DILUIDO AL 15%			
	24h	48h	72h	7d	24h	48h	72h	7d
CORNIA	105	92	80	0	0	0	0	-
IRIS	50	50	5	0	0	0	0	-
CONJUNTIVA	42	32	30	0	10	10	10	-
CLASIFICADO IRREFRANTE	POSITIVO				NEGATIVO			

## CAPITULO IV

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de cien pacientes con *Pitiriasis capitis*, con o sin dermatitis seborreica facial asociada, de la consulta externa dermatológica de el Hospital General de México de la Secretaría de Salud.

### a) Selección de pacientes.

Para la selección de pacientes se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

#### 1) De inclusión.

- Pacientes de cualquier sexo, mayores de 16 años.
- Características clínicas positivas para *pitiriasis capitis* con o sin dermatitis seborreica asociada.
- Con un año de evolución como mínimo.
- Tinción de Gram para *Pityrosporum ovale* positiva.
- Sin tratamiento antimicótico, por lo menos un año antes del estudio.
- Autorización por escrito del paciente.

#### 2) De exclusión.

- Pacientes con infecciones dermatofíticas.
- Embarazadas.
- Pacientes con terapia concomitante para el mismo padecimiento.
- Pacientes psicocontables.

### b) Evaluación clínica.

A cada paciente se le hizo una historia clínica en la que se investigó algunos datos físicos del paciente, así como padecimientos y tratamientos previos; factores predisponentes y sitio de las lesiones.

### c) Evaluación micológica.

La evaluación micológica, consistió en la identificación de el *Pityrosporum ovale*, por medio de la tinción de Gram y cultivo en medios especiales; Micosel mas ácidos grasos.

Las evaluaciones clínica y micológica, se realizaron antes del inicio del tratamiento, dos semanas después de iniciado el tratamiento y al finalizar el tratamiento. A continuación se presentan las hojas de recolección de datos.

PACIENTE

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

EDAD \_\_\_\_\_ (Años) PESO \_\_\_\_\_ (Kilos) ESTATURA \_\_\_\_\_ (cm)

PADECIMIENTOS Y TRATAMIENTOS

TIEMPO DE EVOLUCION (Mas de un año) \_\_\_\_\_

TRATAMIENTOS PREVIOS

NOMBRE:

RESULTADOS:

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

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

EFECTOS SECUNDARIOS DE TRATAMIENTOS PREVIOS:

\_\_\_\_\_

FACTORES PREDISONENTES:

	SI	NO
1.- RELACION ESTACIONAL	( )	( )
2.- ENFERMEDAD DE PARKINSON	( )	( )
3.- EXCESIVA PRODUCCION DE SERO	( )	( )
4.- FACTORES HEREDITARIOS	( )	( )
5.- pH DE LA PIEL ANORMAL	( )	( )
6.- TENSION MENTAL	( )	( )
7.- FACTORES NEUROLOGICOS	( )	( )
ESPECIFIQUE _____		
8.- MICROORGANISMO	( )	( )
9.- FACTORES HORMONALES	( )	( )
ESPECIFIQUE _____		
10.- REGIONES LOCALES DE LA PIEL	( )	( )
ESPECIFIQUE _____		
11.- FACTORES IATROGENICOS	( )	( )
12.- OTROS		
ESPECIFIQUE _____		

SITIO DE LAS LESIONES

SIGNOS Y SINTOMAS

( ) PIEL CABELLUDA

( ) INFLAMACION

( ) OREJAS

( ) CEJAS

( ) ERITEMA

( ) OJOS

( ) PESTAÑAS

( ) DESCAMACION

( ) PAPIADOS

( ) NARIZ - BOCA

( ) MACERACION

( ) CARA (EN GENERAL)

( ) DESPIGMENTACION

( ) PLIEGUES

( ) FISURAS

( ) ESPECIFIQUE

( ) PURITO

\_\_\_\_\_  
( ) OTRAS

( ) ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



Para el estudio se proporcionó a cada paciente un shampoo con diferentes concentraciones de ketoconazol: 2%, 1%, 0.5% y placebo. El shampoo se aplicó, por un período de cuatro semanas todos los días, dejándolo en contacto con la piel cabelluda de 3 a 5 minutos cada vez.

Es importante remarcar que el shampoo tenía el mismo vehículo y presentación, en sus distintas concentraciones y placebo y se proporcionó de forma aleatoria y ciega.

#### c) Toma de muestra

Para evaluar la presencia de *Trichosporum ovale*, la muestra se obtuvo retirando las escamas de las zonas afectadas con un bisturí, tomando de la grasa que queda al descubierto, la muestra así obtenida, se depositó en un portaobjeto, se extendió, se fijó con calor y se tiñó con la técnica de Gram.

Para el cultivo, se recolectaron escamas de la zona afectada y por siembra directa se depositaron en el medio de agar micoselel adicionado con aceite de oliva al 10%.

#### D) Valoración del tratamiento

Con el siguiente criterio en cada cita se evaluarón signos y síntomas tales como: inflamación, eritema, descamación, maceración, despigmentación, fisuras y prurito.

- A \_\_\_\_\_ curación
- B \_\_\_\_\_ mejoría importante
- C \_\_\_\_\_ mejoría moderada
- D \_\_\_\_\_ sin cambios.
- E \_\_\_\_\_ deterioro

Para la valoración micológica (frotis positivo para *T. ovale*), se siguió el siguiente criterio:

- 1) severo           +++ o más
- 2) moderado       ++
- 3) leve             +

## CAPITULO V

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos se resumen en las siguientes tablas y gráficas.

NUMERO TOTAL DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO: 100

Clasificación por sexo:

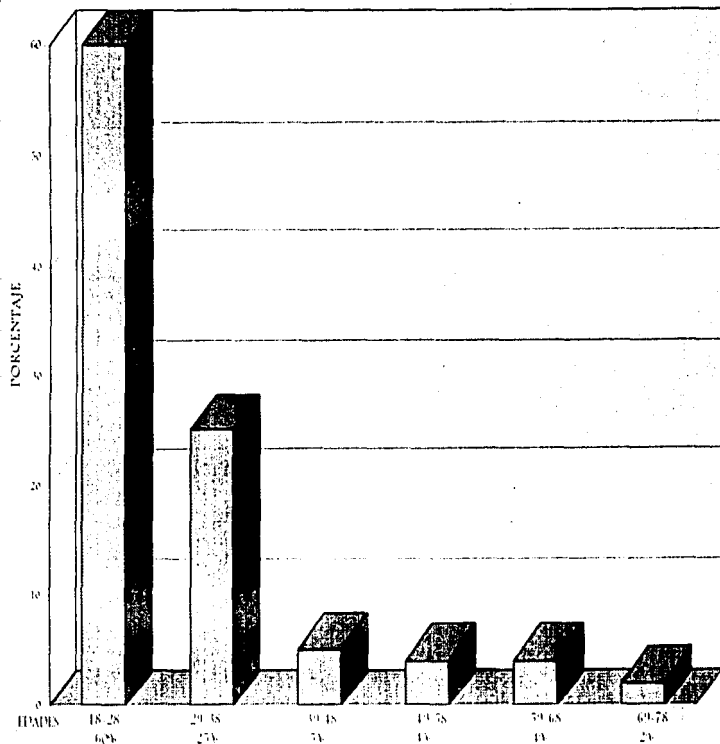
- Hombres 51 - 53%
- Mujeres 45 - 47%

Número de bajas: 4, por deserción.

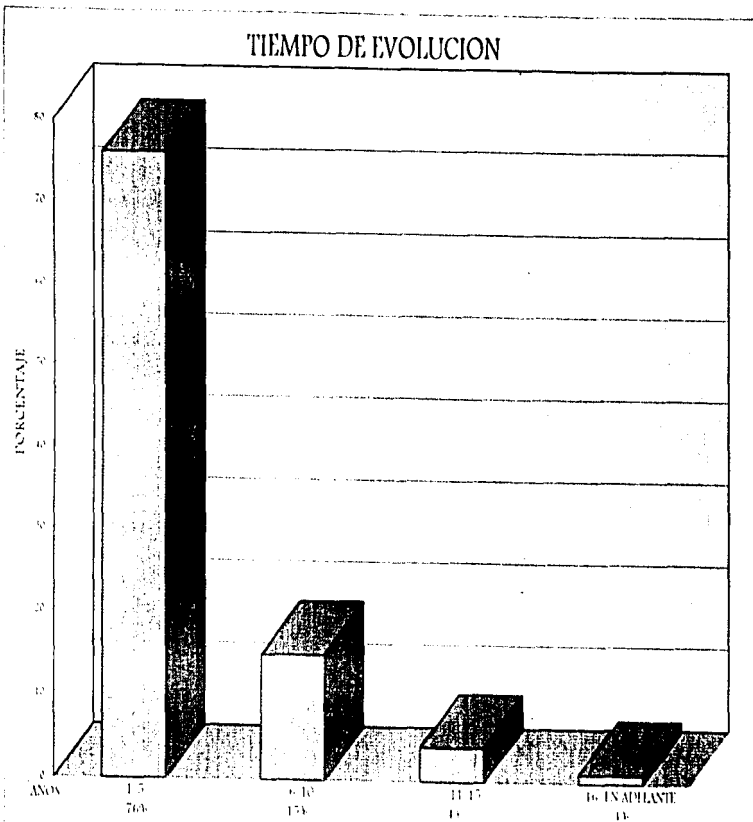
- |                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| • Paciente Masculino | Ketoconazol al 2%   |
| • Paciente Masculino | Ketoconazol al 1%   |
| • Paciente Masculino | Ketoconazol al 0,5% |
| • Paciente Femenino  | Placebo             |

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

# CLASIFICACION POR EDAD



GRAFICA 1



GRAFICA 2

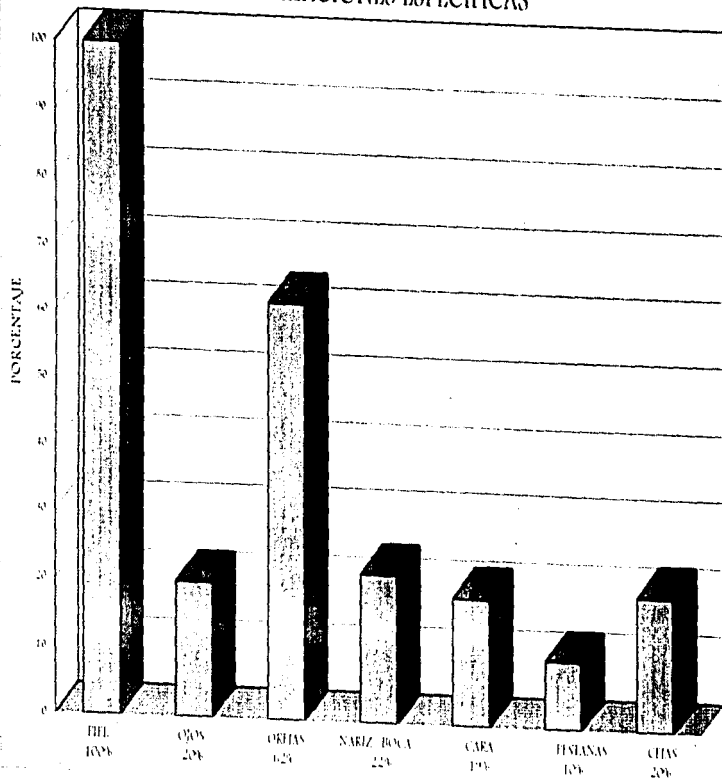
TABLA N° 1

TOPOGRAFIA		
LOCALIZACION	NUMERO	PORCENTAJE
PIEL CABELLUDA	54	56
PIEL CABELLUDA Y CARA	42	44

TABLA N° 1-A

SIGNOS Y SINTOMAS		
	NUMERO	PORCENTAJE
INFLAMACION	9	10
ERITEMA	63	66
DESCAMACION	96	100
MACERACION	24	25
DESPIGMENTACION	4	4
FISURAS	5	5
PRURITO	92	96

# LOCALIZACIONES ESPECIFICAS



GRAFICA 3

TABLA N° 2

FACTORES PREDISPONENTES		
FACTOR	NUMERO	PORCENTAJE
RELACION ESTACIONAL	30	31
EXCESIVA PRODUCCION DE SEBO	69	72
FACTORES HEREDITARIOS	53	55
TENSION MENTAL	69	72
FACTORES NEUROLOGICOS	13	13.5
FACTOR HORMONAL	13	13.5
LESIONES LOC. EN PIEL	17	18
FACTORES IATROGENICOS	01	01



TABLA N° 3

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES				
FACTOR	KETOCONAZOL 2%	KETOCONAZOL 1%	KETOCONAZOL 0,5%	PLACERO
A	13-12	15-10	14-11	12-13
B	28(18-50)	33(18-77)	30(18-67)	30(18-63)
C	66(46-125)	66(41-100)	65(44-96)	62(43-83)
D	162(152-179)	166(150-188)	164(148-180)	163(146-188)
E	3-4(1-8)	6-6(1-25)	4-8(1-27)	4(1-12)

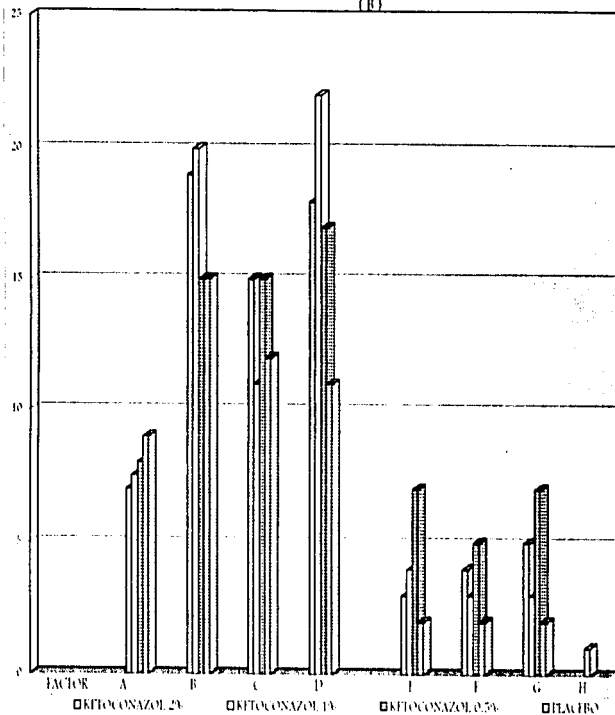
- A) N = total de pacientes mujeres - hombres  
 B) Media de edad en años  
 C) Media de peso en kg.  
 D) Media de altura en cm.  
 E) Media de evolución del padecimiento (años)

TABLA N° 4

FACTORES PREDISPONENTES (B)				
FACTORES	KETOCONAZOL 2%	KETOCONAZOL 1%	KETOCONAZOL 0.5%	PLACIBO
RELACION ESTACIONAL (A)	6	7	8	9
EXCESIVA PROD. DE SERO (B)	19	20	15	15
FACTORES HEREDITARIOS (C)	15	11	15	12
TENSION MENTAL (D)	19	21	18	11
FACTORES NEUROLOGICOS (E)	2	3	7	1
FACTOR HORMONAL (F)	4	3	5	1
LESIONES LOC./PIEL (G)	5	3	7	2
FACTORES IATROGENICOS (H)	1	0	0	0

# FACTORES PREDISONENTES

(R)



GRAFICA 4 (VER INCISOS DE FACTOR EN TABLA ANTERIOR)

TABLA N° 5

CLASIFICACION POR EDAD								
EIDADES	KETOCONAZOL 2%		KETOCONAZOL 1%		KETOCONAZOL 0.5%		FLUORIO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
18-28	16	67	13	54	16	67	12	50
29-38	5	21	6	25	3	12.5	10	42
39-48	2	8	2	8	1	4	1	4
49-58	1	4	1	4	1	4	1	4
59-68	0	0	0	0	3	12.5	1	4
69-78	0	0	2	8	0	0	0	0

MAYOR EDAD: 77 AÑOS  
 MENOR EDAD: 18 AÑOS  
 MEDIA: 30 AÑOS

TABLA N° 6

TIEMPO DE EVOLUCION								
AÑOS	KETOCONAZOL 20%		KETOCONAZOL 10%		KETOCONAZOL 0.5%		PLACEBO	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
1-5	21	87.5	14	58	18	75	20	83.33
6-10	3	12.5	5	21	4	17	2	8.33
11-15	0	0	1	4	1	4	2	8.33
16...	0	0	4	17	1	4	0	0

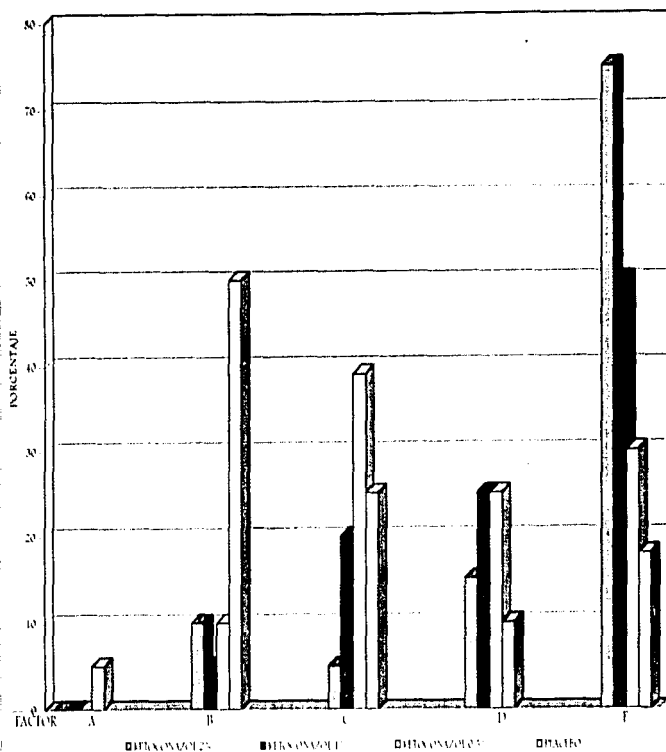
MAYOR EVOLUCION: 27 AÑOS

MENOR EVOLUCION: 1 AÑO

TABLA N° 7

EVALUACION FINAL DE SINTOMAS OBJETIVOS								
	KETOCONAZOL 2%		KETOCONAZOL 1%		KETOCONAZOL 0.5%		ELACERO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
DETERIORO (A)	0/24		0/24		0/24		1/24	4
SIN CAMBIOS (B)	2/24	8	1/24	4	2/24	8	11/24	50
MEJORIA MODERADA (C)	1/24	4	5/24	21	9/24	39	6/24	25
MEJORIA IMPORTANTE (D)	3/24	13	6/24	25	6/24	25	2/24	8
CURACION (E)	18/24	75	12/24	50	7/24	29	4/24	17

## EVALUACION FINAL DE SINTOMAS OBJETIVOS



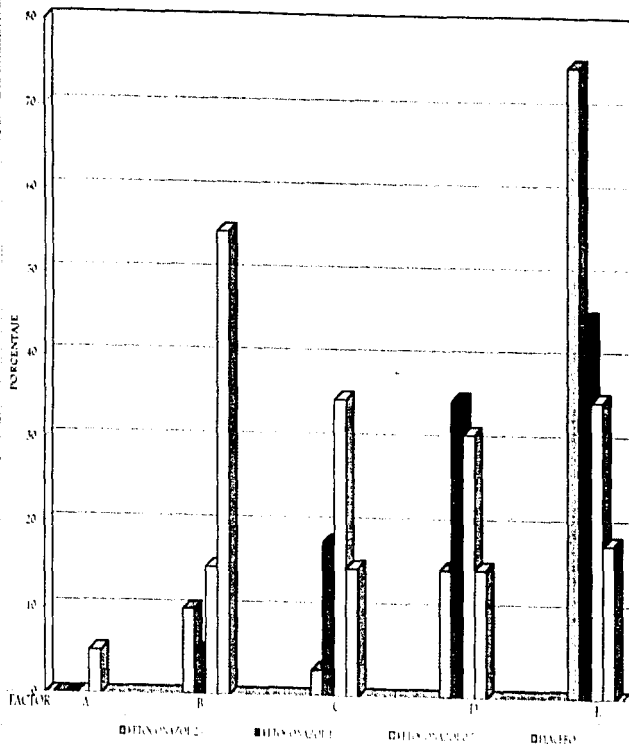
GRAFICA 5 (FACTOR: VER TABLA ANTERIOR)

TABLA N° 8

EVALUACION FINAL DE SINTOMAS SUBJETIVOS								
	KETOCONAZOL 2%		KETOCONAZOL 1%		KETOCONAZOL 0.5%		PLACERO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
DETERIORO (A)	0/24		0/24		0/24		1/24	4
SIN CAMBIOS (B)	2/24	8	1/24	4	3/24	12,5	13/24	54
MEJORIA MODERADA (C)	1/24	4	4/24	17	7/24	29	3/24	12,5
MEJORIA IMPORTANTE (D)	5/24	20,8	8/24	33	7/24	29	3/24	12,5
CURACION (E)	16/24	66,7	11/24	46	7/24	29	4/24	17



# EVALUACION FINAL DE SINTOMAS SUBJETIVOS

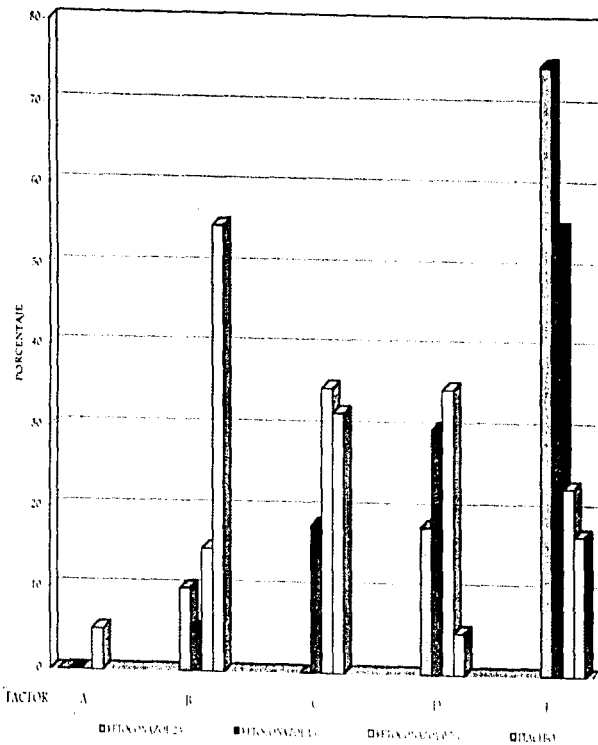


GRAFICA 6 (FACTOR: VER TABLA ANTERIOR)

TABLA N° 9

EVALUACION FINAL GLOBAL										
	KETOCONAZOL 2%			KETOCONAZOL 1%			KETOCONAZOL 0.5%		PLACERO	
	N	%	%	N	%	%	N	%	N	%
DETERIORO (A)	0/24			0/24			0/24		1/24	4
SIN CAMBIOS (B)	2/24	8		1/24	4		3/24	13	13/24	54
MEJORIA MODERADA (C)	0/24			4/24	17		7/24	29	6/24	25
MEJORIA IMPORTANTE (D)	4/24	17		7/24	29		8/24	33	1/24	4
CURACION (E)	18/24	75		12/24	50		6/24	25	3/24	13

# EVALUACION FINAL GLOBAL



GRAFICA 7 (FACTOR: VER EN LA TABLA ANTERIOR)

TABLA N° 10

EVALUACION MICOLOGICA PLACEBO TOTAL DE N° DE PACIENTES 24		
POSITIVO A <u>E. ovale</u>	GRAM	INICIO
N. DE PACIENTES	GRADO	PORCENTAJE
3	+	12.5
10	++	41.7
11	+++	45.8
POSITIVO A <u>E. ovale</u>	GRAM	FINAL
11	+	45.8
4	++	16.7
4	+++	16.7
NEGATIVO A <u>E. ovale</u>	GRAM	FINAL
5	-----	20.8

TABLA N° 11

EVALUACION MICOLOGICA SHAMPOO AL 0.5% TOTAL DE N° DE PACIENTES 24		
POSITIVO A <u>P. ovale</u>	GRAM	INICIO
N° DE PACIENTES	GRADO	PORCENTAJE
3	+	12.5
10	++	41.7
11	+++	45.8
POSITIVO A <u>P. ovale</u>	GRAM	FINAL
10	+	41.7
2	++	8.3
NEGATIVO A <u>P. ovale</u>	GRAM	FINAL
12	-	50.0



TABLA N° 13

EVALUACION MICOLOGICA  
SHAMPOO AL 2.0%  
TOTAL DE N° DE PACIENTES 24

POSITIVO A <u>E.ovale</u>	GRAM	INICIO
N DE PACIENTES	GRADO	PORCENTAJE
1	+	4.2
12	++	50.0
11	+++	45.8
POSITIVO A <u>E.ovale</u>	GRAM	FINAL
5	+	20.8

NEGATIVO A <u>E.ovale</u>	GRAM	FINAL
19	----	79.2

TABLA N° 14

CULTIVOS POSITIVOS										
	TOTAL	%	PLACEBO	%	0,5%	%	1,0%	%	2,0%	%
INICIO	70	73	19	79	18	75	19	79	14	58
FINAL	35	36	15	62,5	10	42	7	29	3	12,5



# CULTIVOS POSITIVOS



GRAFICA 8

## CONCLUSIONES

- Se demostró la presencia del *Pityrosporum ovale* mediante la tinción de Gram en un 100% y se obtuvo cultivo positivo en un 73%. Lo que demuestra la relación de este microorganismo con la dermatitis seborreica.
- El ketoconazol fue eficaz en el tratamiento de la dermatitis seborreica, su eficacia fue proporcional, mayor curación a mayor concentración del principio activo (ketoconazol).
- La concentración más adecuada de ketoconazol es de 2%, con un índice de curación del 75%.
- El medicamento fue bien tolerado y no se demostró ningún efecto colateral.

## DISCUSION

De nuestro estudio se pueden obtener los siguientes comentarios:

La dermatitis seborreica, es un padecimiento que no tiene preferencia por algun sexo, ya que se presenta por igual en hombres y mujeres.

Afecta principalmente a individuos adultos jóvenes; en el estudio la edad promedio fue de treinta años.

Es una enfermedad crónica con una evolucion de uno a cinco años generalmente en un 75%.

Es un padecimiento multifactorial, en el cual predominan factores como: excesiva produccion de sebo (72%), tension mental (72%) y factores hereditarios (33%). (C. N. 2)

Se localiza preferentemente en piel cabelluda (100%) y en orejas (62%). (C. N. 3)

Los sintomas principales de este padecimiento son: descamacion (100%), prurito (96%) y eritema (66%). (C.N. 1-A)

La mejoría de sintomas objetivos y subjetivos con el shampoo de ketoconazol al 2% fue de 75%, aunque con el placebo tambien se presentó en un 17%. (C.N. 7 y 8)

La presencia de Pityrosporum ovale, fue demostrada en todos los casos como un requisito para el estudio, pero sólo se logró cultivarlo en un 73%. (C. N. 14)

El P. ovale por ser un microorganismo lipofílico crece en medios especiales como es el de micosel adicionado con ácidos grasos, por lo que al aumentar la grasa del cuero cabelludo puede incrementarse el desarrollo de éste.

Al final del estudio se observó que con todas las concentraciones utilizadas de ketoconazol, inclusive el placebo, disminuyó la presencia de Pityrosporum ovale, por lo que se considera que es un buen antifungico en contra de este microorganismo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Todd Sanford.. Diagnóstico clínico por el laboratorio. Edit. Salvat, Barcelona (España) 1981.
- 2) Moore M, Kile RL, Engman MF, et al. Cultivation and study of *Pityrosporum ovale*, the so-called bottle bacillus of Unna. Arch Dermatol And Syph 1935; 31:661-671.
- 3) Etela-Karjalan K. Treatment of seborrheic dermatitis. Duodecim 1994; 110(12): 1161-1164.
- 4) Broberg A. *Pityrosporum ovale* in healthy children infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl Stockh 1995; 191: 1-47.
- 5) Lautenschläger S. What is your diagnosis? Seborrheic dermatitis. Schweiz Rundsch Med Prax 1995; 84(5): 115-117.
- 6) Peter RU, Richarz B. Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrheic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoos: result of a multi centre, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol 1995; 132(3): 441-445.
- 7) Mc Ginley KJ, Leyden JJ, Marples RR, et al. Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff and seborrheic dermatitis. J Invest Dermatol 1975; 65:401-405.
- 8) Macotela Ruiz Ernesto. Papel patogénico de *Pityrosporum ovale* en la dermatitis seborreica y pitiriasis versicolor. Rev Med IMSS-México 1987; 25:367.
- 9) González OA, Ortega ILO, De Valle A. Acción de la antifotocina B en la fletanitis seborreica con presencia de *Pityrosporum ovale*. Medicina cutánea. 1976; 2:173.
- 10) Jan Faergemann. *Pityrosporum* infections. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 918-920.

- 11)Jan Faergemann. *Trityosporum oxale* and skin diseases. *KJ Med* 1993; 3:91-94.
- 12)Davies J H. Seborrheic eczema: An Attempt to define the scope of the term. *Br J Derm* 1952; 64(2): 213-224.
- 13)Brauer E. Antiseborrheic qualities of zinc pyrithione in a cream vehicle clinical experience in *Trityosis capitis*. *Cutis* 1969; 5(6): 723-725.
- 14)Darier S, Milan P, Kaval S, et al. *Nouvelle pratique dermatologique*. Masson et editeurs. Paris. 1936.
- 15)Davies J H. Seborrheic eczema: An Attempt to define the scope of the term. *Br J Derm* 1952; 64(2): 213-224.
- 16)Efalith Multicenter Trial Group. A double - blind, placebo controlled, multicenter trial of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 452-457.
- 17)Binder RC, Jonelis EJ. Seborrheic Dermatitis in neuroleptic induced Parkinsonism *Arch Dermatol* 1983; 119(6): 473-475.
- 18)Bonifaz A. *Micología Clínica Básica*. Ed.Mendez-Cervantes Mexico, D.F. 1990.
- 19)Saúl A., *Lecciones de Dermatología*. Ed.Mendez-Cervantes Mexico, D.F. 1986.
- 20)Marinella MA. Erythrasma and seborrheic dermatitis of the groin (letter). *Am Fam Physician* 1995; 52(7):2012.
- 21)Mimounik K, Mukamel M, Zeharia A. Prognosis of infantile seborrheic dermatitis. *J Pediatr* 1995; 127(5): 744-746.
- 22)Rook A *Textbook of Dermatology*. Blackwell scientific publications Oxfer. 1986.
- 23)Schechtman RC, Midgley C, Hay RJ. HIV disease and *Malassezia* yeasts: a quantitative study of patients presenting with seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 133(5): 694-698.

- 25)Rekhan S, Sharaf D. Dandruff: Assessment and management. *Int J Dermatol* 1983; 22(9): 511-514.
- 26)Tager A, Berlin C, Schen RJ. Seborrheic Dermatitis in acute cardiac disease. *Br J Derm* 1961; 64(80): 367-369.
- 27)Binder RC, Jonelis EJ. Seborrheic Dermatitis in neuroleptic induced Parkinsonism. *Arch Dermatol* 1983; 119(6): 473-475.
- 28)O'Neill CJ, Richardson MD. Could seborrheic dermatitis be implicated in the pathogenesis of parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1994; 89(4): 252-257.
- 29)Lindelof B. Seborrheic Keratoses and Cancer. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(6): 947-950.
- 30)William FD. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 1008-1012.
- 31)Puig I, Fernandez FMT, Ferrandiz C, et al. Epidermal expression of 67 and 72 kd heat shock proteins in psoriasis and AIDS-associated psoriasis from dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(6): 985-989.
- 32)Schechtman RC, Midgley G, Bingham JS. Adherence of *Malassezia* isolates to human keratinocytes *in vitro* a study of HIV-positive patients with seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 133(4): 537-541.
- 33)Mathes BM, Douglass MC. Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency. *J Am Dermatol* 1985; 13: 947-951.
- 34)Richard B. Common superficial fungal infections in immunosuppressed patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 556-559.
- 35)Wikler JR, Nieber C, Willemze R. Quantitative skin cultures of *Pityrosporum* yeast in patients seropositive for the human immunodeficiency virus with and without seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:37-29.

- 36) Marino CT, Mc Donald E, Romano JE. Seborrheic in acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 1991; 48(3): 217-218.
- 37) More M, Kilerl-Engman ME. *Pityrosporum\_ovale* cultivation and possible role in seborrheic dermatitis. *Arch Derm Syph* 1936; 33: 457-472.
- 38) Ferr PM, Shuster S. Treatment of seborrheic dermatitis with topical ketoconazole. *The Lancet* 1984; 2: 271.
- 39) Ford GP, Ferr PM, Ivc FA, et al. The response of seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 1984; 111: 603-607.
- 40) Ledoño F, Ferras de Quintana L. Treatment of seborrheic dermatitis with ketoconazole. Jansen Pharmaceutical Inc 1984.
- 41) Sarabia S. El Ketoconazol en el tratamiento de 30 pacientes con onicomicosis. Tesis de postgrado, Mexico D.F. 1981.
- 42) Dooms Goossens A, Matura M, Drieghe J. Contact allergy to imidazoles used as antimycotic agents. *Contact Dermatitis* 1995; 33 (2): 73-77.
- 43) Jan Faergemann. *Pityrosporum\_ovale* and skin diseases. *KJ Med* 1993; 3:91-94.
- 44) Mauriat ME. Contribution a "L" etude des levures du genre *Pityrosporum*, chez l'homme et des "Pityrosporeses". Academic de Paris "René Descartes" Paris 1980.
- 45) Benham, RW. The culturale characteristics of *Pityrosporum\_ovale*: A lipophylic fungi. *J Invest Dermatol* 1939; 2: 187-203.
- 46) Shuster S. The etiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br J Dermatol* 1984; 3: 235-242.
- 47) Rocha GL, Silva E, Lima O, et al. Experimental studies of *Pityrosporum\_ovale* ist pathogenery and antigenic capacity. *J Invest Dermatol* 1953;13: 289-292.
- 48) Leyden J, Kenneth J, Mc Gintley A, et al. Role of microorganism in dandruff. *Arch Dermatol* 1978; 112(3): 333-338.

- 49)Nazzaro-Porro M. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of Pityrosporum. J Invest Dermatol 1978; 71: 205-208.
- 50)Martin-Scott L. The Pityrosporum\_ovale. Br J Derm 1952; 64: 257-273.
- 51)Gordon MA. The lipophilic microflora of the skin. Micologie 1951; 43:524.
- 52)Faergemann J, Fredriksson T. Tinea versicolor with regard to seborrheic dermatitis. Arch Dermatol 1979; 115:966-969.
- 53)With-Lask FA. Pityrosporum\_ovale some al scaly conditions of the scalp. Br J Med 1953; 3: 484-487.
- 54)Esmelaich RJ. Tratamiento de pitiriasis capitis con ketoconazol shampoo en estudio doble ciego. Tesis recepcional, Mexico D.F. 1985.
- 55)Wilde FF, Steward PS. A Study of the fatty acid metabolism of the yeast Pityrosporum\_ovale. Biochem 1986; 108: 225-231.
- 56)Potter BS, Burgeon CF, Johnson WC. Pityrosporum\_folliculitis. Arch Dermatol 1953; 107: 338-391.
- 57)Martin-Scott L. The Pityrosporum\_ovale. Brit J Dermatol 1952; 64: 257-273.
- 58)Einsstat BA, Wormer EP. Activity of ketoconazole. N Engl J Med 1984; 189: 311.
- 59)Shifrine M, Marr AG. The requeriment fatty acids by Pityrosporum\_ovale. J Gen Microbiol 1963; 32: 263.
- 60)Civita E, Vignale K, Sanjines A, et al. Hyphal production by Pityrosporum\_ovale. Intern J Dermatol 1978; 17: 74-77.
- 61)Sequela JP, Linas MD, Recco P, et al. Pityrosporum\_ovale fungistatic action of two antibiotics nouv. Presse Med 1976 ; 5: 800.



- 62) Caprilli F, Mercantini R, Nazaro-Porro M. Studies of genus Trichosporum in submerged culture. *Mycopathol* 1973; 51: 71-89.
- 63) Porro MN, Passi S, Caprilli F, et al. Induction of hyphae in cultures of Trichosporum by cholesterol and esters. *J Invest Dermatol* 1970; 69: 531-534.
- 64) Scoopor HJ. Trichosporum ovale types cultured from normal and seborrheic subjects. *Arch Dermatol* 1954; 69: 324.
- 65) Zienicke H, Korting HC. Comparative efficacy and safety of bifonazole 1% cream and the corresponding in the treatment of seborrheic dermatitis. *Mycoses* 1993; 36 (9-10): 325-331.
- 66) Henry J. Ketoconazole. *Dermatologic Clinics* 1984.
- 67) Carr MM, Pryce DM, Iye FA. Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole. *Br J Dermatol* 1987; 116: 213-216.
- 68) Heel RC, Bregden KN, Carmine A. Ketoconazole: A review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. *Drugs* 1982; 23: 1-36.
- 69) Fötter B, Burgon JCF, Johnson WT. Trichosporum folliculitis with ketoconazole. *Mycose* 1981; 24: 167.
- 70) Priestley GC, Savin JA. The microbiology of dandruff. *Br J Derm* 1976; 94: 464-473.
- 71) Nenoff P, Hausten UF. Effect of antiseborrheic substances against Trichosporum ovale in vitro. *Hautarzt* 1994; 45(7): 464-467.
- 72) Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ. A randomized, double blind, placebo controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(6): 1008-1012.
- 73) Van Gerven F, Odds F. The anti-malassezia/fungus activity in vitro and in experimental dermatitis of six imidazole antifungal agents: bifonazole, clotrimazole, flutrimazole, ketoconazole, miconazole and sertaconazole. *Mycoses* 1995; 38(9-10): 389-393.

- 74) Broberg A, Faergemann J. Topical antimycotic treatment of atopic dermatitis in the head/neck area, double-blind randomised study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75(1): 46-49.
- 75) Katsung BG. *Farmacología básica y clínica*. Edit. Manual Moderno, México D.F. 1991.
- 76) Borges M, Waldron HA. The action of ketoconazole on fungi. *Clin Reseach Rev* 1981; 3:165-171.
- 77) Cuenca KB, Azanza Perea JR, Perez H. Ketoconazol. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra* 1963.
- 78) Janssen Pharmaceutic. Ketoconazole 2% cream- Systemic absorption, skin irritancy and therapeutic effectiveness in animals and man. *Clinical Research Report* 1985.
- 79) Cauwenbergh G. Expert report on the clinical documentation related to ketoconazole shampoo. *Expert Report* March 1987.
- 80) Cauwenbergh G, Degreel H, Verheeye LSG. Topical ketoconazole in dermatology: a pharmacological and a clinical review. *Mykosen* 1984; 27(8): 395-401.
- 81) Cauwenbergh G, Schrooten P. Double blind study of 2% ketoconazole shampoo versus placebo in the treatment of dandruff and/or seborrheic dermatitis. *Clinical Research Report* 1985.
- 82) Van Custem J. The antifungal activity of ketoconazole. 1983; 74(1B): 9-15.
- 83) Luna AH. *Dermatitis seborreica, evolución clínica, micológica y terapéutica de 76 pacientes*. Tesis de postgrado. México D.F. 1986.