

11212

10
2EJ



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

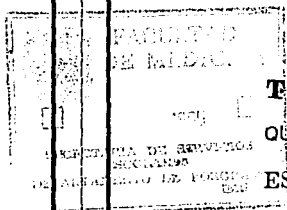
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.

FALLA DE ORIGEN

EVALUACION DEL ITRACONAZOL EN EL TRATAMIENTO DE DERMATOFITOSIS



TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. JOSE DARIO MARTINEZ VILLARREAL

JEFE DE SERVICIO :

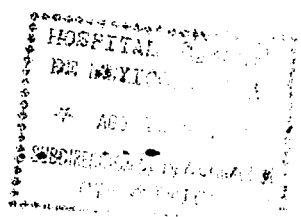
DR. ABAMANDO SAULCANO Q.F.B.

ASESOR DE TESIS :

[Handwritten signature]

ALEXANDRO BONIFAZ T.

MEXICO, D. F.



1994

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

Tesis aprobada en la Dirección de Enseñanza e Investigación Científica.

Subdirección de Investigación, Hospital General de México, S.S.

Clave de Registro : DIC/ 93/ 109/ 19/ 121 , con fecha 3/Nov./93.

Gracias

Maestro Dr. Amado Saúl Cano :

Por haberme dado la oportunidad de realizar un sueño que parecía inalcanzable.

Maestro Dr. Jorge Peniche R.

Por haber compartido sus conocimientos conmigo.

Alexandro Bonifaz T.

La ayuda recibida es invaluable.

A mis profesores y amigos .

Dra. Gladys León

Dr. Enrique Peyro

Dr. Eugenio Carrasco.

Dra. Olga Isunza

Dr. Rafael Andrade

Dra. Patricia Mercadillo

Dra. Esperanza Martínez

Dra. Ivonne Arellano

Dra. Olga Labastida

Dr. J. Antonio Sanabria

Dr. Fernando Blancas

A mis compañeros residentes.

Al personal de Enfermería y de Apoyo del Servicio de Dermatología.

Al personal de Micología, especialmente a :

Guadalupe Córdova y a Gerardo García .

Al Hospital General de México, especialmente a :

Dra. María Elena Anzures

A Janssen Farmacéutica

Gracias

A Dios, que me ha dado tanto...

A mi Madre y a mis hermanos Chelis, Laura y Fide por el apoyo que me brindaron durante este tiempo difícil.

A mi Tío Alvaro, sin tu apoyo esto no hubiera sido posible ; la nobleza de corazón todavía existe.

A mi Padre , que aunque nos vemos poco, está al tanto de lo que hago y se que está orgulloso de mí.

A mis amigos Poncho, Javier, Edgar, Pepe y Héctor ; la verdadera amistad poco frecuente en estos tiempos.

" Si las cosas que realmente valen la pena fueran fáciles, cualquiera las haría. "

Un agradecimiento especial para mi hermana Chelis, que nunca dejó de creer que lo lograría y que con su ayuda estoy aquí.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MARCO TEORICO.....	4
I. ITRACONAZOL	4
a) Absorción y Distribución.....	4
b) Metabolismo y Excreción.....	5
c) Mecanismo de Acción	5
d) Efectos Adversos	6
e) Usos Clínicos	7
II. DERMATOFITOSIS	9
a) Definición	9
b) Consideraciones Generales	9
c) Epidemiología	10
d) Patogenia	11
e) Aspectos Clínicos	12

	Página
f) Diagnóstico de Laboratorio	14
g) Tratamiento	15

EVALUACION DEL ITRACONAZOL EN

DERMATOFITOSIS	22
OBJETIVO	22
HIPOTESIS	23
JUSTIFICACION	23
MATERIAL Y METODOS	24
RESULTADOS	29
DISCUSION.....	32
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFIA	36

RESUMEN

Las tiñas son padecimientos muy frecuentes en nuestra población, son causadas por unos hongos denominados dermatofitos y éstos parasitan el estrato córneo.

Existen dos formas de tratar estas tiñas, ya sea vía tópica o por vía sistémica, y esto depende de varios factores entre los que destacan la topografía de la lesión, su extensión y profundidad, factores predisponentes locales o sistémicos, recurrencia del padecimiento así como su cronicidad.

Nosotros ensayamos este estudio con el itraconazol, el cual es un antimicótico triazólico, fungistático, que se administra vía sistémica por vía oral. Comparamos dos grupos. uno recibió el fármaco a dosis de 200 mg diarios por una semana y el otro 100 mg diarios por dos semanas.

Los resultados nos muestran que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, pero sí hubo diferencia intragrupo con ligera superioridad del grupo de 200 mg al día.

Se plantea el uso de este esquema de 200 mg diarios de itraconazol por una semana, ya que facilita su administración, sin deterioro de su eficacia y sin aumentar los efectos adversos.

INTRODUCCION .

Las dermatofitosis o comúnmente llamadas tiñas, son un conjunto de micosis superficiales muy frecuentes en la práctica médica diaria y que afectan la piel y sus anexos (1).

Las tiñas son producidas por hongos denominados dermatofitos, los cuales parasitan la queratina de la capa córnea y excepcionalmente afectan tejidos más profundos. Estos agentes causales pueden ser antropofílicos, zoofílicos o geofílicos y son cosmopolitas y ubicuos.(1).

Dada su frecuencia en la consulta diaria, su alto porcentaje de recurrencias en ocasiones y sus diversas áreas de afectación, consideramos necesario tener opciones para su manejo tanto tópicos como por vía sistémica.

En este estudio comparativo de un mismo medicamento, el itraconazol, con dos grupos de pacientes, seleccionados en forma aleatoria y con tiñas en diversas áreas del cuerpo como serían la región inguinal, de los pies interdigital y del cuerpo, tratamos de tener otra opción terapéutica para el tratamiento de estas dermatofitosis.

El medicamento utilizado, el itraconazol, es un antimicótico que se administra en forma oral, es un derivado triazólico cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis del ergosterol por parte del hongo. (2). Este antimicótico se absorbe por vía oral, se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina y por la bilis. Sus altas concentraciones en el sebo y la queratina son especialmente útiles en el tratamiento de las micosis superficiales así como también en las onicomicosis y en tiñas de la cabeza. Sus efectos tóxicos y colaterales son mínimos comparados con otros azoles anteriormente en uso, como el ketoconazol el cual es hepatotóxico y antiandrogénico.

En esta evaluación del itraconazol en dermatofitosis, nosotros comparamos dos esquemas de manejo; uno en el cual se administraba el medicamento a dosis de 200 mg diarios acompañado de alimentos por un periodo de una semana contra el anterior esquema fijo de administrar 100 mg al día por dos semanas en forma similar con alimentos. Tratamos de acortar el tiempo del tratamiento para tener una mejor cooperación por parte del paciente,

INTRODUCCION .

Las dermatofitosis o comúnmente llamadas tiñas, son un conjunto de micosis superficiales muy frecuentes en la práctica médica diaria y que afectan la piel y sus anexos (1).

Las tiñas son producidas por hongos denominados dermatofitos, los cuáles parasitan la queratina de la capa córnea y excepcionalmente afectan tejidos más profundos. Estos agentes causales pueden ser antropofílicos, zoofílicos o geofílicos y son cosmopolitas y ubicuos. (1).

Dada su frecuencia en la consulta diaria, su alto porcentaje de recurrencias en ocasiones y sus diversas áreas de afectación, consideramos necesario tener opciones para su manejo tanto tópicos como por vía sistémica.

En este estudio comparativo de un mismo medicamento, el itraconazol, con dos grupos de pacientes, seleccionados en forma aleatoria y con tiñas en diversas áreas del cuerpo como serían la región inguinal, de los pies interdigital y del cuerpo, tratamos de tener otra opción terapéutica para el tratamiento de estas dermatofitosis.

El medicamento utilizado, el itraconazol, es un antimicótico que se administra en forma oral, es un derivado triazólico cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis del ergosterol por parte del hongo. (2). Este antimicótico se absorbe por vía oral, se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina y por la bilis. Sus altas concentraciones en el sebo y la queratina son especialmente útiles en el tratamiento de las micosis superficiales así como también en las onicomicosis y en tiñas de la cabeza. Sus efectos tóxicos y colaterales son mínimos comparados con otros azoles anteriormente en uso, como el ketoconazol el cuál es hepatotóxico y antiandrogénico.

En esta evaluación del itraconazol en dermatofitosis, nosotros comparamos dos esquemas de manejo; uno en el cual se administraba el medicamento a dosis de 200 mg diarios acompañado de alimentos por un periodo de una semana contra el anterior esquema fijo de administrar 100 mg al día por dos semanas en forma sinilar con alimentos. Tratamos de acortar el tiempo del tratamiento para tener una mejor cooperación por parte del paciente,

buscando mejores o iguales resultados, sin que ocurran efectos secundarios importantes o que estos sean mínimos.

Se encuentran disponibles diversos métodos de manejo para las tiñas y la elección por parte del médico tratante depende de varios factores , como son la topografía de las lesiones, su extensión, los tratamientos previos , la profundidad en ocasiones y si se han presentado o no recurrencias. Básicamente los métodos de tratamiento son: vía tópica entre los que tenemos al yodo, la urea, el ácido salicílico, los carbanilatos y los imidazoles (1), y por vía sistémica administrados oralmente entre los cuáles tenemos a la griseofulvina, los azoles y las alilaminas.

Todos estos medicamentos tanto tópicos como sistémicos, son útiles en el tratamiento de las tiñas, con ventajas y desventajas, con efectos secundarios mínimos o importantes, y depende del clínico elegir el mejor para un paciente determinado; nosotros pensamos ofrecer otra opción terapéutica en la cuál haya buenos resultados, buena aceptación por parte del paciente, mínimos o ausentes efectos secundarios y acortar el período de tratamiento lo que redundara en una mayor cooperación del paciente.

MARCO TEORICO

I. ITRACONAZOL:

El itraconazol es un medicamento antimicótico perteneciente a la familia de los azoles. es una de las más recientes adiciones a este grupo y es un derivado triazólico. Los imidazoles como el ketoconazol, contienen en su molécula dos átomos de nitrógeno en su anillo azólico, mientras que los triazoles contienen tres átomos de nitrógeno. (3). El anillo triazólico puede ser el responsable de su mayor potencia, su menor toxicidad y un espectro de acción más amplio, comparado con los imidazoles. (4,5). El itraconazol es un triazol querato y lipofílico de un peso molecular de 705.6 Daltons y fue sintetizado en 1980 (6,7). Se encuentra en forma oral solamente, en cápsulas de 100 mg y se recomienda administrarlo con alimentos.

a) ABSORCION Y DISTRIBUCION :

El itraconazol es una base débil con un pKa de 3.7, pobremente ionizado en un pH fisiológico, insoluble en agua excepto en condiciones muy ácidas. (8). Para una absorción óptima, el medicamento debe tomarse con alimentos o después de una comida con abundantes lípidos. (9, 10). Cuando se ingiere en un estómago vacío, o en situaciones en las cuáles la acidez gástrica esté reducida como con el uso concomitante de antiácidos o bloqueadores H₂, su biodisponibilidad disminuye. (11, 12). Este medicamento se absorbe rápidamente a nivel gastrointestinal, sus picos plasmáticos se alcanzan en 4 horas aproximadamente y su absorción y biodisponibilidad dependen de la dosis administrada. (13). El aparente volumen de distribución del itraconazol es 20 veces mayor que el del ketoconazol en los tejidos. (11).

En el plasma, el 99.8% del medicamento se une a proteínas, de las cuáles la albúmina es la más importante y sólo un 0.2% circula en forma libre. (9).

El itraconazol es altamente lipofílico y sus más altas concentraciones se observan en el tejido adiposo, el mesenterio, la piel y las uñas, así como en el aparato genital femenino. (14). En la piel, los niveles pueden llegar a ser de 3 a 10 veces mayores que en el plasma, con una fuerte adhesión a la queratina. (15). Concentraciones estables del itraconazol se obtienen a estos niveles , después de 10-14 días de haber finalizado el tratamiento.

b) METABOLISMO Y EXCRECION.

El itraconazol pasa a través de un extenso metabolismo hepático y se han identificado a más de 30 de sus metabolitos. (9). Se excreta un 54 % a través de las heces y un 35% a través de la orina. (9); su vida media en el plasma es de 20-60 horas y su farmacocinética no se ve afectada de manera importante por disfunción renal o por la edad del paciente. (9):

El itraconazol se puede detectar en el sudor dentro de las 24 horas siguientes a su ingesta en una dosis de 200 mg, y su excreción a través de éste es la mejor manera de alcanzar el estrato córneo. Después de cuatro días de tratamiento, los niveles en el sebo son de 5-10 veces mayores que en el plasma, y la incorporación del itraconazol a la capa basal de la epidermis ocurre en forma más lenta, pero ayuda a mantener los niveles del medicamento en la piel por un periodo de 3-4 semanas después de haber terminado el tratamiento.

c) MECANISMO DE ACCION .

El ergosterol es el esteroles primario de la membrana de los hongos (16), a diferencia de las células de los mamíferos en la cuál es el colesterol; el itraconazol inhibe a la citocromo P-450, que es una isoenzima fúngica y a la 14 alfa desmetilación del lanosterol y por lo tanto la conversión del lanosterol a ergosterol y se alteran la permeabilidad celular y su síntesis. Al igual que otros azoles, el itraconazol es fungistático. (17).

d) EFECTOS ADVERSOS.

Los efectos adversos se han visto que ocurren con más frecuencia un 12.5% contra un 7% si la duración del tratamiento dura más de un mes, independientemente de la dosis administrada. (18).

Los efectos colaterales que ocurren con más frecuencia son: náuseas (2.4%), dolor abdominal (1.4%), vómitos (0.8%), diarrea (0.6%), anorexia (0.3%), cefalea (1.5%), mareos (0.7%), erupciones (1.1%), prurito (0.7%), fatiga (0.5%), fiebre (0.3%) y malestar general (0.1%). (19).

La elevación de las pruebas de funcionamiento hepático se han visto en un 0.3% a un 5% de los pacientes. (20). Pero el itraconazol raramente ha sido reportado como causante de daño hepático sintomático. (21): La incidencia de daño hepático se ha reportado de 6 en 5 millones de pacientes tratados. (22). La elevación de las transaminasas hepáticas es transitoria, es reversible y tienden a normalizarse en un periodo de 10 semanas.

El itraconazol a diferencia del ketoconazol, es menos hepatotóxico y se ha llegado a administrar a pacientes en quienes el ketoconazol ha producido efectos secundarios a nivel hepático. (23).

El itraconazol no inhibe al eje hipofisis- testículo- adrenales (24), en dosis hasta de 400 mg diarios ; con dosis superiores a los 600 mg diarios los pacientes pueden experimentar supresión adrenal, hipertensión, edema, hipokalemia y ginecomastia con mastodinia (24): Otros efectos secundarios son impotencia en un 0.2%, disminución de la libido en 0.2% y esta contraindicado en pacientes que tengan hipersensibilidad a los azoles (19, 25):

El itraconazol administrado por un mes a dosis terapéuticas, no inhibe o produce efectos en las enzimas microsomales del hígado al mismo grado que el ketoconazol, así que es menor el grado de interacción medicamentosa (11). Ciertas drogas producen inducción de las enzimas microsomales hepáticas, produciendo de esta manera niveles bajos del itraconazol; estas drogas son la rifampicina, la isoniazida, la carbamazepina, y la fenitoína, provocando

con esto fallas en el tratamiento (3, 26, 27). La cimetidina provoca lo contrario, y eleva los niveles del itraconazol. Asimismo, el itraconazol produce un bajo rendimiento en las enzimas microsomales hepáticas y por lo tanto potencia los efectos de ciertas drogas como la fenitoina, los hipoglucemiantes orales, la warfarina, la digoxina, la terfenadina, el astemizol y en ocasiones la ciclosporina (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34). También se ha visto en ratones que el uso concomitante de itraconazol y anfotericina B, reduce el efecto del primero, pero esto no se ha comprobado en humanos de manera cierta. (35).

El itraconazol debe evitarse durante el embarazo debido a que produce efectos teratogénicos, principalmente a nivel del sistema musculoesquelético.

e) USOS CLINICOS.

El itraconazol es de 3 a 10 veces más potente que el ketoconazol, mucho menos tóxico y dada su mejor farmacocinética así como su alta eliminación a través del sebo y la queratina, es superior a éste último y se considera la mejor opción terapéutica en el manejo de las dermatofitosis (36). También las dosis utilizadas son de 4 a 8 veces menores que el ketoconazol, con la misma eficacia antifúngica (37). Además de inhibir el crecimiento de los hongos, el itraconazol inhibe la adhesión del hongo al estrato córneo (38).

El itraconazol es activo contra C. neoformans, Torulopsis spp., Pityrosporum spp., Aspergillus spp., S. schencki, H. capsulatum, B. dermatitidis y hongos dematiáceos (7).

No es efectivo contra M. canis o Hendersonula toruloidea (15,39). Es activo contra los dermatofitos en general y contra Candida spp. (46) El itraconazol es efectivo en el tratamiento de dermatomicosis superficiales debido a sus propiedades y a su farmacocinética, lo cual le permite persistir en la piel, las uñas y los folículos pilosos por varias semanas; esta propiedad es debida al efecto de reservorio o acumulación y esto resulta en un incremento en los rangos de curación entre la terminación de la terapéutica y el

seguimiento a las varias semanas (40). Esto no se ve con la griscofulvina, con la cuál los niveles del medicamento caen muy pronto despues de suspender el tratamiento (41,42).

Para el manejo de tiñas del cuerpo, inguinal e interdigital de los pies, el esquema utilizado es el de 100 mg al día por dos semanas (15,43,44,45), reportando una cura micológica de 82% a las 3-4 semanas de iniciado el manejo.

Recientemente se publicó en México, un artículo describiendo el uso en 67 pacientes de varias intituciones hospitalarias con tiñas del cuerpo, inguinal e interdigital de los pies, del itraconazol a dosis de 200 mg diarios por una semana. Los resultados que reportan revelan un 98% de éxito sumando los éxitos terapéuticos y las mejoras marcadas. (46). Su actividad fue buena contra los dermatofitos y la C. albicans.

Tambien se ha utilizado en el manejo de tiñas de pies y manos, tiñas de uñas, tiña de la cabeza, pitiriasis versicolor, candidiasis oral y vaginal, candidiasis mucocutánea crónica y las dosis así como el tiempo de tratamiento han variado de acuerdo a la patologia (45,47,48,49, 50, 51).

Otros usos han sido en el tratamiento de micosis sistémicas como la Blastomicosis e Histoplasmosis no mentígeas (52), también en la criptococosis (53), la cromomicosis (54), la esporotricosis (54), aspergilosis, paracoccidioomicosis, coccidioomicosis no pulmonar, feohifomicosis, candidiasis sistémica y leishmaniasis (8, 56, 57, 58, 59, 60).

Su penetración al sistema nervioso central es muy pobre, lo mismo ocurre a nivel de la orina dónde los niveles del medicamento son muy bajos, por lo que en infecciones en estos sitios no se recomienda su utilización (11).

II. DERMATOFITOSIS

a) DEFINICION

Son un conjunto de micosis superficiales que afectan la piel y sus anexos como son uñas y el pelo, y son causadas por un grupo de hongos que parasitan la queratina. Estos hongos se denominan dermatofitos y muy rara vez invaden tejidos más profundos (1).

b) CONSIDERACIONES GENERALES

Los dermatofitos han sido clasificados como hongos imperfectos, aunque en algunas especies se han identificado estados perfectos. Todas las especies de Microsporium con un estado perfecto pertenecen al género Nannizzia y todos los estados perfectos del Trichophyton pertenecen al género Arthroderma.

Una característica común de estos dermatofitos es su habilidad de asimilar la queratina en diferente grado, también comparten similar antigenicidad y similares órganos de reproducción.

Los dermatofitos son hongos aeróbicos, tienen requerimientos alimenticios similares y algunos poseen la habilidad de producir pigmento (61).

La localización de los dermatofitos en la piel se limita a las capas queratinizadas y crecen como hifas ramificadas dentro del estrato córneo, y esto se acompaña de reacción tisular local. La entrada del hongo al estrato córneo evoca una reacción inmunológica tipo IV o mediada por células y si el proceso se agrava o extiende, se puede realizar la prueba de la tricofitina, siendo el resultado positivo, y esta prueba intradérmica se interpreta de manera similar al PPD. Asimismo, puede haber una reacción de hipersensibilidad, llamada ide o dermatofitides (62,63).

El crecimiento de los dermatofitos en la piel depende de factores locales y lo mismo ocurre en los anexos.

c) EPIDEMIOLOGIA

Los dermatofitos son hongos que ocurren en todos los países, por lo tanto cosmopolitas, aunque algunos predominan en algunas áreas geográficas en particular.

Desde un punto de vista ecológico, los dermatofitos pueden ser geofílicos como el M. gypseum; zoofílicos como el M. canis que afectan a las mascotas y animales domésticos y pueden contaminar al hombre; y los antropofílicos, el grupo más grande, en el cuál la enfermedad se transmite de hombre a hombre por fomites o uso de instalaciones comunes y los más característicos son el E. floccosum, T. rubrum, etc. (62):

En México, los cinco dermatofitos más frecuentes son :

<u>T. rubrum</u>	52 %.
<u>T. tonsurans</u>	15.15 %
<u>M. canis</u>	13.8 %
<u>T. mentagrophytes (T.interdigitale)</u>	8.3 %.
<u>E. floccosum</u>	7.7 % (1).

La fuente de infección depende del hábitat del hongo, así de esta forma puede ser a través del aire, por contacto directo, por fomites, etc.

La vía de entrada es el solo contacto de las esporas del hongo con la piel, y se ha sugerido cierta susceptibilidad genética e inmunológica para que esto tenga lugar.

El sexo y la edad son factores importantes en ciertos tipos de tiñas, como la tiña de la cabeza la cual se presenta raramente después de la pubertad y las tiñas de la ingle, las uñas y los pies las cuales se presentan con poca frecuencia en los niños. La ocupación puede favorecer a cierto tipo de tiñas y es otro factor a considerar.

El periodo de incubación de las dermatofitosis varia de 7 a 15 días.

Los factores predisponentes más importantes son : la mala higiene, el clima, el uso continuo de cierto tipo de calzado, la ropa sintética, pacientes con enfermedades crónicas o debilitantes como la diabetes mellitus, el uso de esteroides, etc. (1).

Otro factor a considerar es el origen del dermatofito, por ejemplo un dermatofito geofílico o zoofílico tiende a producir una reacción cutánea más marcada que un antropofílico. (64):

d) PATOGENIA

Los dermatofitos son queratofílicos, por lo que al solo contacto con la piel o los anexos pueden producir una reacción inflamatoria, aunque esto depende de varios factores ya mencionados. Por la topografía de las lesiones tenemos : tiñas de manos y pies, tiña de las uñas, tiña de la cabeza, tiña de la ingle, tiña del cuerpo, tiña de la barba, tiña favosa y tiña imbricada.

La lesión primaria en la piel lampiña es una pápula o vesícula, eritematosa, pruriginosa que tiende a extenderse produciendo placas con borde activo en la periferia y centro claro, el número de estas depende del agente etiológico ; en el caso de las uñas las esporas se depositan en el borde distal e inician la parasitación, la cual tiende a ser crónica. En la tiña de la cabeza, esta se inicia en la piel cabelluda y de ahí parasita el pelo, pero solo el pelo en crecimiento produciendo de esta manera una placa pseudoalópécica y hay dos tipos dependiendo del huésped, una tiña seca y otra inflamatoria tipo querion. (1).

e) ASPECTOS CLINICOS

Nos enfocaremos en esta sección a las tiñas que son motivo de nuestro trabajo, como serían la tiña del cuerpo, ingle e interdigital de los pies.

1) Tiña del cuerpo :

Los agentes etiológicos de este tipo de tiña son principalmente T. rubrum, T. mentagrophytes y M. canis. La tiña del cuerpo se define como una micosis superficial que afecta a la piel lampiña. Clínicamente puede afectar cualquier parte del cuerpo y aparece en forma de una o varias placas eritematoescamosas, limitadas por un borde con microvesículas, activo y con mucho prurito. Se describen dos formas principales, la variedad microspórica que comprende el 35 %, la cuál produce varias placas y es más frecuente en niños y la variedad tricoftica que es un 50 %, es una sola placa, pero es más extensa que la anterior y es pruriginosa. El diagnóstico diferencial debe incluir el granuloma anular, la lepra tuberculoide, el eczema numular, la pitiriasis rosada de Gibert, la psoriasis, dermatitis por contacto, etc. Los pacientes con sobrepeso o bajo estrés, así como los niños son los más susceptibles a este padecimiento (1, 65).

2) Tiña inguinal :

Se define como una micosis superficial, que tiende a afectar la región inguinocrural, el perine y en ocasiones la región glútea. No afecta al pene ni al escroto. Los agentes etiológicos más frecuentes son : T. rubrum (62%), E. floccosum (25%), y T. mentagrophytes (10%). Se observa con más frecuencia en climas húmedos, en el sexo masculino en proporción de 4:1, en pacientes con tiña de los pies o de las uñas y en las que son muy extensas debemos pensar en el uso de esteroides tópicos por parte del paciente. Clínicamente inicia como una placa eritematoescamosa, que sigue el pliegue inguinocrural, es muy pruriginosa, con bordes activos, descamación y microvesículas, además huellas de rascado y en las formas crónicas

se observa hiperpigmentación y liquenificación. El diagnóstico diferencial incluye la candidiasis, la cual muchas veces se agrega y puede afectar al escroto, el crítrasma, la psoriasis invertida, la neurodermatitis del escroto, etc. Muchas veces se asocia afección folicular y esto puede confundirse con una foliculitis bacteriana, la cual puede ser tratada innecesariamente con antibióticos (1, 65). Se considera a esta forma de tiña la segunda en frecuencia después de la de los pies.

3) Tiña de los pies interdigital :

Se define como una micosis superficial, que afecta los pies, sobre todo entre los artejos o sea interdigital, y también plantar y muy raramente el dorso del pie.

Se trata de una micosis cosmopolita, y es la más frecuente de las dermatofitosis. (66). Es un padecimiento infeccioso y se estima que un 30-70 % de los adultos son portadores de los agentes causales, aunque esta exposición no resulta en enfermedad en la mayoría de estas personas. (67). La incidencia de enfermedad sintomática aumenta con la edad, es muy rara en niños (67), es más frecuente en hombres 4:1 y se obtiene por contacto directo, fomites, lugares húmedos y públicos. Los agentes etiológicos más frecuentes son : T. rubrum (60 %), T. mentagrophytes incluyendo al T. interdigitale (20%), y E. floccosum (15%), y se inicia predominantemente entre los espacios interdigitales. Clínicamente se distinguen tres formas : la intertriginosa que es la más frecuente y que se presenta entre los artejos con maceración, eritema y leve o nulo prurito, la vesiculosa que se presenta en la planta del pie y el borde del mismo con múltiples vesículas, en forma aguda, muy pruriginosa y con costras hemáticas y melicéricas, y la hiperqueratósica, que es crónica, de predominio plantar y con mucha escama. Estas formas sufren complicaciones tales como la dermatitis por contacto, la impetiginización y las ides. Esta ides o dermatofitides, se presentan en las palmas en forma de pequeñas vesículas, muy pruriginosas y el examen directo de estas lesiones es negativo, a diferencia de la verdadera tiña de las manos (1, 65). El diagnóstico diferencial de esta

variedad es con candidiasis, dermatitis por contacto, psoriasis pustulosa palmoplantar, dishidrosis, hiperhidrosis, hiperqueratosis plantar y secundarismo sífilítico.

f) DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El material para el estudio micológico consiste en escamas de la lesión, raspado ungueal del borde afectado y el estudio de los pelos parasitados. El resultado del cultivo depende de una buena recolección de la muestra. El examen directo se hace colocando entre un porta y un cubreobjetos el material a estudiar y se le agrega DMSO o KOH. Un resultado negativo no elimina el diagnóstico cuando la sospecha clínica es alta y debiera repetirse el estudio después. En el caso de los pelos parasitados se debiera ver si la afección es endo o ectotrix y el tamaño de las esporas. Se debieran enviar cultivos para conocer el agente causal específico y los medios más utilizados son el Saboureaud al cual se le agrega cloramfenicol para inhibir el crecimiento bacteriano y cicloheximida para inhibir el desarrollo de mohos. Las colonias se desarrollan en un tiempo promedio de 10-15 días, pero debieran vigilarse hasta por 4 semanas y la temperatura es de 25-28 °C. En ocasiones se necesitan pruebas bioquímicas para distinguir entre los diferentes dermatofitos (1, 36).

La histología es de utilidad en casos difíciles, lo que se observa son artrosporas e hifas en el estrato córneo con una reacción aguda o crónica acompañante, que consiste en polimorfonucleares, eosinófilos, edema y dilatación vascular. Las tinciones que se usan son el PAS o Grocott. (1).

La afección de los folículos pilosos puede producir una reacción inflamatoria aguda que puede llegar a una completa degeneración con fibrosis y pudiendo quedar como secuela alopecia cicatrizal permanente (36).

La luz de Wood puede ser útil en el diagnóstico, sobre todo en el caso de la tiña de la cabeza donde una luz verde fluorescente nos identifica al género Microsporum, excepto al M. gypseum.

Las pruebas inmunológicas no sirven para realizar un diagnóstico, pero son de utilidad en la valoración de la inmunidad celular. Se utiliza la prueba intradérmica con tricofitina y ésta se evalúa de manera similar a la de PPD.

g) TRATAMIENTO

El manejo de las dermatofitosis depende de varios factores, tales como la topografía de las lesiones, la extensión, la profundidad, el tipo de paciente, el costo del tratamiento, factores predisponentes y si ha habido recurrencias. Basicamente los agentes causales responden bien a los mismos tratamientos. El tratamiento para un paciente dado puede ser tópico o sistémico o una combinación. Es importante mencionar que antes de iniciar el manejo, se debiera corroborar el diagnóstico mediante un examen micológico.

Terapia Sistémica :

Está indicada en los siguientes casos :

Tiña de la cabeza seca o inflamatoria.

Tiña de la barba.

Tiña de las uñas.

Tiñas crónicas, extensas o recurrentes.

Tiñas profundas (Granuloma dermatofítico) y Enfermedad de Hadida.

Tiñas mixtas.

Tiñas que afecten dos o más sitios anatómicos.

Tiñas corticoestropedadas.

Fracasos en la terapia convencional antimicótica.

a) Medicamentos utilizados por vía sistémica para el tratamiento de las dermatofitosis

:

Griseofulvina :

La griseofulvina fue el primer antimicótico en forma oral que se utilizó para el tratamiento de las tiñas, es un fungistático y se extrae del Penicillium griseofulvum. Su utilidad principal es en las tiñas de la cabeza y las uñas. La dosis recomendada es de 10-20 mg por Kg de peso. Su mecanismo de acción es a nivel de la síntesis de ácidos nucleicos a los cuales inhibe, deteniendo la mitosis en metafase, interfiere con el funcionamiento de los microtúbulos y tiene acción antiinflamatoria (1, 70). Este medicamento es poco soluble en agua, se absorbe poco en el tracto gastrointestinal y su forma micronizada se absorbe mejor que las otras presentaciones ; se distribuye bien en la piel y en el estrato córneo se detecta a los 2-3 días de su ingestión, pero a las 72 horas después de terminado el tratamiento ya no se encuentra en el estrato córneo y muy poco en el plasma. (71). Se metaboliza en el hígado por las enzimas microsomales, se excreta por las heces y la orina.

Los efectos secundarios más comunes son cefaleas y malestar gastrointestinal, reacciones alérgicas en un 5-7 % de los pacientes y está contraindicado en pacientes con daño hepático, porfiria e hipersensibilidad a ésta droga. Tiene interacción con muchas drogas tales como los barbitúricos, el coumadin, anticonceptivos orales, ciclosporina y alcohol. No se recomienda durante el embarazo. Por lo general los tratamientos con ésta droga son largos, principalmente en el caso de tiña de la cabeza y de las uñas. (1, 36, 72).

Imidazoles :

Los imidazoles sintéticos como el ketoconazol, inhiben la síntesis del ergosterol y son muy útiles en el manejo de tiñas de las uñas y la cabeza. Es un medicamento de espectro amplio y las dosis recomendadas son de 3-5 mg por Kg de peso al día, por lo que la dosis usual para un adulto es de 200-400 mg diarios. Es una droga fungistática, al igual que la griseofulvina, actúa por la queratopoyesis por lo que la duración del tratamiento es similar a ésta. Tiene menores efectos secundarios que la griseofulvina, pero a dosis altas es hepatotóxico e influye en el eje hipófisis-testículo-adrenales, sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefaleas, ginecomastia e impotencia y está contraindicado en el embarazo.

Su farmacocinética y farmacodinamia es : se absorbe en el tracto gastrointestinal en personas con acidez normal, su concentración máxima es a las 2-4 horas después de su ingestión, se une a proteínas en un 99 % principalmente la albúmina y se distribuye en la orina, la saliva, la piel y los tejidos blandos pero casi no pasa la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en el hígado y se excreta por las heces y la orina y sus metabolitos no son activos. Su vida media es larga por lo que permite una sola dosis diaria (1, 36, 72, 73):

La incidencia de hepatotoxicidad es de 1:10000 a 1:15000 (74), pero puede presentarse elevación asintomática de las transaminasas hepáticas en un 2-10% de los pacientes, las cuales se normalizaron durante la terapia o al suspender la droga (75). La hepatotoxicidad del ketoconazol se ha visto más en el sexo femenino, particularmente en mayores de 40 años, es idiosincrática sin relación a la dosis diaria o a la acumulada (76). Se presentó la lesión a nivel hepático a los dos meses de haber iniciado el tratamiento y presentaron daño hepatocelular en un 41%, colestasis en un 12% y mixta en el 44%; la recuperación llevó varias semanas. (75).

El ketoconazol es útil en dermatofitosis extensas, en tiña de las uñas, pitiriasis versicolor, candidiasis oral, vaginal, esofágica y mucocutánea crónica, cromomycosis, y micosis sistémicas que no tienen afección del SNC tales como blastomycosis, paracoccidiodomycosis e histoplasmosis (72).

El itraconazol es otro azol, se trata de un derivado triazólico que ya fue ampliamente discutido.

Fluconazol :

El fluconazol es un derivado triazol, sintetizado en 1982, se absorbe de manera adecuada en el tracto digestivo y a diferencia de el ketoconazol y el itraconazol, su absorción no depende de la acidez gástrica, comida, antiácidos o bloqueadores H2. La mayor parte de la droga circula en forma libre y su nivel máximo lo alcanza en 1-2 horas de haberse ingerido. Tiene una excelente penetración al SNC , y también hay altas concentraciones en la orina, el esputo, líquido peritoneal y vagina. No tiene casi que metabolizarse y se excreta por la orina sin cambios en más del 80% de la dosis ingerida. Su vida media es de casi 30 horas y no varía con la dosis o la duración del tratamiento (72,77,78). La piel y las uñas tienen niveles altos de fluconazol, en el caso de la piel , éste llega en tres horas y a las uñas en dos semanas (79), su permanencia en la piel después de finalizado el tratamiento es de 10 días, por lo que puede administrarse cada semana. Su eliminación depende de la función renal, por lo que debe valorarse ésta y ajustar dosis de acuerdo al porcentaje de filtración glomerular (80),.

Su mecanismo de acción es inhibir el ergosterol por medio de la enzima 14 alfa desmetilasa y es fungicida a dosis altas. (77). Sus efectos colaterales son principalmente a nivel gastrointestinal como náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea, y son poco frecuentes. Puede haber alteración de las pruebas de funcionamiento hepático por lo que hay que

vigilarlas. Interactúa con la rifampicina, warfarina, fenitoína, hipoglucemiantes orales, ciclosporina e hidroclorotiazida.

Sus usos clínicos es contra candidiasis en cualquiera de sus formas clínicas, criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis y micosis superficiales (77). Las dosis que se utilizan van de 150 mg por semana a 50-400 mg diarios, dependiendo del padecimiento a tratar.

Alilaminas :

La forma oral de las alilaminas es la terbinafina, que es un agente antimicótico fungistático y fungicida. Se absorbe muy bien, hasta un 70-80% de la dosis ingerida, alcanza su pico máximo en dos horas y no se altera por el contenido en el estómago. Se une a proteínas plasmáticas y predominantemente se une a la grasa de los tejidos y a los lípidos circulantes (81). Se encuentran altos niveles en el estrato córneo, el sebo y el pelo y los niveles MIC para la mayoría de los dermatofitos permanecen por 2-3 semanas después de finalizado el tratamiento.

Se metaboliza en el hígado, se elimina por la orina un 80% y el resto por las heces. Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis del ergosterol y también inhibe una secuencia anterior de la escualeno epoxidasa, produciendo de esta manera acumulación del escualeno lo cual provoca mayor actividad antifúngica. No inhibe a la isoenzima P-450 a diferencia de los azoles, por lo tanto no altera los niveles de cortisol ni testosterona en el plasma. Las dosis utilizadas van de 250-500 mg al día y los efectos colaterales más frecuentes son: dispepsia, gastritis (2.2%), náuseas y vómitos (1.1%) y reacciones cutáneas (2.7%) tales como exantema, urticaria, eczema, prurito y raramente el Síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica. No altera los exámenes de laboratorio, no es teratogénica y sus interacciones son con la rifampicina, el fenobarbital y la cimetidina.

Su espectro de acción es amplio y sus usos clínicos son en tiñas del cuerpo, inglete de pies, de uñas, pitiriasis versicolor y candidiasis cutánea (77).

b) Medicamentos usados por vía tópica en el manejo de las dermatofitosis :

Debemos recordar que para una mayor penetración del antimicótico, debemos tratar la hiperqueratosis y la necrosis utilizando diversos compuestos como la urea, el ácido salicílico, etc. (36).

La terapia tópica incluye los carbanilatos como el tolnaftato y el tolciclato; los polienos como la nistatina ; la miscelánea no específico como el ungüento de Whitfield, la violeta de genciana, el ácido undecilénico, etc. (77), los azoles tópicos sobretodo los imidazoles entre los que están el bifonazol, el ketoconazol, clotrimazol, miconazol, sulconazol y un compuesto trioazol, el terconazol. (82). El mecanismo de acción de estos últimos es también inhibiendo al ergosterol.

Otros más recientes como las alilaminas tópicas, de los cuáles la naftidina y la terbinafina están en uso y uno de los más recientes, la amorolfina que es una morolfina la cual es fungicida (77).

Estos medicamentos son los más utilizados en las tiñas del cuerpo, inglete e interdigital de los pies y también en otras micosis superficiales o que afecten los anexos como el pelo o las uñas. Hay además, otros antimicóticos por vía oral o parenteral como la 5- fluorocitosina, la nistatina, la anfotericina B y el yoduro de potasio que no se utilizan para este tipo de tiñas, pero son de utilidad en micosis profundas o sistémicas y que se pueden usar solos o en combinación (82).

La terapéutica para las micosis superficiales es variada y puede ser tópica o sistémica o combinada y la elección de ésta va a depender de varios factores tales como la clínica, el tipo de paciente, el costo y del mismo médico tratante.

EVALUACION DEL ITRACONAZOL EN EL TRATAMIENTO DE DERMATOFITOSIS :

Estudio comparativo de dos esquemas de tratamiento .

OBJETIVO :

Evaluar la eficacia del itraconazol (medicamento antimicótico), en tiñas del cuerpo, ingle e interdigital de los pies. Utilizando una dosis de 200 mg al día, vía oral, por una semana y compararlo con este mismo medicamento administrado 100 mg diarios, vía oral, por dos semanas

Evaluar la seguridad del itraconazol dado por una semana a dosis de 200 mg al día, por vía oral en tiñas del cuerpo, ingle e interdigital de los pies.

Ofrecer una alternativa en el tratamiento oral de estas tiñas, reducir el tiempo de tratamiento y aumentar la cooperación por parte del paciente y obtener iguales o mejores resultados que el esquema fijo antes descrito.

HIPOTESIS

El itraconazol es un antimicótico de depósito, por lo que consideramos que al administrar una mayor dosis del medicamento en un tiempo menor, que la convencionalmente usada, y dadas sus características tales como su alta concentración en el sebo y la queratina, obtener mejores resultados que los descritos con los esquemas de menor dosis y más tiempo.

Teniendo altas concentraciones del itraconazol en el sebo y la queratina, conociendo su vida media y sabiendo que la queratopoyesis dura tres semanas, entonces suponemos que tendremos mejores resultados, tanto clínicos como micológicos y mínimos efectos secundarios.

JUSTIFICACION

El tratamiento antimicótico sistémico, con esquemas fijos de itraconazol actualmente en uso, es útil y con buenos porcentajes de curación micológica, pero nosotros creemos que un esquema corto con el doble de la dosis en la mitad del tiempo, es mejor porque los pacientes estarían más adheridos a éste esquema corto y no abandonarían el tratamiento. Con el beneficio adicional de que el medicamento continúa activo por un tiempo largo debido a sus características de depósito, y esto nos daría iguales o mejores resultados que el tradicional.

Los pocos reportes de la literatura nos indican que éste esquema puede ser útil, con mínimos efectos secundarios y beneficios para el paciente como serían mejor cooperación y menor costo por la disminución de las recaídas.

Esperamos que éste nuevo esquema corto de una semana, administrando 200 mg diarios, por vía oral, sea otra arma terapéutica para el clínico en el paciente seleccionado.

MATERIAL Y METODOS

Metodología :

Este es un estudio clínico terapéutico, prospectivo, comparativo, abierto entre dos esquemas de tratamiento para las tiñas del cuerpo, ingie e interdigital de los pies de un mismo medicamento, el itraconazol.

Se incluyeron 30 pacientes en total, divididos en dos grupos de 15 pacientes cada uno, consultados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México SS, entre los meses de Noviembre de 1993 y Abril de 1994.

Los pacientes se incluyeron de manera aleatoria, con el diagnóstico clínico y micológico de tiñas del cuerpo, ingie e interdigital de los pies , en dos grupos, uno recibió 200 mg al día por una semana y el otro recibió 100 mg al día por dos semanas.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación :

Inclusión:

Pacientes entre los 18 y 60 años de edad.

Pacientes de ambos sexos.

Pacientes que presentaban tiña del cuerpo, ingie o interdigital de los pies, con examen micológico positivo.

Pacientes que aceptaban entrar al protocolo.

Pacientes que no hayan recibido tratamiento sistémico durante el mes anterior al inicio del protocolo.

Exclusión:

Pacientes con enfermedad micótica sistémica u onicomycosis.

Pacientes que hayan recibido tratamiento sistémico antifúngico durante el mes anterior al inicio del protocolo.

Pacientes con hipersensibilidad conocida al itraconazol.

Pacientes embarazadas o lactando o que no empleen métodos anticonceptivos seguros.

Pacientes con trastornos hepáticos, renales o gastrointestinales severos.

Pacientes inmunosuprimidos por SIDA, o medicamentos citotóxicos o corticosteroides sistémicos.

Anexo .:

Motivo de suspensión del protocolo . Efectos adversos que ameriten suspender el medicamento.

No hay criterios de eliminación.

Definición de las variables para el estudio terapéutico :**Variable principal:**

Porcentaje de curación micológica dado por el examen directo y el cultivo negativos al finalizar el estudio.

Variables secundarias:

Eritema

Descamación

Fisuras

Pústulas o Vesículas

Exudación

Maceración

Inflamación

Molestias subjetivas.

El eritema se evaluará como positivo o negativo.

Las otras variables secundarias se medirán así:

negativo = 0 ; moderado = 1; severo = 2

Procedimiento :

Cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión, previa firma de consentimiento, se procedió a incluir a los 30 pacientes en dos grupos de 15 pacientes cada uno, se distribuyeron en forma aleatoria y estos debían de presentar diagnóstico clínico de tiña del cuerpo, ingle o interdigital de los pies corroborado por examen micológico positivo, se les realizó una historia clínica dermatológica convencional con especial atención a su problema a investigar como su evolución, tratamientos previos y resultados de éstos.

Para ello se utilizó un formato especial, en el cuál se evaluaba la edad y sexo, peso y estatura, topografía y diagnóstico de las lesiones, antecedentes de importancia, tratamientos previos, resultados y efectos adversos de los mismos, medicación concomitante durante el estudio y se evaluaba a los pacientes de acuerdo al grupo donde estuvieran incluidos. Se evaluaba al inicio el examen directo y cultivo, las variables clínicas y se tomaba iconografía y la siguiente visita en un grupo era a la semana y en el otro a las dos semanas, donde se evaluaba el examen directo y cultivo, las variables clínicas (secundarias), los efectos adversos y la última visita al mes donde se volvía a evaluar el examen directo y cultivo, las variables clínicas, los efectos adversos si los había y una iconografía. Al primer grupo se le administró una dosis de itraconazol de 200 mg diarios por una semana con alimentos y al otro grupo se le administró el mismo medicamento a dosis de 100 mg diarios por dos semanas con alimentos.

La evaluación del protocolo fue de la siguiente manera :

Evaluación de la eficacia :

Excelente : Cuando había mejoría clínica total y examen micológico negativo.

Buena : Cuando había lesiones residuales clínicamente y examen micológico negativo.

Nula : Con lesiones clínicamente activas y examen micológico positivo.

No evaluable en su caso y abandono si lo había.

Evaluación de la seguridad del fármaco :

Registro de efectos secundarios:

a) Intensidad :

leve

moderada

severa

b) Efecto secundario específico

c) Fue el itraconazol el causante directo de estos efectos

d) Evolución del paciente .

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 30 pacientes, divididos en dos grupos de 15 pacientes cada uno, con diagnóstico clínico y micológico de tiña del cuerpo, ingle o interdigital de los pies; de los cuales terminaron el estudio 29 pacientes ya que uno se excluyó por efecto colateral del fármaco.

De los 30 pacientes incluidos, el 60% (18) fueron del sexo masculino y el 40% (12) del sexo femenino. Gráfica 1. Su distribución por edades fue de la siguiente manera: en el grupo de 7 días la media fue de 34.33 años (18 a 60 años) con una desviación estándar de 12.42; en el otro grupo de 15 días la media fue de 28.53 años (18 a 49 años) con una desviación estándar de 11.23, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.1485$). Gráfica 2.

De acuerdo al peso corporal, en el primer grupo de 7 días la media fue de 68.53 Kg (49 a 89 Kg) con una desviación estándar de 11.28 y el grupo de 15 días presentó una media de 66.06 Kg (41 a 90 Kg) con una desviación estándar de 14.38, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.6236$). Gráfica 3.

La localización de las tiñas fue: tiña inguinal 40% (12), tiña del cuerpo 33.33% (10), tiña de los pies interdigital 23.33% (7) y tiña facial (cuerpo) en 3.33% (1). Gráfica 4.

De acuerdo al agente etiológico se encontró lo siguiente: *T. rubrum* 66.66% (20), *M. canis* 10% (3), *T. rubrum* + *C. albicans* 6.66% (2), *E. floccosum* 6.66% (2), *T. mentagrophytes* 3.33% (1) y *T. interdigitale* 6.66% (2). Gráfica 5.

Su distribución de acuerdo a la evolución del padecimiento fue así: en el grupo de 7 días la media fue de 6.53 meses (0.25 a 24 meses) con una desviación estándar de 6.63 y en el grupo de 15 días la media fue de 5.60 meses (0.25 a 18 meses) con una desviación estándar

de 11.36 sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.3046$).

Gráfica 6.

La evaluación de la sintomatología (las variables clínicas secundarias) ,se realizó en cada visita de acuerdo al grupo al que pertenecieran. Se evaluaron al inicio y a los 28 días los signos y síntomas, los cuales fueron eritema, descamación, fisuras, vesículas, exudación, maceración, inflamación y molestias subjetivas; los resultados fueron negativo, moderado y severo. La evolución del eritema ($n=15$) en el grupo de 7 días fue de todos positivos al inicio $p=1.000$ y a los 28 días una $p=0.0108$, la cuál es estadísticamente significativa; la descamación al inicio tenía una $p=0.0015$ y al final $p=0.0033$, estadísticamente significativa ; las fisuras no mostraron una diferencia estadísticamente significativa ni tampoco las vesículas, el resto de las variables como exudación, maceración e inflamación no fueron valorables por ésta prueba de Wilcoxon para intragrupo. Las molestias subjetivas que al inicio eran de moderadas a severas al inicio, al final se hicieron negativas en el 93.33% de los casos. La evaluación intragrupo se realizó con la prueba de Wilcoxon, y la evaluación final al día 7 y al día 28 tuvo una $p=0.0010$, la cuál es estadísticamente significativa. Gráfica 7.

El otro grupo de 15 días en la evaluación del eritema ($n=15$ al inicio y $n=14$ al final), mostró lo siguiente : el eritema con una $p=0.1422$ al inicio y una $p=0.4008$ al final no estadísticamente significativa; la descamación con $p=0.0022$ inicial y $p=0.0431$ al final estadísticamente significativa ; las fisuras sin diferencia estadística $p=0.0431$ al inicio y $p=0.1797$ al final ; las vesículas también al igual que la exudación y la maceración sin diferencias estadísticas ; la inflamación que era de moderada a severa fue negativa en un 92.85% al final y las molestias subjetivas que eran de moderadas a severas en el 93.33% de los pacientes al inicio, se hicieron negativas en un 85.71% al final, se aplicó la prueba de Wilcoxon para análisis de intragrupos. Se eliminó un paciente por efecto colateral. Gráfica 8. La evaluación del día 14 contra el día 28 fue estadísticamente significativa con un $p=0.0249$.

En el análisis intergrupos utilizando la prueba de U. de Mann-Whitney no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, demostrando igualdad en las variables clínicas.

El examen directo y el cultivo se muestran en la Gráfica 9, divididos en el grupo de 7 días y el de 15 días, pretratamiento y postratamiento, sin diferencia estadísticamente significativa intergrupo ($p=0.5045$ U. Mann-Whitney) y en la prueba intragrupo de Wilcoxon si hay una diferencia estadísticamente significativa; grupo de 7 días ($p=0.0010$) y el grupo de 15 días ($p=0.0033$).

El porcentaje de cura micológica o sea la evaluación final en el grupo de 7 días fue de 93.33% y en el grupo de 15 días fue de 78.57%; donde en el grupo de 7 días un 80% (12) tuvieron excelente respuesta, un 13.33% (2) buena respuesta y un 6.66% (1) nula o fracaso, ($n=15$) y en el otro grupo de 15 días se obtuvo un 64.28% (9) de excelente respuesta, un 14.28% (2) de buena respuesta, un 21.28% (3) de nula o fracaso y un efecto colateral el cual fue excluido del estudio casi al inicio, ($n=14$).

Los efectos colaterales se reportaron en un solo paciente de los 30 incluidos en este estudio, dando un 3.33% de reacciones adversas al fármaco. Este efecto adverso se presentó en un paciente que estaba ingiriendo dosis tope de hipoglucemiantes orales tipo glibenclárida, para su diabetes mellitus, y la sintomatología fue de potenciación de este último fármaco con datos de hipoglicemia. No se reportaron efectos adversos a nivel gastrointestinal en nuestros pacientes.

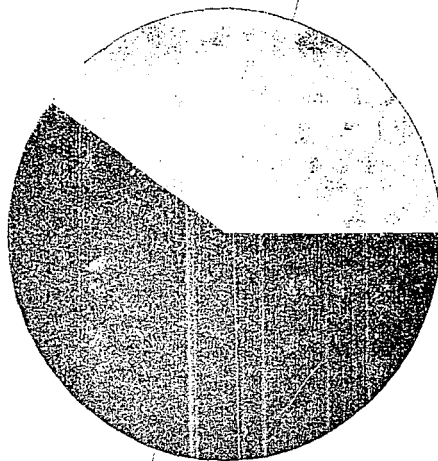
Al inicio y al final del estudio se evaluaron los agentes causales de estas dermatofitosis, donde se muestra que el agente etiológico más frecuentemente encontrado es el T. rubrum en un 67% de los casos con los otros ya mencionados en menores porcentajes, y es también este mismo hongo el que se presentó con más frecuencia en los casos de fracaso terapéutico, reportándose un 10%. Gráfica 10

DIVISION POR SEXOS

GRAFICA 1

FEMENINO

12

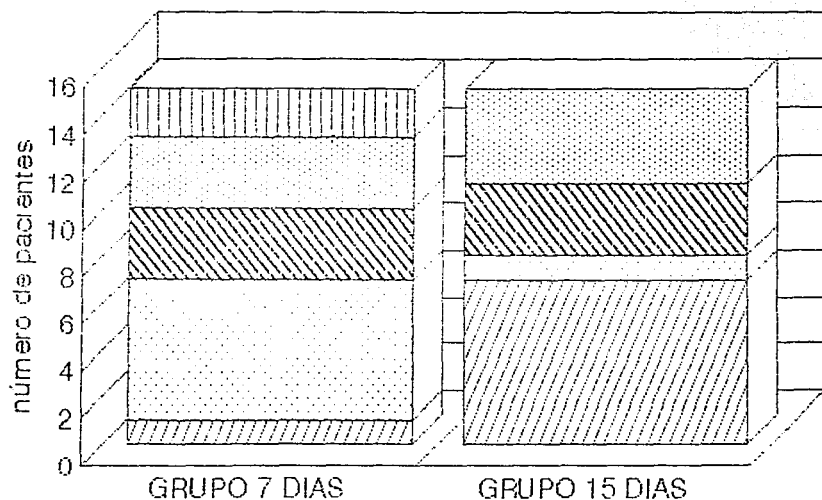







MASCULINO

18

DISTRIBUCION POR EDADES

GRAFICA 2



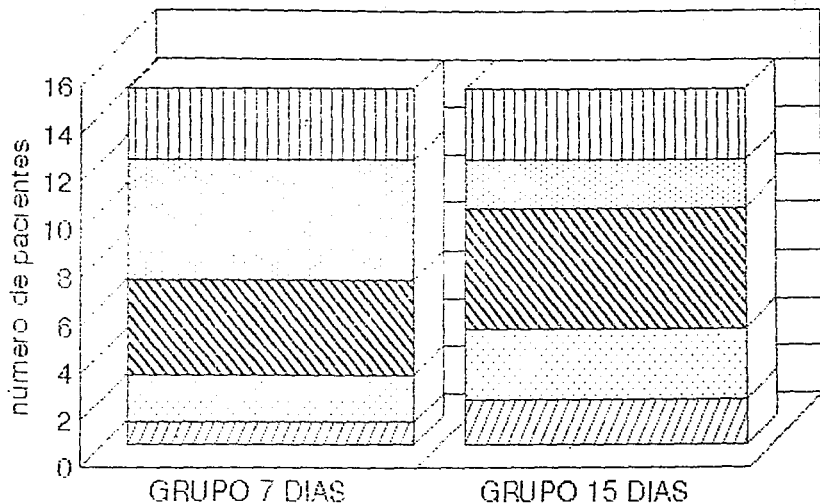
 < 20 a.  20 - 29 a.  30 - 39 a.  40 - 49 a.  > 50 a.






sin diferencia estadística significativa
entre ambos grupos ($p = 1485$)

FALLA DE ORIGEN

DISTRIBUCION POR PESO

GRAFICA 3

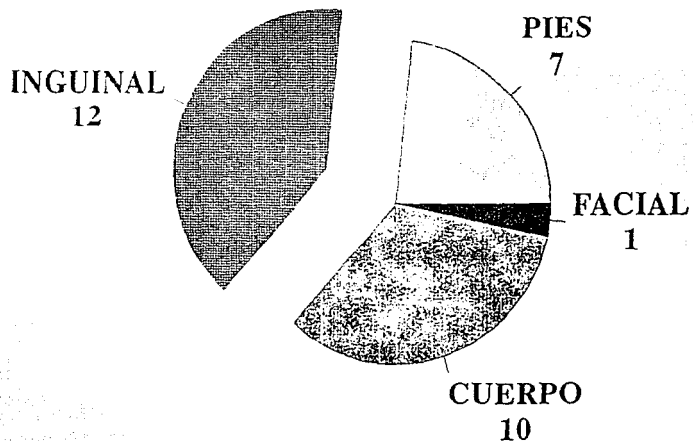


 < 50 kg.  50 - 59 kg.  60 - 69 kg.  70 - 79 kg.  > 80 kg.

sin diferencia estadística significativa
entre ambos grupos ($p = 6236$)

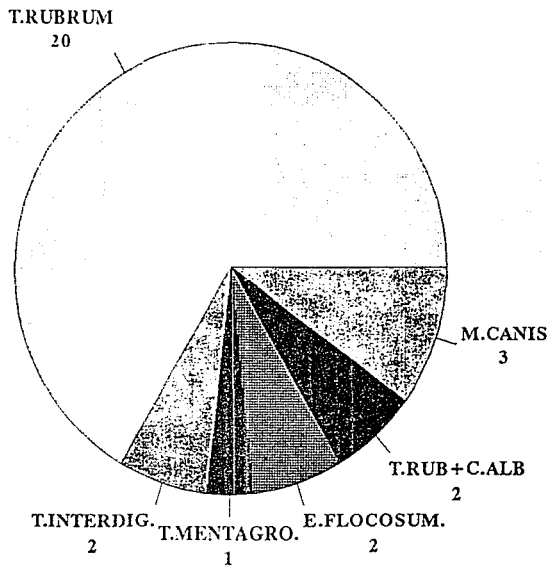
LOCALIZACION DE LAS TIÑAS

GRAFICA 4



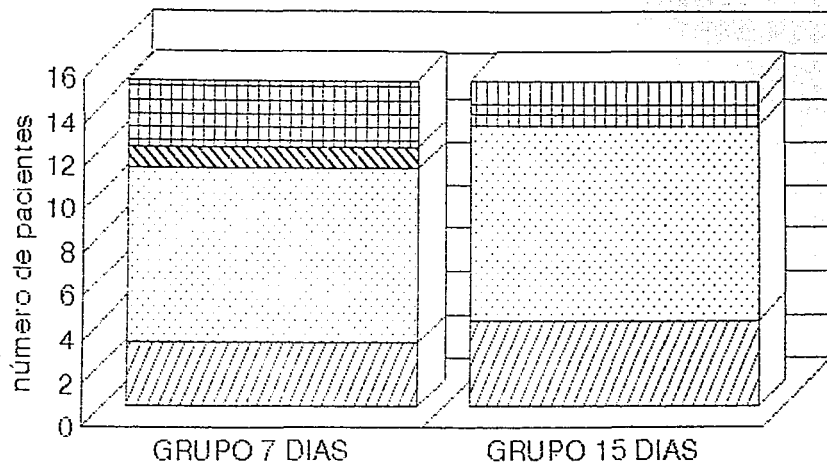
AGENTE CAUSAL

GRAFICA 5



DISTRIBUCION POR EVOLUCION

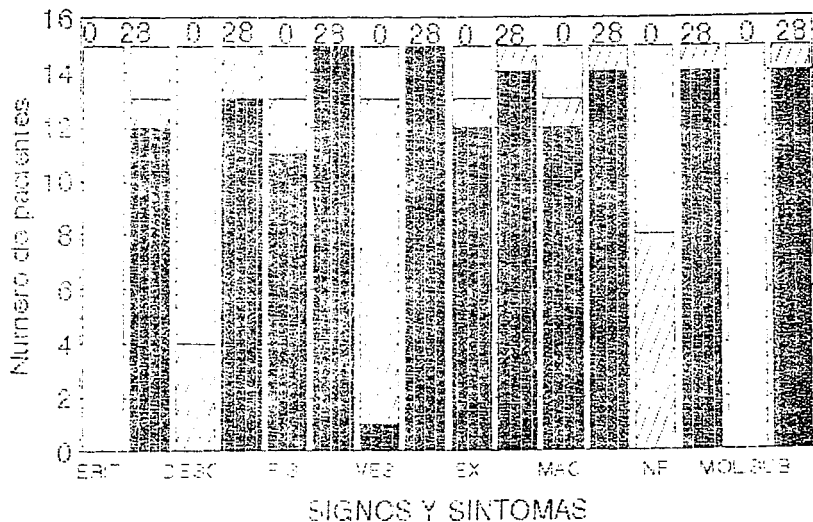
GRAFICA 6



sin diferencia estadística significativa
entre ambos grupos ($p = .3046$)

EVOLUCION DE LA SINTOMATOLOGIA GRUPO 7 DIAS DE TRATAMIENTO

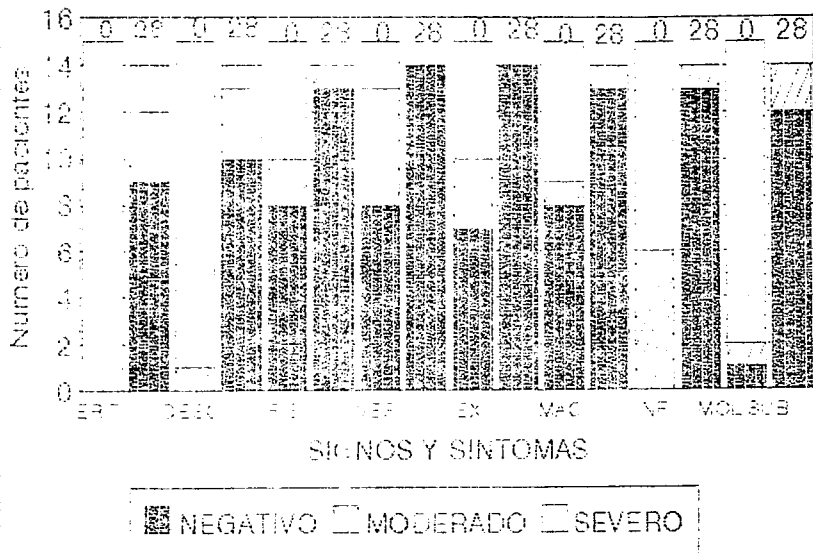
GRAFICA 7



NEGATIVO
 MODERADO
 SEVERO

EVOLUCION DE LA SINTOMATOLOGIA GRUPO 15 DIAS DE TRATAMIENTO

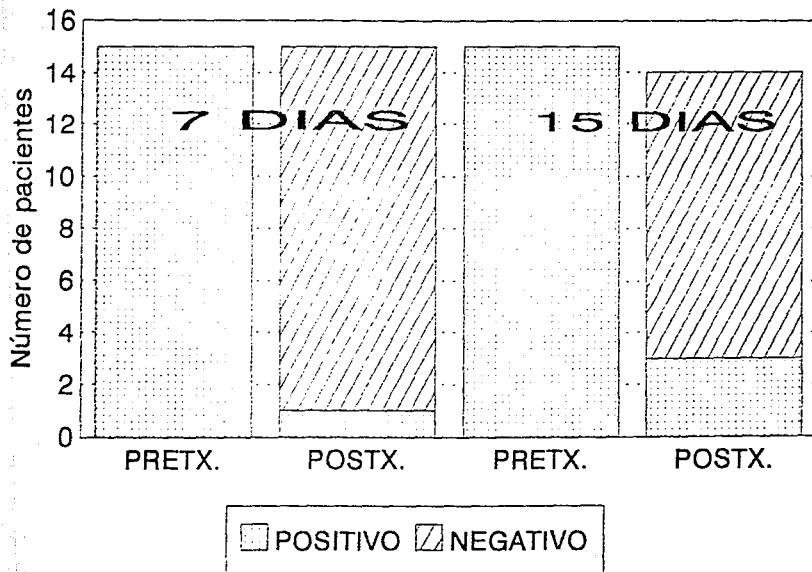
GRAFICA 8



Un paciente se elimina por efecto colateral

EXAMEN DIRECTO Y CULTIVO

GRAFICA 9



Sin diferencia estadística intergrupo ($p = .5045$ U.Mann-W)

Diferencia estadística intragrupo, prueba de Wilcoxon:

7 días ($p = .0010$) 15 días ($p = .0033$)

AGENTE CAUSAL

GRAFICA 10

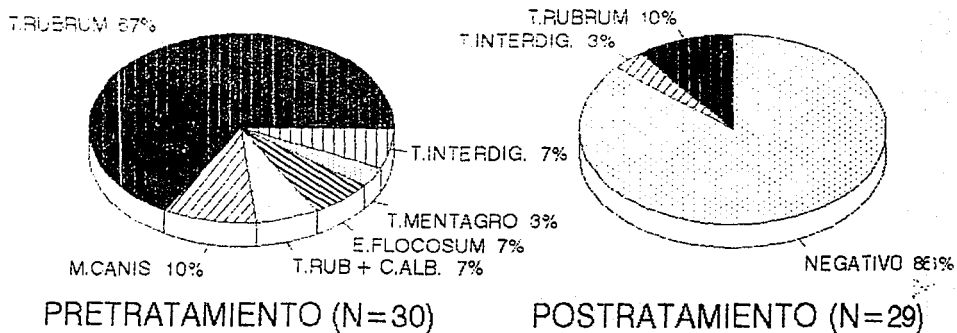




FIG. 1. TUBA DEL CUERPO, EXTENSA, ANTES DEL TRATAMIENTO.

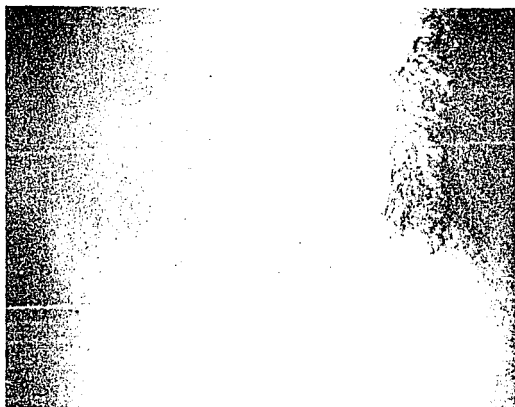


FIG. 2. CURACIÓN COMPLETA CON EL ESQUEMA DE 200 MG AL DÍA POR UNA SEMANA.

FALLA DE ORIGEN

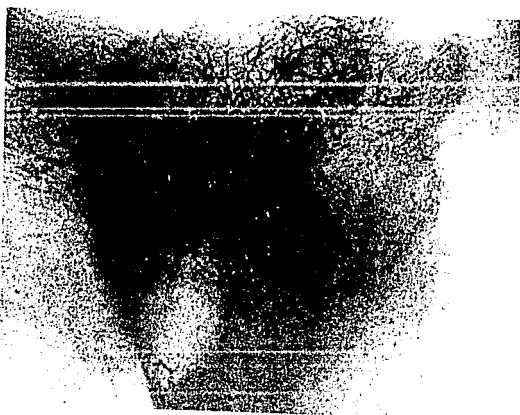


FIG. 3. TINA INGUINAL, CRÓNICA, ANTES DEL TRATAMIENTO



FIG. 4. DESPUES DE UN MES DE TRATAMIENTO CON EL ESQUEMA DE 100 MG. AL DIA POR DOS SEMANAS. HIPERPIGMENTACION RESIDUAL.

FALLA DE ORIGEN

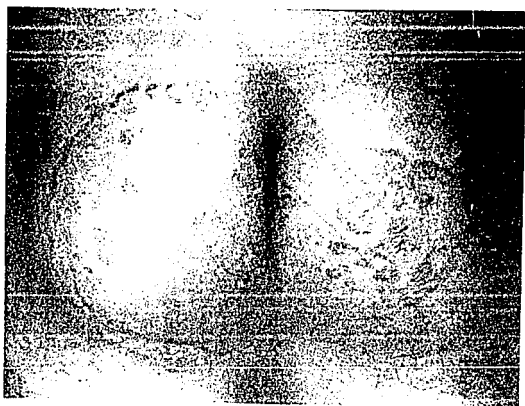


FIG. 5. TINA DE LAS REGIONES GLUTEAS CORTICOESTROPEADA
AL INICIO DEL TRATAMIENTO

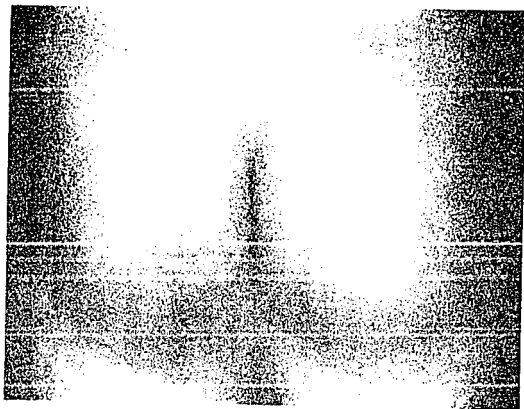


FIG. 6. CURACIÓN COMPLETA DESPUES DE 200 MG. AL
DIA POR UNA SEMANA.

FALLA DE INGEN



FIG. 7. IINA FACIAL AFECTANDO LA REGIÓN DE LA BARBA Y CUELLO



FIG. 8. AL CONCLUIR EL TRATAMIENTO CON 100 MG. AL DIA POR DOS SEMANAS.

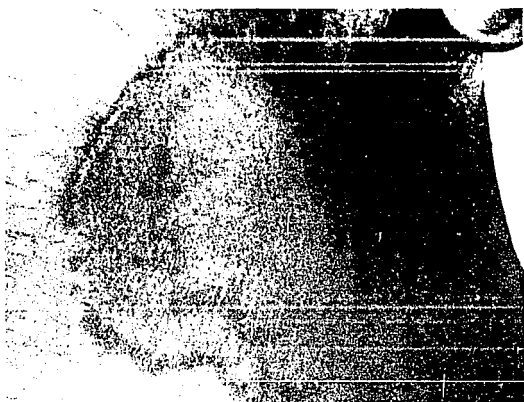


FIG. 9. TIÑA INGUINAL AL INICIO DE TRATAMIENTO.

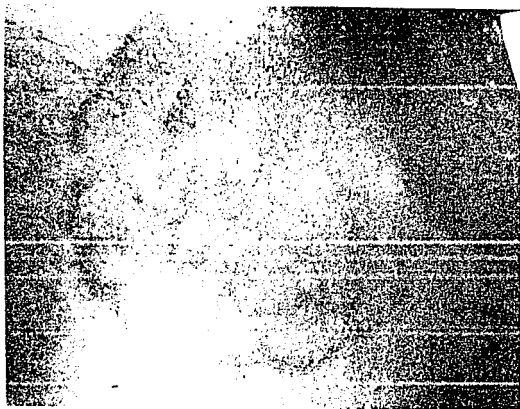


FIG. 10. AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO CON UNO AL DIA POR UNA SEMANA.

FALLA DE GIGEN

DISCUSION

Las tiñas del cuerpo, ingle e interdigital de los pies están entre las dermatofitosis más frecuentes en la consulta diaria, afectan a cualquier raza, edad o sexo, están condicionadas por factores locales, del huésped, del medio ambiente y algunos factores predisponentes.

En nuestro estudio, fueron incluidos 30 pacientes en total, divididos en dos grupos de 15 pacientes cada uno, en forma aleatoria para recibir el itraconazol. Hubo una exclusión por efecto adverso severo por interacción medicamentosa. El sexo masculino predominó sobre el femenino, no hubo predominio de edades, ni tampoco de peso corporal lo que significa que la dosis es independiente del peso, la localización fue variada con ligero predominio de la inguinal. El agente etiológico más frecuentemente aislado fue el T. rubrum en un 67% de los casos, y se aislaron otros dermatofitos los cuales son los que se reportan en la literatura en orden de frecuencia y además tuvimos dos casos mixtos de T. rubrum con C. albicans con muy buenos resultados. La evolución de la mayoría de nuestros pacientes fue crónica, con una media de 6.53 meses en el grupo de 7 días y una media de 5.60 meses en el grupo de 15 días. Un 33% de nuestro total de pacientes habían recibido tratamiento a base de esteroides tópicos solos o en combinación con antifúngicos con malos resultados y recidivas y solo uno del total de 30, había recibido antes tratamiento sistémico a base de griseofulvina sin resultados satisfactorios por abandono del tratamiento.

Los dos grupos de pacientes que se compararon en este estudio, fueron uno recibiendo 200 mg diarios de itraconazol por una semana y el otro grupo recibió 100 mg diarios por dos semanas y el análisis intergrupos utilizando la prueba U. de Mann-Whitney no mostró diferencia estadística entre ellos con lo que se concluye que los resultados son similares y lo que los diferencia es el tiempo de ingesta y una mayor aceptación y cumplimiento por parte del paciente.

En el análisis intragrupo utilizando la prueba de Wilcoxon para las variables secundarias (clínicas), vemos que en el grupo de 7 días, la evaluación del eritema y la descamación fue estadísticamente significativa, las demás variables no pudieron evaluarse por esta prueba y la mejoría de las molestias subjetivas al final fue del 93.33 %, superior al otro grupo; mientras que el grupo de 15 días sólo la variable de descamación mostró diferencia estadística significativa y las demás no, y las molestias subjetivas al final se reportaron como negativas en un 85.71%, lo que demuestra en este estudio piloto ligera superioridad del grupo de 7 días sobre el de 15 días.

La evaluación final dada por el examen directo y el cultivo al inicio y al final del estudio no reporta diferencia intergrupo; pero en la prueba intragrupo si se observa una diferencia a favor del grupo de 7 días. La evaluación intermedia entre el inicio y el final nos muestra que en el grupo de 7 días hay más diferencia que en el grupo de 15 días y esto se debe a que el fármaco no ha actuado totalmente debido a sus características de depósito y eliminación lenta a través del estrato córneo, por lo que todavía puede haber tanto clínica como micrológicamente actividad, pero al final los resultados son similares.

El itraconazol interacciona con muchas drogas, algunas de ellas comúnmente usadas por lo que hay que tener cuidado y ajustar la dosis de estos medicamentos cuando se utilicen de manera conjunta. El efecto colateral que nosotros tuvimos fue una interacción medicamentosa entre un hipoglucemiante oral, la glibenclamida y el itraconazol, y este último potenció su efecto dando una respuesta aumentada que se tradujo clínicamente en hipoglucemia, la cual fue controlada al suspender el medicamento. Este paciente se excluyó del estudio.

CONCLUSIONES

1-. Las dermatofitosis son padecimientos comunes de la práctica diaria del dermatólogo y en ocasiones son crónicas, recidivantes o fallan con el tratamiento convencional por lo que sugerimos otra opción terapéutica para su manejo.

2-. El itraconazol es una droga antimicótica, que inhibe la síntesis del ergosterol del hongo, es un derivado triazólico, con buena absorción, poco tóxico, con una vida media larga, con gran acción a nivel del estrato córneo, se deposita en la piel y sus efectos secundarios son mínimos.

3 -. Un 60% de los pacientes son del sexo masculino y un 40% son del sexo femenino. La distribución por edades no fue estadísticamente significativa en ambos grupos, con ligera predominancia de pacientes en la 2ª y 3ª décadas de la vida.

4-. El peso corporal no fue factor que alterara el resultado final del estudio, por lo que se considera independiente de la dosis administrada.

5-.La localización fue : en la ingle 40%, cuerpo (facial) 33.33% e interdigital de los pies 23.33%.

6-. El agente causal más frecuente fue el T. rubrum en el 67% de los casos, siendo otros dermatofitos menos frecuentes. Hubo dos casos mixtos de T. rubrum más *C. albicans*.

7-. La mayoría de las tiñas que tratamos eran crónicas con varios meses de evolución y un 33% de éstas habían recibido tratamiento previo con malos resultados e incumplimiento del mismo en algunos casos.

8-. Comparando los dos grupos , el que recibió 200 mg de itraconazol por una semana contra el que recibió 100 mg por dos semanas , observamos que no hay diferencia

estadísticamente significativa entre ellos, pero en el análisis intragrupo se observa superioridad del grupo de una semana.

9-. El itraconazol es un medicamento seguro que puede utilizarse en el manejo de estas dermatofitosis, pero hay que tener presente que tiene interacción medicamentosa con algunas drogas por lo que su uso concomitante debe evaluarse.

10-. Recomendamos el itraconazol en esquemas cortos de 7 días con una dosis de 200 mg diarios, para el tratamiento de estas tiñas en pacientes seleccionados, ya que mejora la cooperación del paciente y por ende mejores resultados clínicos y micológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 1a ed. Edit. Méndez Cervantes. México 1990.
2. Stiller M.J. et al. Systemic drugs in the treatment of dermatophytosis. *Int J Dermatol* 1993;32:16-21.
3. Cleary JD, Taylor JW, Chapman SW. Itraconazole in antifungal therapy. *Ann Pharmacotherapy* 1992;26:502-9.
4. Van Cauten H, Heykants J, De Coster R, et al. Itraconazole: pharmacologic studies in animals and humans. *Rev Infect Dis* 1987;9(suppl):543-546.
5. Cauwenbergh G, Degreef H, et al. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:263-8.
6. Heeres J, et al. Antimycotic azoles. 7. Synthesis and antifungal properties of a series of novel triazole-3-ones. *J Med Chem* 1984;27:894-900.
7. Van Cusem J, et al. Activity of orally, topically, and parenterally administered itraconazole in treatment of superficial and deep mycosis: animal models. *Rev Infect Dis* 1987;9(suppl):515-532.
8. Bailey EM, Krakovsy DJ, et al. The triazole antifungal agents: a review of itraconazole and fluconazole. *Pharmacotherapy* 1990;10:146-153.
9. Grant SM, Clissold SP. Itraconazole: a review of its pharmacodynamics and pharmacocynetics, and therapeutic use in superficial and systemic mycosis. *Drugs* 1989;37:310-344.
10. Wishart JM. The influence of food on the pharmacocynetics of itraconazole in patients with superficial fungal infection. *JAAD* 1987;17:220-3.

11. Heykants J, Michiels M, et al. Development and evaluation of antifungal agents. In: Fromtling RA, ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: JR Prous Science Publishers, 1987:223-49.
12. Graybill JR. New antifungal agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:402-12.
13. Saül A, Bonifaz A. Pharmacokinetics of itraconazole following oral administration to normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;32:1310-3.
14. Cauwenbergh G, et al. Itraconazole in the treatment of human mycosis: review of three years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1987;9(suppl):S146-S152.
15. Saül A, Bonifaz A. Itraconazole in common dermatophyte infections of the skin: fixed treatment schedules. *JAAD* 1990;23:554-8.
16. Van den Bossche H, et al. In vitro and in vivo effects of the antimycotic drug ketoconazole on sterol synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:922-8.
17. Jacobs PH, Nall L. Discovering antimycotic drugs: today and tomorrow. *Cutis* 1990;45:245-50.
18. De Beule K, Lubin G, Cauwenberg G. Safety aspects of itraconazole therapy in vaginal candidosis, dermatomycosis, and onychomycosis: a review. *Curr Ther Res* 1991;49:814-22.
19. Janssen Pharmaceutical Research Foundation. Product Monograph. Revised. October 1992.
20. Lewis JH, Zimmerman HJ, et al. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. analysis of 33 cases. *Gastroenterology* 1984;86:503-13.
21. Lavrijsen APM, et al. Hepatic injury associated with itraconazole. *Lancet* 1992;340:251-

22. Hay RJ. Risk/Benefit ratio of modern antifungal therapy: focus on hepatic reactions. *JAAD* 1993;25:550-554.
23. Cauwenberg G, Van Custem J. Role of animal and human pharmacology in antifungal drug design. *Ann N Y Acad Sci* 1988;544:264-9.
24. Tucker RM, et al. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:561-6.
25. Ganer A, Arathoon E, Stevens DA. Initial experience in therapy for progressive mycosis with itraconazole, the first clinically studied triazole. *Rev Infect Dis* 1987;9(suppl):S77-S86.
26. Tucker RM, Denning DW, Hanson LH, et al. Interaction of azoles with rifampin, phenitoin and carbamazepine: in vitro and clinical observations. *Clin Infect Dis* 1992;14:165-174.
27. Hay RJ, Clayton YM, Moore MK, et al. An evaluation of itraconazole in the management of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1988;119:359-366.
28. The Medical Letter Inc. Itraconazole. *Med Lett Drugs Ther* 1993;35:7-9.
29. Yeh J, Soo SC, Summerton C, et al. Potentiation of action of warfarin by itraconazole (Letter). *Br Med J* 1990;301:669.
30. Kauffman CA, Bognasco FA. Digoxin toxicity associated with itraconazole therapy. *Clin Infect Dis* 1992;15:886-7.
31. Rex J. Itraconazole-digoxin interaction (Letter). *Ann Intern Med* 1992;116:525.
32. Kramer MR, Marshall SE, et al. Cyclosporine and itraconazole interaction in heart and lung transplant recipients. *Ann Intern Med* 1990; 113:327-9.

33. Trenk D, Brett W, Jahnechen E, et al. Time course of cyclosporine/itraconazole interaction. *Lancet* 1987;1:1335-6.
34. NovaKova I, Donnelly P, De Witte T, et al. Itraconazole and cyclosporine nephrotoxicity. *Lancet* 1987;2:920-1.
35. Polak A. Combination therapy of experimental candidiasis, cryptococcosis, aspergillosis and wangiellois in mice. *Chemotherapy* 1987;33:381-95.
36. Macura AB. Dermatophyte infections. *International J of Dermatol* 1993;32:313-23.
37. Van Custem J, Van Gerven F, Janssen PAJ. The in vivo and in vitro antifungal activity of itraconazole. In: Fromling RA, ed. *Recent trends in the discovery, development, and evaluation of antifungal agents*. Barcelona :JR Prous Science Publishers, 1987:177-92.
38. Zurita J, Hay RJ. Adherence of dermatophyte microconidia and arthroconidia to human keratinocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1987;89:529-34.
39. Hay RJ. Antifungal drugs in dermatology. *Semin Dermatol* 1992;9:309-17.
40. Willemsen M, et al. Posttreatment itraconazole levels in the nail. *JAAD* 1992;26:731-5.
41. Epstein WL, Shah VP, Riegelman S. Griseofulvin levels in stratum comeum. *Arch Dermatol* 1972;106:344-8.
42. Shah VP, Riegelman S, Epstein WL. Determination of griseofulvin in skin, plasma and sweat. *J Pharm Sci* 1972;61:634-6.
43. De Doncker P, Cauwenbergh G. Management of fungal skin infections with 15 days itraconazole treatment: a worldwide review. *Br J Clin Pharmacol* 1990; suppl 71:118-122.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

44. Degreef H, Marien K, et al. Itraconazole in the treatment of dermatophytosis: a comparison of two daily dosages. *Rev Infect Dis* 1989;(suppl):S104-S108.
45. Hay RJ, Clayton YM, Moore MK, et al. Itraconazole in the management of chronic dermatophytosis. *JAAD* 1990; 23:561-4.
46. López Padilla, et al. Itraconazol en el tratamiento de dermatomicosis del cuerpo, ingles e interdigital de pies. Valoración de la eficacia de una dosis de 200 mg por 7 días. *Dermatol Rev Mex* 1994;38(2):99-103.
47. Delescluse J. Itraconazole in tinea versicolor: a review. *JAAD* 1990;23:551-4.
48. Legendre R, Esola-Macre J. Itraconazole in the treatment of tinea capitis. *JAAD* 1990;23(suppl): 559-60.
49. Walsoe I, Stangerup M, Svejgaard E. Itraconazole in onychomycosis: open and double-blind studies. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990;70:137-40.
50. Arenas R, Fernández G, Domínguez L. Onychomycosis treated with itraconazole or griseofulvin alone with and without a topical antimycotic or keratolytic agent. *Int J Dermatol* 1991;30:586-9.
51. Blatchford NR. Treatment of oral candidosis with itraconazole: a review. *JAAD* 1990;23(suppl):565-7.
52. Dismukes WE, Bradsher RW, Cloud GC, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. *Am J Med* 1992;93:489-97.
53. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH. Itraconazole in opportunistic mycosis: cryptococcosis and aspergillosis. *JAAD* 1990;23(suppl):602-7.
54. Heyl T. Treatment of chromomycosis with itraconazole. *Br J Dermatol* 1993;112:728-9.

55. Restrepo A, Robledo J, Gómez I, et al. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. *Arch Dermatol* 1986;122:413-7.
56. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 1989;86:791-800.
57. Negrón R, Palmieri O, Koren F, et al. Oral treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis with itraconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1987;9(suppl):S47-S56.
58. Tucker RM, Denning DW, et al. Itraconazole therapy for nonmeningeal coccidioidomycosis: clinical and laboratory observations. *JAAD* 1990;23(suppl):593-601.
59. Sharkey PK, Graybill JR, Rinaldi MG, et al. Itraconazole treatment of phaeophycomycosis. *JAAD* 1990;23(suppl):577-86.
60. Albanese G, et al. Cutaneous leishmaniasis: treatment with itraconazole. *Arch Dermatol* 1989;125:1540-2.
61. Connant MF, Smith DT. *Manual of Clinical Mycology* 2 nd ed. Philadelphia, PA. WB Saunders, 1985.
62. Svejgaard E. Epidemiology and clinical features of dermatomycosis and dermatophytosis. *Acta Derm Venereol (suppl)(Stockh)* 1986;121:19-26.
63. Svejgaard E. Humoral antibody response in the immunopathogenesis of dermatophytosis. *Acta Derm Venereol(suppl)(Stockh)* 1986;121:85-91.
64. Elaski BE, Hazan PG. The superficial mycosis and the dermatophytes. *JAAD* 1989;21:655-73.
65. Odom R. Pathophysiology of dermatophyte infections. *JAAD* 1993;28:52-57.

66. Cohn MS. Superficial fungal infections: topical and oral treatment of common types. *Postgrad Med* 1992;91:239-52.
67. Rippon JW. Cutaneous infections: dermatophytosis and dermatomycosis: in *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes 3 d ed.* Philadelphia WB Saunders, 1988:169-175.
68. Holnberg K. New diagnostic methods in dermatological mycology. *Acta Derm Venereol (suppl)(Stockh)* 1986;121:93-100.
69. Saúl A. *Lecciones de Dermatología*. 13a ed. Edit. Méndez Cervantes. México 1993.
70. McNall EG. Biochemical studies on the metabolism of griseofulvin. *Arch Dermatol* 1960;81:657-61.
71. Epstein WL, Shah VP, Riegelman S. Griseofulvin levels in stratum corneum. *Arch Dermatol* 1972;106:344-8.
72. Gupta AR, Sauder DN, Sheer NH. Antifungal agents: an overview.. Part I. *JAAD* 1994;30:677-98.
73. Van Tyle JH. Ketoconazole: mechanism of action, spectrum of activity, pharmacodynamics, drug interactions, adverse reactions, and therapeutic use. *Pharmacotherapy* 1984;4:343-73.
74. Svejgaard E, Ranek L. Hepatic dysfunction and ketoconazole therapy. *Ann Intern Med* 1982;96:788-9.
75. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, et al. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy : analysis of 33 cases. *Gastroenterology* 1984;86:503-513.

76. Janssen PAJ, Symoens JE. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. *Am J Med* 1983;74:80-85.
77. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: an overview. Part II. *JAAD* 1994;30:911-33.
78. Lazar JD, Hilligos DM. The clinical pharmacology of fluconazole. *Semin Oncol* 1990;17:14-18.
79. Haneke E. Fluconazole levels in human epidermis and blister fluid. *Br J Dermatol* 1990;123:273-7.
80. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycosis. *Drugs* 1990;39:877-917.
81. Birnbaum JE. Pharmacology of the allylamines. *JAAD* 1990;23(suppl):782-5.
82. Shear NH, Katz AM. *Contemp Dermatol* 1992;1:5-10.