

41
2j



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO SENCILLO ABIERTO COMPARATIVO ENTRE
KETOCONAZOL (2%) Y FENTICONAZOL (2%) EN
EL TRATAMIENTO DE LA PITIRIASIS
CAPITIS

T E S I S
Que para obtener el Título de:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P r e s e n t a:
MARIA DE LA PAZ FLORES ROMERO

Asesor: M. en C. José Alejandro Bonifaz Trujillo



México, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

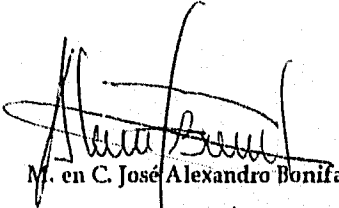
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

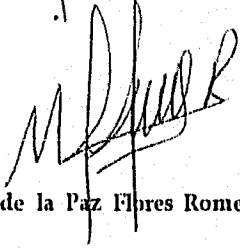
JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE M. C. Manuel Wong Chio
VOCAL Q.F.B. Abel Gutiérrez Ramos
SECRETARIO M. en C. José Alejandro Bonifaz Trujillo
1er. SUPLENTE Q.F.B. Misael González Ibarra
2o. SUPLENTE Q.F.B. Norma Angélica Castellanos Chávez

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SSA.
DEPARTAMENTO DE MICOLOGIA DE LA UNIDAD
DE DERMATOLOGIA.**

ASESOR DEL TEMA:  M. en C. José Alejandro Bonifaz Trujillo

SUSTENTANTE:  María de la Paz Flores Romero.

DEDICATORIAS

Al padre que...
....vi a través de mis ojos de niña;
....percibieron mis años mozos;
....descubro en mi edad adulta.

José Camilo, con este pequeño triunfo
no pago todo lo que has hecho por mí.

Dicen que detrás de un gran hombre,
hay una gran mujer.
Sabes es cierto.
Eugenia, este triunfo también es tuyo.

A los dos GRACIAS por su apoyo, ejemplo, y sobre todo
por su amorosa impaciencia.

A mis hermanos, por su amor y cariño,
que ha representado un gran aliciente
para salir adelante.
Espero que este logro constituya un
estímulo para su superación.

A mis abuelos:

Enrique y Juanita
Justo + y María de la Paz +

A mis tíos:

Juan, Ofelia y Consuelo.

Por que sé que siempre cuento con ellos.

A mis primos:

Ricardo, Ramón, Rubén, Raquel, Rosario, Rita,
Lupita, Yolanda, Eva, Esaú,
Jaime, Jorge, Sergio, Luz María y Rosa Elia+

Porque son un ejemplo a seguir.

Con Amor a Juan.

Por ser tiempo de mi tiempo.
Te Amo.

A Claudia , Alejandro, Laura, Pablo, Fabiola, Javier,
Jéssica, Areli, Carmen, Gustavo, Irma y Sofia.

Por su amistad a pesar de mis yerros y querellas.

Tere Gatica,
Adriana Cruz V.,
Ma. Esther Díaz,

Les adeudo mucho...

Areli y José Luis...

Mil Gracias.

Lupita, Leticia, Francis, Perla
Ingrid, Arturo, Andrea.

Por el inicio de una gran amistad.

A mi maestro y amigo
Alexandro Bonifaz

Por la dicha de compartir
el trabajo, los problemas y la risa.

Gracias por su amistad y sobre todo por su confianza.

Adelina Pasos, María Elena Villatoro y Misael González.
Gracias por sus enseñanzas, sus consejos y su amistad.

A mis maestros, compañeras y compañeros de la Facultad de Química,
porque de alguna u otra forma influyeron en mi
formación tanto profesional como personal.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a la Unidad De Dermatología del Hospital General de México. SSA. por permitirme la realización de la presente Tesis.

**Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad de Química.**

Gracias por ser mi segunda casa.

Al Jurado asignado, por permitirme llegar a la conclusión de este Trabajo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
JUSTIFICACION	5
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	7
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	11
ANTECEDENTES	
I. PITIRIASIS CAPITIS	13
II. KETOCONAZOL	23
III. FENTICONAZOL	28
METODOLOGÍA	36
RESULTADOS	46
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	63
CONCLUSIONES	70
APÉNDICE	72
BIBLIOGRAFÍA	76

INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN

La dermatitis seborreica del cuero cabelludo, también denominada *pitiriasis capitis*, vulgarmente conocida como "caspa", es un proceso crónico que se manifiesta en diversos grados de severidad. Se puede presentar en los primeros meses de vida, como un reflejo de las hormonas maternas, sin embargo, la mayoría de los casos se observan en adultos jóvenes y menos frecuente en ancianos. Es un padecimiento que se ha estudiado desde los tiempos de Sabouraud, se considera como de etiología " desconocida " o más bien con un componente multifactorial, donde son importantes el metabolismo de ácidos grasos, hormonas, características genéticas del individuo, factores ambientales, infecciosos, etc. (1,2)

Recientemente ha cobrado importancia el factor de tipo infeccioso, particularmente atribuido a una levadura lipofílica denominada *Pityrosporum ovale*, es por eso que la mayoría de tratamientos están encaminados a eliminar o disminuir la flora microbiana para que consecuentemente disminuya la secreción de ácidos grasos, y por ende el decremento de los signos y síntomas del padecimiento. (1,2)

El presente trabajo tiene como objeto realizar un estudio comparativo entre dos principios activos en forma de champú, para el tratamiento de dos grupos similares de pacientes con *pitiriasis capitis* comprobada. El estudio pretende comparar a dos derivados imidazólicos, el fenticonazol, fármaco de reciente creación, con amplio espectro, buena tolerabilidad y mínimos efectos secundarios, contra el ketoconazol, como principio activo de comparación, debido ha que éste ha sido previamente estudiado y utilizado en los diversos tipos de dermatitis seborreica.

JUSTIFICACION

JUSTIFICACIÓN

El nitrato de fenticonazol es un agente antimicótico del grupo imidazol, que tras varios estudios *in vitro*, ha demostrado ser un agente de amplio espectro frente a dermatofitos, levaduras, hongos dimórficos, así como cocos y bacilos Gram positivos(3)

El presente trabajo pretende evaluar la eficacia y tolerancia del nitrato de fenticonazol, por medio de un estudio aleatorio, abierto, longitudinal, prospectivo de la comparación de el ketoconazol champú al 2% y el fenticonazol champú al 2%, para demostrar si el fenticonazol es más eficaz en el tratamiento de la *pitiriasis capitis*, así como la tolerancia del mismo y también determinar si la posología propuesta es la acertada para el control de la enfermedad.

DEFINICION DEL PROBLEMA

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La *pitiriasis capitis* es una enfermedad multifactorial, en la cual pueden tener un papel importante los cambios hormonales, aspectos psicológicos, factores estacionales y cambios cualitativos del sebo, sin embargo, existen dos factores a controlar como son el crecimiento excesivo del *Pityrosporum ovale* y la sobre producción de grasa en el cuero cabelludo (1). Cabe mencionar que entre estos dos, existe una relación directamente proporcional, por lo que al ser controlado uno de éstos, el otro tiende a disminuir.

Se han utilizado múltiples tratamientos para el control de esta enfermedad, pero la mayoría de ellos son temporalmente eficaces, teniendo un alto índice de recidivas, por consiguiente se requiere encontrar un principio activo eficaz para su control.(1, 2)

En la actualidad el uso de antimicóticos imidazólicos como el ketoconazol, ha demostrado ser un principio activo efectivo en el control de la *pitiriasis capitis*, por tanto nuevos derivados imidazólicos, como lo es el fenticonazol, deben ser probados para determinar la eficacia y seguridad.

HIPOTESIS

HIPÓTESIS

- Ho (Hipótesis nula): El nitrato de fenticonazol presentará un índice de eficacia y tolerancia menor que el ketoconazol, en el tratamiento de la *pitiriasis capitis*.
 - H1 (Hipótesis alterna): El nitrato de fenticonazol presentará un índice de eficacia y tolerancia igual o superior que el ketoconazol, en el tratamiento de la *pitiriasis capitis*.
-
- Ho (Hipótesis nula): El esquema de tratamiento propuesto para el control del padecimiento con fenticonazol 2%, no es el adecuado.
 - H1 (Hipótesis alterna): El esquema de tratamiento propuesto para el control del padecimiento con fenticonazol 2%, es el adecuado.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Evaluar la actividad *in vivo* del nitrato de fenticonazol al 2% frente al ketoconazol 2%, ambos en su presentación de champú , en un estudio aleatorio, abierto, longitudinal, prospectivo y comparativo sobre *pitiriasis capitis*.
2. Evaluar la tolerancia del nitrato de fenticonazol al 2 % y compararla con la que presenta el ketoconazol al 2%, ambos en su presentación de champú.
3. Evaluar la flora fúngica (*Pityrosporum ovale*) al inicio, quince y veintiocho días después de iniciado el tratamiento y a las dos semanas después de finalizar el mismo.
4. Mediante un estudio estadístico determinar cual de los dos antimicóticos imidazólicos es el más eficaz y seguro en el tratamiento de la *pitiriasis capitis*, así como determinar si el esquema de tratamiento es el adecuado.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

1. PITIRIASIS CAPITIS

Se denomina *pitiriasis capitis* a la dermatitis seborreica que afecta la piel cabelluda en forma difusa, y con frecuencia acompañada de prurito de diversa intensidad. Rook (2) la denominó como una visible descamación de la superficie del cuero cabelludo, que parece como precursor de la dermatitis seborreica.

Es un padecimiento común y fácilmente reconocido, por que presenta una morfología distintiva como son: lesiones eritescamosas, zonas edematosas y costras de color café-amarillentas.(1,2)

La topografía clínica es en las zonas ricas de folículos pilosos, como son el cuero cabelludo, cara y tronco superior, por lo tanto este padecimiento está asociado con el incremento del sebo, sin embargo, algunas veces no es detectado en estos pacientes, pero la composición de los lípidos está caracterizada por un aumento en la proporción de colesterol, triglicéridos y parafina, y un decremento de escualeno y ácidos grasos libres. (1,2,4)

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

• INCIDENCIA Y PREVALENCIA.

No existen datos exactos sobre la incidencia y al prevalencia, pero se ha visto que el porcentaje es del 2% de cada 5%. de la población (1, 2).

En pacientes sero positivos al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), la prevalencia es del 40% al 80 % (1,5,6,7), así mismo es más frecuente en pacientes con enfermedad de Parkinson 21% (8) y en enfermedades neurológicas 88%. Otras asociaciones descritas son la epilepsia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, mala absorción intestinal, déficit de zinc, obesidad, alcoholismo y fenilcetonuria. (1,2,4)

• EDAD

La edad de las personas es un factor importante en el desarrollo de la *pitiriasis capitis*. Se ha observado que este padecimiento se presenta en tres diferentes intervalos de edad como son: los tres primeros meses de vida , después de la pubertad y menor proporción entre los 40 a 70 años.(1,2)

La enfermedad es asociada con la piel de apariencia oleosa (seborrea), como consecuencia de un aumento de la producción de sebo. La seborrea es un factor predisponente para la *pitiriasis capitis*, pero no se considera un padecimiento de las glándulas sebáceas del cuero cabelludo.(1,4)

La alta incidencia de *pitiriasis capitis* en recién nacidos, va paralela a el tamaño y actividad de las glándulas sebáceas, éstas están activas al momento del nacimiento, pero cuando la estimulación androgénica materna cesa, se vuelven inactivas, más o menos durante 9 a 12 años. Esta observación ha sido considerada como significativa en relación a la edad en la incidencia de la *pitiriasis capitis*.(1,9,10)

Junto con la pubertad vienen los cambios hormonales del individuo, aquí intervienen directamente las hormonas (andrógenas y estrógenas) que conllevan al aumento de la secreción de ácidos grasos hacia la superficie de la piel, lo que favorece a el desarrollo de la *pitiriasis capitis*.(10)

- SEXO

El sexo del individuo no es un factor predisponente, sin embargo Rook (2) establece que en todas las edades, la *pitiriasis capitis* es más común en hombres que en mujeres.

- RAZA

No existen reportes que especifiquen que la *pitiriasis capitis* tiene predilección por algún tipo de individuo, por lo que cualquier persona puede padecerla siempre y cuando se cumplan las condiciones para su establecimiento.(1)

1.2 ETIOLOGÍA

La causa de la *pitiriasis capitis* es desconocida, aunque se han hecho numerosas investigaciones para relacionarla con bacterias o con *Pityrosporum ovale* (11,12,13). Este último se encuentra involucrado en diferentes enfermedades, pero todas ellas se relacionan con la alteración en la secreción de ácidos grasos hacia la superficie de la piel, tales como pitiriasis versicolor, foliculitis y psoriasis. (14,15,)

Hay una serie de estudios e investigaciones que relacionan al *P. ovale* con la *pitiriasis capitis*, algunos ejemplos son:

- ◆ Unna y Sabouraud (16), fueron los primeros en describir la enfermedad, determinaron que era causada por diversas bacterias y levaduras.
- ◆ Oto , Huang , Rhoda y Benhanm(11) aislaron *Pityrosporum ovale* de las lesiones de individuos con *pitiriasis capitis* y demostraron que es una levadura lipofílica obligada.
- ◆ MacKee y cols. (17) encontraron que bacterias (cocos) coagulasa negativa y *Propionibacterium acnes* se encontraban presentes en las escamas de las lesiones de los pacientes con *pitiriasis capitis*.
- ◆ Roia y Vanderwyks (18) reportaron datos diferentes, ellos encontraron que *Bacillus subtilis* es la bacteria mayormente aislada. *Pityrosporum ovale*, está presente en mayor número en los pacientes

con *pitiriasis capitis*, representando cerca del 98% de la población microbiana.

- ♦ Shuster (19), concluyó que *P. ovale* es el agente causal de la *pitiriasis capitis*, esta idea se basó en la demostración de la actividad antifúngica del ketoconazol administrado por vía oral, debido a que los pacientes con *pitiriasis capitis* mejoraban considerablemente.

En conclusión, la composición de la microflora del cuero cabelludo envuelve a tres microorganismos : a) levaduras del género *Pityrosporum*, siendo *P. ovale* la que más prevalece, b) cocos aeróbicos y c) *P. acnes*. (20)

Los factores implicados en este padecimiento son: los microorganismos anteriores y la alteración en la secreción de ácidos grasos hacia la superficie de la piel.

P. ovale induce inflamación y descamación, pero no se sabe con exactitud bajo que mecanismo, sin embargo, se ha comprobado que éste puede activar la vía alterna del complemento, cuyo resultado es la generación del C5a, un potente químicoatrayente de neutrófilos.(21,22)

1.3 ASPECTOS CLÍNICOS.

• TOPOGRAFÍA

Es una dermatosis que afecta principalmente las áreas ricas de folículos pilosos, como son el cuero cabelludo, la cara y la parte superior del tronco.(1,2,4)

• CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES

Se caracterizan por ser lesiones eritroescamosas y zonas edematosas, de formas irregulares, existen costras de color café-amarillentas que se desprenden fácilmente con el rascado.(1,2,4)

• FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD DEL HUÉSPED.

Estos son los que están relacionados directamente con el huésped entre los que se encuentran:

- ◆ El grado de excreción excesivo de ácidos grasos y los cambios en la concentración de lípidos en la piel.(10,14,15)
- ◆ Deficiencias significativas de vitamina E en sangre, y ácidos grasos polinsaturados de fosfolípidos, así como también la baja actividad de la glutatión peroxidasa eritrocítica.(23)
- ◆ Diversas formas de depresión psíquica(2).
- ◆ Predisposición genética(1,2).
- ◆ Factores ambientales, como lugar o sitio de trabajo(2).

- ◆ Padecimientos asociados, tales como enfermedad de Parkinson, aquí la *pitiriasis capitis* puede ser una complicación por la asociación con seborrea; el tratamiento con L-DOPA reduce la excreción de ácidos grasos. (24,25)
- ◆ En pacientes VIH- positivos, se ha encontrado que la *pitiriasis capitis* ocurre más frecuentemente que en los negativos, sin embargo, algunos estudios sugieren que en los primeros se manifiesta como una entidad distinta y separada de la forma clásica (5, 26, 27, 28).

• ASPECTOS INMUNOLOGICOS

Se han propuesto estudios para determinar las funciones inmunológicas en pacientes con *pitiriasis capitis*. Por medio de inmunofluorescencia indirecta, se midieron en suero de individuos sanos, los niveles de anticuerpos de la clase IgG para *P. ovale*, encontrándose que éstos disminuyen paralelamente conforme se incrementa la edad, sin embargo, el único método que demostró la diferencia de la respuesta inmune fue el de ELISA, para este estudio se utilizó como antígeno un extracto de proteínas de *P. ovale*, y se obtuvieron niveles bajos de anticuerpos en contra de éste en pacientes con *pitiriasis capitis*; adyacentemente en pacientes sanos, se ha observado que no sólo los niveles de la IgG se encuentran elevados, sino también la inmunoglobulina clase A (29,30,31,32,33).

Con respecto a la respuesta inmune humoral y local, no se detectaron anomalías, sin embargo, en pacientes con *pitiriasis capitis* severa, hay diferencias en lo que respecta a célula T y NK, debido a que se incrementa la frecuencia de los segundos, mientras que en sangre periférica se han observado un número elevado de linfocitos T activados; también se han detectado infiltrados de células perivasculares en las lesiones de *pitiriasis capitis*, la mayoría de éstas reaccionan con anticuerpos anti-CD4. (33)

• DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la *pitiriasis capitis* es en algunas ocasiones difícil debido a la carencia de criterios adecuados, no obstante, éste se lleva a cabo tomando en cuenta la topografía y morfología de las lesiones; así como la presencia de *Pityrosporum ovale*, por medio de estudios microbiológicos que comprenden diversas tinciones y cultivos; en las primeras se observan acúmulos de células levaduriformes en forma de botella de aproximadamente de 1 a 3 μm , el segundo se realiza en medios especiales como es el agar micosel adicionado con 5% de aceite de oliva, las condiciones óptimas para el desarrollo de esta levadura son: temperatura de 25 a 37 °C, pH de 5.5 a 8. El tiempo en desarrollar es de aproximadamente de 8 a 10 días. Las colonias son de aspecto blanquecino, elevadas y de consistencia mucóide. (34,35,36)

- TRATAMIENTO

La *pitiriasis capitis* es un padecimiento de difícil manejo, por lo tanto existen numerosos tratamientos tanto tópicos como sistémicos.

Tópicos: se han utilizado compuestos a base de azufre, mercurio y alquitrán de hulla con resultados satisfactorios, pero con un alto índice de recidivas; se han empleado también propilenglicol al 50%(37), piritione de zinc y disulfuro de selenio en forma de champús (1,2,37,38,39,40). Últimamente, en adultos se han empleado diversas terapias, con resultados relativos como lociones desengrasantes adicionadas de ácido salicílico al 3% (2) y ungüentos con hidrocortisona al 0.5%, que en algunos casos son efectivos, particularmente si se combinan con disulfuro de selenio (0.5%). (41)

Otras preparaciones tópicas con resultados satisfactorios incluyen al peróxido de benzoilo (42) y 5% de ungüento de succinato de litio (43).

Actualmente el empleo de ketoconazol al 2%, tanto champú, crema o emulsión, ha demostrado ser un tratamiento eficaz para el control de la *pitiriasis capitis*. (1,2,37,44,45,46,47,48,49,50). Los nuevos antifúngicos ciclopiroxolamina y terbinafina parecen ser efectivos sólo administrados tópicamente.(37) .

Sistémicos: Dentro de los tratamientos sistémicos con tetraciclina, piridoxina y biotina a dosis altas pueden ser efectivos, azoles administrados por vía oral como ketoconazol(19), itraconazol o fluconazol, han demostrado un porcentaje alto de eficacia.(51,52,53)

Dado que en la presente tesis fueron utilizados ketoconazol y fenticonazol como fármacos en estudio, se hará una revisión más exhaustiva.

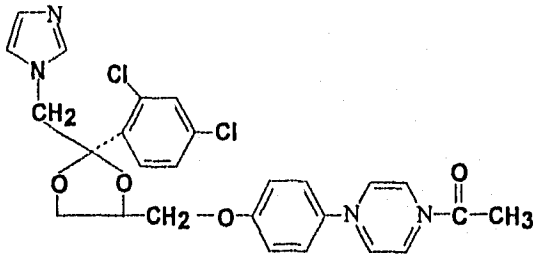
2. KETOCONAZOL

El ketoconazol es un agente antimicótico imidazólico, de amplio espectro. Es efectivo en el tratamiento de dermatomicosis superficiales y sistémicas.

2.1 FORMULA

Nombre genérico: Ketoconazol

Nombre químico: Cis-1-Acetil-4-(4-((2-(2,4-diclorofenil)-2-(1-H-imidazol-1-y/metil)-1,3-dioxolan-4-y/metoxi)fenil) piperazina.



2.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

- Fórmula molecular: $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$
- Peso molecular: 531.43
- Polvo blanco ligeramente beige, inodoro e insaboro
- Punto de fusión: Oscila entre 145°C y 149°C.

- Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua, sin embargo en soluciones acuosas con un pH menor que 3 es soluble.
- Constante de disociación: Es un compuesto dibásico débil, $pK_{a1}=6.51$ y $pK_{a2}=2.94$ (54)

2.3 MECANISMOS DE ACCIÓN

- El ketoconazol tiene una actividad antimicótica similar a sus predecesores clotrimazol y miconazol, estos últimos se administran por vía tópica. El mecanismo de acción radica en perturbar el transporte de aminoácidos, inhibe la captación de glutamina, un precursor de mucopolisacaridos y de los precursores purínicos de los ácidos nucleicos.(55)
- Cabe señalar que el ketoconazol presenta otros mecanismos de acción, como son sintetizar enzimas oxidativas y peroxidasas que permiten el incremento de la permeabilidad de la membrana fúngica.(56)
- En estudios recientes (57) se ha sugerido que el ketoconazol inhibe la transformación de la forma levaduriforme a la forma filamentosa de *Candida albicans*, de tal manera que la primera es más susceptible a ser fagocitada por los polimorfos nucleares.

2.4 FARMACOCINETICA

- El ketoconazol es bien absorbido después de la administración oral, obteniéndose un 75% de biodisponibilidad. La farmacocinética del

ketoconazol, no parece ser afectada por los alimentos, éste requiere más bien de un medio ácido para su absorción. Es degradado por las enzimas microsomales del hígado, (ocurriendo reacciones como o-dealquilación oxidativa e hidroxilación aromática), a metabolitos inactivos; éstos son excretados primariamente en la bilis o en las heces. (54)

- La absorción percutánea del ketoconazol en su presentación de champú es insignificante, ya que no se pueden detectar valores sanguíneos incluso tras un uso crónico.(54)

2.5 TOXICOLOGÍA

- El ketoconazol sistémico debe ser usado con precaución en pacientes con un deterioro en la función hepática o renal, porque puede provocar hepatitis e hipoadrenalismo. Otros efectos adversos colaterales incluyen: disnea, fatiga, ginecomastia, hiperuricemia, hipotiroidismo, náuseas, dolor abdominal y salpullido. (54)
- Tópicamente puede presentarse irritación con ketoconazol champú, cuando se usa inmediatamente después de un tratamiento prolongado con corticoesteroides tópicos.(54)

2.6 ESTUDIOS IN VITRO E IN VIVO

- Ha sido determinado la actividad antimicótica *in vitro* del ketoconazol contra una amplia variedad de levaduras y hongos, demostrando ser efectivo frente a

dermatofitos (*Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*) ; y distintas especies del género *Candida*. Se sugiere que son susceptibles a concentraciones de ketoconazol menores de 1µg/ml *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp.* y *Coccidioides immitis*. (54)

- El ketoconazol es altamente activo contra el *Pityrosporum ovale*, Van Custem (58) demostró que la concentración mínima inhibitoria es de 0.1µg/ml; Borgers y cols (59) mediante microscopía electrónica mostró las alteraciones ultraestructurales que el ketoconazol (0.1µg/ml) inducía sobre *P. ovale*.
- Estudios *in vivo* han demostrado el grado de eficacia clínica del ketoconazol frente a diversas micosis.

Micosis superficiales: Candidosis oral, pitiriasis versicolor, dermatomicosis causadas por dermatofitos y levaduras, micosis del cabello y piel cabelluda (*pitiriasis capitis*), onicomicosis.(54)

Micosis profundas: paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, candidosis sistémica, coccidioidomicosis.(54)

- Se ha comprobado que la aplicación de ketoconazol champú al 2%, dos a tres veces por semana durante 1 mes, es efectivo para el tratamiento de la *pitiriasis capitis*.(1,2,37,44,45,46,47,48,49,50)

2.7 DOSIFICACIÓN

- El ketoconazol puede ser administrado por vía oral, su dosis usual es de 200 a 400 mg / día.
- Tópicamente el ketoconazol al 2% en crema, es aplicado una vez al día en las áreas de la piel afectadas.
- Otras presentaciones son: champú (0.5%, 1% y 2%) y talco (2%). (54)

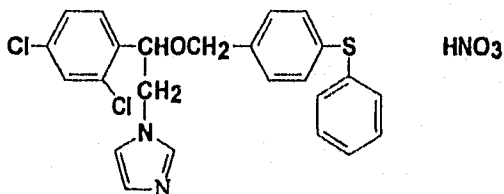
3.- FENTICONAZOL

El fenticonazol es un derivado imidazólico de amplio espectro sintetizado por los laboratorios Recordati Research, es un principio activo con una actividad satisfactoriamente antibacteriana y una notable acción antifúngica. (3,60,61,62)

3.1 FÓRMULA

Nombre genérico: Nitrato de fenticonazol

Nombre químico: α (2-4-diclorofenil)- β ,N,imidazoliletíl-4-feniltiobencil éter nitrato (3,52,53,54)



3.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS.

- Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HNO}_3$
- Peso molecular: 518.42
- Polvo cristalino de color blanco, inodoro
- Punto de fusión: 136°C

- Solubilidad (a 20°C) : Soluble en metanol, tetracloruro de carbono y dimetil formamida (DMF), prácticamente insoluble en agua y óxido de dietilo (ET₂O).
- Constante de disociación: El pKa aparente es de 6.54 a 28°C
- Espectroscopia ultravioleta

El espectro ultravioleta (UV) (en solución metanólica 20 µg/ml) , exhibe un máximo a 252 nm. (am 14.000), una cuesta a 270 nm y un mínimo a 238 nm.(63)

3.3 MECANISMO DE ACCIÓN

Como otros derivados imidazólicos , la forma más común de acción es la inhibición del citocromo p450 - hidroxilación dependiente de los grupos C14 metilo, que es el primer paso de la reacción de desmetilación C14. Si esta reacción no se lleva acabo, los esteroides no planares resultantes son incapaces de proporcionar estabilidad a los fosfolípidos de la pared celular. Esta inestabilidad de los fosfolípidos a su vez causa la ruptura de la pared celular seguida de la necrosis celular.(64,65,66)

Estudios efectuados sobre líneas celulares de *Candida albicans*, han demostrado que el fenticonazol presenta un efecto inhibitor sobre la producción de la proteinasa aspartato ácida secretoria, la cual es un determinante de virulencia de este hongo levaduriforme. Este fenómeno es una consecuencia de la inhibición de la enzima glucosamina-6 fosfato sintetasa.(67,68)

La observación bajo el microscopio electrónico de las alteraciones morfológicas de las células en cultivo de *C. albicans* tratado con fenticonazol, muestran que la sustancia exhibe un bloqueo enzimático (citocromo oxidasa y peroxidasa) como causa primordial de las modificaciones estructurales y funcionales. (64,66)

3.4 ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y ANTIFUNGICA

El nitrato de fenticonazol después de varios estudios *in vitro*, ha demostrado ser un agente de amplio espectro frente a dermatofitos (*Tricophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*), levaduras, hongos dimórficos, así como cocos y bacilos Gram positivos. Tiene actividad frente a algunos hongos de micosis profundas. (3).

Cabe señalar que el fenticonazol demostró ser efectivo en contra de *Cryptococcus neoformans* y especies del género *Candida*. (3,65)

La actividad fungicida y fungistática del fenticonazol para *Candida albicans* merece una atención especial. La concentración mínima inhibitoria y la concentración mínima fungicida es de 1,25 - 20 µg / ml y de 5 - 40 µg / ml respectivamente(60).

Se realizaron varias pruebas para demostrar la actividad antibacteriana y antifúngica del fenticonazol, utilizando como estándares de referencia a

sustancias tales como miconazol, clotrimazol, tolnaftato, nistatina y griseofulvina.(3)

De acuerdo a los resultados obtenidos la actividad antibacteriana del fenticonazol es excelente sobre todas las bacterias Gram positivas, superando a la presentada por el miconazol y clotrimazol, el resto de las sustancias demostraron ser inactivas. La concentración a la cual el fenticonazol tiene actividad en contra de *Staphylococcus aureus* es de 0.009 µg/ml y en contra de *Streptococcus pyogenes* y *Bacillus subtilis* es de 0.078 µg/ml.

El fenticonazol muestra una buena actividad en contra de *Clostridium novyi*, el cual presenta una elevada resistencia frente a las otras sustancias estándares utilizadas.(3,69)

Veronense y cols. (3) realizaron investigaciones de la actividad antimicótica *in vitro* del fenticonazol en relación con el pH del medio, los resultados obtenidos se observa que a pH ácido, la actividad antimicótica del fenticonazol se ve incrementada y decrece gradualmente al aumentar el pH .En general su actividad es similar a otros compuestos antimicóticos de la familia imidazol.

En estudios *in vivo*, el fenticonazol causa un drástico decremento de las infecciones micóticas a bajas concentraciones, obteniendo como resultado una dosis efectiva 50 (DE₅₀) de 0.5%. (61)

3.5 FARMACOCINETICA

Estudios de retención en piel ha demostrado que el fenticonazol tiene un tiempo de retención prolongado, permitiendo tener un periodo preventivo de 48 a 72 hrs. de duración contra infecciones de origen fúngico (71).

3.6 TOXICOLOGÍA

Previamente se ha demostrado que el fenticonazol no tiene efectos mutagénicos, ni tóxicos, y es bien tolerado en forma posterior a su aplicación tópica, ya sea cutánea o en mucosas (73), debido a que sólo es absorbido en una proporción mínima promedio de 1.34% y por lo tanto son prácticamente inexistentes las interacciones medicamentosas y/o tóxicas (74,75).

No hay evidencia de irritabilidad de la piel, después del tratamiento con fenticonazol atomizador "spray", sin embargo hay casos de sensibilización de la piel, probablemente debido al vehículo utilizado (72).

Por lo anterior se sugiere que el fenticonazol puede ser empleado como agente antimicótico tópico de uso general para el tratamiento de infecciones en la piel de origen micótico (76).

3.7 TERAPÉUTICA

El fenticonazol para el tratamiento de las dermatofitosis ha sido comparado con diversos compuestos, obteniéndose los siguientes resultados.

1. Con respecto al econazol, se reportó curación con fenticonazol en 85.6% y con econazol 54.26%, aplicándolo dos veces al día (77)
2. En comparación con miconazol, fenticonazol resultó ser más efectivo en un 97% contra 79% del miconazol (78,79)
3. Comparando la acción del fenticonazol respecto al clotrimazol, el primero presentó un porcentaje de mejoría del 86% contra 62% del clotrimazol(80)
4. En lo que respecta al fenticonazol comparado con el bifonazol, con una sola aplicación al día , se obtuvo un porcentaje de curación del 95% del fenticonazol, en comparación con el del bifonazol que fue de 75% (81,82)
5. Los resultados obtenidos con naftifina en una sola aplicación al día, aquí no hubo diferencia con respecto al fenticonazol , obteniéndose un porcentaje superior al 85% (83)
6. En estudios sobre la eficacia del fenticonazol y de la ciclopiroxolamina ambos en forma de "spray", no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos fármacos, observándose un índice de curación del 91.8% y 89.9% respectivamente.(72)

No se reportaron efectos secundarios, por lo que el fenticonazol era bien tolerado por los pacientes, también se obtuvo una eficacia superior frente a cada antimicótico comparado.(84)

METODOLOGIA

METODOLOGÍA

Se evaluó la eficacia y tolerancia del nitrato de fenticonazol al 2% en comparación con ketoconazol 2% en su presentación de champú, en el tratamiento de la *pitiriasis capitis*, por medio de un estudio aleatorio, abierto, longitudinal, prospectivo y comparativo.

1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Se seleccionaron un total de 60 pacientes con diagnóstico de *pitiriasis capitis*, provenientes de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México Sector Salud, de acuerdo a los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos con una edad igual o mayor de 18 años y menor de 65 años.
- Presencia de signos y síntomas de *pitiriasis capitis*.
- Pacientes en buen estado de salud.
- Pacientes que sean capaces de entender los objetivos, y desarrollo del estudio, y que hayan dado su consentimiento por escrito para ingresar al estudio.
- Identificación del *P. ovale* mediante tinción de Gram.

METODOLOGÍA

Se evaluó la eficacia y tolerancia del nitrato de fenticonazol al 2% en comparación con ketoconazol 2% en su presentación de champú, en el tratamiento de la *pitiriasis capitis*, por medio de un estudio aleatorio, abierto, longitudinal, prospectivo y comparativo.

1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Se seleccionaron un total de 60 pacientes con diagnóstico de *pitiriasis capitis*, provenientes de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México Sector Salud, de acuerdo a los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos con una edad igual o mayor de 18 años y menor de 65 años.
- Presencia de signos y síntomas de *pitiriasis capitis*.
- Pacientes en buen estado de salud.
- Pacientes que sean capaces de entender los objetivos, y desarrollo del estudio, y que hayan dado su consentimiento por escrito para ingresar al estudio.
- Identificación del *P. ovale* mediante tinción de Gram.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con alergia conocida y/o documentada, o hipersensibilidad a los derivados imidazólicos, o con alguna contraindicación para la administración de estos fármacos.
- Pacientes que hayan recibido alguna terapia antimicrobiana o antimicótica dos semanas antes de su ingreso al estudio, o bien que reciban en forma concomitante cualquier otro tratamiento antimicrobiano o antimicótico.
- Pacientes que hayan recibido dos semanas antes algún fármaco en investigación.
- Pacientes que hayan recibido previamente terapia con fenticonazol.
- Pacientes en mal estado clínico general o incapacidad para tolerar la medicación de prueba.
- Pacientes embarazadas o en etapa de lactancia.
- Pacientes con *diabetes mellitus* conocida; inmunodeprimidos o inmunodeficientes conocidos o bajo terapia inmunosupresora durante las dos semanas previas a su ingreso al estudio.
- Pacientes con deficiencia renal o hepática.

2 ASIGNACIÓN Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se incluyeron al estudio 60 pacientes voluntarios con *pitiriasis capitis*, en forma aleatoria 30 fueron asignados al grupo A (fenticonazol) y los otros 30 al grupo B (ketoconazol). Cada grupo representó uno de los fármacos de prueba en comparación.

Se proporcionó dos frascos de champú por paciente, conteniendo ketoconazol al 2% champú y fenticonazol 2% champú, se instruyó a los pacientes a lavarse el cabello cada tercer día con el champú respectivo, aplicándolo en el cuero cabelludo y dejándolo durante 5 a 7 minutos antes del baño; los días restantes se lavaron con un champú suave, que no contenía ningún principio activo para la *pitiriasis capitis*.

La duración del tratamiento fue de 4 semanas y se llevó acabo un seguimiento de los pacientes dos semanas después de haber terminado el tratamiento.

3 EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Una vez comprobado el cumplimiento satisfactorio de los criterios de inclusión y exclusión, se elaboró una historia clínica del paciente en la cual se investigaron los siguientes datos:

3.1 Historia clínica dermatológica completa en la que se incluía:

• DATOS DEMOGRÁFICOS

Edad	(años)
Sexo	(masculino o femenino)
Peso	(Kg)
Estatura	(cm)

• DIAGNOSTICO CLÍNICO E HISTORIA CLINICA

Diagnóstico clínico (*pitiriasis capitis* o dermatitis seborreica).

Uso previo de antimicóticos como tratamiento de la afección.

Características del último tratamiento antimicótico.

Duración del presente episodio.

• PADECIMIENTOS Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

PREVIOS AL ESTUDIO

Afección

Tratamiento concomitante (nombre genérico, dosificación, posología)

• PADECIMIENTOS Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

DURANTE EL ESTUDIO

Afección

Tratamiento concomitante (nombre genérico, dosificación, posología)

3.2 Evaluación clínica del paciente para cada signo o síntoma, tomando en cuenta los siguientes parámetros:

- Fecha de la evaluación clínica
- Localización de la dermatitis (Examen clínico)
- Prurito (Dato proporcionado por el paciente)
- Eritema (Examen clínico)
- Descamación (Examen clínico)
- Exudado (Examen clínico)

La escala de referencia utilizada fue: ninguna, leve, moderada, severa y evaluación no posible

3.3 Estudio micológico, demostrándose la presencia del patógeno causal (*Pityrosporum ovale*), mediante tinción de Gram y cultivo en un medio especial (Micosel agar + 5% de ácidos grasos) A continuación se describe brevemente como se realizó ésta.

1. Toma de muestra.

- Se recolectaron en un portaobjetos escamas de las zonas afectadas del cuero cabelludo, haciendo un raspado con una hoja de bisturí, la muestra se dividió en dos, para su tinción y cultivo.

2. Tinción de Gram.

- Se realizaron en dos portaobjetos frotis de las escamas , y se utilizó la técnica de tinción de Gram, para su observación al microscopio.

3. Cultivo.

- Las escamas se inocularon en un medio especial, el cual se preparó utilizando como base el medio de Micosel (Sabouraud + antibiótico) agar adicionando 5% de aceite de oliva.

Los materiales que se emplearon para la evaluación microbiológica se presentan en el apéndice E.

4.- MÉTODOS DE EVALUACIÓN

4.1 Métodos clínicos y analíticos

Las evaluaciones clínicas y micológicas se realizaron:

1. Antes de iniciar el tratamiento.(día 0)
2. 14 días después de iniciado el tratamiento. (día 14)
3. 28 días después de iniciado el tratamiento (día 28)
4. 15 días después de haber terminado el tratamiento. (día 42)

4.2 Criterios y evaluación de la eficacia clínica y micológica de los tratamientos asignados.

Estas variables fueron consideradas las principales de análisis para este estudio.

4.2.1 Criterios de eficacia clínica.

- Si el paciente no siguió el tratamiento de acuerdo a las indicaciones dadas, o bien no completó por lo menos tres semanas de tratamiento, su caso se consideró como no evaluable.
- La eficacia clínica fue evaluada de acuerdo a las siguientes modalidades:

Satisfactoria: Desaparición de los signos y síntomas.

Insatisfactoria: Los signos clínicos y síntomas no mejoraron lo suficiente o el proceso se exacerbó. No existió respuesta a la terapia y los signos persistieron.

No evaluable: Existieron violaciones al protocolo de investigación o fallas en los criterios de inclusión del paciente, o con terapia concomitante (antibióticos).

4.2.2 Criterios de eficacia micológica.

- El caso de pacientes juzgados como evaluables para la respuesta micológica, solamente si se realizaron y documentaron como mínimo las muestras de cultivo antes de iniciar el periodo de tratamiento (día 0) y una muestra realizada durante éste o durante el periodo de seguimiento (día 14 - día 28).
- La eficacia micológica fue evaluada de acuerdo con los siguientes criterios:

Curación: Erradicación del microorganismo aislado durante la visita de pretratamiento, aun cuando otro se aisló posteriormente sin signos de afección. Resultados de laboratorio negativos y síntomas ausentes.

Mejoría leve: Erradicación parcial del patógeno aislado durante la visita de pretratamiento con algunos signos de afección. Resultados de laboratorio positivos (cultivo o examen directo) y síntomas ausentes o reducidos.

Ninguna mejoría: El microorganismo aislado durante la visita de pretratamiento no fue erradicado en absoluto y con signos de afección. Resultados de laboratorio positivos (cultivo y examen directo) y síntomas presentes.

4.3 Se evaluó el cumplimiento y la tolerancia del tratamiento por parte del paciente en el estudio.

4.3.1 Criterios de cumplimiento del tratamiento.

- Se preguntó al paciente en cada visita si olvidó alguna dosis y cuantas veces.

4.3.2 Criterios de seguridad o tolerancia.

- Todas las reacciones adversas fueron evaluadas de acuerdo al siguiente criterio:

Severidad de la reacción adversa (severa, leve o moderada).

5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Datos demográficos.

Los datos demográficos obtenidos de ambos grupos de tratamiento fueron analizados y comparados, para indicar la posible existencia de diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

2. Eficacia clínica

Mediante el uso de la prueba estadística Mann-Whitney, se realizó la comparación entre grupos de las variables cuantitativas; para el análisis estadístico de las variables cualitativas, se realizó mediante la prueba exacta de Fisher. La comparación entre los signos y síntomas presentados por los pacientes en las diferentes evaluaciones realizadas se llevó a cabo utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

3. Eficacia microbiológica

Para determinar las diferencias entre ambos grupos se utilizó la prueba de Mann-Whitney.

4. Tolerancia. Evaluación de reacciones adversas.

Este análisis tomó en cuenta las reacciones adversas que presentaron cada grupo de tratamiento. Las medidas terapéuticas tomadas en respuesta a una reacción adversa fueron analizados por medio de la prueba de Mann-Whitney.

RESULTADOS

RESULTADOS

La disposición de los pacientes se presenta en la TABLA 1. Ingresaron al estudio 60 pacientes de los cuales 30 se incorporaron de manera aleatoria a el grupo A (fenticonazol) y 30 a el grupo B (ketoconazol), en el primero se excluyeron dos pacientes del estudio, uno de ellos por la presencia de un evento adverso y el otro por exacerbación de la dermatosis. Todos los pacientes del grupo de ketoconazol terminaron el estudio. (TABLA 2)

TABLA No. 1. DISPOSICIÓN DE LOS PACIENTES

PACIENTES	FENTICONAZOL		KETOCONAZOL	
	n	%	n	%
Iniciaron el estudio	30	100	30	100
Terminaron el estudio	28	93	30	100

TABLA No. 2. CAUSA DEL RETIRO DEL ESTUDIO

CAUSA	FENTICONAZOL		KETOCONAZOL	
	n	%	n	%
Efecto adverso	1	3.3	0	0
Exacerbación	1	3.3	0	0

La edad promedio de los pacientes del grupo A fue de 33 años con peso y estatura de 73.3 kg y 166 cm, para el grupo B la edad, peso y estatura

promedio fue de 34.3 años, 65.7 kg y 162 cm respectivamente. En lo referente a la distribución por sexo encontramos 20 pacientes femeninas y 11 masculinos en el grupo tratado con fenticonazol, mientras que 13 y 17 pacientes femeninas y masculinos respectivamente fueron incluidos en el grupo de ketoconazol. El 97%-100% de los pacientes del grupo A y del grupo B, presentaban dermatitis seborreica en el cuero cabelludo (*pitiriasis capitis*). (TABLA 3)

TABLA No. 3 DATOS DEMOGRÁFICOS Y DIAGNOSTICO

PARÁMETRO		FENTICONAZOL	KETOCONAZOL	NIVEL DE SIGNIFICANCIA
Edad (años)	Media	33	34.3	0.7003
	Rango	18 - 62	18 - 62	
	Desv. Estándar	11	11.6	
	n	30	30	
Sexo	Masculino	63%	43%	0.195
	Femenino	37%	57%	
	n	30	30	
Peso (kg)	Media	72.3	65.7	0.1642
	Rango	50 - 110	49 - 86	
	Desv. Estándar	14	9.5	
	n	30	30	
Estatura (cm)	Media	166	162	0.1098
	Rango	149 - 185	150 - 180	
	Desv. Estándar	9.9	8.1	
	n	30	30	
Diagnóstico	Pitiriasis capitis	100%	97%	1.000
	Dermatitis Seborreica	0	3%	
	n	30	30	

Aproximadamente el 20% de los pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento utilizó previamente un antimicótico (ketoconazol) en episodios

similares anteriores, reportándose una eficacia satisfactoria de ese medicamento en el 50-57% de los casos. Encontramos que el 37-40% de los pacientes, la duración del presente episodio de *pitiriasis capitis* es de más de 4 años. (TABLA 4).

TABLA No. 4 HISTORIA CLINICA. COMPARACION ENTRE GRUPOS

PARAMETRO	FENTICONAZOL		KETOCONAZOL		NIVEL DE SIGNIFICANCIA
	n	%	n	%	
Usó antimicóticos en episodios similares					
Sí	(6/30)	20	(7/30)	23	1.00
Nombre del último tratamiento antimicótico					
Ketoconazol	(6/30)	20	(7/30)	23	1.00
Eficacia del tratamiento anterior					
Satisfactoria	(3/6)		(4/7)		1.000
No satisfactoria	(3/6)		(3/7)		
n	6		7		
Duración del presente episodio					
3 - 4 semanas	(2/30)	6	(1/30)	3	0.621
2 - 5 meses	(5/30)	17	(3/30)	10	
6 - 12 meses	(5/30)	17	(10/30)	33	
2 - 3 años	(6/30)	20	(5/30)	17	
más de 4 años.	(12/30)	40	(11/30)	37	
n	30		30		

Se evaluó el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes, en ambos grupos se tuvo un cumplimiento del 93%-100%.(TABLA 5)

TABLA No. 5. EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO POR PARTE DE LOS PACIENTES AL TRATAMIENTO

PARAMETRO/TRATAMIENTO	DÍA 14		DIA 28		DÍA 42	
	n	%	n	%	n	%
FENTICONAZOL						
No olvidó ninguna dosis	(27/29)	93	(27/29)	93	(27/28)	96
Olvidó 1-2 dosis	(2/29)	7	(2/29)	7	(1/28)	4
n	29		29		28	
KETOCONAZOL						
No olvidó ninguna dosis	(30/30)	100	(30/30)	100	(30/30)	100
n	30		30		30	
Nivel de significancia	0.147		0.147		0.309	

En la TABLA 6 se observan los datos relacionados a los signos y síntomas (extensión de la dermatitis, prurito, eritema, descamación y exudado) presentados en los pacientes durante la visita de inclusión.

TABLA No. 6 EVALUACIÓN CLINICA. VISITA 1/DÍA 0.

PARAMETRO		FENTICONAZOL		KETOCONAZOL		NIVEL DE SIGNIFICANCIA
		n	%	n	%	
Extensión de la dermatitis	Leve	(4/30)	13	(6/30)	20	0.691
	Moderada	(20/30)	67	(20/30)	67	
	Severa	(6/30)	20	(4/30)	13	
	n	30		30		
Prurito	Ninguno	(1/30)	3	(2/30)	6	0.596
	Leve	(15/30)	23	(3/30)	10	
	Moderado	(12/30)	40	(14/30)	47	
	Severo	(10/30)	33	(11/30)	37	
	n	30		30		
Eritema	Ninguno	(1/30)	3	0	0	0.840
	Leve	(15/30)	50	(18/30)	60	
	Moderado	(12/30)	40	(10/30)	33	
	Severo	(2/30)	7	(2/30)	7	
	n	30		30		
Descamación	Ninguno	0	0	(1/30)	3	1.000
	Leve	(1/30)	3	(2/30)	7	
	Moderado	(21/30)	70	(20/30)	67	
	Severo	(8/30)	27	(7/30)	23	
	n	30		30		
Exudado	Ninguno	(10/30)	33	(8/30)	27	0.823
	Leve	(15/30)	50	(17/30)	57	
	Moderado	(5/30)	17	(4/30)	13	
	Severo	0	0	(1/30)	3	
	n	30		30		
Microorganismo aislado	<i>Pityrosporum ovale</i>	(30/30)	100	(30/30)	100	1.000

La TABLA 7 y GRÁFICAS 1-5, nos indican un resumen de la severidad de los signos y síntomas para cada uno de los tratamientos ensayados y para cada una de las visitas del estudio.

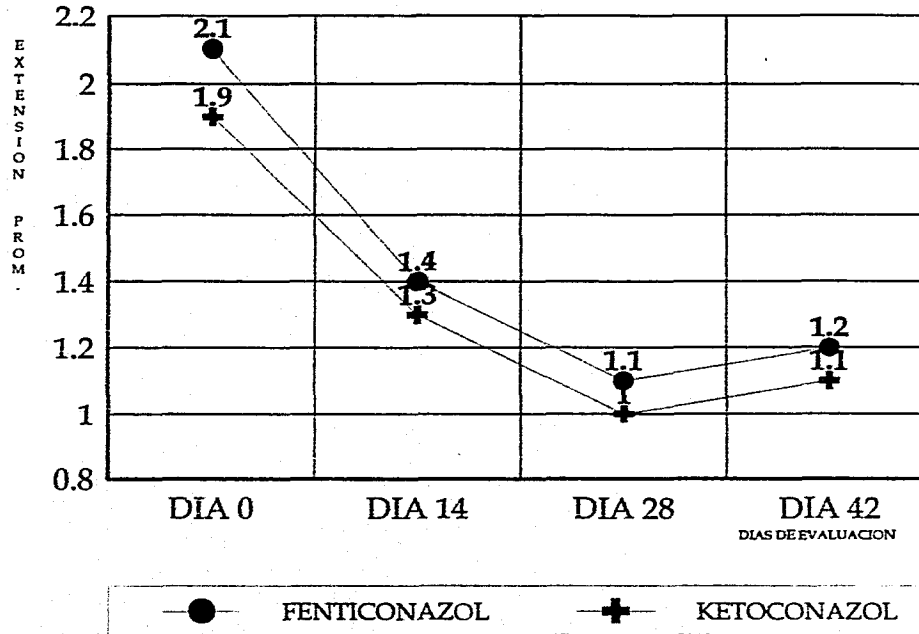
TABLA No. 7 RESUMEN DE LAS EVALUACIONES CLÍNICAS
(DÍA 0, DÍA 14, DÍA 28 Y DÍA 42).

SÍNTOMA / PARAMETRO	EVALUACIÓN CLÍNICA PROMEDIO			
	DÍA 0	DÍA 14	DÍA 28	DÍA 42
Extensión de la dermatitis (1)				
FENTICONAZOL	2.1	1.4	1.1	1.2
KETOCONAZOL	1.9	1.3	1.0	1.1
Nivel de significancia	0.691	0.489	0.307	0.123
Prurito (2)				
FENTICONAZOL	3.0	2.2	1.6	1.9
KETOCONAZOL	3.1	1.7	1.2	1.5
Nivel de significancia	0.596	0.004	0.216	0.019
Eritema (2)				
FENTICONAZOL	2.5	1.6	1.3	1.4
KETOCONAZOL	2.5	1.5	1.1	1.1
Nivel de significancia	0.84	0.836	0.031	0.065
Descamación (2)				
FENTICONAZOL	3.2	2.3	1.7	2.2
KETOCONAZOL	3.1	1.9	1.3	1.7
Nivel de significancia	1.00	0.013	0.187	0.024
Exudado (2)				
FENTICONAZOL	1.8	1.2	1.1	1.3
KETOCONAZOL	1.9	1.2	1.0	1.0
Nivel de significancia	0.823	0.297	0.587	0.002

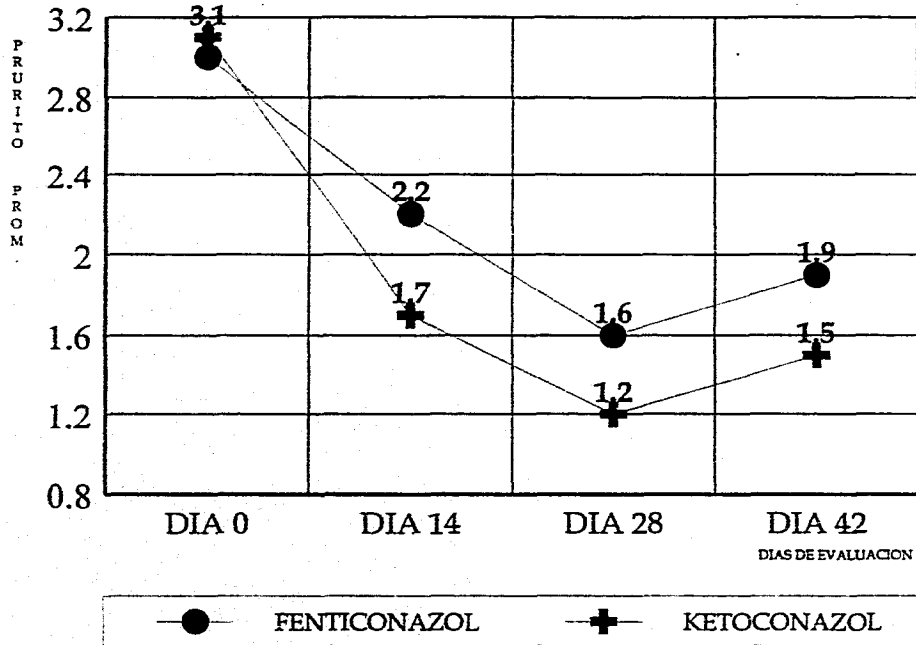
(1) Código para extensión de la dermatitis: 1=leve, 2=moderada, 3= severa

(2) Código para los otros cuatro síntomas: 1=ninguno ,2=leve, 3=moderado
4=severo

GRAF. 1 RESUMEN DE LA EVALUACION CLINICA
EXTENSION DE LA DERMATITIS

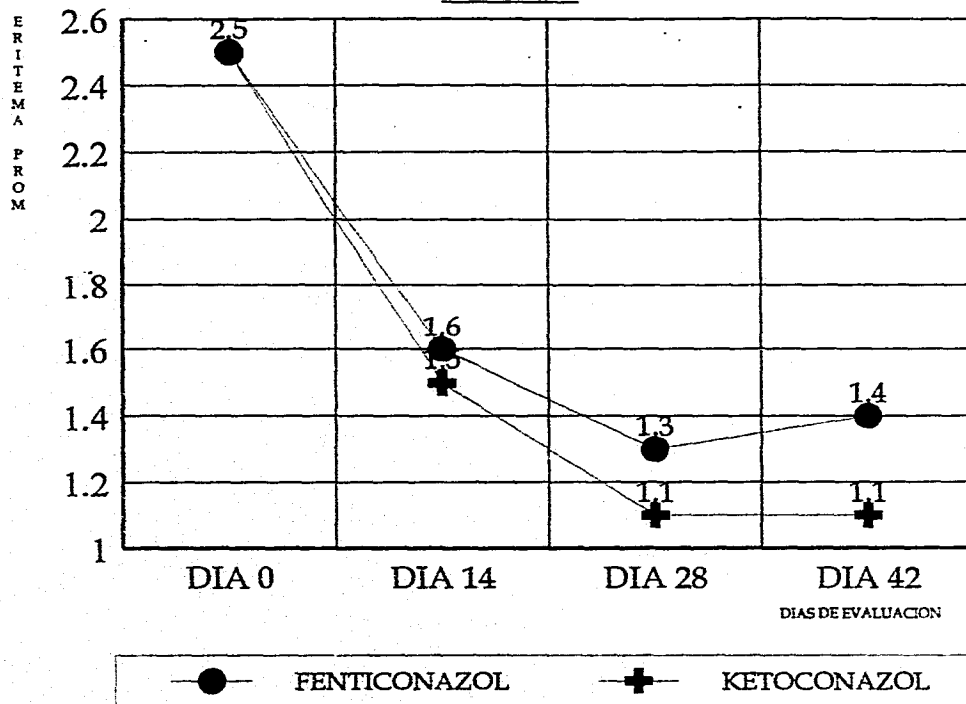


GRAF. 2 RESUMEN DE LA EVALUACION CLINICA
PRURITO

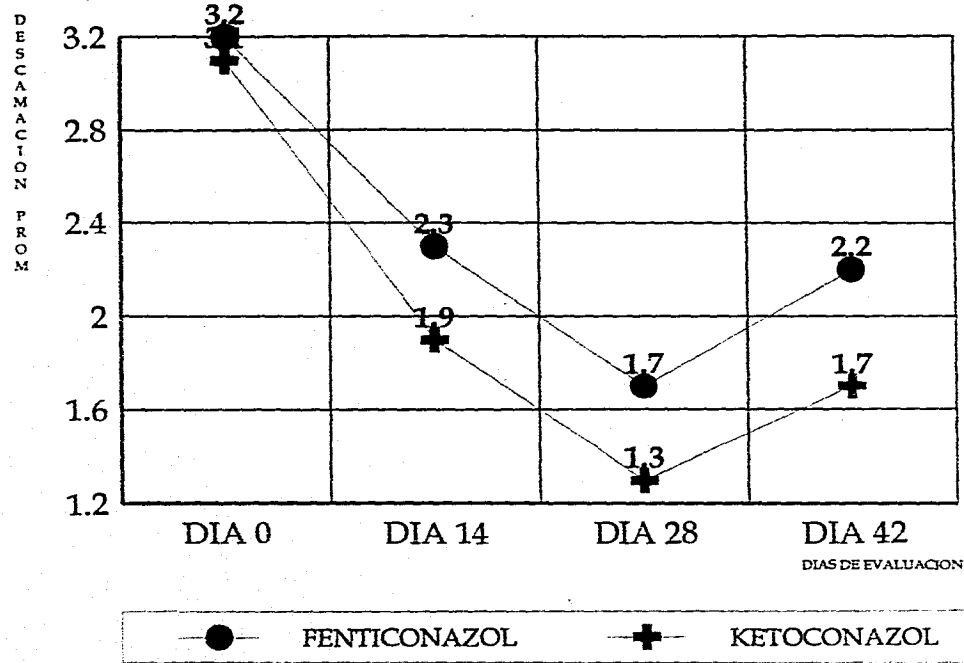


GRAF. 3 RESUMEN DE LA EVALUACION CLINICA

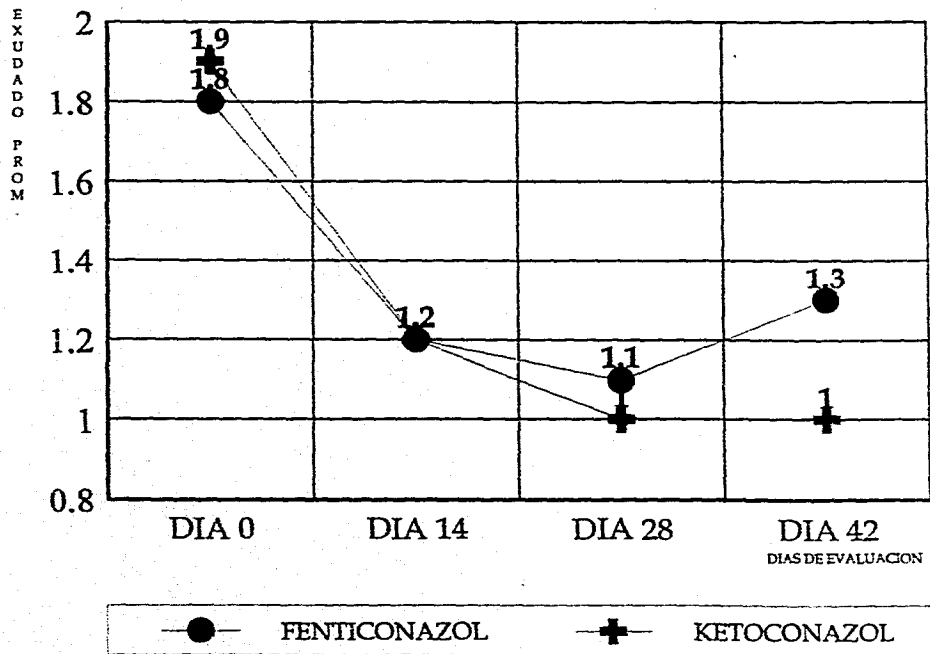
ERTEMA



GRAF. 4 RESUMEN DE LA EVALUACION CLINICA
DESCAMACION



GRAF. 5 RESUMEN DE LA EVALUACION CLINICA
EXUDADO



La eficacia clínica satisfactoria para los días 14, 28 y 42 del estudio para el grupo A es del 3%, 52% y 11%, mientras que para el grupo B fueron de 10%, 60% y 40% respectivamente. (TABLA 8. GRAF. 6)

TABLA No. 8. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA CLÍNICA DEL TRATAMIENTO DE PRUEBA.

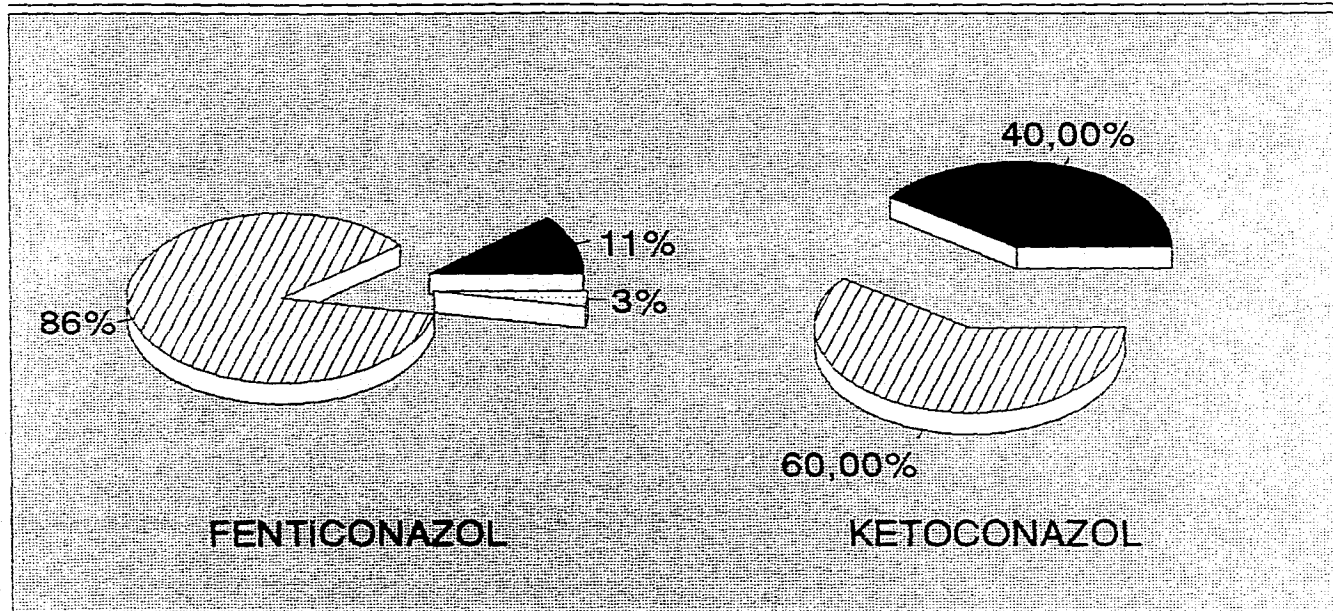
PARAMETRO / TRATAMIENTO	EVALUACIÓN CLÍNICA					
	DÍA 14		DÍA 28		DÍA 42	
	n	%	n	%	n	%
Eficacia clínica satisfactoria						
FENTICONAZOL	(1/30)	3	(15/29)	52	(3/28)	11
KETOCONAZOL	(3/30)	10	(18/30)	60	(12/30)	40
Nivel de sig.	0.612		0.604		0.0159	

Los exámenes micológicos realizados durante el estudio se resumen en la TABLA 9. GRAF. 7, se observa que al día 0 el 100% de los cultivos fueron positivos para *Pityrosporum ovale* en ambos grupos de tratamientos; para los días 14, 28 y 42, los porcentajes fluctúan entre 90%-57%, 24%-7% y 46%-10% para el grupo A y grupo B respectivamente.

TABLA No. 9 RESUMEN DE LOS EXÁMENES MICOLÓGICOS

PARAMETRO / TRATAMIENTO	EVALUACIONES MICOLÓGICAS							
	DÍA 0		DÍA 14		DÍA 28		DÍA 42	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cultivo: <i>Pityrosporum ovale</i>								
FENTICONAZOL	30/30	100	27/30	90	7/29	24	13/28	46
KETOCONAZOL	30/30	100	17/30	57	2/30	6	17/30	57
Nivel de significancia	1.000		0.0074		0.144		0.0029	

GRAF 6 EVALUACION FINAL DE LA EFICIENCIA CLINICA
COMPARACION ENTRE GRUPOS

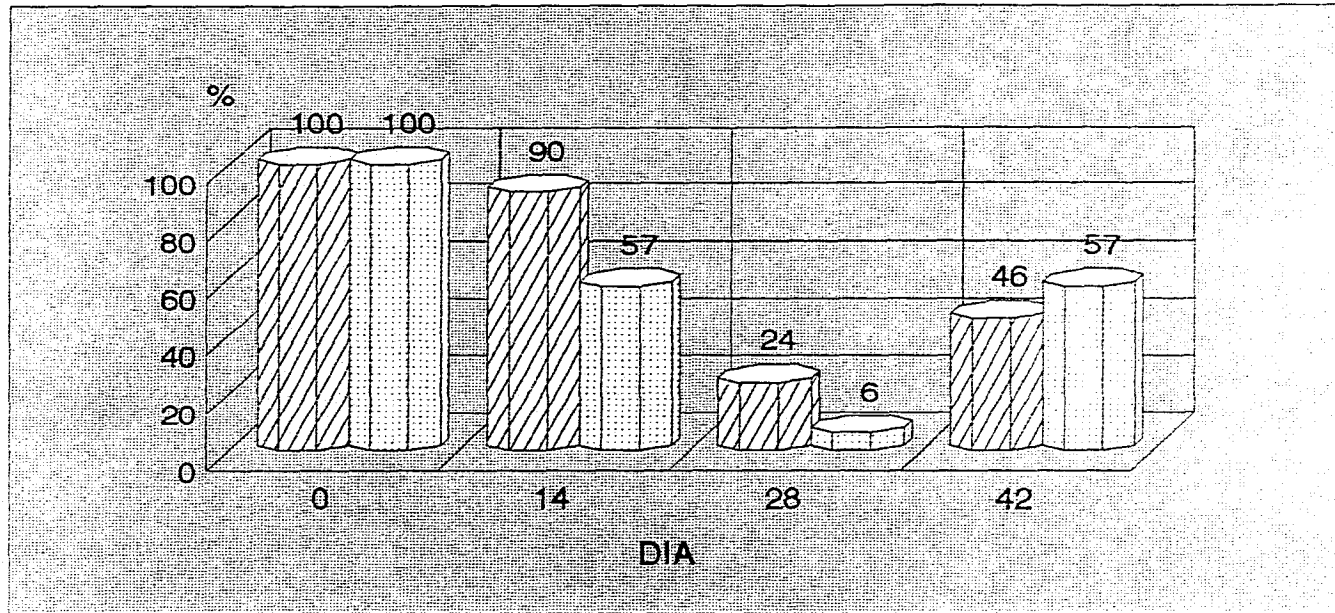




■ SATISFACTORIA ▨ NO SATISFACTORIA ▤ NO EVALUABLE

EFICACIA CLINICA

GRAF 7 EVALUACIONES MICOLOGICAS

PORCENTAJE DE CULTIVOS PARA *Pityrosporum ovale*



 FENTICONAZOL  KETOCONAZOL

La eficacia micológica presentada durante los días 14, 28 y 42 del estudio se ilustran en la TABLA 10, observándose un índice de curación por parte del fenticonazol del 3%, 59% y 39% mientras que con ketoconazol se obtiene el 30%, 87% y 80% respectivamente.

TABLA No. 10. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA MICOLOGICA DEL TRATAMIENTO DE PRUEBA.

PARAMETRO / TRATAMIENTO	EVALUACIÓN MICOLOGICA					
	DÍA 14		DÍA 28		DÍA 42	
	n	%	n	%	n	%
Eficacia micológica: curación						
FENTICONAZOL	(1/30)	3	(17/29)	52	(11/28)	39
KETOCONAZOL	(9/30)	20	(26/30)	87	(24/30)	80
Nivel de sig.	0.0032		0.0091		0.0015	

La TABLA 11 presenta los eventos adversos ocurridos durante el estudio. El grupo A (fenticonazol) tuvo 12 casos con efectos colaterales, diez de ellos con ardor, uno con eritema, descamación y exacerbación del prurito y otro con descamación y prurito intenso. Por otra parte, el grupo B tratado con ketoconazol, tres pacientes reportaron ardor al aplicarse el medicamento y uno con eritema leve en cara.

TABLA No. 11 EVALUACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

PARAMETRO	FENTICONAZOL		KETOCONAZOL		NIVEL DE SIGNIFICANCIA
	n	%	n	%	
Eventos adversos presentados	12/30	40	4/30	13	0.039
Severidad de los eventos					
Leve	10/12	98	4/4	100	1.000
Moderado	2/12	2	0	0	
Eventos adversos					
Ardor	10/12	83	3/4	75	0.0575
Eritema, descamación y exacerbación del prurito	1/12	3.5	0	0	1.000
Eritema	0	0	1/4	25	1.000
Descamación y prurito intenso	1/12	3.5	0	0	1.000

DISCUCION DE RESULTADOS

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En nuestro estudio se evaluó y comparó la eficacia y seguridad de fenticonazol champú al 2%, contra de ketoconazol champú al 2%, bajo las mismas condiciones, como tratamiento antimicótico en pacientes con *pitiriasis capitis*.

Debido a que se trató de un estudio clínico aleatorio, abierto y comparativo en dos grupos paralelos de 30 pacientes cada uno, estos fueron equiparables en lo que respecta a las variables demográficas y diagnóstico. Para las variables cuantitativas (edad, peso, estatura), se calculó la media, el rango, la desviación estándar y el número de pacientes que fueron evaluados, mientras que las cualitativas (sexo, diagnóstico, datos de historia clínica, enfermedades y tratamientos concomitantes, evaluación clínica y micológica), se resumieron usando tablas de frecuencias. En la última columna de éstas se presenta el nivel de significancia observado, correspondiente a la comparación entre grupos de cada uno de los parámetros incluidos en las tablas.

Estadísticamente no hay diferencias significativas entre ambos grupos, por lo tanto fueron comparativos entre sí.

En lo que respecta a la historia clínica (tratamientos anteriores y duración del presente episodio) tampoco se observaron diferencias significativas.

De acuerdo con el análisis de cumplimiento al tratamiento para ambos grupos, el fenticonazol administrado en días alternos durante 4 semanas, permitió obtener un elevado índice del cumplimiento 93-96%; en cambio el de ketoconazol se obtuvo un cumplimiento del 100%, éste se evaluó dependiendo del número de dosis que el paciente olvidó administrarse. En todos los casos la comparación del cumplimiento del tratamiento entre los grupos fue no significativa.

Los signos y síntomas presentados en los pacientes de ambos grupos en la visita de inclusión (día 0), prácticamente son iguales, de tal manera que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El examen directo realizado en la visita de inclusión (día 0) fue positivo para levaduras de tipo *Pityrosporum*, confirmándose con el cultivo que se trataba de *Pityrosporum ovale*. El análisis de los exámenes micológicos demostró que, la técnica de tinción de Gram aportó un dato rápido de la asociación de *Pityrosporum ovale* con la *pitiriasis capitis*, y el uso de medios de cultivo especiales, fueron de gran utilidad para confirmar esta relación.

La evaluación de la eficacia clínica se basó en la severidad de los signos y síntomas, para cada uno de los tratamientos ensayados y en cada una de las

visitas del estudio. Cabe señalar que en esta dermatosis se distinguen signos y síntomas mayores, que son a los que haremos alusión en este análisis.

En lo referente a la extensión de la dermatitis, se puede observar que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. En la GRÁFICA 1 se puede ver como este signo disminuye conforme a la utilización del medicamento de prueba.

En las curvas de la GRÁFICA 2, se presenta el comportamiento del prurito, observándose diferencias significativas a favor del ketoconazol en los días 14 y 42, en éste último la diferencia persiste probablemente a la permanencia del fármaco en el cuero cabelludo.

De acuerdo a los datos obtenidos de eritema, se vio una diferencia significativa entre ambos tratamientos, particularmente en los días 28 y 42, donde el decremento de este signo fue favorecido por la acción del ketoconazol, en la GRÁFICA. 4. la curva presenta un comportamiento similar a la de el prurito, donde hubo diferencias significativas en los días 14 y 42; con esto reforzamos la idea de que el medicamento posiblemente permanece más tiempo en el cuero cabelludo, permitiendo así la disminución de los signos evaluados.

De manera general, la de eficacia clínica satisfactoria fue significativamente mayor para ketoconazol (40%) que para fenticonazol (11%).

En todas las evaluaciones micológicas realizadas durante el estudio, el único microorganismo causal aislado fue *Pityrosporum ovale*; en el día 14, se obtuvieron cultivos positivo para *P. ovale* en 90% de los casos de fenticonazol y 57% de ketoconazol; para el día 28 se observó una disminución en los porcentajes, reportándose cultivos positivos de *P. ovale* en 24% para fenticonazol y 7% para ketoconazol, encontrándose una diferencia significativa entre los grupos. Dos semanas después de finalizado la terapia, se obtuvieron el 50% de cultivos positivos para *P. ovale* en los casos tratados con fenticonazol y 10% para el grupo de ketoconazol, prevaleciendo una diferencia significativa entre ambos, por lo tanto la eficacia micológica del ketoconazol superó significativamente a la del fenticonazol.

El análisis de tolerancia, mostró que el índice de eventos adversos para el fenticonazol fue del 40%, que es significativamente mayor al del ketoconazol (13%), sin embargo, la severidad de los eventos adversos no presentaron diferencias significativas entre los tratamientos.

De acuerdo a los criterios establecidos en el protocolo de investigación, se consideró la eficacia clínica global del tratamiento al final del estudio, entre

excelente - buena en el 37% de los casos del grupo tratado con fenticonazol y en el 80% de los pacientes tratados con ketoconazol. La evaluación global de tolerancia una vez terminado el estudio se clasificó en los grupos de fenticonazol y ketoconazol como excelente en el 60% y 87%, y bueno en el 38% y 13% de los casos respectivamente, lo que representa una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento, favorable para el ketoconazol.

Es importante realizar estudios que evalúen el comportamiento de nuevos antimicóticos, en especial de nuevas moléculas sintetizadas; particularmente por que cada vez más se reporta aumento de las dosis mínimas inhibitorias (DMI), que tiende a dar cepas resistentes.

En este estudio se observó una mayor eficacia clínica y micológica del ketoconazol sobre el fenticonazol; confirmando que los antimicóticos tópicos, en este caso en presentación de champú, son de utilidad en el control de la *pitiriasis capitis*. Cabe señalar que *P. ovale* forma parte de la flora normal de la piel y se obtiene una rápida colonización si no se sigue el tratamiento, lo cual hace que los resultados de eficacia disminuyan al evaluarse tiempo después de suspendido el tratamiento.

Probablemente si se realizaran nuevos estudios donde se evalúe el fenticonazol a mayor dosis, o más frecuencia (aplicación diaria), o bien

aumentando la población en estudio, esto quizá de una mayor idea sobre la eficacia y seguridad del fármaco.

El presente estudio es una aportación a nuevas formas de terapias en la *pitiriasis capitis*, entidad de difícil tratamiento, porque es una enfermedad polifactorial; cabe mencionar que la terapia sólo se dirigió sobre el agente infeccioso (*P. ovale*), sin embargo para obtener mejores resultados, se deberían manejar más variables como el aumento de grasa en el cuero cabelludo, etc.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1. El estudio comparativo del ketoconazol y fenticonazol champú en la *pitiriasis capitis*, tuvo dos grupos totalmente equiparables sin que tuvieran diferencias significativas en todas sus variables.
2. Ketoconazol champú fue superior al fenticonazol champú en cuanto a eficacia clínica y micológica, presentando diferencias estadísticamente significativas.
3. Fenticonazol champú presentó un bajo índice de tolerancia y seguridad a comparación de ketoconazol champú, siendo éste último significativamente superior

APENDICE

APÉNDICE

MATERIALES

- MATERIAL DE VIDRIO

- ◆ portaobjetos
- ◆ cubreobjetos
- ◆ tubos de ensayo de 16 mm por 150 mm
- ◆ matraces Erlenmeyer
- ◆ embudo de vidrio de tallo largo
- ◆ vaso de precipitado
- ◆ probeta de cristal de 250 ml

- MATERIAL QUIRÚRGICO

- ◆ bisturí

- MATERIAL DE LABORATORIO

- ◆ asa micológica
- ◆ asa bacteriológica
- ◆ soporte universal
- ◆ anillo de hierro de 10 cm de diámetro
- ◆ mechero de Bunsen
- ◆ pinzas Mosse
- ◆ tela de alambre con asbesto

- ◆ termómetro de 20 - 100 °C
- ◆ pipeta serológica
- ◆ gradillas para tubo de ensaye
- ◆ canastilla de alambre para esterilizar

- EQUIPO

- ◆ microscopio óptico
- ◆ refrigerador
- ◆ autoclave
- ◆ incubadora
- ◆ estufa de gas

- REACTIVOS

- ◆ juego de colorantes para tinción de Gram
 - ◇ cristal violeta
 - ◇ lugol
 - ◇ alcohol-acetona
 - ◇ safranina
- ◆ agar Micosel
- ◆ aceite de oliva
- ◆ aceite de inmersión
- ◆ agua destilada

- MISCELÁNEAS

- ◆ gasas

- ◆ algodón
- ◆ plumón indeleble
- ◆ cinta testigo
- ◆ papel de estraza

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. Fitzpatrick AZ, Eisen AZ, Wolf K, et al. *Seborrhoeic dermatitis In: Dermatology in General Medicine* 3rd. ed. McGraw-Hill Book Co., New York 1987. pp 978-981
2. Rook A, Wilkinson FJG, Ebling RH, et al. *Seborrhoeic dermatitis In: Textbook of Dermatology*. 4th ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1986. pp: 375 - 380.
3. Veronese M, Salvaterra M. *Fenticonazole, a new imidazole derivative with antibacterial and antifungal activity. In vitro study*. *Arzneim Forsch/ Drug Research* 1981; 31: 2133
4. Fonseca E. *Pitiriasis y dermatitis seborreica del cuero cabelludo*. *Piel* 1994; 9: 23-28
5. Grobe C, Huzak R, Orfanos CE. *HIV associated dermatoses and their prevalence in 456 HIV infected*. *Hautarzt* 1994; 45(9): 623-629
6. Mathes B, Douglass M. *Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome*. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:947-951
7. Berger RS. *Cutaneous manifestations of early human immunodeficiency virus exposure*. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 298-303
8. Binder RL, Jonelis FJ. *Seborrheic dermatitis in neuroleptic-induced Parkinsonism*. *Arch Dermatol* 1983; 119: 473-475
9. Agache P. *Sebum levels during the first year of life*. *Br J Dermatol* 1980; 103: 643-
10. Cotterill JA. *Age and sex variation in skin surface lipid composition and sebum excretion rate*. *Br J Dermatol* 1972; 87: 333-338.
11. Leyden JJ. *Role of microorganisms in dandruff*. *Arch Dermatol* 1976; 112: 333
12. Fuergemann J. *The Pityrosporum yeast. Their as pathogens*. *Commentary Int J Dermatol* 1984; 23 : 463 - 465

13. Skinner RB. *The pathogenic role of microbes in seborrheic dermatitis.* Arch Dermatol 1986; 122: 16-17
14. Marples RR. *Influence of the Pityrosporum species in the generation of free fatty acids in human surface lipids.* 1981. J Invest Dermatol 1981; 58: 155 - 158 .
15. Pye RJ, Meyerick G, Burton JL. *Skin surface lipids in seborrheic dermatitis.* Br J Dermatol 1977; 97(Suppl 15):12
16. Leyden JJ. *The pathogenic role of microbes in seborrheic dermatitis.* Arch Dermatol 1986; 122: 16-17
17. MacKee GM, Lewis GM, Pinkerton EM, et al. *Dandruff and seborrhea I. Flora of "normal" and disease scalp.* J Invest Dermatol 1969; 2:31-41.
18. Rioa FC, Vanderwyk RW. *Resident microbial flora of the human scalp and its relationship to dandruff.* J Soc Cos Chem 1969;20:113-134
19. Shuster S. *The aetiology of dandruff and mode of action of the therapeutic agents.* Br J Dermatol 1984; 111: 235-242.
20. McGingley KJ, Leyden JJ, Marples RR, et al. *Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis.* J Invest Dermatol 1975; 64(6): 401-405
21. Belew W, Rosenberg E W, Jennings B R. *Activation of the alternative pathway of complement by Malassezia ovalis (Pityrosporum ovale).* Mycopathologia. 1980; 70:187-191
22. Heng MC. *Correlation of pityrosporum ovale density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique.* J Am Acad Dermatol 1990; 23: 82 - 86
23. Passi S ,Morrone A, De Luca C, et al. *Blood levels of vitamin E, polyunsaturated fatty acids of phospholipids, lipoperoxides and glutathione peroxidase in patients affected with seborrheic dermatitis.* J Dermatol Sci 1991; 2(3): 171-8
24. Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. *Effect of L-dopa on the seborrheoa of Parkinsonism.* Br J Dermatol 1973; 88: 475-479

25. O'Neill CJ, Richardson MD, Charlett A, et al. *Could seborrheic dermatitis be implicated in the pathogenesis of parkinsonism?*. Acta Neurol Scand 1994; 89(4); 252-257
26. Wilker JR, Nierbore 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(1) : 37-9
27. Marino CT, McDonal E, Romano JF. *Seborrheic dermatitis in acquired immunodeficiency syndrome*. Cutis 1991 ; 48 (3) : 217-8
28. Passi S ,Morrone A., De Luca C, et al. *Skin surface lipids in HIV seropositive and HIV sero-negative patients affected with seborrheic dermatitis*. J Dermatol Sci 1991; 2 (2) : 84 - 91.
29. Bergbrant IM. *Seborrheic dermatitis and Pityrosporum ovale: cultural, immunological and clinical studies*. Acta Derm Venerol(Stockh). 1991; 167(Suppl): 1 - 36.
30. Bergbrant IM, Johansson S, Robbins D, et al. *The evaluation of various methods and antigens for the detection of antibodies against Pityrosporum ovale in patients with seborrheic dermatitis*. Clin Exp Dermatol 1991; 16 (5) : 339-43
31. Bergbrant IM, Johansson S, Robbins D, et al. *An immunological study in patients with seborrheic dermatitis*. Clin Exp Dermatol 1991; 16 (5) : 331 -8
32. Bergbrant IM, Fuergmann J. *Seborrheic Dermatitis And Pityrosporum ovale: A Cultural Immunological Study*. Acta Derm Venereol 1989; 69: 332 - 35-35
33. Ashbee HR, Ingham E, Holland KT, et al. *Cell mediated immune responses to Malassezia furfur serovars A,B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls*. Exp Dermatol 1994; 3(3):106 - 112
34. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 1a. edición 1990. Méndez-Cervantes edit. México D.F.
35. Caprilli F, Mercantini R. *Morphological and cultural aspects of Pityrosporum (Malassezia furfur)*. Mykosen 1978 ; (Suppl) 1 : 137-140.

36. Hernández-Molina JM. *Revisión bibliográfica sobre Malassezia (Pityrosporum): taxonomía y su importancia en las infecciones sistémicas.* Revista Iberoamericana de Micología 1993; 10: 24-28
37. Faergemann J. *Pityriasis versicolor.* Semin Dermatol 1993; 12(4):276-279
38. Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, et al. *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): 1008-12
39. Van Cutsem J, Van Gerren F, Franssen J, et al. *The in vitro antifungal activity of ketoconazole, zinc pyrithione and selenium sulfide against Pityrosporum and their efficacy as a shampoo in the treatment of experimental pityrosporiasis in guinea pigs.* J Am Acad Dermatol 1990;22: 993-998
40. Plewig E, Kligman AM. *Effect of selenium sulphide on epidermal turnover of normal and dandruff scalps.* J Soc Cosmet Chem 1969; 20: 767-769
41. Stratigos JD, Antoniou C, Katsambas A et al. *Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 1988; 19: 850-853
42. Bonnetblanc JM, Berna P. *Benoxoyl per oxide in seborrhoeic dermatitis.* Arch Dermatol 1986; 122: 752
43. Boyle J, Burton JL, Faergemann J. *Use of topical lithium succinate for seborrhoeic dermatitis.* Br Med J 1986; 292: 28
44. Peter RU, Richarz Barthauer U. *Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind placebo-controlled trial.* Br j Dermatol 1995; 132(3): 441-445
45. *Ketoconazole shampoo for dandruff.* Med Lett Drugs Ther 1994; 22; 36 (927): 68
46. Go IH, Wientjens DP, Koster M. *A double-blind trial of 1% ketoconazole shampoo versus placebo in the treatment of dandruff.* Mycoses. 1992; 35 (3/4): 103 - 105

ESTR 79

47. Ives F. *An overview of experience with ketoconazole shampoo*. Br J Clin Pract 1991; 45(4): 279-84.
48. Faergemann J. *Treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with ketoconazole shampoo: a double blind study*. Acta Derm Venerol 1990; 70:171-2
49. Ford GP, Farr P, Ives FA, et al. *The response of seborrhoeic dermatitis with topical ketoconazole*. Br J Dermatol 1984; 111:603-607
50. Carr MM, Pryce DM, Ives FA. *Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole. response of seborrhoeic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole*. Br J Dermatol 1987; 116: 213-216
51. Sei Y, Hamaguchi T, Ninomiya J, et al. *Seborrhoeic dermatitis: treatment with anti-mycotic agents*. J Dermatol 1994; 21(5):334-340.
52. MacGrath J, Murphy GM. *The control of seborrhoeic dermatitis and dandruff by antipityrosporal drugs*. Drugs 1991; 41 (2): 178-84
53. Faergemann J, Borgers M. *The effect of ketoconazole and itraconazole on the filamentous form of Pityrosporum ovale*. Acta Derm Venerol 1990; 70 : 172.
54. Ketoconazol. *Drug Evaluation Monographs*. Janssen Research Council. 1983
55. Bowman W C , Rand M J. *Quimioterapia de las infecciones por hongos In: Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. 2a. edición. 1985. Ed. Interamericana México D.F. pp. 35.1 - 35.10.*
56. Van den Bossche H, Willemsens G, Cornelissen F. *The in vitro action of R 41400 and miconazole nitrate on the growth of Candida albicans*. Janssen Pharmaceutical Preclinical Research Report. R 41400/S. 1977
57. Borgers M, De Brabander M, Van den Bossche H, et al. *Promotion of pseudomycelium formation of Candida albicans in culture: a morphological study of the effects of miconazole and ketoconazole*. P Med J 1979; 55: 667-691
58. Van Custem J. *The antifungal activity of ketoconazole*. Am J Med 1983;74: 9-15

59. Borgers M, van Custem J. *Ketoconazole induced morphological changes in yeast and dermatophytes* In: *Oral therapy in Dermatomycoses: a Step Forward*. The Medicine Publishing Foundation Symposium series No. 16 1985. pp 51-60
60. Costa AL. *In vitro antimycotic activity of fenticonazole*. Mykosen 1982; 25:47
61. Veronese M. *Fenticonazole: a new antifungal imidazole derivative. in vitro and in vivo antimycotic activity*. Mykosen 1984; 27: 194
62. Catrigh RY. *Pharmacology of imidazole derivate with antimycotic activity*. Mykosen 1978; 1: 298.
63. Tajana A, Sibilja C, Cappelletti R, et. al. *Physico-chemical, structural and analytical studies of fentconazole, a new drug with antimycotic properties*. *Arzneim Forsch/ Drug Research* 1981; 31: 2127
64. Costa AL, Valenti A, Veronese M. *Study of the morphofunctional alterations produced by fenticonazole on strains of *Candida albicans* using the scanning electron microscope (scm)*. Mykosen 1984; 27: 29
65. Ribuffo A, Ruffmann R. *Clinical expert report*. Istituto Di Clinica Dermatologica Dell'Universita Di Roma. Italy
66. Costa A, Veronese M, Ruggeri P, et al. *Ultrastructural findings of *Candida albicans* blastoconidia submitted to the action of fenticonazole*. *Arzneim Forsch/ Drug Research* 1989; 39(2): 230-233
67. Milewski S, Mignini F, Covelli I, et al. *Specific inhibition of acid proteinase secretion in *Candida albicans* by Lys-Nva-FMDP*. *J Med Vet Mycol* 1994; 32(1): 1-11
68. Angiolella L, De Bernardis F, Bromuro C, et al. *The effect of antimycotics on secretory acid proteinase of *Candida albicans**. *J Chemother* 1990; 2(1): 55-61.
69. Nardi A. *New α -aryl- β ,N-imidazolyl ethyl benzyl and naphthylmethyl ethers with antimycotic and antibacterial activity*. *Arzneim Forsch/ Drug Research* 1981; 31: 2123
70. Consumano AL, Costa AL, Veronese M. *Evaluation of the antifungal activity of fenticonazole on strains of *Candida albicans* on cellular lines*. Mykosen 28:238.

71. Veronese M, Bertoncini A, Preti PM. *Evaluation of the skin retention time of imidazole derivatives*. Mykosen 1987; 30(8):386-390
72. Altmeyer P, Nolting S, Kuhlwein A, et al. *Effect of fenticonazole spray in cutaneous mycoses: a double-blind clinical trial versus cyclopyroxolamine spray*. J Int Med Res 1990; 18(1):61-67
73. Gastaldi A. *Treatment of vaginal candidiasis with fenticonazole and miconazole*. Curr Ther Res 38:3
74. Polvani F. *Lomexin (Fenticonazole nitrate). Clinical expert report. Gynaecological preparations*. Istituto Ostetrico Ginecologico "L. Mangiagallo" dell'Universita di Milano. Italy 1990.
75. Pigatto P, Collin E, Scatigna M, et al. *Evaluation of skin irritation and contact sensitizing potential of fenticonazole*. Arzneim Forsch/ Drug Research 1990; 40(3): 329-331
76. Setter H. *Fenticonazole (2% cream) in the treatment of skin diseases to dermatophytes*. Acta therapeutica 1984; 10: 241-246.
77. Kokoschka EM, Mienbauer G. , Mounari M. , et al. *Treatment of dermatomycoses with fenticonazole and econazole*. Mykosen 1986; 29:45-50
78. Althow-Forst TA, Freeman K, Mann TA, et al. *Clinical evaluation of fenticonazole cream in cutaneous fungal infections: a compararison with miconazole cream*. Curr Med Res Opin 1986; 10(2):107
79. Clerico R, Ribuffo A. *Efficacy and tolerance of fenticonazole 2% cream vs. miconazole 2% cream*. Int J Clin Pharm Res 1980; 7: 77 -81
80. Finzi A, Fioroni A, Monicin P, et al. *A double-blind evaluation of fenticonazole cream 2% and clotrimazole cream 1% in dermatomycoses*. Mykosen 1986; 29: 41 - 44
81. Jung EG, Bisco A, Azzollini E, et al. *Fenticonazole cream once daily in dermathomycoses a doble-blind controlled trial versus bifonazole*. Dermatologica 1988; 177: 104-108
82. Mello MC, Difonzo EM. *Dermatite seborroica: trattamento con bifonazollo e possibile ruolo del pityrosporum avale*. Micologia Dermatologica 1988;2: 125-138

83. Altmeyer P, Luther H, Klaschka F, et al. *A double-blind clinical trial of fenticonazole cream versus naftifine cream applied once daily in patients with cutaneous mycosis.* Curr ther Res 1990; 47:32-42
84. Jones BM, Geary I, Lee ME, et al. *Comparison of the in vitro activities of fenticonazole, other imidazoles, metronidazole, and tetracycline against organisms associated with bacterial vaginosis and skin infections.* Antimicrob Agents Chemother 1989; 33(6): 970-972