

24/11

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"KETOCONAZOL EN MICOSIS PROFUNDAS"

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

CRISTINA BARCELATA SALGADO



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.

INDICE

	Páginas
INTRODUCCION	1-2
1. ANTECEDENTES HISTORICOS	3-5
2. QUIMICA	6
3. ESTUDIOS FARMACODINAMICOS	
3.1. Actividad antimicótica "in vitro"	7-11
3.2. Actividad antimicótica "in vivo"	12-14 y 17
3.3. Mecanismo de acción	14-16
4. ESTUDIOS FARMACOCINETICOS	
4.1. Absorción, metabolismo y excreción en <u>ani</u> males	18
4.2. Absorción, metabolismo y excreción en el hombre	18-20
5. REACCIONES ADVERSAS	
5.1. Toxicología	
5.1.1. Toxicidad aguda	21
5.1.2. Toxicidad subaguda y crónica	21-23
5.2. Efectos en la reproducción	
5.2.1. Fertilidad en ratas machos	23
5.2.2. Fertilidad en ratas hembras	23-24
5.3. Efectos en las enzimas microsomales	24
5.4. Mutagénesis y cancerogénesis	24-25
5.5. Toxicidad oftálmica	25
5.6. Estudios de protección en el hombre	25
5.7. Reacciones secundarias	25-28
5.8. Experiencia en niños	28-29

6.	EFICACIA TERAPEUTICA DEL KETOCONAZOL EN MICOSIS PROFUNDAS.	
	6.1. Blastomycosis Norteamericana	30-35
	6.2. Coccidioidomycosis	35-44
	6.3. Cromomycosis	45-49
	6.4. Esporotricosis	50-53
	6.5. Histoplasmosis	55-63
	6.6. Micetoma	64-68
	6.7. Paracoccidioidomycosis	69-76
	Tablas y gráficas del ketoconazol en micosis profundas	77-84
7.	TRATAMIENTO	85-87
8.	FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA DEL KETOCONAZOL	88-89
9.	PRESPECTIVAS DEL KETOCONAZOL	90-92
10.	ESTUDIOS DE PROFILAXIS DEL KETOCONAZOL	93-94
11.	CONCLUSIONES	95-96
12.	COMENTARIOS	97-98
13.	BIBLIOGRAFIA	99-115

INTRODUCCION.

La presencia de relieves extremadamente accidentados, constantes precipitaciones pluviales, numerosas depresiones y dos grandes cadenas montañosas, la Sierra Madre Occidental y la Oriental contribuyen a multiplicar el número de climas en la República Mexicana, ésto aunado a la educación, alimentación y nivel socio-económico de nuestro país, reúne los factores ideales para el desarrollo y supervivencia de los agentes etiológicos de la mayoría de las micosis profundas.

El tratamiento de las micosis superficiales y profundas ha avanzado rápidamente en los últimos años, considerando que sólo a principios de este siglo, la terapia aplicada a infecciones micológicas se reducía al uso de vioformo y violeta de genciana. Un paso importante fue la obtención en 1938 de la griseofulvina, que es considerada como el primer antimicótico sistémico, pero presenta la desventaja de sólo ser efectiva sobre dermatofitos. Hasta esta fecha no existía ningún agente efectivo en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas como la coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, histoplasmosis, micetoma etc. Este problema trajo como consecuencia el interés de varios investigadores de buscar nuevos fármacos, que resultaran efectivos en el tratamiento de dichas enfermedades.

Hicieron su aparición fármacos demasiado tóxicos, de difícil administración como la anfotericina B y algunas de ellas -

ineficaces como la 5-fluorocitosina, hidroxiestilbamicina, calciferol, etc.

En 1959 se obtuvieron los primeros derivados sintéticos - con núcleo químico imidazol, como el miconazol, econazol y clotrimazol que mostraron una menor toxicidad y cierta efectividad en el tratamiento de micosis superficiales y profundas.

En 1977 en Bélgica se sintetiza el Ketoconazol (R-41400) - que ha venido a revolucionar el tratamiento de las enfermedades fúngicas, por su alto índice terapéutico, su baja toxicidad y efectos secundarios, su fácil administración y su amplio espectro ya que se ha comprobado que actúa en las micosis superficiales y profundas.

Este trabajo pretende englobar el mayor número de investigaciones y estudios realizados con este fármaco en relación con las micosis profundas. Tanto en la efectividad como en las reacciones adversas que se presentan.

1. ANTECEDENTES HISTORICOS.

El tratamiento de las micosis ha tenido un avance muy lento, por ejemplo, al empezar el siglo XX las tífias eran tratadas con alcohol yodado y con pomadas queratolíticas.

No fué sino hasta 1938 cuando se inició la obtención de la griseofulvina a partir de Penicillium griseofulvum. En 1958 Williams y Cols (2,95) publicaron la efectividad de la griseofulvina en tífias de cabeza, encontrando que también actuaba contra otros dermatofitos, pero su actividad va disminuyendo en tífias del cuerpo, pies y uñas, "por lo que su efecto decrece de arriba hacia abajo". En México se demostró que cura la esporotricosis, pero mucho más despacio y con un mayor costo que el tratamiento clásico.

En 1951 Hazen y Brown (47) obtuvieron la nistatina a partir de un actinomiceto del suelo (Streptomyces noursei), se le considero primero como fungicida, y tubo mucha publicidad, pero su acción resultó limitada en dermatología, debido a que no se absorbe en el intestino, lo cual reduce su empleo, su uso sólo es por vía tópica y su efectividad es similar a la del violeta de geniciama. Sólo se usa en candidosis cutáneas y de algunas mucosas.

Hasta 1951 no existía en el mercado ningún fármaco que fuera efectivo en el tratamiento de micosis profundas. En 1955 Gold y Cols (47) sintetizaron a partir de Streptomyces

nodosus la anfotericina B, pero presenta la desventaja de sólo ser activa por vía intravenosa, aplicación que únicamente se puede llevar a cabo intrahospitalariamente. Su principal inconveniente es su nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, por lo que aún siendo un medicamento activo no es el ideal. Su principal uso ha sido en coccidioidomicosis.

En cuanto a las demás micosis profundas y sistémicas, el panorama terapéutico es variado y pobre. Por ejemplo, la esporotricosis es tratada desde 1910 por Erlich, Gougerot y Cols - (47) con yoduro de potasio por vía oral es un tratamiento - ideal, fácil, activo, barato y rápido.

Para la cromomicosis se han usado varios tratamientos sin encontrar resultados positivos, éstos han sido yoduro de potasio, calciferol, anfotericina B intralesional y 5-fluorocitosina.

En la búsqueda de nuevas drogas fungicidas activas, surgieron en 1969 los derivados sintéticos del imidazol, a saber el clotrimazol, miconazol y econazol, los cuales fueron empleados por los micólogos de América del Norte, del Sur y de Europa Occidental con cierto éxito en el tratamiento de las micosis más obstinadas. Se pensó en la posibilidad de obtener una molécula con una mejor reabsorción oral y una mejor actividad sistémica. Por fin en 1977 se sintetizó en Bélgica el ketocónazol (R-41400), que es considerado como el primer antimicóti-

co oral de amplio espectro o sea, que ha demostrado su efectividad en todas o casi todas las micosis tanto superficiales como profundas. (54.68,110).

2. QUIMICA

Fórmula empírica: $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$. Peso molecular 531.43.

Punto de fusión: 145-149 C°.

Fórmula química: Cis-lacetil-4- (4- ((2- (2,4 diclorofenil) -2 (1 H-imidazol-1-dimetil)-1,3-dioxolan-4-il/metoxi) fenil) piperazina. (1, 47, 106).

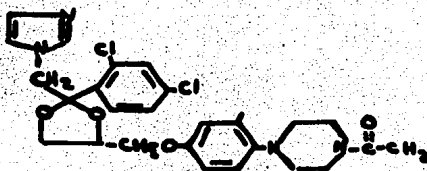
Rotación específica: -1 a + 1 a 20 C°

Residuo a la ignición no más de 0.1%

Pérdida al secado. Secado al vacío a 80 C° por 4 hs -
pierde no más de 0.5% de su peso. (112).

Es un polvo blanco o ligeramente beige, inodoro y casi insípido. Soluble en ácidos y agua, estable si se almacena en condiciones normales. Se suministra en forma de tabletas que contienen 200 mg de ketoconazol por tableta. Existen otras presentaciones: crema, gel, jarabe y óvulos. (1, 47, 93).

Formula Estructural:



3. ESTUDIOS FARMACODINAMICOS.

3.1. Actividad antimicótica "in vitro"

El ketoconazol tiene un espectro de actividad antimicótica cualitativamente similar al del miconazol; sin embargo, se ha encontrado que la susceptibilidad "in vitro" varia ampliamente dependiendo del laboratorio, en función del tamaño del inóculo, medio de cultivo, temperatura de incubación, tiempo de lectura y fase de crecimiento del hongo.

El ketoconazol como otros derivados imidazólicos, muestra cierta actividad "in vitro" inhibiendo el crecimiento de bacterias Gram positivas.

Los resultados de las pruebas "in vitro", son ciertamente menos relevantes que los encontrados en las pruebas "in vivo". La impresionante actividad del ketoconazol, no podría haber sido predicha con los modelos de ensayo existentes. Por lo que Borges y Cole (6) idearon un nuevo modelo de prueba, con el propósito de analizar la toxicidad diferencial de estas nuevas moléculas. El principio es el siguiente: se coloca ketoconazol en contacto con células humanas (fibroblastos), el medio en el que se dejan desarrollar tales cultivos de células, se llama "Eagle's Minimal Essential Medium" enriquecido con aminoácidos no esenciales y suero fetal de ternera o de cabra al 10%. (54, 95).

En ausencia del ketoconazol Candida albicans empezó a for

mar pseudomicelio, que es considerado como la típica forma viru-
lenta en animales y en el hombre. Pero en presencia de la mini
ma dosis de ketoconazol, no se formó pseudomicelio y las célu-
las (fibroblastos) siguieron desarrollándose normalmente. Con
este experimento sólo se aclara la acción del ketoconazol en ni
cosis superficiales, pero ¿qué ocurre con las células del siste-
ma inmune?. Para averiguar ésto se remplazaron los fibroblas-
tos por leucocitos o macrófagos, se observó una suspensión tem-
poral del crecimiento micelial, después de algunos días de incu-
bación C. albicans empezó a formar pseudomicelio y ha crecer -
normalmente dentro de los leucocitos o macrófagos. Se presentó
una situación al revés en presencia de apenas 0.01 microgramos/
ml de ketoconazol, los leucocitos destruyeron a las levaduras.
Este hallazgo indica interacción sinérgica entre el ketoconazo-
l y las células de defensa del huésped. (7,103).

Las pruebas "in vitro", poseen una identificación básica
del espectro general de actividad de un medicamento, para el k-
toconazol se ha observado un notable incremento de esta activi-
dad empleando medios con queratina.

La actividad del ketoconazol "in vitro" puede ser resumi-
da de la siguiente manera.

Tabla No. 1. Actividad antimicótica "in vitro" del ketocozazol.

Microorganismos	No. de cepas probadas	Rango de concentraciones mínimas inhibitorias en - g/ml
DERMATOFITOS		
<u>Microsporum canis</u>	24	0.1-64
<u>Microsporum audouini</u>	4	2-64
<u>Microsporum gypseum</u>	9	0.1-64
<u>Microsporum cookei</u>	1	1
<u>Trichophyton mentagrophytes</u>	24	0.1-20
<u>Trichophyton rubrum</u>	75	10^{-5} -128
<u>Trichophyton aielloi</u>	1	1
<u>Trichophyton schoenleini</u>	1	1
<u>Trichophyton tonsurans</u>	33	0.25-16
<u>Epidermophyton floccosum</u>	23	0.1-8

Microorganismos	No. de cepas probadas	Rango de concentraciones mínimas inhibitorias en - g/ml
LEVADURAS.		
<u>Candida albicans</u>	472	0.02-80
<u>Candida tropicalis</u>	45	0.1-64
<u>Candida pseudotropicalis</u>	2	25-50
<u>Candida guilliermondii</u>	4	0.5-50
<u>Candida krusei</u>	14	0.2-3.1
<u>Candida parapsilosis</u>	18	0.2-64
<u>Candida stellatoidea</u>	1	0.8
<u>Cryptococcus neoformans</u>	39	0.1-32
<u>Torulopsis glabrata</u>	124	0.8-64
<u>Rhodotorula mucilanginosa</u>	1	0.1
<u>Trichosporon cutaneum</u>	1	0.1
HEHOS DIMORFICOS (Y/O BIFASICOS)		
<u>Blastomyces dermatitidis</u>	26	0.1-2
<u>Coccidioides immitis</u>	30	0.1-0.8
<u>Histoplasma capsulatum</u>	26	0.1-0.5
<u>Sporotrix schenckii</u>	23	0.1-16
<u>Paracoccidioides brasiliensis</u>	5	0.002-0.1
HEMICETES.		
<u>Acremonium falciforme</u>	1	10
<u>Maduraella grisea</u>	1	0.1
<u>Maduraella mucroni</u>	1	0.1
<u>Pseudallescheria boydii</u>	23	0.1-4

Microorganismos	No. de cepas	Rango de concentraciones mínimas inhibitorias en - g/ml
ACTINOMICETOS.		
<u>Actinocardura madurae</u>	2	10-25
<u>Microcardia asteroides</u>	1	1
<u>Microcardia brasiliensis</u>	2	32-10
<u>Microcardia cavinae</u>	1	1
<u>Streptomyces sp.</u>	1	10
FICOMICETES.		
<u>Absidia corymbifera</u>	1	1
<u>Rhizopus nigricans</u>	1	100
<u>Saprolegnia sp.</u>	1	1
DIVERSOS HONGOS MONOS.		
<u>Aspergillus flavus</u>	2	1
<u>Aspergillus fumigatus</u>	55	1-100
<u>Aspergillus glaucus</u>	1	1
<u>Aspergillus nidulans</u>	1	1
<u>Aspergillus niger</u>	6	1-16
<u>Aspergillus terreus</u>	3	1
<u>Aspergillus sp.</u>	3	5.5-100
<u>Geotrichum candidum</u>	1	1
<u>Piedraia harrisi</u>	1	0.1

Se encontro que el ketoconazol fué aproximadamente 100 veces más potente que el miconazol, ya que inhibe completamente el crecimiento pseudomicelial, sin causar cambios celulares a una concentración de 5.3 ng/ml y para el miconazol de 0.48 g/ml.

En general ketoconazol ha sido comparado directamente con el miconazol, econazol, clotrimazol, 5-fluorocitosina y tolnaftol. (47, 66, 71, 81, 97, 117).

3.2 Actividad antimicótica "in vivo".

Experimentalmente el ketoconazol, ha sido administrado por vía oral a un gran número de especies animales, demostrando ser efectivo en una amplia variedad de infecciones causadas por levaduras, dermatofitos y hongos dimórficos. En la mayoría de estos estudios, la dosificación requerida para alcanzar una profilaxis varía relativamente poco entre las especies animales. Siendo ésta del orden de 2.5-10 mg/Kg/día. Sin embargo, en animales cuya vida estaba amenazada, las dosis requeridas fueron mayores; lo mismo que en ratones, debido a que el ketoconazol en éstos es menos bioaceptable que en el hombre y otras especies. (47, 66, 71, 93, 114).

Los resultados más importantes de supervivencia o promedios de curación se pueden enunciar de la siguiente manera.

Candidiasis.

En un estudio realizado en ratones infectados intravenosamente con Candida albicans, se demostró que el ketoconazol administrado en una dosis de 160 mg/Kg/día durante 14 días, era más efectivo que el miconazol, econazol y clotrimazol (administrados oralmente y con la misma dosis). También es un poco más efectivo que la anfotericina B aplicada intravenosamente (0.25 mg/Kg/día). (24,66).

Criptococosis.

En ratones infectados intravenosamente con Cryptococcus

neoformans, se encontró que la eficacia terapéutica del ketoconazol administrado por vía oral, es del 50% de supervivencia.

Combinado el ketoconazol con la anfotericina B (0.6 mg 3 veces por semana aplicado por vía intraperitoneal) se encontró el 90% de supervivencia, probando ser más efectivo que el ketoconazol solo y también más efectivo que la anfotericina B con la que se reportó un 80% de supervivencia. (34,36,66,123).

Coccidioidomicosis.

En ratones infectados con artrosporas (artroconidias) de Coccidioides immitis, fué administrado ketoconazol oralmente en dosis de 10 y 20 mg/Kg/día durante 18 días. Se presentó sólo una alteración leve del curso de la enfermedad, pero con dosis mas altas de 40 mg/Kg/día, durante 18 días se previno la mortalidad y se disminuyó el número de animales con lesiones en riñón, hígado y bazo. Las lesiones en pulmones fueron relativamente resistentes al tratamiento (63,64,67).

Blastomicosis Norteamericana.

En experimentos realizados con ratones que presentaban blastomicosis pulmonar, una dosis de ketoconazol de 160 mg/Kg/día administrado oralmente durante 21 días, previno la mortalidad en un 25% de los casos. También se observó, que la mitad de estas dosis previno sólo la mortalidad en un 10%. (5,39,66).

Histoplasmosis.

Una dosis de 120 mg/Kg/día de ketoconazol fue administra-

da por vía oral a ratones, en los días 3 a 17 después de la infección. Se presentó un 80% de supervivencia. Aunque con la anfotericina B presentó una supervivencia del 50%, una combinación de ésta con ketoconazol, mejoró la respuesta en un 90% de supervivencia. (35,66).

Dermatofitos.

Se administró oralmente ketoconazol a cobayos con infección en piel causada por Trichophyton mentagrophytes; la droga fue activa en todos los animales a dosis de 40 mg/Kg/día, el tratamiento se aplicó 48 horas después de la infección.

Efectuando estudios comparativos entre el ketoconazol y la griseofulvina con M. canis; se encontró que producen resultados similares a las mismas dosis. (47,66,115).

Los resultados más importantes se encuentran resumidos en la tabla No. 2.

3.3. Mecanismo de acción.

En los estudios realizados sobre los efectos del ketoconazol en Candida albicans, demostraron alteraciones en la membrana celular ocasionadas por la interferencia en la biosíntesis de lípidos (2,7,47,125). Para efectuar estos estudios se cultivaron células de C. albicans en un medio de queratina, al que se le agregó acetato de C_{14} y ketoconazol (5×10^{-9}); se obtuvo como resultado una inhibición del 50% de la incorporación de

acetato de ergosterol, esta inhibición coincidió con una acumulación de esteroides del tipo lanosterol, que posee un grupo metilo en el carbono 14, con lo que se concluyó que el ketoconazol, es un potente inhibidor del metabolismo que interviene en la desmetilación del carbono 14. Todo esto se lleva a cabo tanto en la fase levaduriforme, como en la micelial; el ergosterol es el principal esteroide de la membrana celular de levaduras y hongos donde actúa como regulador de la permeabilidad. (3,47).

Los primeros cambios morfológicos que sufren los hongos tratados con ketoconazol, son alteraciones de la membrana celular, con disposición anormal del material fosfolipídico, se vuelven más voluminosas, presentan múltiples y anormales cicatrices de gemas. Con concentraciones más altas de ketoconazol (10^{-5} y 10^{-4} M) el citoplasma celular se vuelve necrótico y se llena de numerosas gotitas de lípidos. Cuando se exponen cultivos de Candida albicans, con micelio completamente desarrollado a estas concentraciones, se presenta necrosis en las hifas, esto se debe a la formación intracelular de peróxido de hidrógeno en dosis tóxicas, debido a que el ketoconazol tiene efectos en la conducta de las enzimas oxidativas y peroxidativas; ya que la citocromo C-peroxidasa, que es una enzima de defensa disminuye simultáneamente, con un aumento de la oxidasa NADH. También se observa un aumento de la actividad de la catalasa, como una reacción de defensa celular que trata de mantener bajos nive-

les de peróxido de hidrógeno intracelular. (43, 66).

Patrones similares de alteración de la membrana celular - han sido descritos también en: T. mentagrophytes, A. nidulans, C. immitis, H. capsulatum, P. brasiliensis, C. neoformans y B. dermatitidis. (47)



Tabla No. 2. Actividad antimicótica "in vivo" del ketoconazol administrado por vía oral en candidiasis y dermatofitosis experimental.

Especies	Tipo de infección	Evaluación	Comienzo del tratamiento relativo a	Duración del tratamiento (días) a	Animales sobrevivientes o curados vs. al No. total de animales a los niveles de dosis establecidos (mg/kg)							
					0	2.5	5	10	20	40	80	160
Candida albicans												
ratón	iv	supervivencia	0	15	0/9	---	1/6	0/6	4/6	3/6	---	6/6
ratón	iv	supervivencia	+24 hr.	7b	2/10	---	---	3/10	6/10	7/10	7/10	---
ratón	iv	supervivencia	0	14b	7/20	---	---	20/20	---	---	---	---
ratón c	iv	supervivencia	0	14b	3/20	---	---	11/20	---	---	---	---
rata	riñón	supervivencia	0	15	11/24	---	---	12/12	12/12	12/12	---	---
rata	riñón	supervivencia	+72 hr.	15	11/24	---	---	11/12	11/12	12/12	---	---
rata	vaginal	cura	0	14	0/106	21/36	22/22	---	---	---	---	---
rata	vaginal	cura	+72 hr.	3	0/63	---	3/6	81/85	6/6	---	---	---
rata	vaginal	cura	+72 hr.	5b	0/17	---	1/5	27/30	18/18	---	---	---
cobayo	iv	cura	-24 hr.	15	0/15	4/6	6/11	15/15	---	---	---	---
cobayo	dérmica	cura	-24 hr.	15	0/22	10/17	---	20/22	---	---	---	---
conejo	iv	supervivencia	-6 hr.	7	0/1	---	---	---	---	---	---	4/4 d
conejo	iv	lesiones oculares	+24 hr.	5	0/8	---	---	---	---	---	---	8/8
pollos	iv	cura	0	14	0/18	3/4	6/6	12/12	---	---	---	---
pavos	buche	cura	0	13	0/18	16/22	13/14	---	---	---	---	---
pavos	buche	cura	+72	10	0/28	10/19	18/19	10/10	---	---	---	---
Trichophyton mentagrophytes												
cobayo	dérmica	cura	-24 hr.	14	0/12	---	1/12	5/11	10/10	---	---	---
cobayo	dérmica	cura	+28 hr.	14	0/10	---	---	5/11	12/12	---	---	---
cobayo	dérmica	cura	+72 hr.	14	0/10	---	---	2/12	9/12	6/6	---	---
cobayo	dérmica	cura	+72 hr.	6	0/5	---	---	---	---	---	5/5	---
Microsporus canis												
cobayo	dérmica	cura	-24 hr.	14	0/20	---	---	3/22	24/24	---	---	---
cobayo	dérmica	cura	+48 hr.	14	0/10	---	---	0/12	6/12	11/12	---	---
iv = intravenosa a = una vez al día a menos que exista otra especificación.					b = dos veces al día;		c = ratón inmunosuprimido; d = 150 mg/Kg.					

4. ESTUDIOS FARMACOCINETICOS.

4.1. Absorción, metabolismo y excreción en animales.

La absorción del ketoconazol en el tracto gastrointestinal es más rápida en ratas y cobayos, donde la máxima concentración plasmática se alcanza una hora después de su administración, - comparada con conejos y perros la cual es de una o dos horas, ésto se reportó después de la administración de una dosis de 10 mg/Kg. Los estudios que se llevaron a cabo con estos animales demostraron, que los grados de absorción son aproximadamente - iguales en animales que habfan ingerido alimento y los que se encontraban en ayunas..

En los diversos estudios realizados con perros y ratas se encontró que la ruta seguida por el metabolismo del ketoconazol es muy similar a la que se presenta en el hombre.

Después de la administración de una dosis de 10 mg/Kg de - ketoconazol por vía oral, se encontró a los cuatro días una excreción del 90% en ratas machos y hembras. Datos similares de eliminación se reportaron en perros hembras.

El periodo de semidesintegración encontrado en ratas (machos y hembras) es de 26 horas, para una dosis única de 10 mg/Kg. (1.66).

4.2. Absorción, metabolismo y excreción en el hombre.

Los estudios realizados en voluntarios sanos, demostraron que el ketoconazol se absorbe en el tracto gastrointestinal.

La máxima concentración plasmática de esta droga (3 a 4 mcg/ml) se alcanza de 2 a 3 horas después de la administración oral de una dosis de 200 mg.

Se ha observado que la administración del ketoconazol, - acompañada de alimentos produce una mayor concentración plasmática, en comparación con su ingestión en ayunas, esto se debe a la absorción que sufre el fármaco en el tracto gastrointestinal, la cual se lleva a cabo en términos de difusión sencilla a través del epitelio gastrointestinal. La rapidez de la difusión es proporcionada por la liposolubilidad del compuesto, debido a que el ketoconazol es un compuesto dibásico ($pka_1 = 6.51$ y $pka_2 = 2.94$) y dentro del tracto gastrointestinal se presenta en su forma no ionizada, que es la más liposoluble, por lo que el ketoconazol atravesará la membrana celular llevándose a cabo así la absorción.

En pacientes que presentan acidez estomacal, se recomienda la administración del ketoconazol junto con antiácidos, para obtener un buen resultado en el tratamiento.

Se ha encontrado que el 1% de esta droga se encuentra libre en el plasma, el 80% está unido a proteínas plasmáticas y el 15% se encuentra asociado a células sanguíneas. Después de la absorción, el ketoconazol se metaboliza en el hígado, las principales rutas identificadas son: oxidación del anillo imidazólico, degradación del imidazol oxidado, o- de alquilación

oxidativa, degradación oxidativa del anillo piperazínico y una hidroxilación aromática.

Debido al metabolismo hepático y a la excreción biliar el período de semidesintegración es muy corto, para dosis únicas de 100, 200 y 400 mg, se ha encontrado 6.5, 8.1 y 9.6 horas - respectivamente.

Después de cuatro días se encontró, que alrededor del 70% de la dosis era excretada sin cambio alguno; el 50% en heces y el 19% en orina. Se han detectado también concentraciones de ketoconazol en saliva, sebo y serumen. (2,17,31,47,57,73,90, - 118).

5. REACCIONES ADVERSAS.

5.1. Toxicología.

5.1.1. Toxicidad aguda.

Los estudios de toxicidad aguda se llevaron a cabo en cuatro especies de animales: ratones, ratas, cobayos y perros a los que se les administró por vía intravenosa y oral una dosis única de ketoconazol. Los valores DL_{50} reportados 7 días después de la administración, se encuentran en la tabla No. 3.

Tabla No. 3. Valores DL_{50} 7 días después de una dosis única.

Especie	DL_{50} mg/Kg			
	Intravenosa		Oral	
	Machos	Hembras	Machos	Hembras
Ratones	46.6 mg/Kg	41.5 mg/Kg	786 mg/Kg	618 mg/Kg
Ratas	85.9 mg/Kg	85.9 mg/Kg	287 mg/Kg	166 mg/Kg
Cobayos	23.3 mg/Kg	32.5 mg/Kg	178 mg/Kg	226 mg/Kg
Perros	42.4 mg/Kg	56.3 mg/Kg	937 mg/Kg	640 mg/Kg

5.1.2. Toxicidad subaguda y crónica.

Estos estudios se realizaron en ratas y perros, debido a que la farmacodinámica en estos animales es muy similar a la del hombre.

En la tabla No. 4, se resumen los niveles de dosificación empleados y se da un esquema de las dosis en las que no se presentó ningún efecto.

Tabla No. 4 Estudios de toxicidad aguda y sub-agudas.

Especie	Duración por semana	Dosis oral en mg/Kg							
		Machos							
		0	2.5	5	10	20	40	80	160
Ratas	13	0			10		10		160
Ratas	26	0		5		20		80	
Ferros	21						60	80	
Ferros	52	0	2.5		10		40		

nivel sin efecto

Especie	Duración por semana	Dosis oral en mg/Kg							
		Hembras							
		0	2.5	5	10	20	40	80	160
Ratas	13	0			10		40		160
Ratas	26	0		5		20		80	
Ferros	24						60	80	
Ferros	52	0	2.5		10		40		

niveles sin efecto

Nota:

Las dosis observadas como resultado de las pruebas de toxicidad, están subrayadas y las que dieron resultado de mortalidad encerradas en un círculo.

Para llevar a cabo estos estudios se realizaron varios experimentos, en los cuales se utilizaron ratas machos y hembras.

bras, a los que se administró ketoconazol, los primeros cambios en ratas hembras fueron inducidos por dosis de 20 y 40 mg/Kg de peso. Con dosis de 80 y 160 mg/Kg se encontraron afectados riñones, suprarrenales y órganos reproductores femeninos (ovarios). Los cambios funcionales en los ovarios probablemente se debieron a una inducción enzimática, que dió como resultado un aumento en el catabolismo de estrógeno. Un efecto secundario a esta inducción, es el aumento en la fragilidad de los huesos.

Con el propósito de observar la toxicidad en no roedores, se emplearon perros a los que se les administró una dosis de 80 mg/Kg presentándose; anorexia, pérdida progresiva de peso corporal hasta el agotamiento, un aumento de la hepatoglobina y la fosfatasa alcalina, aumento del peso del hígado y las suprarrenales, disminución del peso del timo, gastroenteritis, ictericia clínica y finalmente la mortalidad en todos ellos. (15, 66).

5.2. Efectos en la reproducción.

5.2.1. Fertilidad en ratas machos.

Después de una dosis de 10, 20, 40 y 80 mg/Kg no se encontró ninguna alteración en la fertilidad de ratas machos.

5.2.2. Fertilidad en ratas hembras.

Se administró ketoconazol en dosis de 10, 20 y 40 mg/Kg a estas concentraciones, no se encontró ninguna alteración en la fertilidad de ratas hembras, pero con dosis de 80 y 160 mg/Kg

se detectó una disminución del número de embarazos, embriotoxicidad y teratogénesis. Aunque estas concentraciones corresponden a los niveles de dosis tóxicas y subletales, se recomienda que el ketoconazol no se administre en mujeres durante el embarazo. (47, 55).

5.3. Efectos en las enzimas microsomales.

Con una dosis de 58.8 mg/Kg de ketoconazol se inhibe la producción enzimática, pero esta dosis por ser 20 veces más alta que la dosis terapéutica, no es de cuidado.

El efecto del ketoconazol en las enzimas microsomales es de gran importancia, en la comprensión del potencial de esta droga y su interacción con otros metabolitos en el hígado. También lo es para estudiar la probabilidad de que la droga estimule su propio metabolismo. (66, 79).

5.4. Mutagénesis y cancerogénesis.

Para realizar estos estudios, se llevaron a cabo pruebas "in vivo" e "in vitro". Las pruebas "in vitro" se hicieron con cepas de Salmonella typhimurium y no se encontraron mutaciones en este sistema. Los estudios "in vivo" fueron hechos en células germinales de ratones machos y hembras, a los que se les administró una dosis de 20, 80, 160 y 360 mg/Kg de ketoconazol, en ninguno de los dos casos se demostró la existencia de mutaciones letales dominantes inducidas por esta droga. Para concluir con estos estudios, se efectuaron pruebas de micronúcleo.

os en ratones, a los que se les inyectó intraperitonealmente dosis de 20, 40 y 80 mg/Kg. Los resultados indicaron que esta droga no posee propiedades mutagénicas. (47, 66).

5.5. Toxicidad oftálmica.

Se aplicó por vía oftálmica en conejos 1% de ketoconazol, sólo se encontró irritación de la conjuntiva. (66).

5.6. Estudios de protección en el hombre.

En varios laboratorios clínicos se investigaron los efectos bioquímicos del ketoconazol, se observó que no es tóxico para el sistema hematológico, hígado, riñón, ojos y no altera el balance electrolítico, tampoco se reportó fragilidad de huesos. (66, 99).

5.7. Reacciones secundarias.

Aproximadamente en el 10% de los casos se presentan algunos de los siguientes síntomas: náuseas, prurito, cefalea, mareos, constipaciones, diarrea, somnolencia, nerviosismo. Aunque no se ha encontrado una relación entre el inicio del tratamiento y el comienzo de los efectos secundarios, al suspender el tratamiento desaparecen estos síntomas.

Para observar los efectos secundarios se llevó a cabo un estudio con 1361 pacientes, de los cuales sólo el 10% mostraron efectos secundarios. Los resultados se encuentran resumidos en la tabla No. 5. (1, 8, 15, 26, 99, 101).

Tabla No. 5. Efectos secundarios reportados en 1361 pacientes adultos tratados con ketoconazol.

Efectos secundarios	Indices %	Tratamiento concomitante	Ketoconazol interrumpido	Ketoconazol disminuido
EFFECTOS GASTROINTESTINALES				
Náuseas/vómito	3	18/18	8/38	5/38
Dolor abdominal	1.3	4/16	2/16	1/16
Diarrea	0.7	2/8		
Dispepsia	0.2			
Decoloración de la lengua	0.1			
EFFECTOS DERMATOLÓGICOS				
Prurito	1.7	9/20	1/20	1/20
Salpullido	0.7	4/8	3/8	
Dermatitis	0.2	1/1		
Cambios de sudoración	0.2	1/2		
Alopecia	0.2	2/2		
Fotosensitividad	0.1	1/1		
Sensación de ardor	0.1	1/1		
Púrpura	0.1			
EFFECTOS EN EL SISTEMA MUSCULAR Y NERVIOSO				
Vértigo	0.8	4/9	1/9	
Somnolencia	0.8	4/9	2/9	
Debilidad general	0.3	3/4	1/4	
Artralgia	0.3	2/4		
Insomnio	0.2			
Nerviosidad	0.2	1/2	1/2	
Sueño anormal	0.1			

Efectos secundarios	Indices %	Tratamiento concomitante	Ketoconazol interrumpido	Ketoconazol disminuido
EFFECTOS EN EL METABOLISMO Y LA NUTRICION				
Incremento de la fosfatasa alcalina	0.3	1/4		
Incremento de TGO	0.1		1/1	
Hiperlipidemia	0.3			
Anorexia	0.2	1/2		
Incremento del apetito	0.1			
Aumento de peso	0.1		1/1	
Incremento TGP	0.1		1/1	
Acidosis	0.1	1/1		
Avitaminosis D	0.1	1/1		
Hiperbilirubinemia	0.1			
EFFECTOS OCULARES				
Fotofobia	0.2	2/2		
Blefaritis	0.1	1/1	1/1	
Desordenes de la agudeza visual	0.1		1/1	
Desordenes de la retina	0.1			
EFFECTOS CARDIOVASCULARES				
Hipertensión	0.1		1/1	
Palpitaciones	0.1			
Tromboflebitis	0.1	1/1		
Vasodilatación	0.1	1/1		
EFFECTOS EN EL SISTEMA LINFATICO Y HEMATOPOYETICO				
Decrecimiento hematológico	0.1	1/1		
Trombocitopenia	0.1	1/1		

Efectos secundarios	Indices %	Tratamiento Ketoconazol concomitante	Ketoconazol interrumpido	Ketoconazol disminuido
Eosinofilia	0.1	1/1		
Leucopenia/neutropenia	0.1	1/1		
EFFECTOS DIVERSOS				
Cefalalgia	0.9	3/10		
Fiebres intermitentes	0.3	2/3		
Malestar	0.1			
Epistaxis	0.1			
Impotencia	0.1	1/1		
Intolerancia al alcohol	0.1	1/1		
Otitis media	0.1			

No sólo se ha estudiado la influencia del ketoconazol, sobre la biosíntesis de esteroides en las células fúngicas, también se han estudiado en células de mamíferos, en estas últimas, se inhibe por concentraciones 10000 veces más altas, que la requerida para inhibir la síntesis de esteroides en Candida albicans. (2)

5.8. Experiencia en niños.

En niños el ketoconazol muestra una particular tolerancia, se encontró que sólo 2 de cada 62 pacientes de cinco años presentan efectos secundarios. Los niños de tres años pueden recibir dosis de 7.7 mg/Kg sin que presenten trastornos gastrointestinales como son diarrea, náuseas y vómito.

A los niños de cinco años se les puede administrar dosis -
de 6.7 a 13.3 mg/Kg. (66).

6. EFICACIA TERAPEUTICA DEL KETOCONAZOL EN MICOSIS PROFUNDAS.

El estudio recopilado en este trabajo, conjunta la mayor parte de las micosis profundas, eliminando las que son del tipo oportunista pese a que presentan daño sistémico profundo, por lo que eliminamos del estudio las siguientes enfermedades: aspergilosis, criptococosis y candidiasis sistémica. Para las enfermedades incluidas hacemos una breve revisión de su etiología, así como las características más importantes de la enfermedad.

6.1. Blastomycosis Norteamericana.

Es una infección crónica causada por Blastomyces dermatitidis. Se caracteriza por la formación de lesiones granulomatosas y supurativas en todo el cuerpo, con cierto tropismo a piel, pulmones y huesos.

El microorganismo penetra por el tracto respiratorio, su diseminación a otros órganos es por vía linfática o sanguínea.

Las formas clínicas más frecuentes son: pulmonar, que puede ser primaria o secundaria; sistémica que invade pulmones, huesos, riñones, hígado, bazo y sistema nervioso central y la forma cutánea, que se inicia superficialmente formando pápulas o pústulas que se diseminan gradualmente.

Esta enfermedad ocurre más frecuentemente en adultos de 20 a 40 años pero puede atacar a cualquier edad.

La blastomycosis es una enfermedad endémica en Africa y en la costa Este de Estados Unidos de Norteamérica. En México

existen pocos casos reportados, considerandose no autóctonos. (27, 47, 91).

6.1.1. Estudios efectuados.

El ketoconazol se ha empleado en el tratamiento de 43 pacientes con lesiones en pulmones, epidermis, laringe, sistema nervioso central y próstata. (10, 13, 29, 45, 46, 83, 91, 96, - 98, 100, 107).

6.1.2. Diagnóstico.

Para el diagnóstico de los casos de blastomicosis en piel laringe, pulmones y próstata se empleó; examen clínico, química sanguínea; biopsia, rayos-X, examen general de orina y por último la identificación plena en algunos casos de Blastomyces dermatitidis con medios de cultivo.

En pacientes con lesiones en el sistema nervioso central se efectuaron los mismos estudios y adicionalmente, examen directo y química sanguínea del líquido cefalo-raquídeo. En los casos de meningitis se trató de identificar al microorganismo - empleando medios de cultivo, sin obtener buenos resultados.

6.1.3. Tratamiento.

La experiencia clínica obtenida con la administración del ketoconazol en pacientes con Blastomicosis Norteamericana en - pulmones y piel, se encuentra resumida en la tabla No. 6.

Tabla No. 6. Blastomicosis Norteamericana en pulmones y piel - tratadas con ketoconazol.

Fuente	No. de pacientes	Dosis diaria mg	Pacientes curados	Fracasos	Recidivas	Duración del tratamiento
Drouhet y Dupont en 1980	1	400	1	---	---	12 meses
Davidson y Sarosi en 1981	1	600	1	---	---	14 meses
Dismuke y Cols en 1983	16	100-600	7	4	5	12-15 meses
Thiele y Cols en 1983	2	400	---	2	---	---
Hudson y Callen en 1984	1	200	1	---	---	15 meses

En la No. 7. Se resume el tratamiento con ketoconazol en lesiones en epidermis, próstata, pulmones y sistema nervioso central.

Tabla No. 7. Blastomicosis Norteamericana tratadas con ketoconazol.

Fuente	No. de pacientes	Topografía	Dosis diaria mg	Pacientes curados	Fracasos	Recidivas	Duración del tratamiento
Payne y Koopmann en 1984	1	larínge	10-50	---	1	---	2
Inoshita y Cols. en 1983	1	piel y próstata	400	1	---	---	2
Thiele, en 1983	2	pulmones	400	---	2	---	2

Fuente	No. de pacientes	Topografía	Dosis diaria mg	Pacientes curados	Fracasos	Recidivas	Duración del tratamiento
Short y Cole, en 1983	2	Epidermis	400-200	2	---	---	12 meses
Stamm y William, en 1983	16	Pulmones	200-600	7	9	5	12 meses
Salaki y Cole, en 1984	6	SMC -Meningitis -Abscesos o granulomas en el cerebro -Lesiones en la vertebra - espinal	400-600	2	2	---	2

6.1.4. Resultados.

Se trataron dos pacientes con blastomicosis Norteamericana cutánea con ketoconazol (400 mg diarios), los cuales tuvieron una respuesta excelente. A los 14 días las lesiones en piel se atenuaron, se tuvo que disminuir la dosis a 200 mg debido a que los pacientes experimentaron náuseas y vómito. Al finalizar el tratamiento (12 meses) las lesiones cicatrizaron completamente.

Para comparar la eficacia terapéutica del ketoconazol y la anfotericina B, se emplearon dos casos de blastomicosis Norteamericana en próstata y en la piel. El paciente tratado con anfotericina B (1 g por vía intravenosa durante 3 meses) no presentó en 5 años recidivas, mientras que en el caso donde se utilizó ketoconazol (400 mg diarios) no se reportaron recidivas.

y las lesiones en piel desaparecieron un mes después del tratamiento.

Los resultados reportados en los estudios de lesiones pulmonares son confusos. Thiele y Hudson (45, 107) recomiendan - que el ketoconazol sólo sea empleado en formas moderadas de - blastomycosis pulmonar y cutánea. Ya que en casos severos los pacientes no respondieron al tratamiento con ketoconazol.

Stamm (100) administró ketoconazol (200 a 600 mg diarios) a 16 personas durante un año encontrando que sólo se curaron 7, y de éstos 5 presentaron recidivas subsecuentes después de 3 meses.

El papel del ketoconazol en lesiones del sistema nervioso central es incierto, debido a que la blastomycosis generalmente se presenta con complicaciones en otros órganos, aunque ocasionalmente puede observarse aislada.

6.1.5. Efectos secundarios.

En algunos casos se disminuyó la dosis de la droga, debido a que los pacientes percibieron sensaciones de vómito, cefalea, náuseas y diarrea.

A dosis de 200 mg diarios no se presentó ningún efecto colateral.

6.1.6. Factores que influyen en la respuesta del ketoconazol.

Thiele, (107) reporta una mala absorción intestinal del ke-

toconazol en pacientes con lesiones pulmonares, ésto trajo como consecuencia una baja concentración en sangre.

6.1.7. Conclusiones.

Es dudosa la eficacia terapéutica del ketoconazol en lesiones de pulmón, laringe y sistema nervioso central, causadas por Blastomyces dermatitidis. La droga sólo probó ser efectiva en blastomycosis Norteamericana de próstata, pulmonar y cutánea - leve.

6.2. Coccidioidomicosis.

Es una micosis altamente infecciosa causada por un hongo - bifásico Coccidioides immitis. Generalmente el microorganismo penetra por el tracto respiratorio, pero se han reportado casos de inoculación cutánea.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de esta enfermedad son: la primaria que es una infección respiratoria aguda, la diseminada que afecta varios órganos y tejidos (como por ejemplo huesos, vísceras, tejido cutáneo y subcutáneo).

Aproximadamente 2 de 3 personas infectadas por Coccidioides immitis ignoran estar enfermos, sin embargo adquieren una inmunidad permanente. Menos del 2% de las infecciones primarias pueden diseminarse y de éstas una parte muy pequeña se difunde al sistema nervioso central.

La enfermedad es endémica en Argentina, Paraguay, Venezuela, Centro América, el Sureste de los Estados Unidos de Norte-

america, el Norte, Centro y litorales Mexicanos. (47, 66, 91).

6.2.1. Estudios efectuados.

Se estudiaron 219 pacientes evaluados con coccidioidomicosis que fueron tratados con ketoconazol por 20 investigadores, de los cuales 11 emplearon un registro común (11, 12, 14, 16, - 19, 22, 23, 33, 42, 48, 62, 65, 66, 78, 91, 92, 101, 102, 124). Los pacientes mostraban lesiones en pulmones, tejido cutáneo, subcutáneo, sistema nervioso central, meninges, vísceras (principalmente el riñón). 40 pacientes presentaban más de un órgano afectado. La media de la duración de la enfermedad en estos casos es de 23 meses (con un rango de 2 a 34 años).

De 219 casos estudiados 80 habían recibido un tratamiento previo con anfotericina B (aplicada por vía intravenosa) y micogazol (administrado por vía oral).

6.2.2. Diagnóstico.

El diagnóstico en todos los casos se realizó identificando a Coccidiodes immitis, para ello se llevó a cabo un examen clínico, estudios radiográficos, serología, exámenes endoscópicos y micológicos.

En los pacientes con infección en el sistema nervioso central, se observó la acción del complemento y anomalías del líquido cefalo-raquídeo.

De los 219 casos, el 20% involucra lesiones en el sistema linfático y hematopoyético; el 25% a lesiones de cabeza y cue-

llo, el 47% a lesiones del tracto respiratorio y el 8% a lesiones de vísceras (principalmente riñones).

6.2.3. Tratamiento.

A los pacientes se les administró una dosis de 200 mg de ketoconazol, una o dos veces al día.

En general la duración del tratamiento en pacientes con - coccidioidomicosis fué de 8 a 62 semanas.

6.2.4. Resultados.

Se observó que el 13% de los pacientes presentaron una cura clínica y micológica; el 22% una mejoría marcada, el 48% una mejoría moderada y en el 17% de los casos no se registró cambio alguno.

La evaluación clínica obtenida con estos pacientes se encuentra en la tabla No. 8.

Tabla No. 8 Respuesta de 219 pacientes con coccidioidomicosis tratados con ketoconazol.

Resultados	No. de casos	Resultados micológicos %			Resultados serológicos ¹ %		
		Negativo	No hay cambio	No con cluido	Negativo	No hay cambio	No con-cluido
Sin respuesta	37 (17%)				9%	5%	
Mejoría moderada	105 (48%)				4%	11%	7%
Mejoría marcada	48 (22%)				1%	5%	2%
Cura clínica	29 (13%)				2%		5%
Todos los casos	219 (100%)	28%	26%	46%	7%	25%	19%

Resultados	No. de casos	Resultados serológicos ¹ %	Resultados Totales ² %			
		Residual	+	+	++	+++
Sin respuesta	37 (17%)	3%				
Mejoría moderada	105 (48%)	26%				
Mejoría marcada	48 (22%)	14%				
Cura clínica	29 (13%)	6%				
Todos los casos	219 (100%)	49%	17%	48%	22%	5.4%

1. basado en los anticuerpos específicos titulados en suero y líquido cefalo-raquídeo (el último realizado en pocos pacientes).

2. + = no hay cambio + = mejoría moderada ++ = mejoría - marcada +++ = recidivas.

En la gráfica No. 1 se esquematiza la relación entre la respuesta y la duración del tratamiento.

6.2.5. Efectos secundarios.

Aproximadamente en el 10% de los casos se presentaron efectos colaterales, como trastornos gastrointestinales, ginecomastia y otros síntomas, que pueden observarse en la tabla No.9

Tabla No. 9. Efectos desfavorables reportados en 219 pacientes tratados con ketoconazol.

	No. de pacientes	Suspensión de la droga
Malestar abdominal	15	2
Ginecomastia	3	0
Vértigo	1	1
Urticaria	1	0
Decrecimiento de células blancas	1	0
Diarrea	1	0

6.2.6. Factores que influyen en la respuesta del ketoconazol.

Un número muy reducido de pacientes con diabetes mellitus, inmunodeficiencia y meningitis tuvieron una menor respuesta a la terapia en comparación con los demás casos.

Esta situación se esquematiza en la gráfica No. 2.

6.2.7. Recidivas.

Se reportaron sólo 12 casos de recidivas. En la tabla No. 10 se mencionan las manifestaciones.

Tabla No. 10. Resultado del tratamiento de 12 pacientes - que presentaron recidivas.

Sitio de la infección	Duración de la terapia meses	Dosis por día	Resultado	Intervalos*
Pulmones	6	200 mg, 5 meses; 400 mg, 1 mes	recidivas	1 mes
Pulmones	5	400 mg	recidivas	3 semanas
Pulmones	4	400 mg	recidivas	2 semanas
Tejido liso	5	200 mg, 1 mes; 400 mg, 4 meses	recidivas	6 meses
Esqueleto	4	200 mg	recidivas	1 semana
Riñones	6	200 mg, 3 meses; 400 mg, 3 meses	recidivas	3 semanas
Riñones	6	400 mg	recidivas	3 días
Pulmones	6	400 mg	inactivo	9 meses
Tejido liso	7	200 mg, 1 mes; 400 mg, 6 meses	inactivo	26 meses
Tejido liso	17	200 mg, 3 meses; 400 mg, 14 meses	inactivo	7 meses
Tejido liso	13	200 mg	inactivo	5 meses
Tejido liso	13	200 mg	inactivo	5 meses

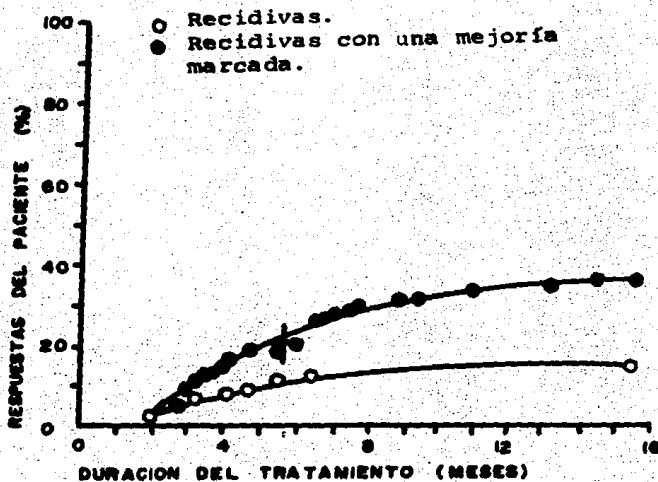
* Tiempo de discontinuidad del tratamiento con ketoconazol.

6.2.8. Conclusiones.

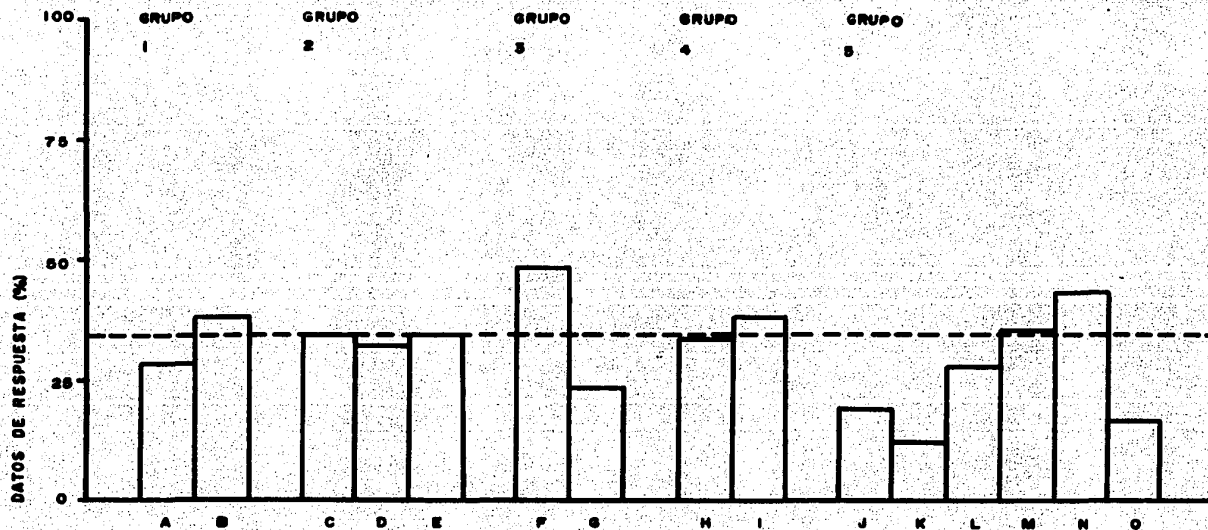
Los resultados obtenidos son alentadores e indican que el ketoconazol puede ser un factor importante en la terapia de esta enfermedad.

Se reporto baja respuesta en pacientes con diabetes mellitus, meningitis, inmunodeficiencia y los que habian recibido un tratamiento previo con corticosteroides, antiácidos y cimetidina.

En general se observo un indice muy bajo de recidivas, en comparación con otros tratamientos, como anfotericina B, y miconazol. La mayoría de los investigadores piensan que éstas pueden disminuir con un tratamiento más prolongado.



Gráfica No. 1. Coccidioidomicosis tratada con ketoconazol.
Duración del tratamiento contra respuesta. La media está --
indicada con una cruz.



Gráfica No.2. Datos de recidivas en varios sub-grupos de pacientes con coccidioidomicosis comparados con la totalidad del grupo.

Grupo 1 Duración de la infección; A = 6 meses, B = 6 meses; Grupo 2 Tipo de infección; C = sólo en un sitio de infección, D = un órgano o sistema con múltiples sitios de infección, E = más de un órgano o sistema afectado. Grupo 3 Dosis de ketoconazol; F = 200 mg diarios, G = 200 mg diarios, Grupo 4 Previo tratamiento fúngico; H = 1 año, I = no recibió ningún tratamiento. Grupo 5 Otras condiciones particulares; J = inmunodeficiencia, K = diabetes mellitus, L = terapia con corticoesteroides, M = terapia antimicótica, N = falla renal, O = cimetidina y terapia con antiácidos.

6.3. Cromomicosis.

Infección crónica de la piel y tejido subcutáneo, que se caracteriza por la formación de nódulos verrucosos que se transforman muy lentamente en vegetaciones papilomatosas, que tienden a diseminarse a lo largo de los canales linfáticos. Los agentes causales de este padecimiento son diversas especies de los generos Fonseca, Phialophora y Cladosporium. (47, 66).

6.3.1. Estudios efectuados.

Se administró oralmente ketoconazol a 17 pacientes que presentaban cromomicosis. En estos casos, la media de la duración de la enfermedad es de 9 años (con un rango de 3 meses a 30 años). De los 17 pacientes, 7 recibieron un tratamiento previo con anfotericina B, miconazol y 5-fluorocitocina; los demás no recibieron ningún tratamiento antifúngico previo. (20, 66).

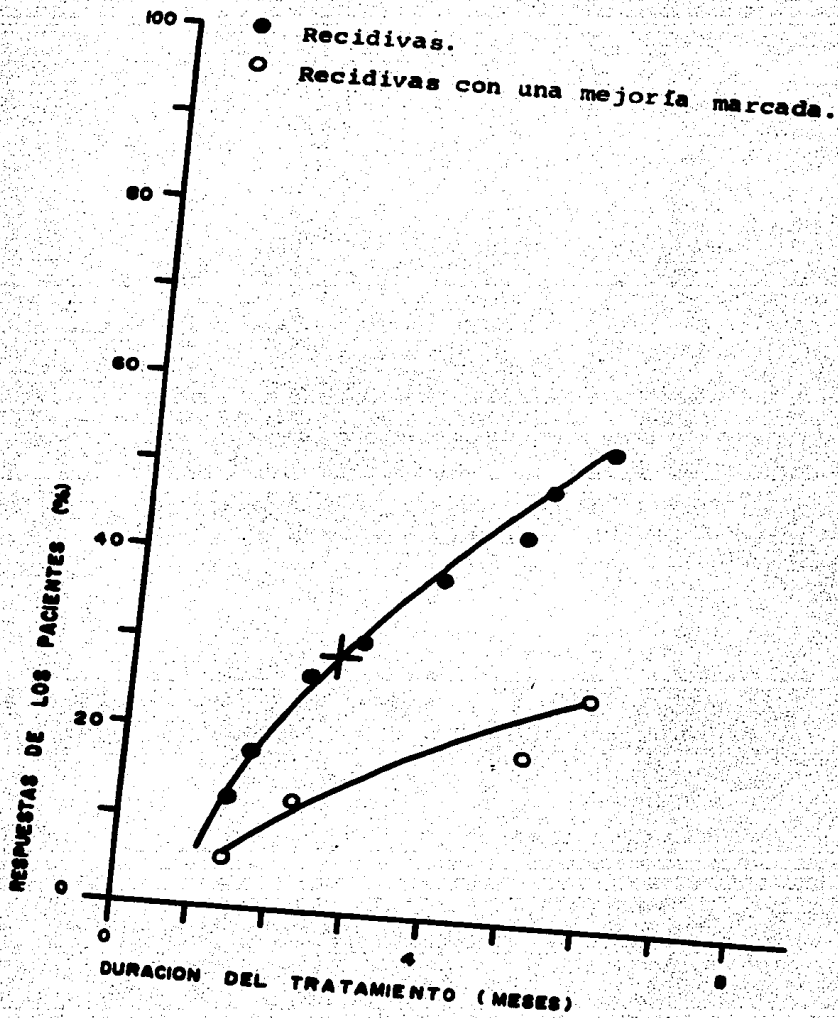
6.3.2. Diagnóstico.

Los 17 casos de cromomicosis fueron diagnosticados empleando, exámenes directos de escamas, pus y biopsias y reconocimiento clínico.

El agente etiológico encontrado en todos los casos fue Phialophora sp. (66).

6.3.3. Tratamiento.

Los pacientes recibieron dosis de 200 a 800 mg de ketoconazol diarios. La duración del tratamiento fue de 4 a 29 semanas.



Gráfica No.3. Tipo de respuesta en pacientes con cromomycosis tratados con ketoconazol. La media esta indicada con una cruz.

Una mejor respuesta se observo con dosis superiores a 200 mg.

En la gráfica No. 3, se muestra la tasa de respuesta con relación a un prolongado tratamiento.

6.3.4. Resultados.

Los resultados clínicos obtenidos con la administración de ketoconazol en pacientes con cromomicosis, se encuentra en la tabla No. 11.

Tabla No. 11. Respuesta de 17 casos de cromomicosis tratados con ketoconazol.

Resultados clínicos	No. de casos	Resultados micológicos %			Resultados serológicos ¹ %		
		Negativo	No hay cambio	No con cluido	Negativo	No hay cambio	No con cluido
Sin respuesta	3 (18%)				18%		
Mejoría moderada	5 (29%)					29%	
Mejoría marcada	5 (29%)				12%	12%	6%
Cura clínica	4 (24%)				12%		12%
Todos los casos	17 (100%)	4 (24%)	10 (59%)	3 (17%)	4 (24%)	10 (59%)	2 (18%)

Resultados clínicos	No. de pacientes	Resultados totales ² %			
		+	+	++	+++
Sin respuesta	3 (18%)				
Mejoría moderada	5 (29%)				
Mejoría marcada	5 (29%)				
Cura clínica	4 (24%)				
Todos los casos	17 (100%)	3 (18%)	5 (29%)	5 (29%)	4 (29%)

1. Basado exclusivamente en la titulación de anticuerpos en suero.

2. + = no hay cambio + = mejoría moderada ++ = mejoría marcada +++ = recidivas.

El 29% de los casos tratados con ketoconazol mostraron una mejoría marcada; en el 18% no hubo cambios, el 29% una mejoría moderada y en el 24% de los casos se observó una cura clínica.

6.3.5. Efectos secundarios.

Ninguno de los pacientes tratados con ketoconazol presentó efectos secundarios, aunque a la mayoría se les administró dosis superiores a 200 mg.

6.3.6. Recidivas.

Se presentaron sólo 4 casos. 2 pacientes mostraron recidivas 3 meses después de haber suspendido el tratamiento y los otros 5 meses después.

6.3.7. Conclusiones.

Se reportaron buenos resultados sólo en un 29% de los casos estudiados; se sugirió que con un tratamiento más prolongado, probablemente mejoraría la respuesta en un 53% de los casos.

Respuestas más altas y rápidas se observaron con dosis superiores a 200 mg.

6.4. Esporotricosis.

Enfermedad subaguda causada por un hongo dimórfico Sporotrix schenckii. Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de lesiones gomosas en piel, que generalmente siguen una - distribución linfática.

El microorganismo penetra por vía cutánea, mediante la inoculación con material infectado y raras veces por vía pulmonar.

Se han reportado casos de esporotricosis en casi todo el mundo, principalmente en México, Francia, E.U.A., Brasil y el Sur de Africa.

Las principales formas clínicas son; la esporotricosis linfagítica es la más frecuente y puede encontrarse en cualquier parte del cuerpo, aunque se observa con más frecuencia en los miembros superiores y en la cara; la forma fija, en la cual no hay diseminación, esta entidad se puede presentar en forma verrucosa, ulcerosa y aceniforme y por último la forma hematógena que es la más rara, sus lesiones pueden presentarse en cualquier parte de la piel aún en huesos y mucosas. (47, 91).

6.4.1. Estudios efectuados.

Se trataron 17 casos de esporotricosis con ketoconazol. El 64.7% de los pacientes presentaron lesiones linfagíticas; el 29.4% en articulaciones y el 5.9% restante en hueso carpio y muñecas, ninguno de los pacientes tratados con ketoconazol había recibido un tratamiento antifúngico previo. (18, 85, 105, 113)

6.4.2. Diagnóstico.

En el 94.1% de los casos se realizaron los siguientes estudios: clínico, y micológico (cultivos e intradermoreacción con esporotricina), examen general de orina, biometría hemática y química sanguínea. El 5.9% que corresponde a lesiones de muñeca y hueso carpio, el diagnóstico consistió en biopsias, radiografías que mostraban destrucción en articulaciones y hueso carpio, también se realizó la titulación de anticuerpos empleando la técnica de aglutinación en latex, donde se observaron títulos de hasta 1:32.

6.4.3. Tratamiento.

La dosis y duración del tratamiento de todos los casos de esporotricosis estudiados se encuentran en la tabla No. 12.

Tabla No. 12. Duración del tratamiento con ketoconazol en pacientes con esporotricosis.

Fuente	No. de casos	Dosis diaria mg	Duración del tratamiento
Symoens, Moens, 1980	2	200	8 días
	1	200	193 días
	2	200	55 días
Sadl, 1981	3	200	8 a 12 semanas
Conti-Díaz, Civita, 1984	3	200	-----
	2	400	-----
Roshad y Cols, 1985	3	400	6 meses

Nota: Los pacientes tratado por Conti-Díaz y Cols (18) no tuvieron ninguna respuesta con ketoconazol, 3 de ellos (que habían recibido una dosis de 200 mg) se les suspendió el tratamiento después de haber ingerido una dosis de 4 g y los otros dos a los 7 y 20 g respectivamente.

6.4.4. Resultados.

Se observó que el 29.4% de los casos presentó una mejoría moderada, en el 41.2% no se presentó respuesta y en el 11.8% una mejoría marcada. Sólo 17.6% experimentaron una cura clínica.

Los resultados clínicos reportados después de la administración de ketoconazol se encuentran en la tabla No. 13.

Tabla No. 13. Resultados obtenidos con 17 pacientes tratados con ketoconazol.

Topografía	No. de casos	Respuesta
Linfagítica	3	cura clínica y micológica
Linfagítica	3	mejoría moderada
Linfagítica	5	sin respuesta
Articulaciones	2	sin respuesta
Articulaciones	1	mejoría moderada
Articulaciones	2	mejoría moderada
Muñeca y hueso carpio	1	mejoría moderada

6.4.5. Efectos secundarios.

En ninguno de los pacientes tratados con ketoconazol se observaron reacciones colaterales.

6.4.6. Conclusiones.

La esporotricosis es una de las pocas infecciones micol^ogicas que cuentan con un tratamiento barato, activo y r^opido. El objeto de emplear el ketoconazol en esta enfermedad, es el encontrar un sustituto que se pueda emplear en los casos, que presenten intolerancia al yoduro de potasio.

Los resultados obtenidos son algo alentadores, sobre todo si los comparamos con los reportados con el yoduro de potasio, ya que s^olo 17.6% de los pacientes se curaron y 41.2% no presentaron respuesta, en cambio con el yoduro de potasio, se obtiene casi el 90% de éxito total.

6.5. Histoplasmosis.

Es una enfermedad altamente infecciosa causada por un hongo dimórfico Histoplasma capsulatum. La histoplasmosis primaria, es una infección pulmonar ocasionada por la inhalación de las esporas del agente etiológico, en la mayoría de los casos - es asintomática o causa una sintomatología parecida a la influenza. Sólo unos cuantos pacientes desarrollan histoplasmosis - sistémica, la cual puede afectar cualquier órgano o sistema, se pueden presentar síntomas como leucopenia, anemia secundaria, - pirexia irregular, linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, hepatomegalia y a menudo se observan ulceraciones en cavidades nasales, bucales y faringenas.

Cuando el hongo invade el SNC generalmente es por vía hemática a partir de un foco primario. El índice de histoplasmosis en sistema nervioso central es muy bajo (de 10 a 24% de todos - los casos de diseminación).

Esta enfermedad es endémica en México, Panamá y Centro de los Estados Unidos. Se han reportado algunos casos en el Sur - de Africa y Asia, en el Norte de Europa, en Honduras, Venezuela, Uruguay, Australia, en las islas Filipinas y el Sur de Inglaterra.

Es importante señalar que Histoplasma capsulatum es un hongo intracelular. (47, 68, 91).

6.5.1. Estudios efectuados.

Se realizaron múltiples estudios con la colaboración de 18 investigadores, que administraron ketoconazol a 73 pacientes - con lesiones en el tracto gastro-intestinal, respiratorio, meningitis, sistema linfático, hematopoyético, músculo-esquelético, SNC y piel producidas por H. capsulatum. 53 pacientes presentaron sólo un órgano o sistema afectado, los demás casos se reportaron con diseminación del microorganismo. La media de la duración de la enfermedad en estos casos es de 9 meses (con un rango de 1 mes a 11 años).

De los 73 casos estudiados, 25 recibieron un tratamiento - previo con anfotericina B, miconazol (aplicados por vía intravenosa), clotrimazol, sulfametazol, sulfoamidas y trimetoprim - (administrados por vía oral). (9, 30, 32, 37, 40, 41, 56, 58, 59, 60, 74, 80, 84, 109, 121, 122, 126, 127).

6.5.2. Diagnóstico.

El diagnóstico se realizó en todos los casos con la identificación de H. capsulatum, empleando frotis delgados y gruesos de sangre periférica, examen directo de esputo, radiografías, química sanguínea, cultivos a partir de expectoración y líquido procedente de lavados gástricos de sujetos con histoplasmosis - primaria.

En los casos de histoplasmosis sistémica, el diagnóstico - se llevó a cabo elaborando frotis gruesos y delgados de médula ósea y sangre periférica empleando la tinción de Giemsa, culti-

vos a partir de material obtenido de lesiones de nariz, boca, -
faringe, fragmentos de gánglios linfáticos y líquido cefalo-ra-
quídeo (en pacientes con complicaciones en SNC), radiografías,
biopsias, química sanguínea, histología y la prueba de fijación
del complemento.

En la tabla No. 14, se citan algunos síntomas y signos de
laboratorio presentados por pacientes con histoplasmosis sisté-
mica.

Tabla No. 14. Síntomas y signos de laboratorio de 20 pacientes con histoplasmosis sistémica.

	No. de pacientes	%
Fiebre mayor de 38°C	20/20	100%
Pérdida de peso	12/20	60%
Complicaciones respiratorias	15/20	80%
Complicaciones en el SNC	7/20	35%
Hepatomegalia	12/20	62%
Esplenomegalia	9/20	39%
Lesiones mucocutáneas	1/20	5%
Linfadenopatía periférica	7/20	35%
Insuficiencia renal	0/20	0%
Anemia (≤ 10 g/dl)	10/20	50%
Leucocitosis ($\geq 10,000/\text{mm}^3$)	4/20	20%
Leucopenia ($\leq 4,000/\text{mm}^3$)	7/20	35%
Linfopenia ($\leq 1,500/\text{mm}^3$)	8/20	40%
Bilirubina (≥ 1 mg/dl)	6/20	30%
Fosfatasa alcalina (≥ 120 Iu/L)	11/20	55%
GTP (≥ 50 Iu/L)	7/20	45%

Nota: Casi todos los pacientes con complicaciones en SNC presentaron meningitis.

6.5.3. Tratamiento.

Los pacientes por lo general recibieron 200 mg de ketocon

nazol junto con los alimentos una o dos veces por día. La media de la duración del tratamiento es de 12 semanas.

6.5.4. Resultados.

Los resultados se encuentran en la tabla No. 15.

Tabla No. 15. Respuesta de 73 pacientes con histoplasmosis tratados con ketoconazol.

Resultados clínicos	No. de casos	Resultados micológicos %			Resultados serológicos %	
		Negativo	No hay cambio	No con fluido	Negativo Residual	No hay cambio
Sin respuesta	7 (9.6%)				3%	3%
Mejoría moderada	4 (5.5%)				2.7%	
Mejoría marcada	24 (32.9%)				13.7%	
Cura clínica y micológica	38 (52%)				13%	16%
Todos los pacientes	73 (100%)	23.3%	2.7%	74%	15.7%	32.7%

Resultados clínicos	No. de casos	Resultados serológicos %	Resultados totales ² %			
		no concluidos	±	+	++	+++
Sin respuesta	7 (9.6%)	3.6%				
Mejoría moderada	4 (5.5%)	2.7%				
Mejoría marcada	24 (32.9%)	19.2%				
Cura clínica y micológica	38 (52%)	23%				
Todos los pacientes	73 (100%)	48.6%	10.9%	5.5%	32%	52%

1. Basado en la titulación de anticuerpos específicos en suero y líquido cefalo-raquídeo (lo último se realizó sólo en pacientes con complicaciones en el SNC).
2. \pm = no hay cambio; + = mejoría moderada; ++ = mejoría marcada; +++ = recidivas.

En la gráfica No. 4 se muestra, la respuesta con relación al tiempo del tratamiento en pacientes con histoplasmosis pulmonar.

La efectividad del ketoconazol en lesiones del sistema nervioso central y meninges reportada por Salaki y Cols (91) es dudosa. Los pacientes con lesiones en tracto respiratorio superior y gastrointestinal respondieron bien al tratamiento y en los casos de inmunosupresión no se observó ninguna respuesta. (94).

6.5.5. Factores que influyen en la respuesta del ketoconazol.

Uno de los factores que afectan la respuesta del ketoconazol es el sitio de la lesión, en la mayoría de los casos, los investigadores trataron de resolver este problema aumentando la dosis, (los pacientes que recibieron dosis más altas de ketoconazol mostraron una tendencia más alta de respuesta).

Otros factores se resumen en la gráfica No. 5.

6.5.6. Efectos secundarios.

Se observaron algunos efectos colaterales como vómito, náuseas y diarrea.

6.5.7. Recidivas.

El 52% de los pacientes presentaron recidivas, 6 de ellos continuaron con un tratamiento profiláctico con ketoconazol, 2 con un tratamiento discontinuo de 3 a 6 meses.

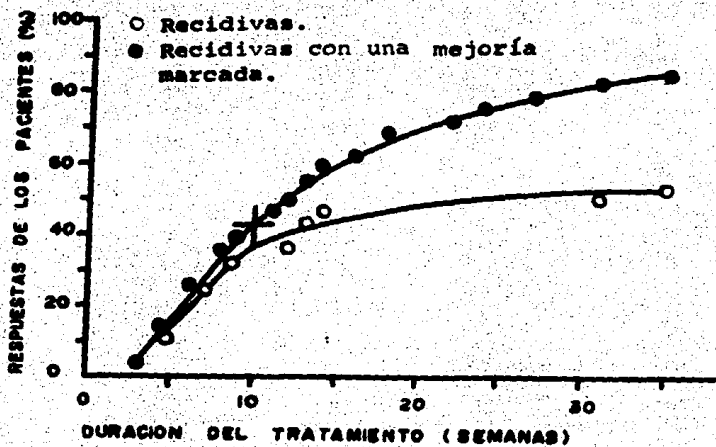
6.5.8. Conclusiones.

El ketoconazol probó ser efectivo en el tratamiento de histoplasmosis, principalmente las primarias. Sathapatayavongs y Cole (94) recomiendan que no sea administrado en pacientes que presenten una histoplasmosis crítica diseminada y en casos comprobados de inmunosupresión.

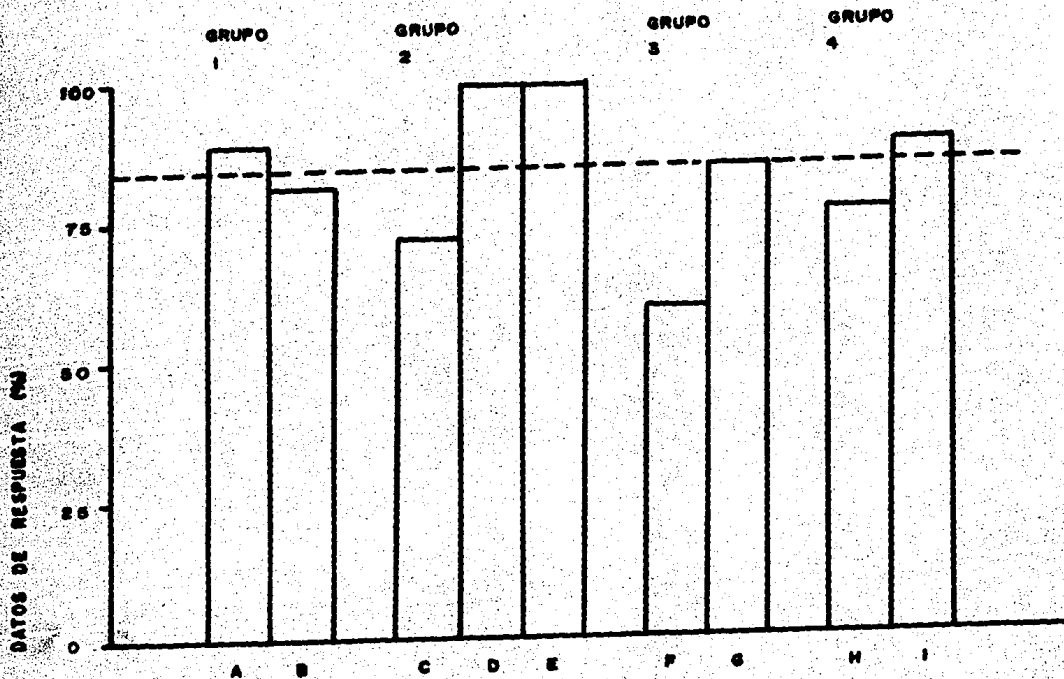
El papel de esta droga en lesiones del sistema nervioso central es incierto.

En los casos de complicaciones en los sistemas linfáticos y hematopoyético, las lesiones disminuyeron en un 60% y en lesiones músculo-esqueléticas en un 50%.

En general los resultados obtenidos con el ketoconazol en este tipo de infección son buenos, si los comparamos con los reportados con otros tratamientos antifúngicos.



Gráfica No.4. Tiempo en el que ocurrió la respuesta en pacientes con histoplasmosis, que siguieron un tratamiento con ketoc_nazol. La media está indicada con una cruz.



Gráfica No.5. Respuesta de varios sub-grupos de pacientes con histoplasmosis tratados con ketoconazol (n=73).

Grupo 1 Duración de la infección; A = \leq 6 meses, B = $>$ 6 meses.
 Grupo 2 Tipo de infección; C = sólo en un sitio, D = múltiples sitios de infección en un órgano o sistema, E = más de un órgano o sistema afectado. Grupo 3 Dosis de ketoconazol; F = \leq 200-mg diarios, G = 200 mg diarios. Grupo 4 Previa terapia antifúngica; H = varios años, I = no recibieron tratamiento.

6.6. Micetoma.

Infección crónica de la piel y tejido subcutáneo producida por una gran variedad de hongos y actinomicetos, que frecuentemente invaden otras estructuras principalmente la muscular y la esquelética.

Esta enfermedad se caracteriza por la triada constituida - por tumefacción o aumento de volúmen, presencia de fístulas que drenan un exudado filante en el que se encuentran los elementos parasitarios denominados "granos".

Tomando como base los agentes etiológicos esta infección - se clasifica en dos grandes grupos: micetomas actinomicéticos y eumicéticos.

Los micetomas actinomicéticos son producidos por especies aeróbicas entre las que se encuentran; Mocardia brasiliensis, - M. caviae, M. asteroides, Actinoadura madurae, A. palletieri, S. somaliensis.

Los micetomas eumicéticos son causados por diferentes espe - cies de hongos entre los que podemos citar a Madurella mycetomi, M. grisea, Pseudoallescheria boydii, Pyrenocheta romeroi, Lep - tospira senegalensis, Neotestudina rosatti y con menos fre - cuencia Cephalosporium corda, Cephalosporium falciforme, Gro - thia jeansselmi y Aspergillus nidulans.

En cuanto a su distribución, se han reportado casos en los cinco continentes, principalmente en regiones vecinas al Trópi-

co de Cáncer específicamente entre las latitudes 15° al Sur y - 30° al Norte.

Esta enfermedad es endémica principalmente en la India, - Africa, México y Venezuela.

Los micetomas (de tipo actinomicético 98%) y la esporotricosis son las micosis profundas más frecuentes en nuestro país. (69, 89).

6.6.1. Estudios efectuados.

Se trataron 29 pacientes con ketoconazol de los cuales 17 eran actinomicéticos y 12 eumicéticos. El 70% de los pacientes mostraron lesiones en extremidades inferiores; un 12% en superiores, un 15% en tórax y un 3% en abdomen. Ninguno de los pacientes recibió un tratamiento antifúngico previo. (20, 75, 82, 95, 105, 116, 119).

6.6.2. Diagnóstico.

En el 93.7% de los casos se identificó al agente etiológico. El diagnóstico consistió en estudios clínicos dermatológicos y micológicos (en el que se efectuaron exámenes directos de los granos, observándose color, tamaño, forma, textura y cultivos), biopsias y radiografías.

6.6.3. Tratamiento.

Se administro por vía oral 200 mg de ketoconazol una o dos veces por día. La duración del tratamiento se encuentra en la tabla No. 16.

6.6.4. Resultados.

En el 48% de los casos tratados con ketoconazol no hubo - respuesta; en el 45% una mejoría moderada y en el 7% una mejoría marcada.

La experiencia clínica obtenida con la administración del ketoconazol en pacientes con micetoma actinomicético y eumicéticos se encuentran en la tabla No. 16.

Tabla No. 16. Respuesta de 29 pacientes con micetomas actinomicético y eumicético tratados con ketoconasol.

Microorganismo	No. de casos	Respuesta	Duración del tratamiento
MICETOMAS ACTINOMICETICOS.			
<u>Nocardia brasiliensis</u>	4	sin respuesta	50,56,84,84 días
	2	sin respuesta	?
	3	mejoría moderada	92,93,191,93 días
	6	mejoría moderada	?
<u>Actinoadurae madurae</u>	1	sin respuesta	?
<u>Streptomyces somaliensis</u>	1	sin respuesta	93 días
MICETOMAS EUMICETICOS.			
<u>Pseudallescheria boydii</u>	1	sin respuesta	44 días
	2	mejoría marcada	200, 240 días
<u>Madurella sp.</u>	1	mejoría moderada	84 días
<u>Madurella grisea</u>	1	sin respuesta	?
	1	mejoría moderada	?
<u>Madurella mycetomi</u>	1	mejoría moderada	?
	2	sin respuesta	75, 93 días
<u>E. jeanselmei</u>	1	sin respuesta	84 días
<u>Cephalosporium falciforme</u>	1	sin respuesta	6 meses
<u>Aspergillus nidulans</u>	1	desaparecieron las lesiones	?

Aspergillus nidulans se presentó asociado con Candida albicans el paciente recibió un tratamiento combinado con anfoteri-

cina B (aplicada por vía intravenosa 30 mg por día), 5-fluorocitosina (administrado por vía oral 150 mg/Kg/día y ketoconazol - (400 mg diarios) después de 10 semanas desaparecieron las lesiones.

6.6.5. Efectos secundarios.

Sólo se reportaron 2 casos, los cuales presentaron náuseas, vomito y dolor abdominal.

6.6.6. Conclusiones.

La mayoría de los investigadores consideraron un fracaso - el uso del ketoconazol en pacientes con micetoma (actinomicéticos y eumicéticos), debido a que al principio del tratamiento - se observó una mejoría aparente, aunque después se volvieron a activar, a raíz de esto se suspendió la administración de la - droga.

En los únicos casos en los que se detectó una mejoría marcada después de 8 meses de tratamiento fue en los causados por Pseudoallescheria boydii.

6.7. Paracoccidioidomicosis.

La paracoccidioidomicosis o blastomicosis Sudamericana es una enfermedad granulomatosa crónica de la piel, membranas mucosas, ganglios linfáticos y órganos internos causada por un hongo dimorfo, denominado Paracoccidioides brasiliensis, el cual crece en los tejidos en forma de levaduras multigemantes que alcanzan 30 μ de diámetro. (72).

Se acepta la existencia de cuatro formas clínicas que son: tegumentaria, ganglionar, visceral y mixta, esta última es la más frecuente. En algunas ocasiones se llegan a afectar la mucosa nasal, faríngea, laríngea, pulmones, aparato digestivo e incluso cerebro, cerebelo y suprarrenales. (47).

El signo más característico de esta enfermedad es la hipertrofia de los ganglios linfáticos.

En el tratamiento de esta enfermedad se han empleado, sulfonamidas de eliminación rápida, lenta y ultralenta (sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfametoxipiridazina, sulfametoxina, sulfapiraximetoxina y sulfametazol), anfotericina B y miconazol.

La anfotericina B es activa, pero presenta el inconveniente de ser hepato y nefrotóxica. En algunos casos provoca recidivas pocos meses después de haber concluido el tratamiento. Esta enfermedad, es una de las pocas micosis sistémicas que pueden ser tratadas con miconazol. (66).

El hongo penetra al organismo por vía oral, respiratoria y

cutánea (36).

Se han reportado casos en casi todos los países de América del Sur exceptuando Chile, también se han observado pequeñas manifestaciones en México, Guatemala, Costa Rica y Honduras. (28, 47, 66, 72, 89).

6.7.1. Estudios efectuados.

18 investigadores trataron con ketoconazol a 115 pacientes que presentaban paracoccidioidomicosis (4, 18, 21, 25, 36, 44, 50, 52, 70, 72, 76, 77, 86, 87, 88, 103, 108, 111). La media en la duración de la enfermedad en estos casos es de 12 meses (con un rango de 14 semanas a 23 años). El 60% de los pacientes mostraban más de un órgano afectado.

De los 115 casos estudiados, 57 habían recibido un tratamiento previo con anfotericina B (aplicada por vía intravenosa), miconazol (administrado por vía intravenosa y oral), clotrimazol y sulfonamidas (suministrado por vía oral).

Los pacientes mostraban lesiones en piel, pulmones, mucosas, gánглиos, vísceras y mixta (en donde se ubicaron el mayor número de casos).

6.7.2. Diagnóstico.

En todos los casos el diagnóstico consistió en la realización de estudios clínicos, dermatológicos y micológicos (que incluyen examen directo y cultivo del hongo en medios especiales), serología, rayos-X, endoscopia, inoculación en animales de labo

ratorio (cobayos) y pruebas de fijación de complemento.

En el 10% de los casos se efectuaron estudios inmunológicos; cuantificando los niveles de gama globulina, 1, 2, IGG, rosetas E (se detectaron bajos niveles), IgM (altos niveles) y se encontraron anticuerpos en suero empleando la técnica de inmunodifusión en gel.

6.7.3. Tratamiento.

La mayoría de los pacientes recibieron junto con los alimentos 200 mg de ketoconazol, una o dos veces por día.

A los pacientes tratados por Gomes (36), se les administró una dosis diaria de 400 mg de ketoconazol durante un mes y 200 mg a lo largo de un período de 10 a 19 meses.

La duración del tratamiento en pacientes con paracoccidio micosis fué de 3 semanas a 19 meses.

6.7.4. Resultados.

El 80% de los pacientes se curó; en el 15% se observó una mejoría marcada, en el 4% una mejoría moderada y sólo un paciente no respondió al tratamiento.

En la tabla No. 17 se encuentran los resultados clínicos - obtenidos con la administración de la droga.

Tabla No. 17. Respuesta de 115 pacientes con paracoccidiosis tratados con ketoconazol.

Resultados clínicos	No. de casos	Resultados micológicos %			Resultados serológicos ¹ %		
		Negativo	No hay cambio	No con cluido	Negativo	Residual	No hay cambio
Sin respuesta	1 (0.8%)						0.8%
Mejoría moderada	5 (4.2%)					1.6%	2.6%
Mejoría marcada	17 (15%)					7.8%	4.3%
Cura clínica	92 (80%)				12.1%	45.7%	0.8%
Todos los pacientes	115 (100%)	24.3%	8.6%	67%	12.1%	55.1%	8.5%

Resultados clínicos	No. de casos	Resultados serológicos ¹ % No concluidos	Resultados Totales ² %			
			±	+	++	+++
Sin respuesta	1 (0.8%)					
Mejoría moderada	5 (4.2%)					
Mejoría marcada	17 (15%)	2.6%				
Cura clínica	92 (80%)	20.9%				
Todos los - Pacientes	115 (100%)	23.5%	0.8%	4.3%	15.7%	46.6%

1. Basado en la titulación de anticuerpos específicos en suero y líquido céfalo-raquídeo (el último realizado en un número reducido de casos).

2. ± = no hay cambio; + = mejoría moderada; ++ = mejoría marcada; +++ = recidivas.

Nota: En el subgrupo de recidivas (+++) se incluyeron los pacientes que habían interrumpido su tratamiento, y los que recibieron dosis inferiores a 200 mg (100mg), cabe señalar que en todos los casos se observó posteriormente una cura clínica después de aumentar la dosis o continuar con el tratamiento.

En la gráfica No. 6. Se muestra la relación entre la respuesta y la duración del tratamiento en pacientes con paracoccidiodomicosis.

Las lesiones en piel y mucosa sanaron muy rápidamente (2 semanas). En un 88% se redujeron las lesiones en ojos, tracto gastrointestinal, sistema linfático y hematopoyético, tracto respiratorio superior, cabeza, cuello y piel. En un 68% las pulmonares.

6.7.5. Factores que influyen en la respuesta de ketoconazol.

Se encontró una respuesta baja en pacientes con un mal funcionamiento renal y los que habían sido tratados con corticosteroides y/o antibióticos.

Otros factores que afectan la respuesta se encuentran sintetizados en la gráfica No. 7.

6.7.6. Recidivas.

El 46% de los pacientes tratados con ketoconazol presentaron recidivas.

Un pequeño número de personas presentaron recidivas después de un largo tratamiento profiláctico con ketoconazol. 5 pacientes después de 6 meses de haber sido tratados con 100 mg diarios, 14 personas a los 96 días de haber ingerido 400 mg durante 30 días y 200 mg durante 66 días.

2 pacientes reincidieron después de 30 días de haber concluido el tratamiento y otro más al tercer mes.

32 pacientes interrumpieron su tratamiento con ketoconazol, y todos experimentaron una cura clínica al continuar su tratamiento con esta droga.

6.7.7. Efectos secundarios.

En ninguno de los casos estudiados se reportaron reacciones colaterales.

6.7.8. Conclusiones.

Es evidente que el ketoconazol posee un considerable potencial en el tratamiento de la paracoccidioidomicosis, considerándolo como el medicamento de elección en la actualidad, ya que el 80% de los pacientes tratados con esta droga se curaron y sólo uno, no respondió a la terapia.

Los resultados obtenidos con el ketoconazol son superiores a los reportados con anfotericina B, sulfonamidas y miconazol.

Varios pacientes continuaron con el tratamiento después de haberse curado (por un largo período aproximadamente 5 años), para evitar recidivas.

Ninguno de los investigadores reportó efectos colaterales.

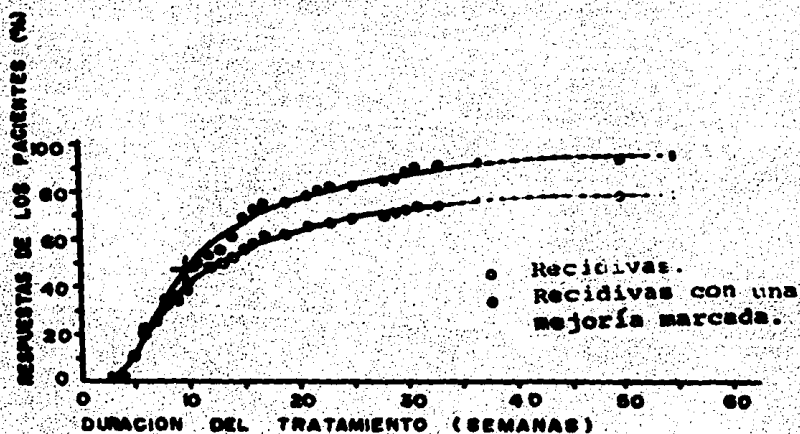
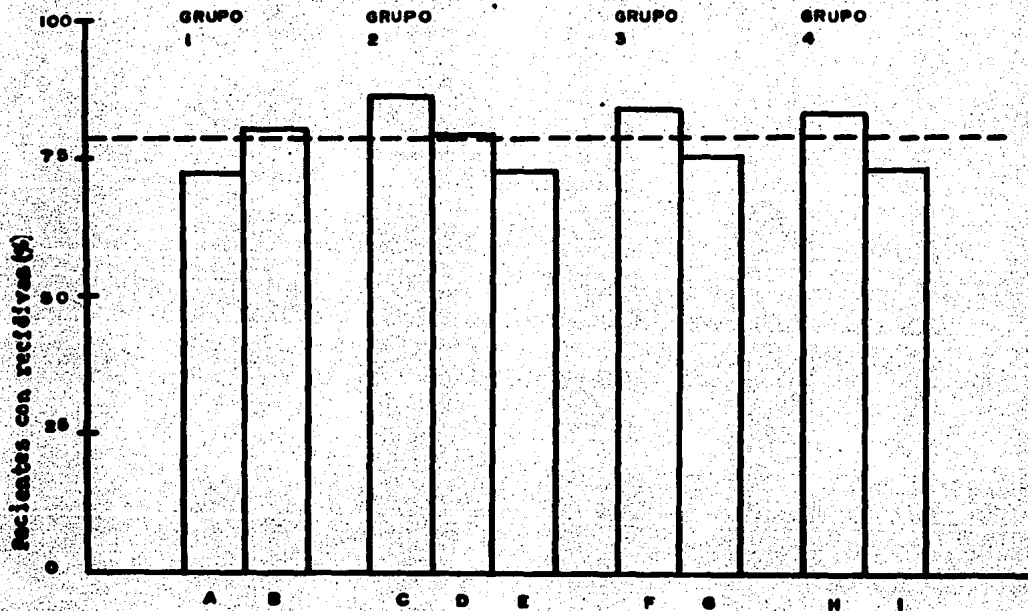


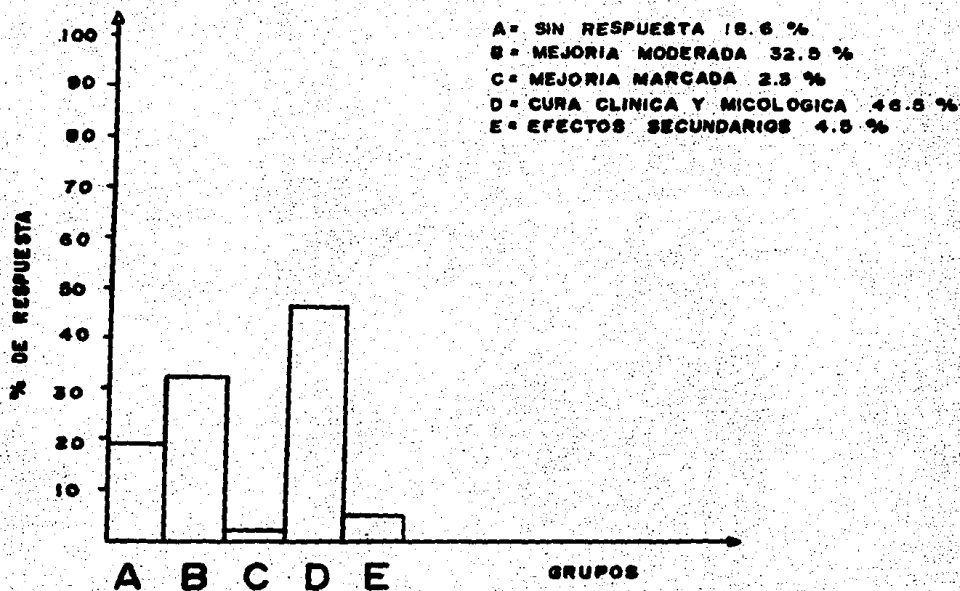
Gráfico No. 6. Paracoccidioidomicosis tratada con ketoconazol. Duración del tratamiento contra respuesta. La media está indicada con una cruz.



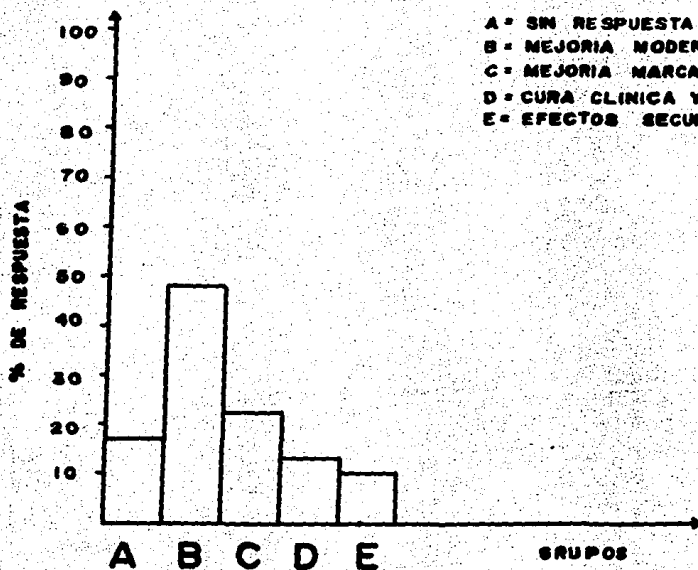
Gráfica No.7. Datos de recidivas en varios sub-grupos de pacientes con paracoccidioidomicosis, comparados con la totalidad de los pacientes. Grupo 1 (n=115) infecciones anteriores; A = 6 meses, B = >6 meses. Grupo 2 tipos de infección; C = localizada (n=35), D = un órgano o sistema afectado en múltiples sitios, - E = diseminación. Grupo 3 dosis de ketoconazol; F = ≤ 200 mg diarios, G = >200 mg diarios. Grupo 4 previo tratamiento antifúngico; H = 1 año, I = no habían recibido ningún tratamiento.

TABLA No. 19. KETOCANABOL EN MICOSIS PROFUNDAS.

ENFERMEDAD	CASOS	DOSES DIARIA	SIN RESPUESTA	MEJORIA MODERADA	MEJORIA MARCADA	CURA CLINICA	EFFECTOS SECUNDARIOS	DURACION DEL TRATAMIENTO
Blastomicosis Norteamericana	43	100-600	8	14	1	20	2	12-15 meses
Coccidioidomycosis	219	200-400	37	105	48	29	22	8-62 semanas
Cromomicosis	17	200-800	3	5	5	4	0	4-29 semanas
Esporotricosis	17	200-400	7	5	2	3	0	8 días a 6 meses
Histoplasmosis	73	200-400	7	4	24	38	10	1-8 meses
Micetoma	29	200-400	14	13	2	0	2	44 días a 6 meses
Paracoccidioidomycosis	115	100-400	1	5	17	92	0	3 semanas a 19 meses

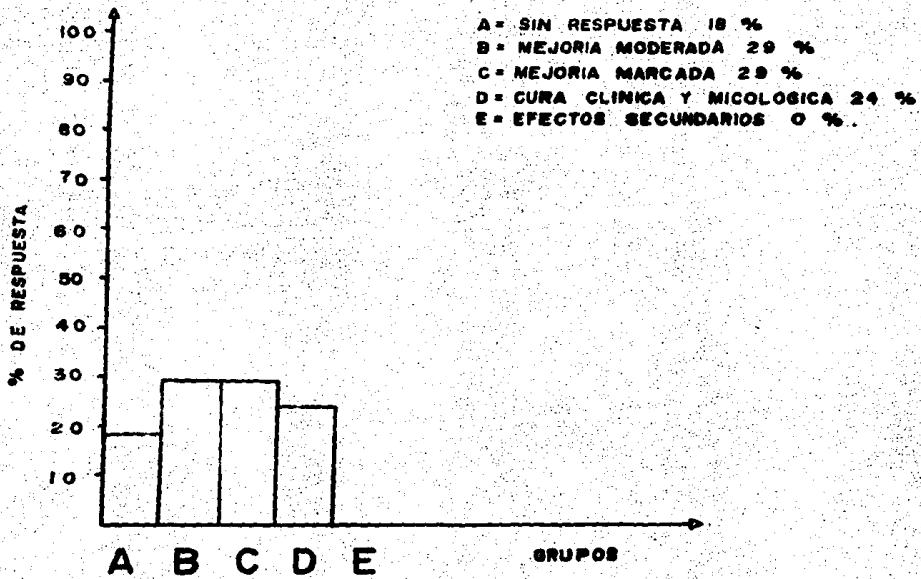
BLASTOMICOSIS NORTEAMERICANA

COCCIDIOMICOSIS

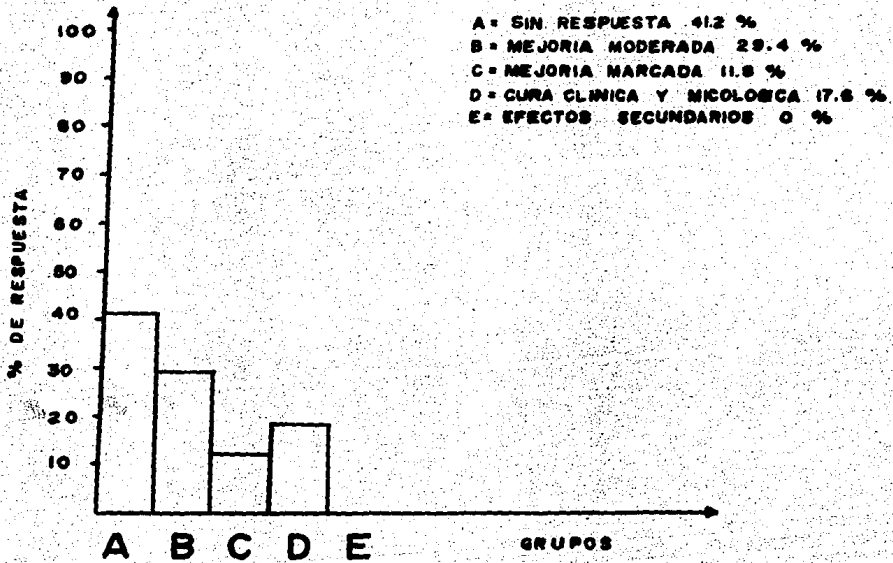


A = SIN RESPUESTA 17 %
B = MEJORIA MODERADA 48 %
C = MEJORIA MARCADA 22 %
D = CURA CLINICA Y MICROLOGICA 13 %
E = EFECTOS SECUNDARIOS 10 %

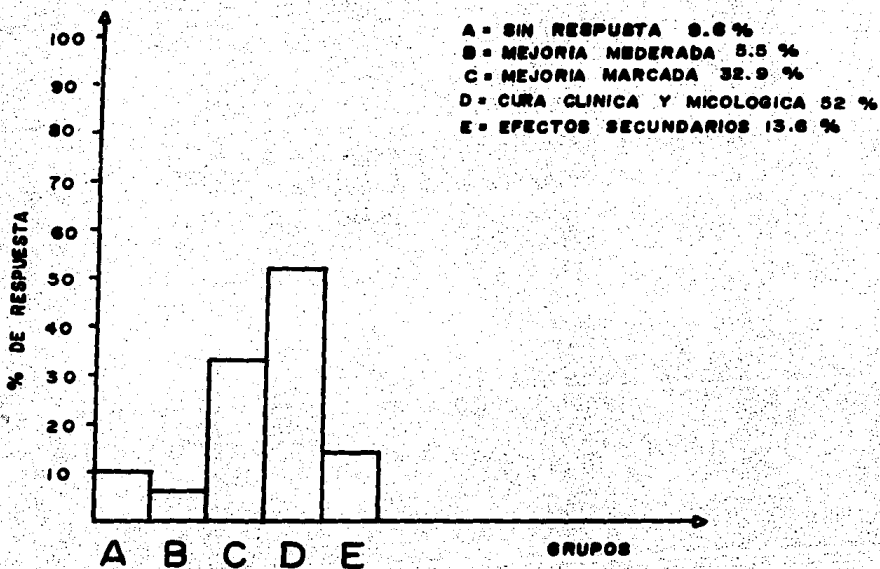
CROMOMICOSIS



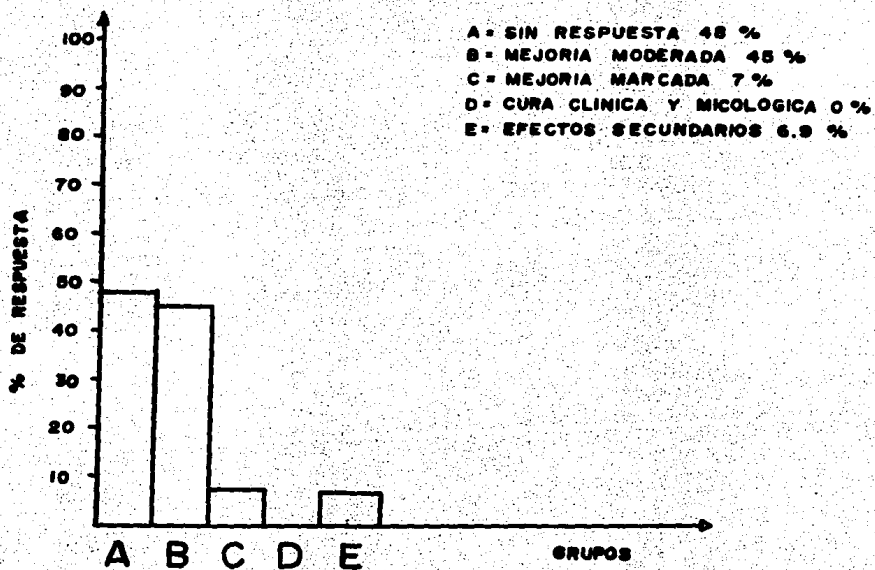
ESPOROTRICOSIS

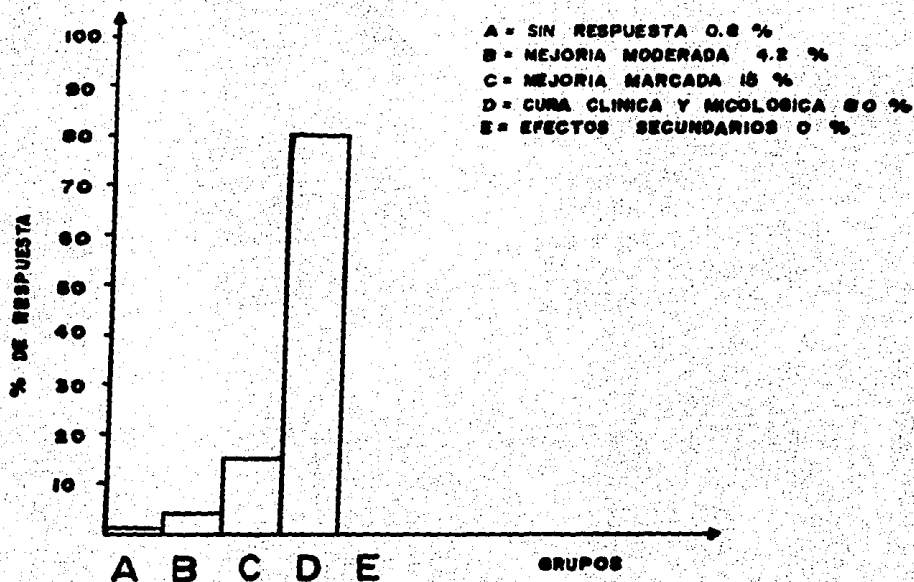


HISTOPLASMOSIS



MICE TOMA



PARACOCIDIODOMICOSIS

7. TRATAMIENTO.

En resumen la duración de un tratamiento depende de muchos factores por ejemplo, los agentes etiológicos, la extensión de las lesiones, el sitio de infección, la severidad etc. Los datos obtenidos son útiles desde el punto de vista clínico, epidemiológico y toxicológico (38, 47, 66, 105).

La duración del tratamiento en pacientes con micosis superficiales y profundas, tratadas con ketoconazol, se encuentran en la tabla No. 19.

Tabla No. 19. Grados de eficiencia clínica del ketoconazol y duración del tratamiento.

MICOSIS SUPERFICIALES	Aftas orales	+ + +	1-2 semanas
	Pitiriasis versicolor	+ + +	3 (1-6) semanas
	Dermatomicosis causadas por levaduras (candida)	+ + +	3 (1-6) semanas
	Dermatomicosis causadas por dermatofitos	+ + +	4 (2-8) semanas
	Micosis del cabello y piel cabelluda	+ + (+)	6 (4-8) semanas
	Onicomycosis	+ + +	3-12 semanas
	Candidiasis mucocutánea crónica	+ + (+)	6 (1-12) semanas
	Vulvovaginitis <u>candi</u> diásica	+ + +	5 días

MICOSIS PROFUNDAS	Paracoccidioidomicosis	+++	2 (1-6) meses
	Histoplasmosis	++	2 (1-6) meses
	Candidiasis sistémica	+++	1-2 meses
	Cromomicosis	++	no determinado
	Aspergilosis	+(+)	1-2 meses
	Aspergiloma	(+)	no determinado
	Micetoma	(+)	1 año 2
<u>Profilaxis de infeccio</u> <u>nes micóticas en pacien</u> <u>tes inmuno-dependientes</u>			+++ no determinado

+++ Muy efectivo ++ Moderado (+) Efectos dudosos

La respuesta global en pacientes evaluados con ketoconazol
se resume en la tabla No. 20

Micosis superficiales	No. de casos	Sin respuesta %	Mejoría moderada %	Mejoría marcada %	Cura ción %	Pacientes que respondieron al tratamiento %
Pitiriasis versicolor	99	0	3	3	94	97
Dermatomicosis por levadura	51	0	6	14	80	94
Dermatomicosis por dermatofitos	178	3	8	15	74	89
Micosis del pelo y piel cabelluda	20	15	10	55	20	75
Onicomicosis	104	3	15	15	82	97
Aftas orales	45	7	2	7	84	91
Candidiasis mucocutánea crónica	30	3	17	40	40	80
Micosis profundas						
Paracoccidioidomicosis	50	2	4	10	84	94
Histoplasmosis	20	10	10	15	65	80
Coccidioidomicosis	54	19	44	22	15	37
Cromomicosis	12	25	33	25	17	42
Candidiasis sistémica	15	13	0	20	67	87
Aspergilosis	6	33	17	33	17	50
Aspergiloma	7	43	43	14	0	14
Micetoma	11	55	36	9	0	9

8. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA DEL KETOCONAZOL.

Son diversos los estudios realizados sobre los factores - que influyen en la respuesta del ketoconazol, se observó que - los más importantes son dos: la dosis y la duración del trata- miento. Estos factores se pueden resumir de la siguiente mane- ra. (105, 66).

Tabla No. 21. Respuesta de varios sub-grupos de pacientes con micosis tratadas con ketoconazol, compa- rado con la respuesta de pacientes en los - cuales el factor no se aplicó.

Sub-grupos de pacientes	Respuesta		
	Micosis superficiales		
	No. de casos	Pacientes en sub-grupos %	Pacientes en no sub-grupos %
Terapia con antiácidos	3	67	87
Terapia con antibioti- cos	25	76	87
Terapia con corticoes- teroides	58	86	87
Inmunodeficiencia	34	63	88
Diabetes mellitus	12	83	87
Difusión tiroidea	15	47	87
Enfermedad de Addison	5	80	87
Neoplasia	13	77	87
CATETER/PROTESIS			
Defecto renal	1	100	87

Sub-grupo de pacientes	Respuesta		
	Micosis profundas		
	No. de casos	Pacientes en sub-grupos %	Pacientes en no sub-grupos %
Terapia con antifúngicos	13	38	65
Terapia con antibióticos	84	69	62
Terapia con corticosteroides	33	70	63
Inmunodeficiencia	17	53	65
Diabetes mellitus	33	24	69
Difusión tiroidea	6	67	64
Enfermedad de Addison	4	100	64
Neoplasia	12	58	64
CATETER/PROTESIS			
Defecto renal	17	59	64

9. PRESPECTIVAS DEL KETOCONAZOL.

En el tratamiento de las micosis superficiales se han empleado un gran número de drogas antifúngicas, entre las que se pueden mencionar la nistatina, griseofulvina, clotrimazol, econazol, miconazol, etc. La mayoría de estas sustancias presentan el inconveniente de dar resultados muy desordenados, debido a la particularidad presentada por los pacientes, por ejemplo - la nistatina, cuya actividad depende de su enlace con un esteroide de la membrana de los hongos sensibles, no se absorbe en el intestino, lo que reduce su empleo, los efectos secundarios que pueden presentarse después de ingerir este antibiótico son náuseas, vómitos y diarreas leves. En su aplicación por vía tópica no se ha encontrado irritaciones de la piel y las mucosas, su uso terapéutico en general es muy limitado.

La administración de la griseofulvina es por vía oral, su uso terapéutico está limitado a micosis cutáneas, del pelo y de las uñas causadas por Microsporum, Trichophyton y Epidermophyton. En cuanto a la frecuencia de reacciones secundarias por el uso de este medicamento son muy bajas.

Son muy reducidas las drogas con las que se cuenta en la quimioterapia de las micosis profundas, el yoduro de potasio - por ejemplo, es efectivo sólo en el tratamiento de esporotricosis, aunque esta sustancia se ha empleado en otras micosis profundas obteniéndose resultados variables.

El isotionato de hidroxiestilbamidina presenta la desventaja de administrarse por infusión intravenosa (de 45 a 120 minutos cada 24 horas), es relativamente efectivo sobre Blastomyces dermatitidis. Antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo es necesario examinar el funcionamiento renal y hepático de los pacientes.

La anfotericina B se absorbe mal en el tubo digestivo, por lo que su administración es por vía intravenosa, se aplica en un gran número de infecciones fúngicas entre las que se pueden citar; coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, criptococosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis sistémica y cronomomicosis. Pero se han observado numerosos efectos secundarios durante su aplicación. Entre las reacciones de hipersensibilidad están; anafilaxia, trombocitopenia, rubicundez, dolor generalizado y convulsiones. Entre los efectos irritativos y tóxicos están escalofríos, fiebre, flebitis, cefalea, anemia, anorexia y alteraciones del funcionamiento renal. Más del 80% de las personas que reciben anfotericina B presentan disminución de las funciones hepáticas, renales y sedimentos primarios anormales, también se presenta acidosis tubular, hipopotasemia y algunos trastornos de coagulación sanguínea.

La 5-fluorocitosina es absorbida rápidamente en el tubo digestivo, tiene un estrecho espectro de actividad; además se ha encontrado que este fármaco disminuye las funciones de la -

médula ósea originando anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Otros efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos, diarreas, aumento de enzimas hepáticas en suero, confusión, alucinaciones, cefalea, somnolencia y vértigo, los últimos menos frecuentes.

El ketoconazol es considerado como el primer antimicótico oral de amplio espectro. La acción fungicida de este fármaco origina un aumento en la susceptibilidad de levaduras y hongos, facilitando la tarea fagocitaria y lítica de las defensas del huésped posee un alto índice terapéutica ya que para producir toxicidad a las células humanas, se necesita una concentración 10000 veces mayor a la necesaria para destruir a Candida albicans. Su grado de eficiencia es de 86-90% en curaciones micológicas. Se ha reportado que el 90% de los pacientes se encuentran libres de efectos secundarios. Por lo anterior el ketoconazol tiene muchas perspectivas para el futuro. (31, 51, 53, 66).

10. ESTUDIOS DE PROFILAXIS DEL KETOCONAZOL.

Para realizar los estudios de profilaxis se requirió de 3 grupos. El primero de ellos fue integrado por pacientes leucémicos, debido a que estas personas son particularmente susceptibles a infecciones causadas por hongos, especialmente Candida albicans que puede invadir pulmones, riñones y otros órganos. Se les administró ketoconazol durante un mes, encontrándose los siguientes resultados. 6 de 10 pacientes a los que se les suministró placebo desarrollaron micosis clínicas, contra 1 de 10 con ketoconazol (200 mg dos veces al día).

El segundo grupo se formó con 19 pacientes que presentaban varios tipos de cáncer. El último se integró con 22 personas con enfermedades malignas.

En estos dos grupos, el promedio de infección fue similar para el ketoconazol (200 mg una vez al día) y miconazol (500 mg 3 veces al día ó 250 mg 4 veces al día).

Por los resultados obtenidos con estos tres grupos se puede concluir, que 200 mg de ketoconazol una vez al día proporciona una profilaxis efectiva de las micosis profundas. (14, 28, 47, 66).

Los resultados obtenidos con estos tres grupos se encuentran resumidos en la tabla No. 21.

Investigadores	Placebo		Ketoconazol (200-400 mg/d)		Miconazol (1-1.5 g/d)	
	n	pos*	n	pos*	n	pos*
Bricker	10	6	10	1	ND	ND
Maunier-Carpentier y Klusters	ND	ND	9	1	10	0
Dupre, Ferrat, Michaux	ND	ND	12	1	10	1
TOTAL	10	6	31	3	20	1

* = Micosis clínicas

ND = No realizado

Nota: Se administró ketoconazol en un período de neutropenia inducida químicamente.

11. CONCLUSIONES.

- 11.1. El ketoconazol en la blastomycosis Norteamericana - sólo en efectivo en casos leves de próstata, cutáneos y pulmonares, por lo que el fármaco de elección en esta enfermedad sigue siendo la anfotericina B.
- 11.2. El tratamiento de elección administrado en la coccidiomycosis es la anfotericina B, aunque se han reportado mejores resultados empleando tratamientos combinados con ketoconazol.
- 11.3. En la cromomycosis se recomienda emplear un tratamiento mixto de ketoconazol y 5-fluorocitosina ó calciferol y ketoconazol.
- 11.4. Se ha recurrido al ketoconazol como una alternativa en casos de esporotricosis que presenten intolerancia ó este contraindicado el yorudo de potasio.
- 11.5. El ketoconazol está indicado sólo en casos de histoplasmosis primaria, la terapia más indicada sería la combinación de anfotericina B y ketoconazol.
- 11.6. El ketoconazol no es efectivo en el tratamiento de micetomas; en estos casos el agente de elección son las sulfas para los micetomas de tipo actinomicéticos y los eumicéticos la anfotericina B y si es posible la intervención quirúrgica.

11.7 Después de administrar ketoconazol a pacientes con -
paracoccidioidomicosis se llegó a la conclusión de -
que se trataba del fármaco de elección, por los excel-
lentes resultados clínicos, micológicos y su baja tox-
xicidad.

12. COMENTARIOS.

El ketoconazol es uno de los pocos antimicóticos orales de amplio espectro, su mecanismo de acción no se conoce en su totalidad, sólo se sabe que es un potente inhibidor del metabolismo, interviene en la demetilación del carbono 14 del lanosterol y se ha mencionado como un moderado inmunoestimulador.

Se han reportado mayores concentraciones plasmáticas administrando el ketoconazol junto con los alimentos, la razón es que se absorbe en el tracto gastrointestinal en términos de difusión sencilla, por lo que también debe evitarse el uso de fármacos que reduzcan la acidez estomacal como antiácidos y cimetidina.

En este trabajo se revisaron 515 casos de micosis profundas, 17 presentaron malestares como diarrea, náuseas, prurito, nerviosismo y cefalea, comprobándose que los efectos secundarios son relativamente bajos en comparación con otros antimicóticos, como la anfotericina B y la 5-fluorocitosina.

La acción del ketoconazol en las micosis profundas es efectiva en los casos de blastomycosis Norteamericana cutánea y pulmonar leve o cuando invade próstata; en cambio su acción es reducida en lesiones del sistema nervioso central, laringe y pulmonar severa, por lo que en estos casos el fármaco de elección sigue siendo la anfotericina B.

Por lo que respecta a la coccidioidomicosis, el ketocona-

sol tiene cierta actividad, pero muchos son los casos en los que no se observa una cura clínica y/o micológica, demostrando que su acción no es del todo buena, por lo que se puede asociar con la anfotericina B y obtener mejores resultados.

Para la cromomicosis se han empleado varios tratamientos, sin encontrar resultados adecuados, en la actualidad se recomienda administrar un tratamiento mixto de ketoconazol con 5-fluorocitosina ó calciferol.

Para la esporotricosis el yoduro de potasio sigue siendo el agente de elección y el ketoconazol sólo representa una alternativa en el tratamiento de esta enfermedad.

El ketoconazol sólo probó ser activo en casos de histoplasmosis primaria, en cambio los que presentaban histoplasmosis progresiva ó diseminada no se observó cura clínica ni micológica. Se sugiere en estos casos un tratamiento similar al de la coccidioidomicosis (ketoconazol y anfotericina B).

En los micetomas actinomicéticos y eumicéticos el ketoconazol no es efectivo.

Los resultados obtenidos después de haber administrado ketoconazol a pacientes con paracoccidioidomicosis, demuestran que este fármaco es el agente de elección por sus excelentes resultados clínicos, micológicos y su baja toxicidad, superando al miconazol, y a las sulfas.

13. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Abad, G.: Evaluación comparativa doble ciego de griseo fulvina y ketoconazol, en el tratamiento de la tifa in guinal. Centro Dermatológico Pascua. México D.F., 1981, pp 37-46.
- 2.- Arias, G.: Tratamiento de micosis superficiales con itraconazol (R51211). Estudio de 40 casos con el método abierto. Hospital General de México, S.S.A. México D.F., 1985, pp 3-16.
- 3.- Beggs, W.; Andrews, F. and Sarosi, G. :Action of imidazole-containing antifungal drugs. Life Sciences., 28: 111-118, 1981.
- 4.- Bonvehi, N. ; Borgers, M. and Negroni, R.: Janssen Research News. Ultrastructural Changes produced by ketoconazole in the yeasts-like phase of Paracoccidioides brasiliensis and Histoplasma capsulatum, 1981, p81.
- 5.- Borelli, D. ; Fuentes, J. et al. : Ketoconazole and oral antifungal. Laboratory and clinical assessment of imidazole drugs. Postgraduate Medical Journal., 55: 657-661, 1979.
- 6.- Borgers, M. ; Vanden, H. and Van Cutsem, J. : Promotion of pseudomycelium formation of Candida albicans in culture. A morphological study of the effects of of miconazole and ketoconazole. Postgraduate Medical,

- Journal., 55: 687-691, 1979.
- 7.- Borgers, M. : Mechanism of action of antifungal drugs, with special reference to the imidazole derivatives. Rev. Inf. Dis., 2 (4), 1980.
 - 8.- Botter, A. ; Dethier, F. and Deremans, W. : Treatment with ketoconazole a new oral antimycotic agent. Mykosen., 22 (6); 274-278, 1979.
 - 9.- Bradsher, R. ; Alford, R. and Hawkins, S. : Conditions associated with relapse of amphotericin B treated disseminated histoplasmosis. Johns Hopkins Med J., 150 (4): 127-131, 1982.
 - 10.- Bradsher, R. ; Development of specific immunity in - patients with pulmonary or extrapulmonary blastomycosis. Am Rev Respir Dis., 129 (3): 430-439, 1984.
 - 11.- Brass, C. ; Galgiani, J. and Stevens, D. : Therapy of disseminated or pulmonary coccidioidomycosis with ketoconazole. Reviews of Infectious Disease., 2 (4): 190-194, 1980.
 - 12.- Brass, C. ; Galgiani, J. and Stevens, D. : Janssen - Research News. Therapy of coccidioidomycosis with oral ketoconazole, 1981, p 65.
 - 13.- Catchpole, M. ; Rippon, J. : Case report blastomycosis causing sciatic neuritis, Mycopathologia., 86 (3): 185-190, 1984.

- 14.- Cauwenbergh, G. ; Symoens, J. : Clinical experience - with ketoconazole a review. Clinical research Reviews., 1 (3): 195-199, 1981.
- 15.- Cauwenbergh, G. ; Ketoconazole; Profil toxicologique et effets secondaires. Bulletin de la Societe de Mycologie Medicale., 12 (1): 51-54, 1984.
- 16.- Chen, K. ; Schiff, J. : Coccidioidomycosis of prostate. Urology., 25 (1): 82-84, 1985.
- 17.- Cohen, J. : Antifungal Chemotherapy. The Lancet., 4: 532-537, 1982.
- 18.- Conti, I; Civiala, E. and Asconegui, F. : Treatment of superficial and deep-seated mycoses with oral ketoconazole. Int J. Dermatol., 23 (3): 207-210, 1984.
- 19.- Craven, P. ; Graybill, J. and Jorgensen, J. : High - doses ketoconazole for treatment of fungal infections of the central nervous system. Ann Intern Med., 98(2): 160-167, 1983.
- 20.- Cucé, L. ; Wroclawski, L. and Sampaio, S. : Treatment of paracoccidioidomycosis, candidiasis, chromomycosis, lobomycosis, and mycetoma with ketoconazol. Int. J. - Dermat., 19: 405-408, 1980.
- 21.- Cucé, L. ; Wroclawski, L. and. Sampaio, S. : Janssen - Research News. Treatment of paracoccidioidomycosis - with ketoconazol, 1981, p 60.

- 22.- De Felice, R. ; Wieden, M. and Galgiani, J. : Proceedings of twenty-fifth annual coccidioidomycosis study group meeting. Janssen Research News., 6 (3): 40, 1981.
- 23.- De Felice, R. ; Galgiani, J. and Campbell, S. : Ketocoazole treatment of nonprimary coccidioidomycosis. Evaluation of 60 patients during three years of study. Am J. Med., 72 (4): 681-687, 1982.
- 24.- Deutsch, P. ; Quintiliani, R. : Ketoconazole. Connecticut medicine., 48 (4): 216-221, 1984.
- 25.- De Gimenez, M. ; L.P. de Storni. y Gimenez, M. : Paracoccidioidomycosis. Rev Argent Dermatol., 65 (4): 273-279, 1984.
- 26.- Drouhet, E. ; Dupont, B. Ketoconazole spectrum, pharmacokinetics, tolerance and therapeutic activity in - deep mycoses. Med Mal Infect., 14 (11): 518-529, 1984.
- 27.- Dunbar, M Jr. ; Pyle, R. and Boring, J. Treatment of canine blastomycosis with ketoconazol. J. Am. Vet Med Assoc. 182 (2): 156-157, 1983.
- 28.- Dupont, B. ; Drouhet, E. : Ketoconazole: Clinical - applications. Med Mal Infect., 14 (11): 530-537, 1984.
- 29.- Gnann, J. ; Bressler, G. and Bodet, C. : Human blastomycosis after a dogbite. Ann Intern Med., 98 (1): 48-49, 1983.

- 30.- Goldfarb, J. ; Hilton, E. and Spering, R. : Histoplasmosis with draining lymphadenopathy. Janssen Research News., 6 (2): 52, 1985.
- 31.- Goodman, L. ; Gilman, A. : Bases farmacológicas de la terapéutica. Quinta edición. Interamericana, México, 1975, pp 3-7.
- 32.- Goodpasture, H. ; Hershberger, R. and Barnett, A. : Treatment of central nervous system fungal infection - with ketoconazole. Arch Intern Med., 145 (5): 879-880, 1985.
- 33.- Graybill, J. ; Lundberg, D. and Donavan, W. : Treatment of coccidioidomycosis with ketoconazole: Clinical and Laboratory studies of 18 patients. Reviews of Infectious Disease., 2(4); 173-177, 1980.
- 34.- Graybill, J. ; Williams, D and Van Cutsem, E. : Combination therapy of experimental histoplasmosis and cryptococcosis with amphotericin B and ketoconazole. Reviews of Infectious Diseases., 2 : 551-558, 1980.
- 35.- Graybill, J. ; Craven, P. and Matthew, E. : Ketoconazole therapy for systemic fungal infections: Inadequacy of standard dosage regimens. Am Rev Respir Dis., 126 (1): 171-174, 1982.
- 36.- Gomes, M. : Tratamento da paracoccidiodomicose com ketoconazol. Rev Inst med Trop Sao Paulo 25 (3): 127-132, 1983.

- 37.- Grusser, Reinarz. ; Mader. J. : Ketoconazole therapy for disseminated histoplasmosis. Janssen Research - News., 6 (3): 43, 1981.
- 38.- Hanifin, J. : Janssen Research News. Ketoconazole an oral antifungal with activity against superficial and deepmycoses, 1981, p 20.
- 39.- Harvery, R. ; Isenberg, R. and Stevens, D. : Molecular modification of imidazole compounds: Studies of activity and synergy in vitro and of pharmacology and therapy of blastomycosis in a mouse model. Reviews - of Infectious Diseases., 2: 559-569, 1980.
- 40.- Hawkins, S. ; Gregory, D. and Alford, R. : Progressive disseminated histoplasmosis favorable response to ketoconazole. Ann Int Med., 95: 446-449, 1981.
- 41.- Hawkins, S. ; Alford, R. : Human serum inhibition of ketoconazole activity against Histoplasma capsulatum in liquid culture. Janssen Research News., 6 (3): - 43, 1981.
- 42.- Hermans, P. ; Keys, T. : Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. Mayo Clin Proc., - 58 (4): 223-231, 1983.
- 43.- Heel, R. C., et al. : Ketoconazole a review of its - therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections., Drugs 23: 1-12, 1982.

- 44.- Hoyos, G. ; Mc Ewen, J. and Brummer, E. : Chronic - murine paracoccidioidomycosis effect of ketoconazole on clearance of Paracoccidioides brasiliensis and immune response. Saburodia, 22 (5): 419-426, 1984.
- 45.- Hudson, C. ; Callen, J. ; Systemic blastomycosis treated with ketoconazole. Arch Dermatol., 120 (4): 536-538, 1984.
- 46.- Inoshita, T. ; Youngberg, G. and Boelen, L. : Blastomycosis presenting with prostatic involvement: Report of 2 cases and review of the literature. J. Urol Baltimore., 130 (1): 160-162, 1983.
- 47.- Janssen Pharmaceutica. : Micosis, 1981, pp 5-112.
- 48.- Janssen Pharmaceutica. : Janssen Research News. Oral Ketoconazole treatment of coccidioidomycosis, 1981, - p 66.
- 49.- Janssen Pharmaceutica. : Janssen Research News. Ketoconazole treatment of histoplasmosis, 1981, p 62.
- 50.- Janssen Pharmaceutica. : Janssen Research News. Oral Ketoconazole treatment of paracoccidioidomycosis, - 1981, p 56.
- 51.- Janssen Pharmaceutica. : How effective are antimycotic drugs. Janssen Research News., 6 (6): 33, 1981.
- 52.- Janssen Pharmaceutica. : Janssen Research News. A - major innovation for treatment of fungal disease, - 1981, p 18.

- 53.- Janssen Pharmaceutica. : Ketoconazole a new antifungal agent. Janssen Research News., 7 (1): 37, 1982.
- 54.- Janssen Pharmaceutica. : Micosis ; una paradoja. - Zoomn sobre Janssen., 6: 2-5, 1984.
- 55.- Jones, H. : Ketoconazole. Janssen Research News., - 6 (1): 49, 1985.
- 56.- Jones, P. ; Rolston, K. and Hopfner, R. : Septic arthritis due to Histoplasma capsulatum in a leukaemic patient. Ann Rheum Dis., 44 (2): 128-129, 1985.
- 57.- Jorgensen, J. ; Alexander, G. and Drutz, J. : Sensitive bioassay for ketoconazole in serum and cerebrospinal fluid. Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 20 (1): 59-62, 1981.
- 58.- Kaben, U. ; Westphal, H. and Schutt, O. : African histoplasmosis. Immunological parameters and treatment with ketoconazole. Mykosen., 25 (10): 546-557, 1982.
- 59.- Lamey, B. ; Parisien, G. : A disseminated form of - Histoplasma capsulatum histoplasmosis in a sairian child. Med Trop (Marseille).., 42 (5): 557-559, 1982.
- 60.- Lamey, B. ; Melameka, N. : Trois cas D'histoplasmosse Africaine traites par ketoconazole. Bulletin de la - Societe Francaise de Mycologie Médicale., 13: 445-449, 1984.

- 61.- Lefler, E. ; Brummer, E. and Mc Ewen, J. : Study of -
current and new drugs in a murine model of acute para
coccidioidomycosis, Am J Trop Med HYG., 34 (1): 134-
140, 1985.
- 62.- Lefrock, J. ; Pharm, B. : Effective systemic antifun-
gal agents. Janssen Research News., 10 (4): 54, 1985.
- 63.- Levine, H.B. ; and Cobb, J. : Oral therapy for expe-
rimental coccidioidomycosis with R41400 (ketoconazole),
a new imidazole. American Review of Respiratory Dis-
eases., 118 : 715-721, 1978.
- 64.- Levine, H.B. and Cobb, J. : Ketoconazole in early -
and late murine coccidioidomycosis. Reviews of Infec-
tious Diseases., 2: 546-550, 1980.
- 65.- Levine, H. ; Coob, J. : proceedings of the twenty -
fifth annual coccidioidomycosis study group meeting.
Janssen Research News. 6 (3): 41, 1981.
- 66.- Levine, H. : Ketoconazole in the management of fungal
disease. Editorial Advisory group, 1982, pp 54-143.
- 67.- Levine, H. : A direct comparison of oral treatments
with BAY-n 7133, BAY-1- 9139 and ketoconazole in ex-
perimental murine coccidioidomycosis. Saburouraudia.,
22 (1): 37-46, 1984.
- 68.- Litter, M. : Farmacologia experimental y clinica, -
sexta edición, libreria el ateneo, Argentina, 1980,
pp 1486-1487.

- 69.- Magaña, M. : Mycetoma. Int J Dermatol., 23 (4): 221-236, 1984.
- 70.- Marcondes, J. ; Meina, D. and Mendes, R. : Avaliação do tratamento da paracoccidioidomicose com o ketocozazol. Rev Inst Med Trop Sao Paulo., 26 (2): 113-121, 1984.
- 71.- Marmer, D. ; Fields, T. and Steele, R. : Ketoconazole, amphotericin B, and amphotericin B methylester: comparative in vivo and in vitro toxicological effects on neutrophil function. Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 20 (5): 660-665, 1981.
- 72.- Mena, G. : Paracoccidioidomicosis tratamiento con ketoconazol. Dermatologia., 26 (1): 57-60, 1982.
- 73.- Mauldermans, W. ; Hurkmans, R. and Hendrick, J. : - Janssen Research News. Absorption, excretion and biotransformation of ketoconazole in man, 1981, p 88.
- 74.- Miller, B. ; Waterhouse, G. and Alford, R. : Histoplasma infection of abdominal aortic aneurysms. Ann Surg., 197 (1): 57-62, 1983.
- 75.- Mittag, H. ; Niedecken, H. and Montag, H. : Mycotic mycetoma cause by Madurella mycetomi. Hautarzt., 36 (5): 287-290, 1985.

- 76.- Negrani, R. ; Robles, A. and Arechavala, A. : Ketoconazol in the treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis. *Reviews of Infectious Disease.*, 2(4): 158-160, 1980.
- 77.- Negroni, R. ; Gonzalez, L and Rey, D. : Recent advances in antifungal therapy. *Janssen Research News.*, 6 (1): 35, 1985.
- 78.- Negron, A. ; Arenas, E. and Fuentes, J. : Coccidioidomycosis: Report of a mexican case treated by ketoconazole. *Bull Soc Pathol Exot.*, 75 (3): 267-271, 1982.
- 79.- Niemegeers, J. ; Leuron, F. and Awouters. : Inhibition and induction of microsomal enzymes in the rat. A comparative study of four antimycotics: microsomalles, econazole, clotrimazole and ketonazole. *Arch Int Pharmacodyn.*, 251: 26-38, 1981.
- 80.- Nieto, R. ; Miranda, E. y Ermocilla, R. : Un caso de histoplasmosis diseminada tratado con ketoconazol en Panama. *Revista Medica de Panama.*, 9: 141-145, 1984.
- 81.- Odds, F. : Studies with ketoconazole in vitro. *Clinical Research Reviews.*, 1(3): 173-175, 1981.
- 82.- Palacio, A. ; Bartlett, A. and Sanz, F. : Janssen - Research News. Oral ketoconazole therapy for various systemic mycoses, 1981, p 47.

- 83.- Payne, J. ; Koopmann, C. : Laryngeal carcinoma oris it laryngeal blastomycosis. *Laryngoscope.*, 94 (51): 608-611, 1984.
- 84.- Pottage, J Jr. ; Trenholme, G. and Aronson, I.: Panniculitis associated with histoplasmosis and alphasub - iantitrypsin deficiency. *Am J Med.*, 75 (1): 150-153, 1983.
- 85.- Reshad, H. ; Pegum, J. and Keir, M. : Cutaneous lymphatic sporotrichosis treated with ketoconazole report of and infection acquired in the united kingdom. *Janssen Research News.*, 6 (3): 48, 1985.
- 86.- Restrepo, A. ; Stevens, D. and Gomez, I. : Ketoconazole; A new drug for the treatment of paracoccidioidomycosis. *Reviews of Infectious Disease.*, 2 (4): 161-167, 1980.
- 87.- Restrepo, A. : Stevens, D. and Leiderman, E. : Ketocozole in paracoccidioidomycosis; efficacy of prolonged oral therapy. *Mycopathologia.*, 72: 35-45, 1980.
- 88.- Restrepo, A. ; De Bedout, C. et al. : Recovery of *Paracoccidioides brasiliensis* for a partially calcified - lymph node lesion by microaerophilic incubation of liquid media. *Sabouraudia.*, 19 (4): 295-300, 1981.
- 89.- Rippon, John. : Medical mycology. Saunders company - Philadelphia, 1974, pp

- 90.- Roderick, H. : Ketoconazole. Brit Med J., 285: 585-586, 1982.
- 91.- Salaki, J. ; Louria, D and Chmel, H. : Fungal and yeast infections of the central nervous system. A clinical Review. Medicine., 63 (2): 108-132, 1984.
- 92.- Sarosi, G. : Management of fungal diseases. Am Rev Respir Dis., 127 (2): 250-253, 1983.
- 93.- Sarabia, R. : Estudios del ketoconazol oral. Centro Dermatológico Pascua. México, D.F. 1979, pp 35-43.
- 94.- Sathapatayavongs, R. ; Battaiger, E. and Wheat, J. : Clinical and laboratory feature of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. Medicine., 62 (5): 263-270, 1983.
- 95.- Saul, A. ; Ketoconazol tratamiento de micosis superficiales y profundas. Dermatología., 25 (3): 441-456, 1981.
- 96.- Scattini, H. : Janssen Research News. Epidemiología clínica y terapéutica de la blastomicosis Sudamericana., 1981, p 59.
- 97.- Shadomy, S. ; Dixon, D. and Shadomy, H. : In vitro studies with ambroticlin and ketoconazole. Janssen Research News., 6 (1): 37, 1981.
- 98.- Short, K. ; Harty, J. and Amin, M. : The use of ketoconazole to treat systemic blastomicosis presenting as acute epididymitis. J Urol., 129 (2): 382-384, 1983.

- 99.- Smith, E. ; Henry, J. : Ketoconazole: An orally effective antifungal agent mechanism of action, pharmacology, clinical efficacy and adverse effects. Janssen Research News., 6 (1): 53, 1985.
- 100.- Stamm, A. ; Dismukes, W. : Current therapy of pulmonary and disseminated fungal diseases. Chest., 83 (6): 911-917, 1983.
- 101.- Stevens, D. ; Williams, P. and Sugal, A. : Ketoconazole effectos. Ann Intern Med., 97 (2): 284-285, 1982.
- 102.- Stiller, R. ; Defelice, R. and Brass, C. : Therapy of cutaneous coccidioidomycosis with imidazoles: comparison of results with miconazole and ketoconazole. Janssen Research News., 6 (3): 42, 1981.
- 103.- Sud, I. J. and Feingold, D. S.: Mechanisms of action of the antimycotic imidazoles., J. inv. Dermatol. 76 (6): 438-441, 1981.
- 104.- Sugar, A. ; Restrepo, A. and Strevens, D. ; Paracoccidioidomycosis in the immunosuppressed host; Report of a case and review of the literature. Am Rev Respir Dis., 129 (2): 340-342, 1984.
- 105.- Symcens, J. ; Moens, M. and Dom, J. : An evaluation - of two years of clinical experience with ketoconazole. Reviews of Infectious Diseases., 2 (4): 4-17, 1980.
- 106.- The Merck Index, tenth edition, U.S.A., 1983, p

- 107.- Thiele, J. ; Buechner, H. and Cook, E Jr. : Failure of ketoconazole in two patients with blastomycosis. Am - Rev Respir Dis., 128 (4): 763-765, 1983.
- 108.- Torres, A. ; Bermudez, R. et al. ; Ketoconazole: An alternative. Janssen Research News., 6 (1): 48, 1985.
- 109.- Toth, B. ; Framar, R. : Oral histoplasmosis; Diagnostic complication and treatment. Oral surg Oral Med - Oral Pathol., 55 (6): 597-600, 1983.
- 110.- Trujillo, U. : Desarrollo de la farmacia en los ultimos años. Facultad de Química, México, D.F. 1976, p 46.
- 111.- Turovetsky, A. ; Negroni, R. y Koren, F. : Lesión expansiva en cerebro por Paracoccidioides brasiliensis. Rev Arg Micologia., 3 (3): 9-12, 1980.
- 112.- U.S.P. XXI, 1985, p 580.
- 113.- Van Horsburgh, R. ; Cannady, P. and Kirkpatrick, C. : Treatment of fungal infection in the bone and joints with ketoconazole the Journal of Infectious Disease., 177 (6): 1062-1069, 1983.
- 114.- Van Cutsem, J. : Le spectre antifongique in vitro et in vivo du ketoconazole. Bulletin de la Societe de - Mycologie Medicale., 12 (1): 9-30, 1984.

- 115.- Van Cutsem, J. ; Janssen. : Nouveaux antimycosiques - activite in vitro et in vivo. Janssen Research News., 10 (4): 47, 1985.
- 116.- Van, E; Peterson, L. and Gerding, D. : Acremonium falciforme (Cephalosporium falciforme) mycetoma in renal transplant patient. Arch Dermatol., 119 (8):707-708.
- 117.- Van, T. : Ketoconazole. Mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use. Pharmacotherapy., 4 (6): 343-373, 1984.
- 118.- Warnock, D. : Daneshmend, T. : Serum pharmacokinetics of ketoconazole in normal subjects. Clinical Research Reviews., 1 (3): 191-193, 1981.
- 119.- Watanakunakorn, C. : Acute pulmonary mycetoma due to Candida albicans with complete resolution. J Infect - Dis., 148 (6): 1131, 1983.
- 120.- Welsh, O. ; Gonzales, J and Diaz, M.: Therapeutic evaluation of ketoconazole in patients with coccidioidomycosis. Reviews of Infectious Disease., 2 (4): 180-183, 1980.
- 121.- Wheat, L. ; Wass, J. and Norton, J. : Cavitory histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic and laboratory features. Medicine., 63 (4): 201-209, 1984.

- 122.- Wheat, J. ; Slama, T. and Zeckel, M. : Histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med., 78 (2): 203-210, 1985.
- 123.- Williams, D. ; Graybill, J. Drutz, D. and Levine, H. : Suppression of cryptococcosis and histoplasmosis by ketoconazole in anthymic nude mice. J. Infect Dis., 141: 76-80, 1980.
- 124.- Winston, D. ; Kurts, T. and Fleischmann, J. : Successful treatment of spinal arachnoiditis due to coccidioidomycosis. Case report. J. Neurosurg., 59 (2): 328-331, 1983.
- 125.- Wise, G. ; Golberg P. and Kozinn, P. : Do the imidazoles have a role in the management genitourinary fungal infections. J. Urol. Baltimore., 133 (1): 61-64.
- 126.- Zellweger, J. : Traitement oral au ketoconazole d' histoplasmosse pulmonaire, Schweiz. Med Wschr., 11; 190-191, 1981.
- 127.- Zellweger, J.; Symoens, J. : Janssen Research News. Treatment of pulmonary histoplasmosis with oral ketoconazole, 1981, p 57.