



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO 21.**

**RESPUESTA TERAPEUTICA DEL KETOCONAZOL EN LA  
ONICOMICOSIS PROVOCADA POR DERMATOFITOS Y SU  
RELACION EN LA HEPATOTOXICIDAD.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**P R E S E N T A :**

**DRA. ROSA MARIA VEGA QUIJANO.**



**ASESORES:  
DRA. RUTH VÁZQUEZ ROMÁN  
DRA. ANA MARÍA MEZA FERNÁNDEZ**

**REVISOR:  
DR. JORGE MENESES GARDUÑO.**

**MÉXICO, D.F.**

**2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AUTORIZACIÓN**

---

**DR. JOSE ANTONIO MATA MARTÍNEZ  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
DIRECTOR DE UMF 21 IMSS**

---

**DR. CÉSAR G. WILLIAMS ZÁRATE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UMF 21 IMSS**

---

**DR. JORGE MENESES GARDUÑO  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA  
EN MEDICINA FAMILIAR UMF 21 IMSS**

---

**DRA. ANA MARÍA MEZA FERNÁNDEZ  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
PROFESORA ADJUNTA DE LA RESIDENCIA  
EN MEDICINA FAMILIAR**

## ÍNDICE

1.- PORTADA.....	1
1.1 AUTORIZACIONES.....	2
2.- ÍNDICE.....	3
3.- RESUMEN.....	4
4.- ANTECEDENTES.....	5
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
6.- HIPÓTESIS.....	20
7.- OBJETIVOS.....	21
8.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
8.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	26
9.- METODOLOGÍA.....	28
10.- ASPECTOS ÉTICOS.....	31
11.- ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	35
11.1 RESULTADOS.....	36
11.2 DISCUSIÓN.....	45
11.3 CONCLUSIONES.....	47
11.4 SUGERENCIAS.....	48
12.- BIBLIOGRAFÍA.....	49
13.- ANEXOS .....	52

## RESUMEN

**Autores:** Dra. Rosa María Vega Quijano, Dra. Ruth Vázquez Román, Dra. Ana María Meza Fernández

En las dos últimas décadas hemos sido testigos de un incremento progresivo de las infecciones causadas por hongos.

El término onicomicosis se refiere a la enfermedad de la uña causada por hongos. En el origen de la misma se involucran tres grupos de hongos bien definidos: los **dermatofitos**, que son responsables de la mayoría de las infecciones, los mohos no dermatofitos y las levaduras; estos dos últimos son generalmente invasores secundarios a enfermedades previas de la uña o traumatismos, mientras que los dermatofitos pueden causar infecciones primarias.

la prevalencia de las onicomicosis aumentan con la edad, siendo rara en niños prepúberes (17-19%), aumentando significativamente en adultos mayores de 55 años y alcanzando una incidencia de hasta 48% entre la población mayor de 70 años.

La onicomicosis es una enfermedad que no se resuelve espontáneamente, el tratamiento debe instituirse a pesar de ser dificultoso y prolongado. Este hecho desalienta al paciente al no obtener resultados inmediatos.

**OBJETIVOS:** Determinar la respuesta terapéutica del ketoconazol en las onicomicosis producidas por dermatofitos y su relación en la hepatotoxicidad, por medio de la realización de exámenes directos y cultivos así como la determinación de Pruebas Funcionales Hepáticas

**HIPÓTESIS:** El ketoconazol utilizado en el tratamiento para la onicomicosis por dermatofitos, produce daño hepático y su efecto es bajo para controlar dicha infección.

**VARIABLES:** ketoconazol, onicomicosis, cultivo, examen directo, daño hepático.

**METODOLOGÍA:** Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, en la UMF N° 21 del IMSS, captando a aquellos pacientes hombres y mujeres de 18 años en adelante, que contaran con el diagnóstico de onicomicosis y se encontraran ingiriendo ketoconazol a una dosis de 200mg diarios sin suspenderlo; de seis meses en adelante; el tamaño de la muestra fue una muestra no probabilística voluntaria haciendo la invitación de participar a todos aquellos usuarios que contaran con las características ya mencionadas anteriormente y que además fueran derechohabientes y firmaran consentimiento informado. Se excluyeron a aquellos pacientes con Insuficiencia hepática, Alcoholismo, Mujeres embarazadas, pacientes con problemas a nivel circulatorio de los pies, incluyendo pie diabético en cualquier estadio. Pacientes que hayan ingerido otros antimicóticos diferentes al ketoconazol. Pacientes que tengan antecedente de hepatitis viral, tipo B y/o C y que durante al menos tres meses antes de ser captados, se encuentren o hayan ingerido los siguientes fármacos: amiodarona, azatioprina, carbamazepina, clorpromazina, diltiazem, metrotexate, metildopa, ácido valproico, zafirlukast.

**MATERIALES:** Papel, lápices, cartulinas, marcadores, cinta adhesiva, medios de cultivo Sabouraud, cajas de petri, porta objetos, cubre objetos, hidróxido de Potasio (KOH), Tinta Parker Blue Track, microscopio óptico, guantes estériles, frascos de vidrio con tapa, lima de uñas flexible, tela adhesiva, hisopos y equipo de cómputo.

**RESULTADOS:** Se obtuvo una muestra de 30 pacientes, 76.6% del sexo femenino y 23.3% del sexo masculino; con un rango de edad de 57 años y con un promedio de ingesta de ketoconazol de 20 meses, presentaron elevaciones enzimáticas no significativas de daño hepático en el 70% para AST y de 43.33% de ALT, el 36.6% presentó una elevación enzimática de FA significativa para daño hepático; siendo esta enzima la que predominó en cuanto a su elevación en los 30 pacientes; en el 67% de los casos los cultivos se reportaron como positivos siendo el género *Epidermophyton spp* el que más predominó y en el 73% de los casos se encontró presencia de esporas en los exámenes directos.

**PALABRAS CLAVE:** onicomicosis, ketoconazol, dermatofitos, hepatotoxicidad,

## **RESPUESTA TERAPÉUTICA DEL KETOCONAZOL EN LA ONICOMICOSIS PROVOCADA POR DERMATOFITOS Y SU RELACIÓN EN LA HEPATOTOXICIDAD.**

### **ANTECEDENTES**

En las dos últimas décadas hemos sido testigos de un incremento progresivo de las infecciones causadas por hongos. (1)

El término onicomicosis se refiere a la enfermedad de la uña causada por hongos (1, 2). En el origen de la misma se involucran tres grupos de hongos bien definidos: los dermatofitos, que son responsables de la mayoría de las infecciones, los mohos no dermatofitos y las levaduras; estos dos últimos son generalmente invasores secundarios a enfermedades previas de la uña o traumatismos, mientras que los dermatofitos pueden causar infecciones primarias. (2, 3)

Sabouraud hizo una descripción clínico micológica de las enfermedades producidas por dermatofitos, denominando tiña unguium a la infección de las uñas por estos microorganismos.(3)

English, en 1960, sentó las bases que definirían la relación entre los hongos miceliales aislados de uñas y su significado clínico. Gentles y Evans, en 1970, describen un hongo saprofita del suelo, *Hendersonula toruloidea*, que producía infecciones en piel y uñas; desde esa fecha se han publicado numerosos artículos sobre onixis causadas por este hongo (2, 3).

En 1977, Campbell y Mulder aislaron una variante hialina, *Scytalidium hyalinum*, a partir de infecciones de piel y uñas. Desde entonces y hasta la fecha, a pesar de estar bien definidos los grupos de agentes de onicomicosis (2, 3) y del advenimiento de numerosos fármacos antifúngicos para la terapia de estas infecciones, se mantienen las dificultades para establecer un diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz, por lo cual se puede afirmar que las onicomicosis siguen siendo una problemática de actualidad. (3).

En México, la tiña es un padecimiento común, se encuentra dentro de las 10 dermatosis más frecuentes de la consulta dermatológica general y aunque es un padecimiento totalmente benigno; es importante el reconocimiento de ellos para evitar los focos de infección y diseminación. (4)

Para el paciente afectado, la micosis ungueal es una verdadera preocupación a causa de su carácter antiestético, en el mejor de los casos, recidivante en el peor, a veces doloroso, y por lo tanto mal tolerado, con riesgo de diseminación a distancia. (5)

Las dermatofitosis o comúnmente llamadas tiñas, son un conjunto de micosis superficiales que afectan la piel y sus anexos (uñas y pelos) , son causadas por un grupo de hongos parásitos de la queratina denominados DERMATOFITOS los cuales excepcionalmente invaden tejidos profundos, las dermatofitosis son conocidas desde la antigüedad, los romanos crearon el término tinea, que significa "apolillado". (9)

Las tiñas son padecimientos cosmopolitas, aunque se presentan casi siempre en climas cálidos y húmedos, los dermatofitos tienen una distribución geográfica establecida, por ejemplo *T. rubrum*, es una de las cepas que se reporta mundialmente, sobre todo provocando tiñas de los pies y uñas, en México; cabe mencionar que los 5 dermatofitos más frecuentes son

*T. rubrum* (80%) *T. mentagrophytes* (10%) *T. tonsurans* (3%), *M. canis* (13%) y *Epidermophyton floccosum* (1%). (5)

Existen algunas hipótesis acerca de su hábitat y origen de los dermatofitos y las más aceptadas sugieren que estos resurgieron y se adaptaron al suelo, lo que indica que las cepas más queratinofílicas; fueron adaptándose a ciertas especies animales como los roedores y sin duda la adaptación al hombre fue posterior, de aquí que se sugiere tres tipos de hábitat para los dermatofitos clasificándolos en: geofílicos (dermatofitos que regularmente viven en la tierra) y raras veces atacan a los hombres y animales. Zoofílicos (dermatofitos que regularmente atacan a los animales, y por el contacto de éstos con el hombre, pueden infectarlo). Antropofílicos (dermatofitos que regularmente atacan al hombre y excepcionalmente a los animales) y se divide en tres subgrupos: (5)

Dermatofitos antropofílicos cosmopolitas: el ejemplo más característico es *T. rubrum*.

Dermatofitos que tienen una distribución regional o restringida.

Dermatofitos antropofílicos estrictos.

Es importante conocer el hábitat del dermatofito, debido que nos proporciona información del origen de la fuente de infección, que, respecto a lo que hemos analizado anteriormente; esta puede ser la tierra, el contacto directo con animales tiñosos, ya que las esporas de estos hongos pueden transportarse a través del aire o por fomites, o puede ser el humano por transmisión directa de hombre a hombre.



En cuanto a la vía de entrada el sólo contacto de los dermatofitos con la piel y anexos, es capaz de generar la enfermedad, aunque siempre existe la posibilidad de cierta predisposición genética, tisular e inmunológica.(5)

Por lo que respecta al sexo y edad, las tiñas se pueden presentar en todas las edades y en ambos sexos. Otros estudios demuestran que la prevalencia de las onicomycosis aumentan con la edad, siendo rara en niños prepúberes (17-19%), aumentando significativamente en adultos mayores de 55 años y alcanzando una incidencia de hasta 48% entre la población mayor de 70 años.(5)

Su período de incubación es variable, aproximadamente de 7 a 15 días, y debido a que los dermatofitos son queratinofílicos, el solo contacto de las esporas con los tejidos queratinizados como piel y anexos (pelo y uñas) podría dar inicio a la dermatofitosis, en el caso de las tiñas de las uñas estas se inician de manera secundaria a tiñas de pies y manos, por el constante contacto con las esporas que se depositan con facilidad e inician con cambios en bordes distales y progresando hacia el borde libre de las uñas, se pueden afectar una o varias de éstas y se presentan con pequeñas estrías longitudinales que se van extendiendo lentamente hasta que las uñas se vuelven opacas, amarillentas, quebradizas, polvosas y se pierde la consistencia del borde, por lo regular el padecimiento es asintomático, y es por eso que el paciente consulta cuando ya tiene parasitadas varias uñas; por la misma cronicidad se genera gran hiperqueratosis, por lo que la uña se engruesa de 3 a 4 veces su tamaño original, en estos casos el paciente refiere dolor, pero esto se debe a la presión del calzado y no al padecimiento en sí. (5)

En los estudios publicados las tasas de prevalencia de la onicomycosis por dermatofitos, oscilan entre el 2 y el 18% según las poblaciones examinadas de Estados Unidos y Europa (5).

Los siguientes puntos demuestran la importancia del tema:

- Las onicomycosis son la principal causa de enfermedad de la uña en nuestro país y a nivel mundial se ha encontrado un incremento en los últimos años(1, 2, 3)
- Han sido consideradas por diferentes autores como las micosis superficiales más difíciles de tratar, planteándose que aun cuando aparentemente se realiza un diagnóstico y tratamiento correcto, uno de cada cinco pacientes no se cura.(1, 3)
- En lo laboral la presencia de una onicomycosis puede condicionar diferentes actividades, por ejemplo, manipuladores de alimentos, maestras, secretarias, trabajadores de clubes deportivos, militares, deportistas, nadadores; entre otros, impidiéndoles desempeñarse normalmente en sus funciones, por la incomodidad que producen como los trastornos psicológicos (desvalorización de uno mismo, aislamiento) además de carácter doloroso produciendo un impacto muy negativo sobre la calidad de vida de estos pacientes (3), haciendo que el reintegro a sus tareas habituales sea variable en función del número de uñas afectadas, de la extensión de las lesiones y del agente causal.( 2, 3)
- Generan gastos considerables en el sistema de salud ( 1, 2, 3)
- ocasionan una elevada morbilidad en la población general, siendo su diagnóstico en ocasiones confuso con otras patologías y tratamiento dificultoso, ya que para el médico dicho tratamiento de estos enfermos implica un examen micológico riguroso (toma de muestras de

calidad, examen directo, cultivos), a fin de poner en marcha el tratamiento adecuado en función de la extensión de las lesiones y de la especie incriminada ( 7 ) generando gastos considerables en el sistema de salud (1,2,3).

Cerca de 30% de las micosis superficiales son onicomicosis y 20%-40% de la enfermedad ungueal corresponden a onicomicosis ( 1, 2, 3, 4 )

En relación con la localización anatómica son más frecuentes las onicomicosis de pies que las de manos (1,3), la mayoría de los estudios están de acuerdo en reconocer el predominio de la afectación del pie con respecto a la mano y en las onixis por dermatofitos de pies, predomina la infección de la uña del primer dedo con relación a las otras. La principal causa invocada de la presencia de esta diferencia; son la velocidad de crecimiento de las uñas mayor en las manos que en los pies, lo que permite la eliminación más rápida del hongo, pero también, la presencia de contaminación a partir del suelo sucio por dermatofitos, antropófilos, los microtraumatismos, la humedad a que se ve sometido el pie en el calzado y el hecho de que se secan menos fácilmente los pies que las manos. ( 4).

Actualmente las onicomicosis se dividen por su forma clínica en los siguientes tipos: (5)

- 1.- SUBUNGUEAL: Distal (es la más frecuente), lateral y proximal.
- 2.- BLANCA SUPERFICIAL
- 3.- DISTRÓFICA TOTAL: es la forma más destructiva de la uña.

Principales factores que favorecen las onicomicosis de los pies son (4)

Edad frecuencia media del 15 al 20% entre los 40 y 60 años.  
Tricofitosis interdigital preexistente.  
Trastornos tróficos de los miembros inferiores: insuficiencia circulatoria, alteración de la microcirculación.  
Microtraumatismos repetidos de las uñas de los pies, asociados a un exceso de transpiración, favorecido por llevar zapatos o botas cerrados.  
Deportes de riesgo: natación, judo, maratón.  
Tabaquismo importante.  
Enfermedad subyacente: diabetes, psoriasis, estados de inmunosupresión.  
Anomalías constitucionales o hereditarias de las uñas.  
Malposición de los dedos de los pies (hallux valgus)

Principales factores que favorecen las onicomycosis de las manos son

- sexo femenino, llevar guantes de forma prolongada.
- Microtraumatismos repetidos de las uñas (jardinería, etc)
- Utilización manual excesiva de detergentes (lejía y otros productos corrosivos).
- Manipulación de productos dulces (caramelos, pastelería)
- Profesiones expuestas (peluquería, manicura, podología)
- Enfermedades subyacentes: candidiasis vulvovaginales desconocidas, candidiasis mucocutánea crónica, otras localizaciones de las dermatofitosis (tiñas, intertrigo interdigitoplamar), psoriasis, hiperqueratosis palmares, etc.

De acuerdo a la morfología de las uñas, es difícil establecer el diagnóstico, muchas pueden tener diversos tonos desde blanco, amarillo, café, verde e incluso se observan raros casos de color negro. (5)

## TRATAMIENTO

Estos diez últimos años han estado marcados por una toma de conciencia de la importancia de las onicomicosis, debidas en más del 80% de los casos a dermatofitos, levaduras y más raramente a mohos. Hasta hace poco, los medicamentos disponibles para tratar las onicomicosis no resultaban convincentes para los médicos a causa de su falta de eficacia o de sus efectos secundarios potencialmente graves. La actitud médica era en cierta manera, más compasiva que combativa ante una onicomicosis. Los años noventa abrieron nuevas perspectivas en el tratamiento de las onicomicosis gracias al desarrollo de nuevos antifúngicos tópicos y sistémicos, así como la posibilidad de esquemas terapéuticos innovadores. ( 6, 7).

La onicomicosis es una enfermedad que no se resuelve espontáneamente, el tratamiento debe instituirse a pesar de ser dificultoso y prolongado. Este hecho desalienta al paciente al no obtener resultados inmediatos. (8,)

En la actualidad se disponen de numerosos antifúngicos tópicos y orales para el tratamiento de las onicomicosis. Sin embargo, la indicación de un tratamiento correcto, así como la efectividad del mismo, dependen de múltiples factores tales como: la edad del paciente, el hongo causal, el número de uñas afectadas, el compromiso de la matriz o bordes laterales, el grado de engrosamiento ungueal, la presencia de dermatofitos, afectación de uñas de manos o pies, interacciones medicamentosas, entre otros.( 9)

Los antifúngicos sistémicos empleados clásicamente en el tratamiento de las onicomicosis son la griseofulvina y el ketoconazol; alrededor de los años 1990 fueron desplazados por

itraconazol, fluconazol y terbinafina( 7), con los que se obtienen mejores resultados en períodos de tiempos más cortos y con mayor seguridad para el paciente.

El tratamiento de las onicomycosis presenta, en general, tasas de fracaso terapéutico de alrededor de 25% en los ensayos clínicos; esto se puede deber a la farmacocinética de las drogas, al incumplimiento de un tratamiento completo por parte del paciente y a reinfecciones . Para que un antimicótico sea eficaz en el tratamiento de una onicomycosis, es necesario que el principio activo penetre en los diferentes tejidos del aparato ungueal y se mantenga en ellos a concentraciones que permitan la erradicación total del agente patógeno. (7)

En el cuadro básico de medicamentos del sector salud, se cuenta con dos posibilidades terapéuticas para el tratamiento de la onicomycosis

El Ketoconazol. Es el primer imidazol usado con éxito por vía oral, descrito por primera vez en 1977 (13). Su biodisponibilidad depende de la acidez gástrica, su vida media es dosis dependiente, siendo de unos 90 minutos luego de la administración de 200 mg y de 3-4 horas con 400-800 mg; es extensivamente metabolizado a nivel hepático dando productos inactivos que son excretados en heces y orina. Cerca de 84% del fármaco en plasma se une a proteínas, 15% a eritrocitos y 1% libre, la concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR) es menor a 1%, incluso con meninges inflamadas (13)

Actualmente, entre los antifúngicos azólicos, es uno de los menos utilizados en el tratamiento de las onicomycosis por requerir de terapias de duración significativamente mayor que con los triazoles; como principales inconvenientes se mencionan la absorción errática, la toxicidad

hepática produciendo inflamación del hígado que puede ser letal (7), pudiendo llegar a producir hepatitis sintomática o asintomática (12), manifestándose inicialmente con anorexia, malestar general, náusea y vómito con dolor abdominal sordo o sin él, las pruebas de función hepática casi siempre semejan el patrón que hay en la hepatitis A pero a veces hay un cuadro colestático o mixto que se traduce por una elevación de las transaminasas, clásicamente hacia el 28 ° día de tratamiento que habitualmente se resuelve en forma espontánea al suspender el tratamiento, esta reacción es idiosincrásica y no tiene relación ni con la dosis diaria ni con la dosis acumulada absoluta ( 10).Y la alteración secundaria en la síntesis de las hormonas esteroideas, inhibiendo su biosíntesis, dando como resultado irregularidades menstruales en algunas mujeres.

Así mismo se ha demostrado que interfiere la síntesis de la testosterona en las células de Leydig del testículo y que desplaza de forma selectiva la unión de la dihidrotestosterona y del estradiol con sus proteínas transportadoras. Estos dos fenómenos pueden alterar la relación andrógenos/estrógenos y contribuir a la aparición de ginecomastia y otros efectos antiandrogénicos durante el tratamiento.(11)

En los varones el decremento de la libido y potencia sexual; a grandes dosis se ha señalado azoospermia pero la esterilidad afortunadamente no ha sido permanente, causa disminución de las concentraciones plasmáticas de la testosterona libre y C- 17β estradiol produciendo una reducción transitoria de la respuesta del cortisol plasmático estimulada por la ACTH suprimiendo la producción de andrógeno, se ha señalado también la presencia y exacerbación de la hipertensión arterial y retención hídrica con su uso prolongado. (11). Tiene numerosas interacciones medicamentosas; aumenta la concentración plasmática del astemizol,

terfenadina, ciclosporina, anticoagulantes orales, sulfonilureas, insulina, imidazolam, entre otros. Sus resultados son similares a los que se obtiene con griseofulvina, del 15 al 30% de curaciones para las onicomiasis de los dedos de los pies, y del 50% al 70% para la afectación de los dedos de las manos. ( 11).

El itraconazol se absorbe bien por vía oral, sobre todo en ausencia de antiácidos es derivado de los triazoles, su mecanismo fisicoquímico concierne a la fase del crecimiento del hongo y comporta alteraciones de sus funciones respiratorias, el mecanismo metabólico, inhibe la síntesis del ergosterol de la membrana mediante una acción competitiva frente al sistema enzimático oxidativo de la C 14 demetilasa dependiente del citocromo P- 450. Esta enzima es necesaria para la transformación del lanosterol en ergosterol y por lo tanto, la inhibición de su síntesis, así como la acumulación de los C 14 metilesteroles que alteran la permeabilidad de la membrana. A diferencia de los imidazoles, el poder de los triazoles es altamente selectivo para el citocromo P – 450 de los hongos. Y sus efectos secundarios se pueden clasificar en cuatro categorías: trastornos digestivos, sin existir cambios significativos en los parámetros estudiados en la función hepática; manifestaciones cutáneas en el 8.7 % de los pacientes como erupción, prurito o urticaria; cefaleas en el 7.2% de los pacientes y en algunos casos edema pulmonar por insuficiencia cardiaca congestiva por tal motivo no debe administrarse en pacientes con disfunción ventricular. (12)

El principal problema que plantea el itraconazol es el de las interacciones medicamentosas con: cisaprida, triazolam e inhibidores de de la HMG Co A reductasa, sinvastatina y lovastatina.



Ahora bien como es sabido; el tratamiento integral de la onicomicosis, no sólo comprende las medidas farmacológicas otorgadas al paciente; sino también es de suma importancia las medidas higiénicas y de cuidado que debe llevar el propio paciente y la contribución que tiene la familia procurando su bienestar así como procurarle una educación adecuada para que después del periodo de cuidados el paciente o en su defecto la familia sea capaz de realizar todas las técnicas de manera independiente al cuidado profesional.( 13 )

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La onicomicosis es el principal problema de las uñas a nivel mundial y en nuestro país que puede conllevar a alteraciones en la calidad de vida en lo emocional y social en las personas que la padecen; experimentando sentimientos de vergüenza al ser tratados como sujetos con malos hábitos de higiene, como probables fuentes de infección para sus amistades y compañeros lo que afecta su autoestima y los aísla socialmente pudiendo inclusive aislarlos laboralmente. (4)

Muchas veces la onicomicosis son tratadas pura y exclusivamente como un problema cosmético de importancia relativamente menor desconociéndose el impacto real que tiene esta enfermedad porque también representa la destrucción de las uñas las cuales son una fuente de infección y se convierten en puerta de entrada para otros gérmenes llegando a producir complicaciones en los pacientes con alteraciones circulatorias, diabetes y otras enfermedades crónicas. (5)

Hasta hace poco, los medicamentos disponibles para tratar las onicomicosis no resultaban eficaces además de producir efectos adversos potencialmente graves. Los años noventas, abrieron nuevas perspectivas en el tratamiento de las onicomicosis gracias al desarrollo de nuevos antifúngicos sistémicos como, la terbinafina, el itraconazol y el fluconazol que son moléculas antifúngicas sistémicas cuyo estudio han mostrado que son más eficaces en las dermatofitosis, en prescripción diaria (con una duración relativamente breve) y con una muy buena tolerancia para los pacientes sin la presencia de los efectos secundarios a nivel hepático que se observa con el uso de otros azoles. (6)

El cuadro básico de medicamentos para el sector salud y específicamente en la Unidad de Medicina Familiar número 21; permite el uso de ketoconazol como único fármaco vía oral para el tratamiento de la onicomycosis, esto además de ocasionar gastos a la institución por baja eficacia ( la cual es de solamente el 30% ) y la alta tendencia a prescribirlo por tiempo prolongado; aumenta el riesgo de producir toxicidad hepática y alteración en la síntesis de hormonas esteroideas, reflejándose dichos efectos en el incremento de la utilización de los servicios de salud por las demandas de consultas, internamientos y uso de medicamentos más potentes y por ende más costosos tanto para la institución médica como para la población en general.

¿Por qué hay que tratar una onicomycosis? El interés que despiertan las onicomycosis se deben a que se presentan, según la región, hasta en el 30% de la población, con un aumento de su prevalencia con la edad y su incidencia parece aumentar.

Los gastos dedicados a esta patología en nuestro país aumenta año con año, tan solo en la Unidad de Medicina Familiar número 21 del Instituto Mexicano del Seguro Social del Distrito Federal, se estima un gasto aproximado de \$129,758.25 lo que equivale a 27905 cajas de ketoconazol al menos durante el año 2007. (10)

En conclusión es importante ante la frecuencia de las onicomycosis tratar las mismas, ya que en ausencia de tratamiento de estas dermatofitosis se convierten en una fuente de contaminación de otras personas. Además de las distrofias ungueales pueden provocar heridas y necrosis de los tejidos que rodean la uña y en particular en los sujetos con una

neuropatía periférica. Una insuficiencia circulatoria distal predispone a complicaciones, la infección fúngica puede ser una puerta de entrada para otras infecciones, a veces graves, como la erisipela o la celulitis de los miembros inferiores, que puede conducir a la amputación. Algunas publicaciones describen la existencia de eritema nodoso, urticaria, dermatitis atópica, asma y una sensibilización de las vías aéreas superiores a los antígenos dermatofíticos, plantean problemas de relación en algunos empleos lo que hacen que sean difíciles de conservar. (14, 15, 16, 17).

Así la búsqueda de un tratamiento para disminuir la prevalencia de las onicomicosis tiene por objeto destruir los focos micóticos de los pacientes contaminados y que además dicho tratamiento no provoque tantos efectos adversos.

Debido a la alta prevalencia del fracaso terapéutico del ketoconazol en la onicomicosis tanto a nivel mundial, como en México; se pretende realizar el siguiente estudio, el cual busca satisfacer la necesidad de la población de no ingerir por tiempo prolongado el ketoconazol y disminuir el riesgo de padecer los efectos adversos por su ingesta crónica y hacer énfasis en la importancia del tratamiento integral de la onicomicosis y obtener, de manera más pronta y eficaz resultados satisfactorios en los derechohabientes de la Unidad de Medicina Familiar número 21 .

Para lograr esto es necesario plantearse la siguiente interrogante:

¿Cuál es el daño hepático secundario a la ingesta de ketoconazol, Y qué respuesta terapéutica se obtiene en las onicomicosis producidas por dermatofitos?

## **HIPÓTESIS**

El ketoconazol utilizado en el tratamiento para la onicomicosis por dermatofitos, produce daño hepático y su efecto es bajo para controlar dicha infección.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la respuesta del ketoconazol en las onicomiasis producidas por dermatofitos y su relación en la hepatotoxicidad.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar por examen directo y cultivo ; la existencia de la onicomiasis producida por dermatofitos en pacientes que acudan por consulta dermatológica, cuyo tratamiento con ketoconazol sea de 6 meses en adelante.

Valorar el daño hepático de los pacientes que se encuentren ingiriendo ketoconazol por 6 meses o mas tiempo.

Valorar la curación lograda por el ketoconazol, después de 6 meses de tratamiento, en las onicomiasis producidas por dermatofitos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO METODOLÓGICO**

El tipo de estudio que se llevó a cabo, fue de las siguientes características:

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

### **UNIVERSO**

Pacientes derechohabientes al Instituto Mexicano del Seguro Social, vigentes que contaban con diagnóstico de onicomycosis.

En este caso el Universo de estudio se encontró constituido por 1514 personas, distribuidos de la siguiente manera 975 mujeres y 539 hombres que de forma subsecuente acudieron a consulta de primer nivel por onicomycosis en el año 2007.

Cabe mencionar que en la unidad no se contaba con la información específica del tipo y tiempo de tratamiento de estos pacientes; motivo por el cual se optó el elegir al universo de la población solamente con que reunieran el criterio de onicomycosis.

### **LUGAR DEL ESTUDIO**

Unidad de Medicina Familiar número 21, del Distrito Federal, ubicada en Francisco del Paso y Troncoso Número 281 Colonia Jardín Balbuena, delegación Venustiano Carranza.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes derechohabientes a la Unidad de Medicina Familiar número 21, de ambos sexos y de 18 años en adelante, que se encontraban en tratamiento de la onicomycosis con ketoconazol, durante 6 meses a más tiempo.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA CASOS:

Hombres y Mujeres de 18 años en adelante.

Derechohabientes

Con diagnóstico de onicomicosis.

Que hayan ingerido ketoconazol a una dosis de 200mg; durante seis meses en adelante sin interrumpir dicho tratamiento.

Aquellos pacientes que contaban con consentimiento informado firmado.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA CASOS

Insuficiencia hepática

Alcoholismo

Mujeres embarazadas.

Pacientes con problemas a nivel circulatorio de los pies, incluyendo pie diabético en cualquier estadio.

Pacientes que hayan ingerido otros antimicóticos diferentes al ketoconazol.

Pacientes con antecedentes de hepatitis viral, tipo B y/o C.

Pacientes que durante al menos tres meses antes de ser captados, hayan ingerido los siguientes fármacos: amiodarona, azatioprina, carbamazepina, clorpromazina, diltiazem, metrotexate, metildopa, ácido valproico, zafirlukast.



CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: como es sabido los criterios de eliminación se consideran solamente en aquellos estudios longitudinales; sin embargo, aquellos pacientes que hayan presentado las siguientes condiciones durante el estudio fueron eliminados del mismo.

Pacientes cuya afiliación al instituto sea cancelada o eliminada.

Pacientes que hayan emigrado.

Pacientes que después de haber aceptado participar en el estudio, por causas o motivos personales cambien de opinión.

## MUESTRA.

Para la obtención de la muestra se integraron a todos los pacientes que aceptaron de manera voluntaria a participar en el estudio; por tal motivo se optó por aplicar la muestra no probabilística de tipo voluntario e intencionado; cuya característica principal se basa en elegir de manera arbitraria designando a cada unidad según características que sean relevantes para el investigador y que de manera voluntaria acepten a participar en el protocolo de estudio, compartiendo homogeneidad en las variables; como por ejemplo en este caso se invitó participar en el estudio a aquellas personas hombres y mujeres de 18 años en adelante, que contaron con diagnóstico de onicomicosis cuyo tratamiento fue ketoconazol 200mg vía oral diarios y que además dicho fármaco se ingirió por 6 meses en adelante.

## LÍMITE DE TIEMPO

El estudio se realizó desde el mes de marzo al mes de octubre del 2008.

## DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES.

ONICOMICOSIS: Infección fúngica del lecho de la uña que consiste en: hiperqueratosis subungueal distal o que la placa ungueal este afectada en un 10% del total, presencia de coloración blanca, amarilla, naranja o café en placas o en forma de estrías en el lecho ungueal, onicolisis, Hiperqueratosis subungueal y engrosamiento de la uña mayor de 2mm.

CULTIVO: Colocación de fragmentos de la uña en medio de cultivo Sabouraud a 27° C en una atmósfera húmeda para estimular el desarrollo de los hongos por espacio de una a tres semanas para los dermatofitos.

EXAMEN DIRECTO: Colocación de restos ungueales sobre una gota de una solución acuosa con un 30% de hidróxido de potasio (KOH), a su vez depositada en un porta objetos. La tinta Parker Blue Track, añadida a partes iguales en esta solución, mejora la visibilidad de los micelios. Este material se cubre con un cubre objetos y se mantiene entre 60 y 90 minutos a temperatura ambiente.

DAÑO HEPÁTICO: alteraciones de enzimas que reporten daño hepático, con una relación igual o mayor del 10% de los valores normales.

ALANINO AMINO TRANSFERASA (ALT): Enzima producida por los hepatocitos, que aumentan en la sangre cuando estos se destruyen a un ritmo más rápido de lo normal. Su rango normal suele estar entre 5 y 35 UL/L

ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST): Es una enzima parecida a la ALT pero menos específica en cuanto a daño hepático. Su margen normal es de 5 – 40 UL/L

FOSFATASA ALCALINA: (FA): Es una enzima producida en las vías biliares y huesos, y se localiza en el hígado, sus valores normales es de 30 a 115 UI/L.

VARIABLE INDEPENDIENTE.

KETOCONAZOL: Tratamiento antimicótico, considerado el primer imidazol para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos.

## METODOLOGÍA

Las onicomicosis constituyen un motivo de consulta dermatológicas frecuentes en el primer nivel de atención, que si no son tratadas a tiempo pueden llegar a ocasionar focos de diseminación y contagios importantes entre la población además de llegar a producir sentimientos de vergüenza y aislamiento social por el aspecto estético que producen; para esto se estudió a los pacientes que se encontraban con diagnóstico de onicomicosis y estuvieron ingiriendo durante por lo menos seis meses ketoconazol, estos pacientes fueron captados a través de una convocatoria realizada por medio de carteles informativos del tema que se colocaron en los sitios de mayor confluencia de los usuarios dentro de la unidad de Medicina Familiar como lo son: el área de urgencias, laboratorio, el área de rayos x, farmacia y entrada principal, dichos carteles, hicieron mención del estudio así como el horario, fechas establecidas y espacio físico en donde se llevó a cabo una plática informativa sobre la patología y su manejo terapéutico así como la intención de llevar a cabo dicho estudio de investigación .

Posteriormente ya con la información otorgada, se procedió a aplicarles una historia clínica dermatológica para buscar intencionadamente las características clínicas propias del padecimiento, así como descartar la existencia de un posible daño hepático ya existente, a todos aquellos pacientes que aceptaron voluntariamente a participar y bajo consentimiento informado firmado.

Acto seguido se procedió a realizar pruebas funcionales hepáticas, examen directo con la aplicación de KOH y cultivo por medio de Sabourad a la muestra de la uña parasitada la cual se obtuvo través de un raspado realizado con una lima de uñas flexible, recolectando dicha

muestra en un frasco de vidrio previamente limpio y seco; siendo analizado por el personal químico farmacobiólogo a cargo de la C. QFB Teresa Ortega Herrera, realizándose en el laboratorio del Hospital General de Zona 30.

Posteriormente al tener los resultados descritos por el personal de laboratorio, se procedió a reportarlos gráficamente y sacar conclusiones.

Para considerar la cura o ausencia de la onicomicosis se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

Ausencia de los signos clínicos de la onicomicosis en un 100%

Que se presenten uno o más de los siguientes signos clínicos:

- 1.- hiperqueratosis subungueal distal o que la placa ungueal este afectada en un 10% del total.
- 2.- que la placa ungueal no mejore a causa de una condición comórbida por ejemplo que se presente traumatismo en la uña y/o presencia de la disminución de la circulación periférica.

Para considerar fracaso terapéutico se tomaron en cuenta las siguientes características:

- 1,-Presencia de coloración blanca, amarilla, naranja o café en placas o en forma de estrías en el lecho ungueal.
- 2.- Presencia de onicolisis.
- 3.- Hiperqueratosis subungueal.
- 4.- Engrosamiento de la uña mayor de 2mm.

## **PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se usaron medidas de tendencia Central y se representaron en forma de cuadros y gráficas.

## **RECURSOS**

Humanos: Investigadores, Químicos de Laboratorio HGZ30 .

Financiamiento: Este estudio fue financiado por el Hospital General de Zona 30 y el propio investigador.

## **MATERIALES**

Papel, lápices, cartulinas, marcadores, cinta adhesiva, medios de cultivo Sabouraud, cajas de petri, porta objetos, cubre objetos, hidróxido de Potasio (KOH), Tinta Parker Blue Track, microscopio óptico, guantes estériles, frascos de vidrio con tapa, lima de uñas flexible, tela adhesiva, hisopos y equipo de cómputo.

## ASPECTOS ÉTICOS (18)

En virtud del Decreto por el que se adicionó el Artículo 4o. Constitucional, publicado en el Diario oficial de la Federación de fecha 3 de febrero de 1983, se consagró como garantía social, el Derecho a la Protección de la Salud; el 7 de febrero de 1984 fue publicada en el Diario Oficial de la Federación la Ley General de Salud, reglamentaria del párrafo tercero del Artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, iniciando su vigencia el 1o. de julio del mismo año.

En la mencionada Ley se establecieron y definieron las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud, así como la distribución de competencias entre la Federación y las Entidades Federativas en Materia de Salubridad General, por lo que resulta pertinente disponer de los instrumentos reglamentarios necesarios para el ejercicio eficaz de sus atribuciones; Que dentro de los programas que previene el Plan Nacional de Desarrollo 1983-1988, se encuentra el de Salud, el cual, como lineamientos de estrategias, completa cinco grandes áreas de política siendo la última la "Formación, Capacitación e Investigación" dirigida fundamentalmente al impulso de las áreas biomédicas, médico-social y de servicios de salud de ahí que el Programa Nacional de Salud 1984-1988 desarrolla el Programa de Investigación para la salud, entre otros, como de apoyo a la consolidación del Sistema Nacional de Salud en aspectos sustanciales, teniendo como objetivo específico el coadyuvar al desarrollo científico y tecnológico nacional tendiente a la búsqueda de soluciones prácticas para prevenir, atender y controlar los problemas prioritarios de salud, incrementar la productividad y eficiencia tecnológica del extranjero.



La Ley General de Salud ha establecido los lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud, correspondientes a la Secretaría de Salud orientar su desarrollo; la investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud y para incrementar su productividad, conforme a las bases establecidas en dicha Ley;

el desarrollo de la investigación para la salud debe atender a aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación; el desarrollo de la investigación para la salud requiere del establecimiento de criterios técnicos para regular la aplicación de los procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella.

Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Por otro lado; se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los

individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta, y en este rubro de clasificación es en donde se encuentra el presente estudio de investigación.

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de

este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Con su trabajo, el médico efectúa el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Su actividad profesional se dirige al ser humano enfermo. Por ello debe mostrar en todo momento un comportamiento moral alto. La responsabilidad de sanar a otro le exige una conducta excelente.

Sin embargo, la complejidad de la medicina moderna exige del profesional de la salud algo más que conocimientos científicos, empatía y buena voluntad. Los problemas que se le plantean son en ocasiones de extraordinaria complejidad y su solución dista mucho de resultar evidente. El profesional no encuentra en primera instancia el apoyo del sentido común, y en el juicio de su conciencia no encuentra sino duda.

Es por ello que el médico del siglo XXI necesita conocer en profundidad la ciencia ética, tanto en sus principios generales como en las aplicaciones específicas propias de su profesión. Es la única forma de encontrar la mejor solución para cada uno de sus pacientes. Sólo así podrá seguir actuando como un auténtico profesional.

# ***ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

## RESULTADOS

Se utilizaron pruebas no paramétricas en sexo, ocupación, examen directo y cultivo de cada uno de los sujetos estudiados y pruebas paramétricas para la edad, tiempo de tratamiento y las pruebas funcionales hepáticas.

**TABLA 1**

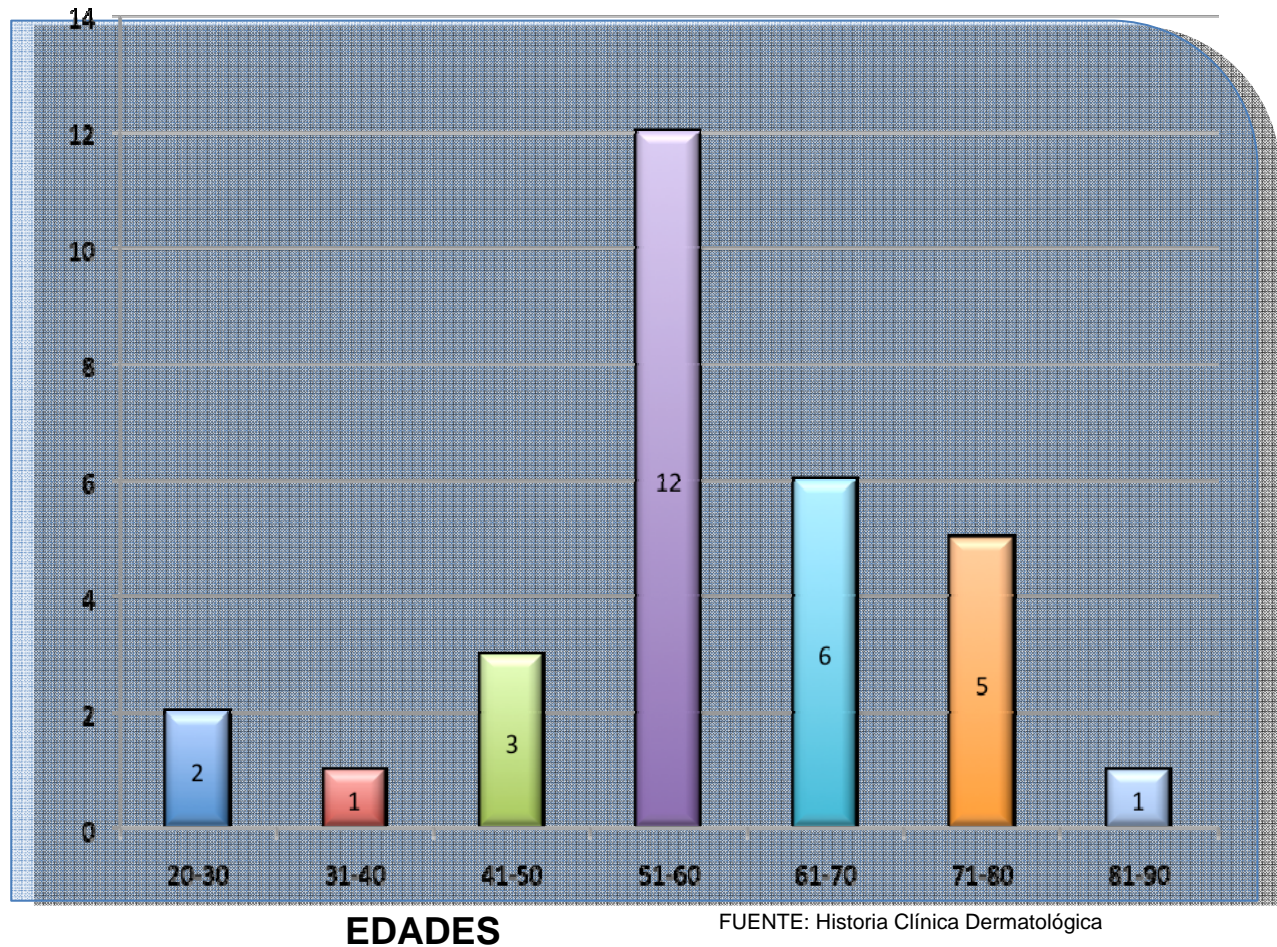
EDAD	SEXO	OCUPACION	TIEMPO DE TRATAMIENTO	ALT	AST	FA	EXAMEN DIRECTO	CULTIVO
20	F	EMPLEADA	1 AÑO	17	23	63	Esporas	Cándida
22	M	OBRERO	1 año 6 mes.	52	63	119	Negativo	No desarrollo
34	M	CONTADOR	2 años	72	126	166	Esporas	Epidermophyton
42	F	HOGAR	1 año	89	115	126	Esporas	No desarrollo
46	M	MECÁNICO	2 años	34	32	60	Negativo	No desarrollo
50	F	HOGAR	1 año 4 mes.	32	39	93	Negativo	No desarrollo
51	F	HOGAR	6 meses	18	19	88	Negativo	No desarrollo
52	F	JUBILADA	1 año	31	31	74	Negativo	No desarrollo
53	F	HOGAR	1 año	11	17	113	Negativo	No desarrollo
53	F	HOGAR	6 meses	28	23	87	Esporas	Epidermophyton
53	M	JUBILADO	2 años	56	38	150	Esporas	Microsporum
54	F	HOGAR	1 año	22	27	67	Esporas	Epidermophyton
55	M	EMPLEADO	10 meses	68	76	156	Esporas	Epidermophyton
56	F	HOGAR	10 meses	38	21	77	Esporas	Microsporum
56	F	JUBILADA	1 año	21	21	70	Esporas	Trichophyton

57	F	HOGAR	2 años	37	39	199	Esporas	epidermophyton
58	F	HOGAR	8 meses	20	90	195	Esporas	epidermophyton
59	F	HOGAR	5 años	20	78	174	Esporas	Microsporum
61	F	HOGAR	8 meses	39	31	68	Esporas	trichophyton
66	F	HOGAR	1 año	20	24	79	Esporas	epidermophyton
67	F	HOGAR	1 año	18	31	96	Negativo	negativo
67	F	HOGAR	1 año	18	27	84	Esporas	epidermophyton
67	F	HOGAR	2 años	22	22	74	Esporas	trichophyton
68	F	HOGAR	8 meses	14	20	67	Esporas	epidermphyton
71	M	JUBILADO	2 años	33	30	137	Esporas	epidermophyton
71	M	CARPINTERO	10 años	82	116	178	Esporas	microsporum
72	F	HOGAR	3 años	24	26	79	Esporas	trichophyton
74	F	HOGAR	2 años	18	26	95	Esporas	epidermophyton
75	F	HOGAR	1 año	37	39	199	Esporas	epidermophyton
81	F	HOGAR	6 meses	17	22	69	Esporas	epidermophyton

## Grupos de Edades de los Pacientes estudiados con Diagnóstico de Onicomycosis y en Tratamiento con Ketoconazol de la Unidad de Medicina Familiar 21 de Marzo a Octubre del 2008

PACIENTES

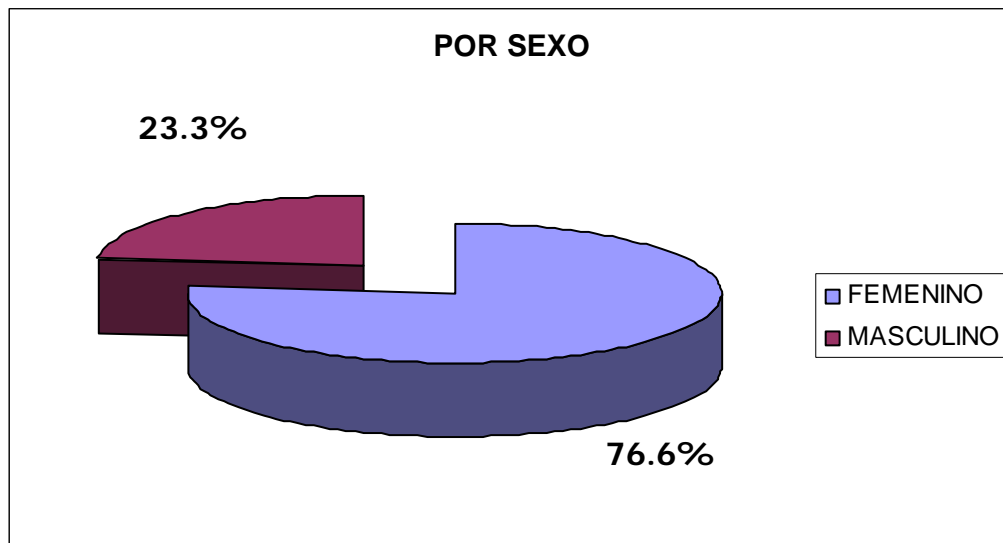
GRÁFICA 1



Se obtuvo una muestra de 30 pacientes de los cuales 23 (76.6%) son del sexo femenino y 7 (23.3%) del sexo masculino; con un rango de edad de 57 años .

**Total de pacientes por sexo estudiados  
Con diagnóstico de Onicomycosis y en tratamiento  
Con Ketoconazol de la Unidad de Medicina Familiar 21  
De marzo a octubre de 2008**

**GRÁFICA 2**

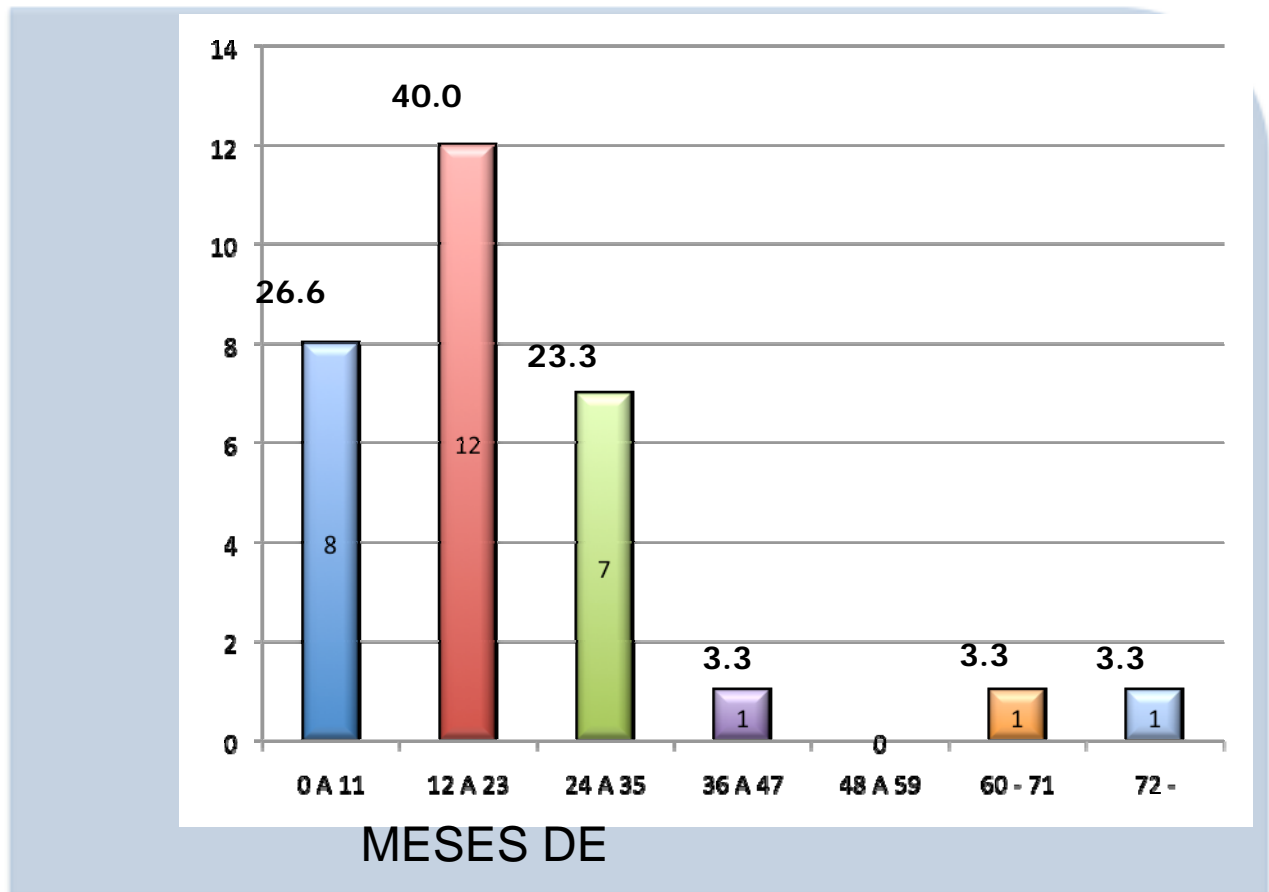


FUENTE: Historia Clínica Dermatológica



## Tiempo de Exposición al Tratamiento con Ketoconazol, en los Pacientes de la UMF 21 en el período Comprendido de Marzo a Octubre del 2008

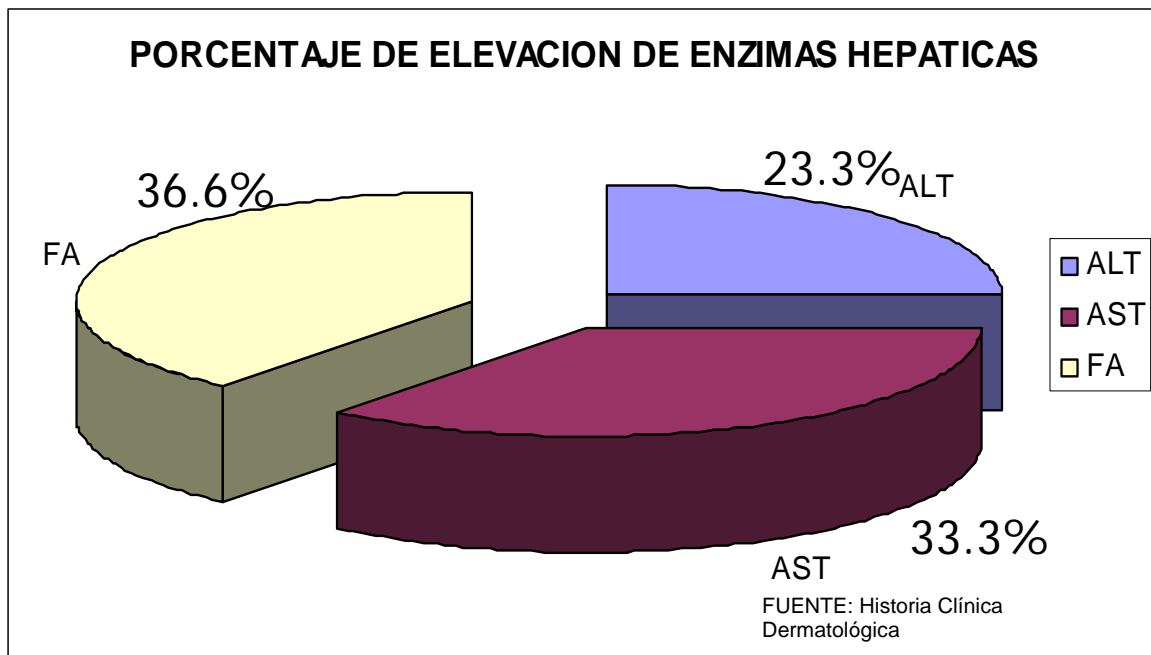
### PACIENTES



FUENTE: Historia Clínica  
Dermatológica

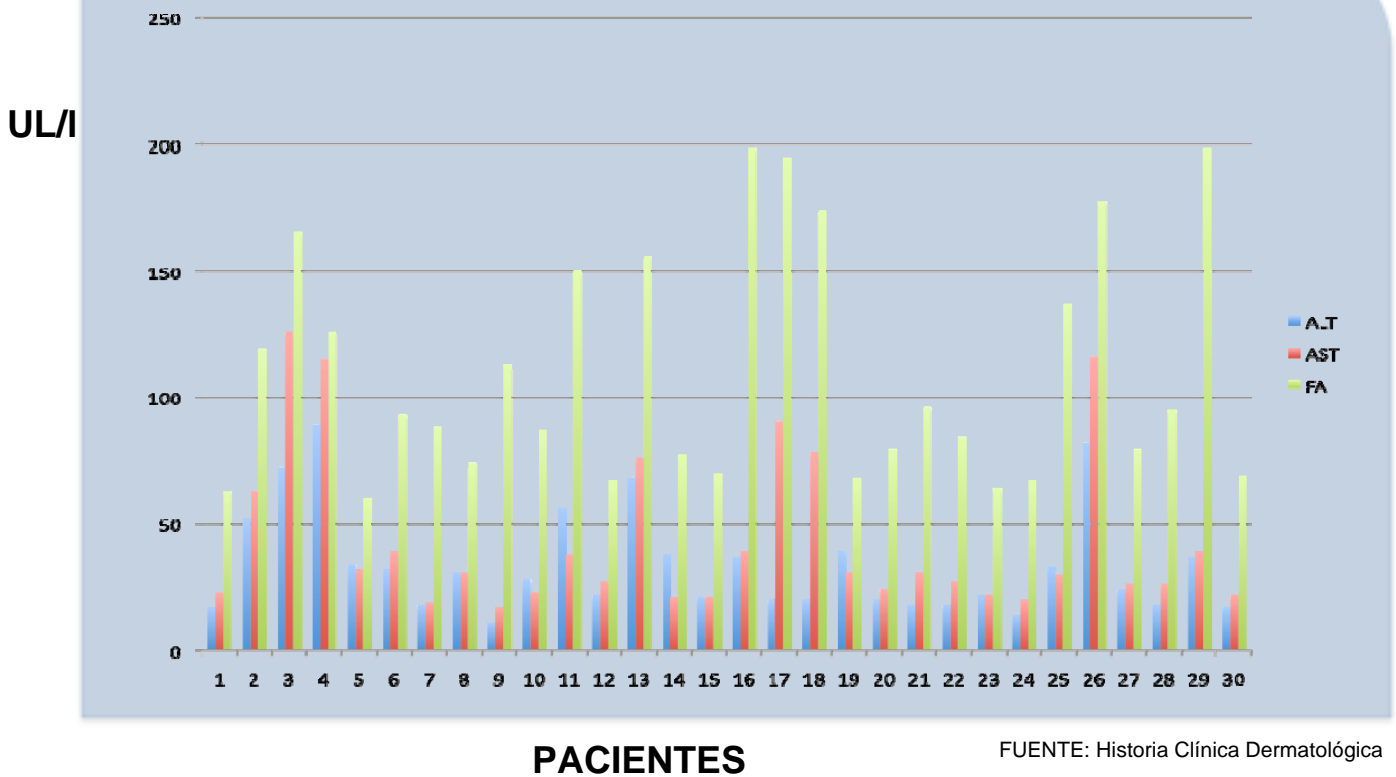
**Porcentaje de niveles séricos de enzimas Hepáticas Reportadas por el laboratorio de HGZ-30 en los Pacientes procedentes de la UMF-21, en el periodo comprendido de Marzo a Octubre de 2008.**

**GRAFICA 4**



## Niveles Séricos de Enzimas Hepáticas Reportadas por el Laboratorio del HGZ 30 en los Pacientes procedentes de la UMF 21, en el periodo comprendido de Marzo a Octubre del 2008

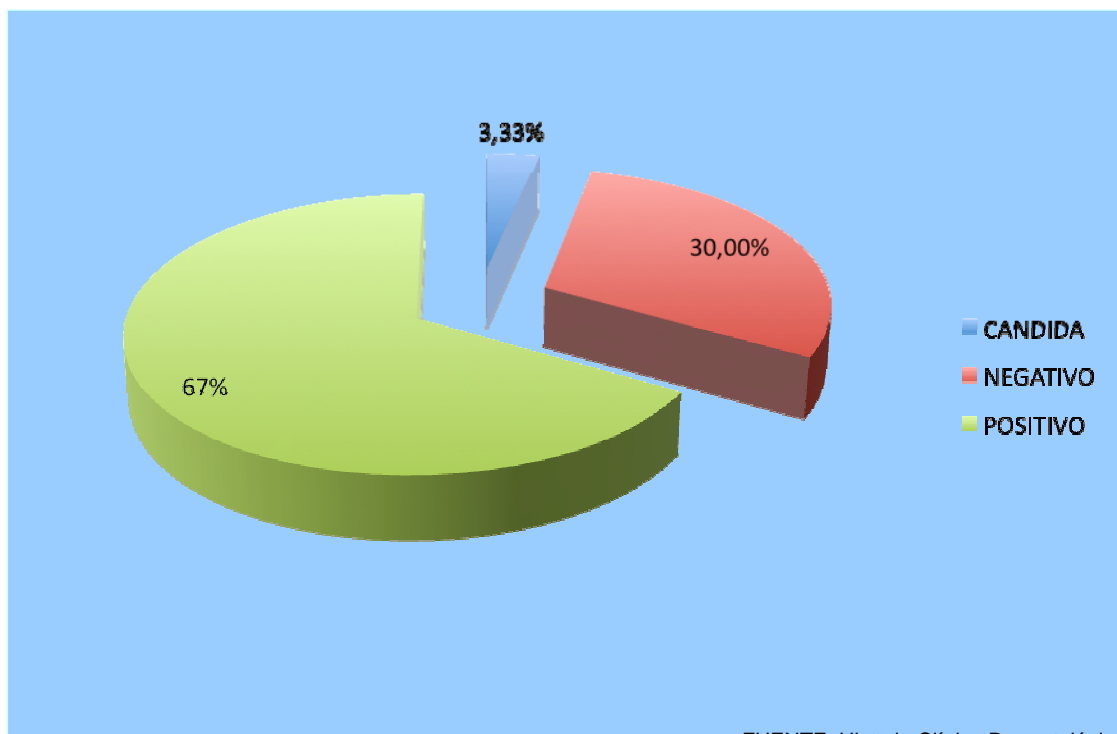
**Niveles Séricos de Enzimas Hepáticas Reportadas por el Laboratorio del HGZ 30 en los Pacientes procedentes de la UMF 21, en el periodo comprendido de Marzo a Octubre del 2008**



FUENTE: Historia Clínica Dermatológica

## Resultados de Cultivos realizados en los Pacientes de la UMF 21 con Onicomycosis y en tratamiento con Ketoconazol en el periodo comprendido de Marzo a Octubre del 2008

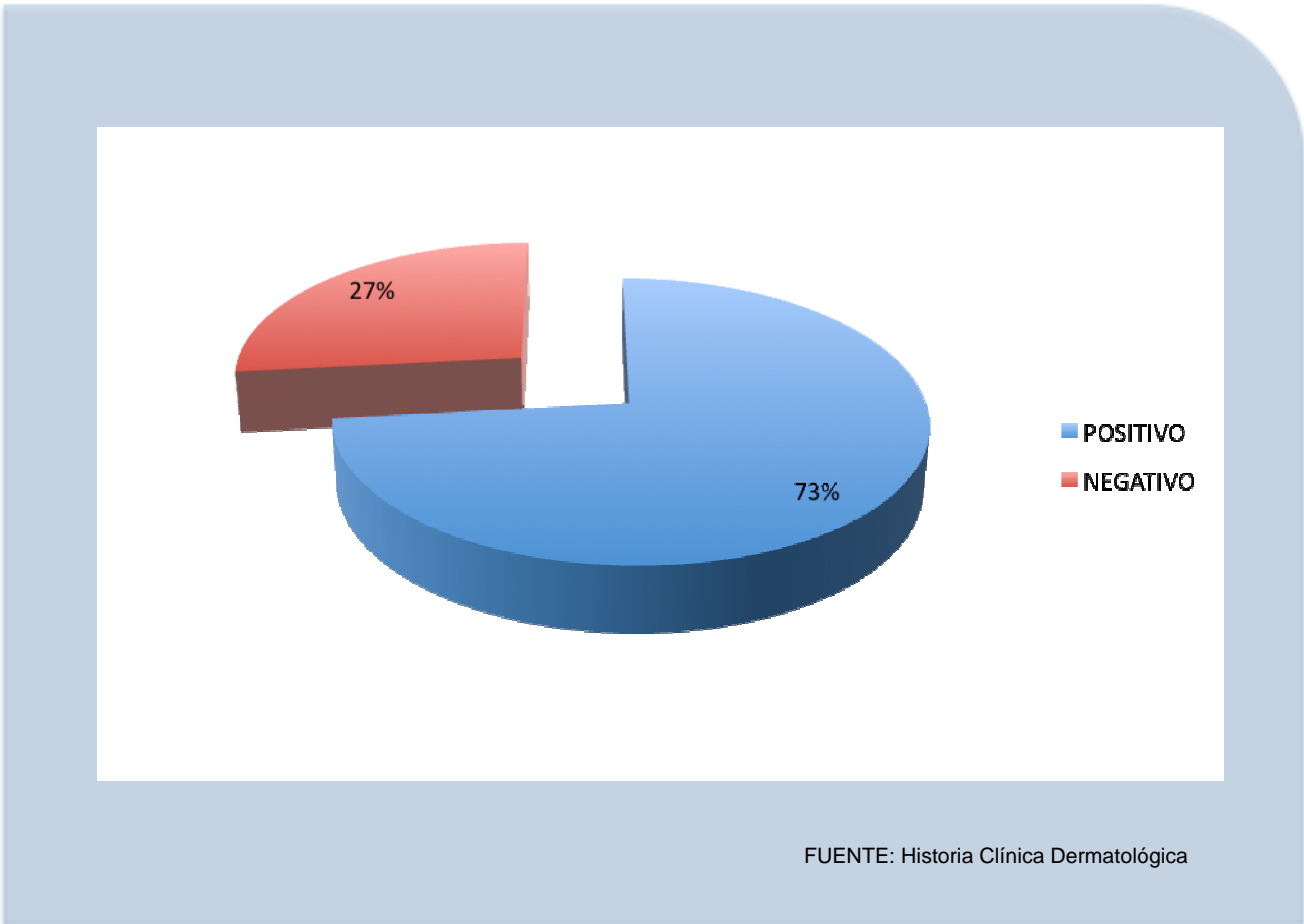
GRÁFICA 6



FUENTE: Historia Clínica Dermatológica

**Resultados obtenidos del Examen Directo realizados en los Pacientes de la UMF 21 con Onicomycosis y en tratamiento con Ketoconazol, en el periodo comprendido de Marzo a Octubre del 2008**

**GRAFICA 7**



## DISCUSIÓN

El espectro de acción del ketoconazol es amplio; frente a los dermatofitos (*Trichophyton spp*, *Epidermophyton floccosum* y *Micrsporium spp*) y las levaduras (*candida spp*), teniendo de un 14 a 30% de eficacia en la curación de las onicomiasis de las uñas de los dedos de los pies.

El efecto secundario más temido es la presencia de hepatotoxicidad que se traduce en una elevación de las transaminasas clásicamente hacia los días 28 y 30 de haber iniciado el tratamiento, misma que habitualmente se resuelve en forma espontánea, esta elevación enzimática se observa sobre todo en mujeres de 40 a más años.

Del 14 al 55% de los pacientes tratados con ketoconazol presentan un incremento de las enzimas hepáticas (ALT, AST y FA) (4, 10, 11, 13)

De estos, en el 15% aproximadamente; existe primeramente una elevación de la Fosfatasa Alcalina (FA), el aumento de esta enzima ocurre durante el primer mes de tratamiento resultando ser asintomática, el aumento de esta enzima durante el tratamiento con ketoconazol resulta ser la regla y el sexo femenino es más propenso a desarrollar tal reacción. (10)

La presencia de numerosas esporas en el examen directo indican una fase quiescente de reserva del hongo que le permite resistir a un entorno hostil y en especial a los tratamientos antifúngicos (4).

Como en cualquier otra reacción fúngica, el cultivo micológico tradicional ocupa un lugar de elección siendo recomendable su realización porque permite determinar en unas condiciones óptimas si la infección se debe a un dermatofito, a una levadura o a un moho. *Trichophyton spp* es por mucho el agente dominante en la patología ungueal con una frecuencia del 80% (4, 5).

Así tenemos que en nuestro proyecto de investigación realizado, los 30 pacientes estudiados presentaron signos clínicos de onicomiasis y contaban con tal diagnóstico, todos ellos se encontraban ingiriendo ketoconazol por un promedio de 20 meses y solamente uno de ellos

presentaba tal ingesta por un periodo de 120 meses, se encontró predominio del sexo femenino en el 76.6% de los casos, con lo que se coincide en lo descrito por la literatura.

La elevación de las transaminasas reportadas correspondieron a un 23.3% para la AST y 33.3% para la ALT con lo que corresponde a lo reportado en la literatura.

El 36.6% de los pacientes presentaron niveles elevados de Fosfatasa Alcalina difiriendo un poco en lo descrito anteriormente ya que este porcentaje fue doblemente mayor que lo descrito en los reportes; sin embargo esta enzima fue la que predominó más en cuanto a su elevación en los 30 pacientes estudiados con lo que no existe contradicción en lo mencionado en los estudios anteriores realizados.

En el 67% de los casos el dermatofito que predominó más en este estudio a la realización del cultivo, fue el *Epidermophyton spp*, difiriendo de lo reportado en los estudios realizados en la población mexicana y española. Y en el 73% de los casos se obtuvo un examen directo con la presencia de esporas lo que indica que el hongo es resistente al tratamiento antifúngico, que en este caso se trató del ketoconazol.

En general en este proyecto de investigación, observamos la persistencia de dermatofitos y esporas en un 67% y 73% respectivamente en los pacientes estudiados, así como la presencia de signos clínicos en las uñas a pesar de la ingesta prolongada del ketoconazol; sin embargo el porcentaje de daño hepático fue del 23.3% al 36.6% siendo similar a lo descrito por estudios previos ya existentes.

## **CONCLUSIONES.**

- El ketoconazol es un antimicótico de uso amplio y prolongado para las onicomicosis en general.
- Hemos observado con datos clínicos, cultivos y examen directo la persistencia de dermatofitos en los pacientes con tratamientos prolongados con ketoconazol.
- Con lo que concluimos que el ketoconazol es poco eficaz para tratar las onicomicosis, como se apreció en nuestra serie de pacientes.
- Con respecto a la hepatotoxicidad, solo se reporta elevación del 36.6% de la Fosfatasa Alcalina; pero se necesitan más pacientes para determinar si realmente existió daño.



## **SUGERENCIAS**

Las onicomycosis, por su frecuencia, su carácter crónico y su desesperante capacidad de recidiva, han llegado a ser una preocupación real para los médicos de primer contacto; por otra parte el costo total de la asistencia (desde el diagnóstico hasta el tratamiento), está lejos de ser despreciable, sobre todo en los últimos años en que se disponen de nuevos antifúngicos más eficaces para tratar esta patología.

Es por eso que se sugiere la integración al cuadro básico de medicamentos de la Unidad de Medicina Familiar Número 21 de alguno de estos antifúngicos sistémicos como el itraconazol, cuyos estudios realizados han mostrado que dicho fármaco es muy eficaz en las dermatofitosis y además presenta una tolerancia mejor que el ketoconazol.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bennet JE. Otras Micosis. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Principios de Medicina Interna* . 13. ed. Madrid España: McGraw- Hill Interamericana; 2006. p. 1001-1002
- 2.- Balleste R, Mousques N, Gezuele E. “Revisión de Onicomycosis” *Revista Medica Uruguay* 2003 Ago 2; 19 (19): 93-106
- 3.- Lambric A, Lecha M. “Tratamiento actual de la Onicomycosis” *Revista Iberoamericana Micol* 2002; 19: 127 – 1297.
- 4.- Arriese J, Baran R, Franchimont P, Claudine et al. *Manual onicomycosis*. 13. ed. España: Masson; 2006 p. 1 – 5, 105 – 112.
- 5.- Bonifaz Alejandro. Dermatofitosis, *Micología Médica Básica*. 2°. ed. México DF: Méndez Editores; 2000 p. 35 – 42; 60 – 62.
- 6.- Richard KS, Amir T, Bárður S, Roderick JH, Warren SJ, Antonella T, et al. “Onychomycosis: Diagnosis and definition of cure”: *J AM ACAD DERMATOLOGY* 2007: 56 (6): 939-943.
- 7.- Gutierrez García I. Medidas Higiénicas en el Paciente. 2005. Esta es la versión html del archivo [http://www.enfermeria21.com/pfw\\_files/cma/Archivos/Apuntes/2005\\_2006/Medidas\\_higienicasenelpaciente\\_irene.doc](http://www.enfermeria21.com/pfw_files/cma/Archivos/Apuntes/2005_2006/Medidas_higienicasenelpaciente_irene.doc)
- 8.-Hardman G. Fármacos Antimicrobianos. En Limbird LE, Molinoff PB, Hardman G, et al. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 9. ed. México DF: McGraw- Hill Interamericana; 1996. p. 1252-1254.

- 9.- Bouza SE, Gomez SG, Rubio Calvo C et. al. "Antifúngicos Criterios de Uso Racional y Guía Práctica Terapéutica" 2006; 66, 86-87
- 10.- Janssen PA, Symoens JE. "Hepatic Reactions During Ketoconazole Treatment": The American Journal of Medicine 1983: (24): 80 – 84.
- 11.-James HL, Hyman JZ, Gordon DB, Kamal GI. "Hepatic Injury Associated With Ketoconazole Therapy": Gastroenterology 1984: 86: (503-13): 503 – 512.
- 12.- Nan- Chien Rong, Yang Lih – Jen, Liaw Yun- Fan: "Hepatic Injury During Ketoconazole Therapy in Patients with Onychomycosis": A controlled Cohort Study: Hepatology 1997: 25(1) 103 – 107.
- 13.- Smith EB. "The treatment of dermatophytosis": Safety considerations: J AM ACAD DERMATOLOGY 2000: 43 (5): 113 – 117.
- 14.- Jackson A, Dismukes, William E. Drug Therapy: "Oral Azole Drugs As Systemic Antifungal Therapy": The New Englan Journal of Medicine 1994:330 (4): 263 – 272.
- 15.- Soriano Leandro, Lahlou Najiba, Chauvet Genevieve, Roger Marc: Adult Height alter Ketoconazole "Treatment in Patients with Familial Male Limited Precocious Puberty": The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004: 90 (1): 147 – 151.
- 16.- Gupta K. Aditya: "Pharmacoeconomic Analysis of Oral Antifungal Therapies Used to Treat Dermatophyte Onychomycosis of the Toenails": Pharmacoeconomics 1998: 13(3): 243 – 256.
- 17.- Aditya KG, Sauder DN, Shear NH. "Continuing medical education": Journal of the American Academy of Dermatology 1994: 30 (5): 677 – 688.
- 18.- Reglamento de Ley General de Salud en Materia de Investigación la Salud de 1984, Pub. L. 1 – 23. ( julio. 7, 1984 ).

19.- Méndez Ramírez Ignacio, Guerrero Namihira Delia, Moreno Altamirano Laura, Sosa de Martínez Cristina. *El Protocolo de Investigación*. 2. ed. México: Trillas; 1990 p. 15, 33, 81 – 82, 111 – 187, 191 – 192.

# ***ANEXOS***

## ANEXO 1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO.

A quien corresponda:

Yo \_\_\_\_\_ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio “ Respuesta terapeutica del Ketoconazol en la onicomicosis provocada por dermatofitos y su relación en la hepatotoxicidad “

Que se realiza en la Unidad de Medicina Familiar N° 21 del Instituto Mexicano del Seguro Social del Distrito Federal, cuyos objetivos consisten en: Determinar por examen directo ; la existencia de la onicomicosis en pacientes que acudan por consulta dermatológica, producida por dermatofitos, valorar el daño hepático de los pacientes que se encuentren ingiriendo ketoconazol y valorar la curación lograda por el ketoconazol, en las onicomicosis producidas por dermatofitos.

Estoy conciente de que los procedimientos , pruebas y tratamientos, para lograr los objetivos mencionados consistirán en toma de una muestra de sangre venosa y raspado directo de la uña que presente infección y que los riesgos a mi persona serán mínimos de acuerdo a la Ley General de Salud.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada.

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Fecha \_\_\_\_\_  
Testigo \_\_\_\_\_ Dirección \_\_\_\_\_  
Testigo \_\_\_\_\_ Dirección \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
IMSS

UMF 21 FRANCISCO DEL PASO Y TRONCOSO  
HISTORIA CLINICA DERMATOLÓGICA

RESPUESTA TERAPÉUTICA DEL KETOCONAZOL EN LA ONICOMICOSIS PROVOCADA POR  
DERMATOFITOS Y SU RELACIÓN EN LA HEPATOTOXICIDAD

### FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_  
Ocupación \_\_\_\_\_  
Domicilio \_\_\_\_\_  
Colonia \_\_\_\_\_  
Estado \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_  
Número de Afiliación \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

### INTERROGATORIO ANTECEDENTES IMPORTANTES

Antecedentes de Hepatitis: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ Tipo de Hepatitis B \_\_\_\_ C \_\_\_\_  
Antecedente de Cirrosis Hepática: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_  
Antecedente de Diabetes Mellitus SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ TIEMPO DE EVOL. \_\_\_\_\_  
Patología Inmunodeficiente: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ CUAL: \_\_\_\_\_  
Transfusiones previas SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ Tiempo \_\_\_\_\_  
Alcoholismo \* SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_  
Ingesta de medicamentos 3 meses previos: amiodarona, azatioprina, carbamazepina, clorpromazina, diltiazem, metrotexate, metildopa, Acido Valproico, zafirlukast.  
SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ OTROS \_\_\_\_\_  
Cuenta con realización de Pruebas Funcionales Hepáticas Anteriormente: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_  
Fecha de estudio: \_\_\_\_\_ Resultados: \_\_\_\_\_

### CARACTERÍSTICAS DE LAS UÑAS:

### REPORTE DE EXAMEN DIRECTO:

### DIAGNÓSTICO

## TRATAMIENTO Y MANEJO, ANTERIOR Y ACTUAL

Alcoholismo definición de OMS: cambio en el comportamiento de un individuo, con alteraciones psicobiológicas, con el consumo no aprobado en el ambiente sociocultural....