

Efectividad del ketoconazol oral en el tratamiento de la dermatitis seborreica moderada a grave

Effectiveness of oral ketoconazole in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis

Camilo Andrés Morales¹, Guillermo Sánchez².

1. Médico dermatólogo, Oficina de Docencia e Investigación, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico epidemiólogo, M.Sc. en Epidemiología Clínica, Oficina de Docencia e Investigación, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

INTRODUCCIÓN: La dermatitis seborreica es una enfermedad inflamatoria crónica de difícil manejo, que puede afectar diferentes zonas anatómicas. Su tratamiento con derivados imidazólicos, como el ketoconazol, produce resultados variables que dependen tanto de la seriedad y extensión de las lesiones como de la vía de administración del medicamento.

El ketoconazol oral ha sido el tratamiento de elección en el manejo de la dermatitis seborreica moderada a grave en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta; sin embargo, no existen estudios clínicos en Colombia que hayan evaluado su efectividad.

El objetivo del presente estudio fue establecer la efectividad del ketoconazol oral en casos de dermatitis seborreica moderada a grave, comparando el compromiso clínico antes del tratamiento y después de él.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio clínico seudoexperimental para evaluar la efectividad de un ciclo de tratamiento con 200 mg diarios de ketoconazol durante treinta días. Se incluyeron 96 pacientes con diagnóstico de dermatitis seborreica moderada a grave, que aceptaron participar en el estudio siguiendo los principios de buenas prácticas clínicas.

Para establecer el grado de compromiso, se utilizó la escala de gravedad de dermatitis seborreica de la guía de práctica clínica del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Esta escala incluye el grado de descamación, la presencia de prurito y eritema, y la localización anatómica. Los valores se establecen en un rango de 0 a 100, donde 100 es el nivel de compromiso máximo. Se incluyeron pacientes con puntuaciones iguales o superiores a 50, punto de corte para establecer el compromiso moderado. Se consideraron casos graves los que obtuvieron valores superiores a 75 puntos.

El porcentaje de mejoría obtenido se calculó a partir de la diferencia entre el grado de compromiso inicial y el compromiso al final del ciclo. Un tratamiento fue considerado efectivo cuando la mejoría obtenida al final del tratamiento fue igual al 70% o mayor.

RESULTADOS: Ochenta y seis sujetos finalizaron el estudio, con un porcentaje de pérdidas en el seguimiento de 11%. La media de compromiso al ingreso fue de 67 puntos y al terminar el ciclo de tratamiento, de 33 puntos. Se establecieron diferencias significativas en las medias antes del tratamiento y después de él ($p=0,001$). El 48% ($IC_{95\%}$: 37-58) de los sujetos alcanzaron un porcentaje de mejoría clínica igual al 70% o mayor. Se presentaron efectos secundarios en 11 pacientes (12,8%; $IC_{95\%}$: 6,5-21,7), definidos como leves y de resolución espontánea.

Correspondencia:

Camilo Andrés Morales
Email: camiderm@yahoo.com

Recibido: 23 de Octubre de 2010.

Aceptado: 7 de Febrero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

CONCLUSIONES: El ketoconazol oral es una alternativa terapéutica en el tratamiento de pacientes con dermatitis seborreica moderada a grave, con un perfil de seguridad adecuado a las dosis utilizadas y durante el tiempo establecido en este estudio.

PALABRAS CLAVE: ketoconazol, dermatitis seborreica, efectividad, dermatología.

Summary

INTRODUCTION: Seborrheic dermatitis is a chronic inflammatory disease difficult to treat that mainly affects seborrheic areas of skin and scalp. Successful therapy with imidazole derivatives like ketoconazole is variable depending on the severity of the lesions and the affected areas, as well as medication administration. Oral ketoconazole has been considered the first-line therapy for moderate to severe seborrheic dermatitis at the Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, nevertheless no clinical trials evaluating the action and effectiveness of ketoconazole in seborrheic dermatitis are available in Colombia. The aim of this study was to establish the effectiveness of oral ketoconazole in moderate to severe cases of seborrheic dermatitis by comparing clinical parameters before and after the treatment.

MATERIALS AND METHODS: A quasi-experimental design was used to evaluate effectiveness of ketoconazole at 200 mg once daily for 30 days. The study population included 96 patients with diagnosis of moderate to severe seborrheic dermatitis who accepted to participate in the study following the principles of good clinical practice. The seborrheic dermatitis severity scale of the Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta clinical practice guideline was used to assess the grade of severity of seborrheic dermatitis. This scale includes scaling, itching, erythema and anatomic location. The scores are set in ranges from 0 to 100, where the maximum level is 100. Patients with scores equal to or greater than 50 were included as a cut-off score to define moderate severity. Those who scored above 75 points were considered severe cases. General improvement degree was calculated from the difference between initial and final measure values. A treatment was considered effective when at least a 70% improvement was reached.

RESULTS: Eighty-six patients finished the study, and 11% were lost to follow-up. Mean score was 67 points at start and 33 points at end. We found statistically significant differences between means before and after treatment (p -value: 0,001). Forty-eight percent of patients showed at least a 70% improvement. There were adverse effects in 11 patients (12,8 %; CI_{95%}: 6,5-21,7) all of them were minor and self-limiting.

CONCLUSION: Oral ketoconazole is a therapeutic alternative in the treatment for patients with moderate to severe seborrheic dermatitis. It has an adequate side effect profile at the doses used and during the time described in this study.

KEY WORDS: ketoconazole, seborrheic dermatitis, effectiveness, dermatology.

Introducción

La dermatitis seborreica es una enfermedad dermatológica crónica, inflamatoria y no infecciosa, caracterizada por la presencia de eritema, descamación y prurito, que compromete principalmente el cuero cabelludo, el rostro, el tórax anterior y la región interescapular.¹ Afecta de

2 al 5% de la población, aparece con mayor frecuencia en hombres y no existe predilección racial. Es más frecuente durante los tres primeros meses de vida en los niños y en adultos se presenta entre los 30 y los 60 años de edad.²

En el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E, se atendieron 2.539 consultas por dermatitis se-

borreica durante el año 2009, ocupando el cuarto lugar entre los motivos de consulta (4,6% del total). El ketoconazol oral ha sido el medicamento de elección en el manejo de la dermatitis seborreica moderada a grave en esta institución, debido a su mecanismo de acción como antiproliferativo, antiinflamatorio y antifúngico³⁻⁷, ya que regula la proliferación celular mediante la inhibición de la síntesis de ácido retinoico endógeno⁸⁻¹⁰, inhibe el crecimiento de los queratinocitos al modificar su metabolismo lipídico y reducir la conversión de lanosterol a colesterol hasta en 50%, con lo cual se incrementa la síntesis de ácidos grasos y se genera toxicidad celular⁸, disminuye la producción de leucotrienos a partir de la inhibición de la enzima 5-lipooxygenasa y por inhibición competitiva de la calmodulina modula diferentes vías metabólicas involucradas en procesos como la proliferación celular y la respuesta inflamatoria cutánea^{8,9}. Además, su potente acción antifúngica reduce la población de *Malassezia* spp.^{6,7}, levaduras con capacidad para activar el complemento por ambas vías^{9,11}.

La etiopatogenia de la dermatitis seborreica es un tema siempre actual, controversial y poco entendido. A partir de la publicación de la *Note sur le champignon du pitiriasis simple*, escrita por Malassez en 1874, se empezó a considerar a *Malassezia* spp. como un germen patógeno infeccioso responsable de la enfermedad¹².

Esta teoría, un tanto reduccionista, permaneció indiscutible hasta la década de los años 60 y 70, cuando algunos grupos de investigación sugirieron que la erradicación de la levadura con antifúngicos tópicos con sulfuro de selenio, anfotericina B, nistatina y econazol modificaba la descamación del cuero cabelludo sólo en forma transitoria y que la enfermedad persistía o reaparecía rápidamente a pesar de la ausencia de microorganismos¹³⁻¹⁶.

En 1976, Leyden debatió la relación entre *Pityrosporum ovale* y dermatitis seborreica cuando documentó recaídas en pacientes que habían presentado mejoría clínica luego del tratamiento con sulfuro de selenio y que continuaron aplicándose anfotericina B tópica para evitar la recolonización¹⁴. Se relegó el protagonismo inicial de *Malassezia* spp. a un papel secundario como agravante de la enfermedad, se propuso una "hipótesis hiperproliferativa" y se relacionó el control de la enfermedad con las propiedades citostáticas de los antifúngicos.

Años más tarde, otros autores cuestionaron esta hipótesis, criticaron la confiabilidad de los métodos utilizados en los estudios y argumentaron que *Malassezia* spp. era el microorganismo asociado cuantitativamente con mayor frecuencia en los casos de dermatitis seborreica. La reducción del porcentaje de colonización del microorganismo con el tratamiento antifúngico disminuiría la cantidad de escamas (objetivamente medible) y la recolonización por *Malassezia* spp. sería la causa de las recu-

rrencias. La posibilidad de que la dermatitis seborreica fuera una condición hiperproliferativa primaria y que los antifúngicos tuvieran actividad citostática, también fue descartada según estas investigaciones¹².

En la actualidad, se considera que la dermatitis seborreica es mucho más que un trastorno de la capa córnea y que puede ser resultado de la convergencia de una alteración de la epidermis con hiperproliferación, cambios en el metabolismo lipídico relacionados con la colonización por diferentes especies de *Malassezia* y una respuesta inflamatoria variable a la liberación de ácidos grasos insaturados en individuos sensibles¹⁷⁻¹⁹. También se ha asociado con factores inmunológicos, neurológicos y hormonales, y deficiencias nutricionales², pero sin suficientes estudios que permitan confirmarlo.

El objetivo de este trabajo fue establecer la efectividad del ketoconazol oral en pacientes con dermatitis seborreica moderada a grave, comparando el compromiso clínico antes del tratamiento y después de él, y describir los efectos secundarios del mismo.

Materiales y métodos

Entre octubre de 2008 y marzo de 2009, se llevó a cabo en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta un estudio clínico seudoexperimental de los pacientes entre 18 y 60 años con diagnóstico clínico de dermatitis seborreica moderada a grave, sin antecedentes de tratamiento con antifúngicos, corticoides tópicos o sistémicos, o ambos, durante los 30 días previos al ingreso. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico asociado de enfermedad tiroidea o neurológica, alcoholismo, VIH, cáncer y dermatitis atópica.

Intervención

A cada paciente se le suministró un tratamiento oral de ketoconazol consistente en dosis de 200 mg/día, durante 30 días consecutivos. La entrega se hizo a través de la Oficina de Docencia e Investigación del Centro.

Obtención de datos y medición de efectividad

El compromiso clínico fue establecido por un dermatólogo experimentado, aplicando la escala de gravedad de la dermatitis seborreica de la guía de práctica clínica del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, basada en criterios clínicos que incluyen la presencia de prurito, eritema y descamación, así como la localización de las lesiones (cuero cabelludo, cara y tronco).

Para el cálculo del puntaje con la escala de gravedad de la dermatitis seborreica, cada criterio se clasifica de 0 a 3 (ausente, leve, moderado, grave). Para la localización, se asigna un punto cuando existen lesiones en cuero cabelludo; dos puntos, si se localizan en el tronco,

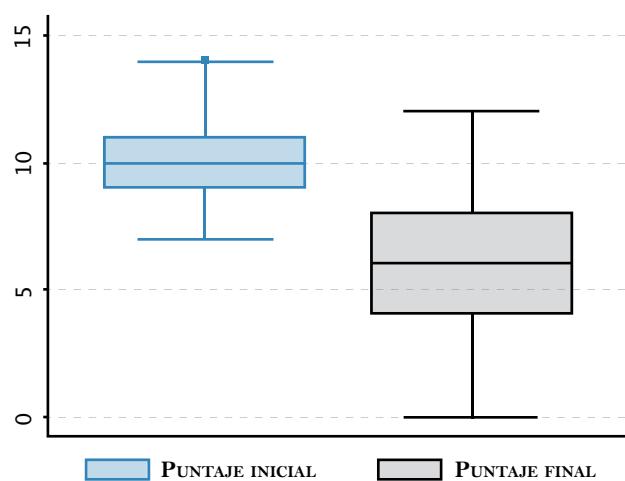


FIGURA 1. Comparación entre el puntaje inicial y el puntaje final.

y tres puntos, si lo hacen en la cara. El máximo valor teórico de la escala es de 15 puntos (1-6: leve; 7-10: moderado; >10: grave).

Se incluyeron los pacientes con puntuaciones iguales o superiores a 7. Se hizo una evaluación basal y otra a los 35 días de tratamiento (± 5). Se calculó la diferencia de medias entre los puntajes basales y finales. Se calculó el porcentaje de mejoría en cada caso, teniendo en cuenta el puntaje basal y el puntaje final. Para considerar la efectividad del medicamento, se definió una mejoría igual o superior a 70%. Además, al finalizar el tratamiento se le solicitó al paciente que calificara el porcentaje de mejoría percibido.

Tamaño de la muestra

Se empleó la fórmula propuesta por Machin y Campbell²⁰ para calcular el tamaño muestral de promedios relacionados, con una confianza del 95%, un poder de 80%, una media esperada de 6 puntos y un promedio alterno de 7 puntos, para una muestra mínima de 82 sujetos. Esta muestra se incrementó en 10% calculando las pérdidas potenciales, para una muestra final de 90 sujetos.

Análisis estadístico

Se utilizaron las herramientas de la estadística descriptiva. Para establecer la diferencia de medias, se empleó la prueba t de Student, previa verificación de los supuestos de normalidad. Se consideró una diferencia significativa con valores p menores de 0,05. Cada estimación se presentó con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Los análisis se hicieron en el paquete estadístico Stata 10®.

Aspectos éticos

El presente estudio cumplió con la normatividad nacional e internacional²¹⁻²³. Todos los pacientes fueron instruidos sobre la clasificación del riesgo del proyecto, sus objetivos, la confidencialidad y la posibilidad de renunciar

sin que se afectara la calidad de su atención. Todos los pacientes aceptaron participar mediante la firma de un consentimiento informado.

El proyecto fue avalado por el Comité Científico Institucional y por el Comité de Ética del Centro. No existió ningún aporte o patrocinio de la industria farmacéutica.

Resultados

Se incluyeron 96 pacientes con diagnóstico clínico de dermatitis seborreica moderada a grave, de los cuales, 86 completaron el seguimiento (90%). La edad de los participantes osciló entre los 18 y los 60 años, con una media de 33 años. Se incluyeron 39 mujeres (40%) y 57 hombres (60%).

Efectividad basada en valores absolutos de la escala de gravedad

Los puntajes basales de la escala de gravedad oscilaron entre 7 y 14 para la totalidad de la muestra, con promedio y mediana de 10 y desviación estándar de 1,58. Al finalizar el seguimiento, los puntajes de la muestra oscilaron entre 0 y 12, con promedio de 5,8, mediana de 6 y desviación estándar de 2,9. La diferencia de medias basal-final resultó ser estadísticamente significativa (diferencia de 4,2; IC_{95%}: 3,7-4,8; p=0,001). En la FIGURA 1 se puede observar el cambio entre el puntaje inicial y el puntaje final obtenido con la escala.

Efectividad basada en el porcentaje de mejoría entre evaluación inicial y final

Con base en el criterio definido, en el cual se consideró que un tratamiento era efectivo cuando un paciente alcanzaba una mejoría mayor o igual a 70%, la efectividad alcanzada fue de 48% (IC_{95%}: 37-59), es decir que el 48% de los sujetos incluidos en el estudio (41/86) alcanzaron porcentajes de mejoría iguales o superiores a 70%. Al plantear un análisis de sensibilidad en el que los pacientes perdidos (n=10) hubieran alcanzado niveles iguales o superiores a 70%, la efectividad llegaría a 53% (IC_{95%}: 43-63); en el caso opuesto, en el que los casos perdidos no hubieran alcanzado el porcentaje de mejoría definido, la efectividad se reduciría a 43% (IC_{95%}: 33-53).

La efectividad del medicamento se incrementa cuando se reduce el punto de corte para definir un tratamiento efectivo a niveles de 40, 50 y 60% (TABLA 1).

Mejoría subjetiva

El promedio de mejoría subjetiva referido por los 86 pacientes que finalizaron el seguimiento fue de 58% (IC_{95%}: 47-68%).

Efectos secundarios

El porcentaje de sujetos que presentaron efectos secundarios fue de 12,8% (IC_{95%}: 6,5-21,7). En total, ocurrieron

	Porcentaje de mejoría			
	≥40	≥50	≥60	≥70
CASOS EFECTIVOS	69	63	54	41
PORCENTAJE DE EFECTIVIDAD (%)	80	73	63	48
IC _{95%}	70-88	62-82	52-73	37-59

IC: intervalo de confianza.

TABLA 1. Efectividad del ketoconazol oral en el tratamiento de la dermatitis seborreica con diferentes puntos de corte (40 %, 50 %, 60 % y 70 %).

Síntoma	n	%
Epigastralgia	4	29
Náuseas	3	22
Dolor abdominal	2	14
Mareo	2	14
Anorexia	1	7
Somnolencia	1	7
Cefalea	1	7
Total	14	100

TABLA 2. Efectos secundarios.

Fecha de publicación	Tratamiento	n	Efectividad (%)	Presentación comercial	Referencia
1984	Ketoconazol	9	88	Crema al 2%	(29)
1992	Bifonazol	100	43	Crema al 1%	(34)
1996	Terbinafina	20	61	Crema al 1%	(25)
1996	Ketoconazol	575	88	Champú al 2%	(31)
2001	Terbinafina	129	44	Crema al 1%	(35)
2002	Ketoconazol	331	73	Champú al 2%	(36)
2003	Ketoconazol	269	30	Emulsión al 2%	(37)
2003	Ketoconazol	303	44	Gel al 2%	(38)
2005	Ciclopiroxolamina	949	45-58	Champú al 1%	(39)
2006	Ketoconazol	459	25	Gel al 2%	(33)
2007	Ketoconazol	1.162	56	Espuma al 2%	(40)

TABLA 3. Efectividad de algunos antifúngicos tópicos en el tratamiento de la dermatitis seborreica.

14 eventos en 11 pacientes, todos leves, transitorios y de resolución espontánea. En ningún caso fue necesario suspender el tratamiento. La descripción de los efectos secundarios se presenta en la **TABLA 2**.

Discusión

Ante la evidencia de la participación directa o indirecta de *Malassezia* spp. en la etiopatogenia de la dermatitis seborreica, los estudios con antifúngicos han intentado establecer cuál de estos medicamentos tiene mayor actividad contra *Malassezia* y, por lo tanto, mayor capacidad para reducir la cantidad de colonias del microorganismo²⁴⁻²⁸. Desde su introducción en la década de los años 80, se conoce la actividad del ketoconazol contra *Malassezia* spp.⁶. En 1984, se reportó por primera vez el uso tópico del medicamento²⁹ y desde entonces varios estudios

han validado su efectividad con diferentes preparaciones (**TABLA 3**) para casos de dermatitis seborreica leve y moderada^{5,30-33}, pero los hallazgos y los estudios realizados con ketoconazol oral han sido escasos (**TABLA 4**).

En la revisión de la literatura científica indexada sólo se encontraron cuatro estudios que evaluaban la efectividad del ketoconazol oral en pacientes con dermatitis seborreica o psoriasis del cuero cabelludo^{10,41-43}. El único ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 19 pacientes con dermatitis seborreica, examinó la eficacia de la molécula original de ketoconazol oral (Nizoral®) y reportó una respuesta clínica positiva en 14 pacientes (73%), la cual aumentó a 17 pacientes (90%) con el doble de la dosis inicial⁴¹.

El presente estudio demuestra que el ketoconazol oral fue efectivo en 48% de los pacientes con dermatitis seborreica de moderada a grave y modificó los puntajes

Fecha de publicación	Tratamiento	n	Efectividad (%)	Dosis (mg/día)	Referencia
1984	Ketoconazol	19	73	200	(41)
1987	Ketoconazol	37	78	200-400	(44)
2004	Itraconazol	32	39	200	(45)
2005	Terbinafina	174	70	250	(46)
2005	Itraconazol	29	83	200	(47)
2006	Fluconazol	38	31	50	(48)
2007	Pramiconazol	10	68	200	(49)
2008	Itraconazol	60	55	200	(50)

TABLA 4. Efectividad de algunos antifúngicos sistémicos en el tratamiento de la dermatitis seborreica.

basales con una diferencia de medias estadísticamente significativa, antes del ciclo y después de él.

Aunque la escala utilizada aún no ha sido validada y la observación por parte de un solo observador puede constituir un sesgo, la reducción en el grado de la descamación, el prurito y el eritema antes del tratamiento y después de él fueron comparables con el porcentaje de mejoría subjetiva referido por los pacientes al finalizar el ciclo de tratamiento. La mejoría subjetiva ha sido utilizada como parámetro en diferentes estudios de efectividad y se ha comparado con medidas objetivas aún no disponibles en nuestro medio⁵¹.

La dificultad para medir el compromiso clínico en la dermatitis seborreica cuando se comparan diferentes tratamientos sigue siendo ampliamente discutida; el ensayo clínico realizado por Pierard-Franchimont *et al.*, en el que se comparó la efectividad del champú de ketoconazol en dos concentraciones diferentes, utilizó una evaluación biometrológica que se correlacionó con la clínica y sugirió que las herramientas utilizadas hasta ese momento en los ensayos clínicos, basadas en la percepción del investigador, carecían de sensibilidad³⁰. Sin embargo, en la mayoría de los estudios realizados se siguen utilizando escalas visuales que miden la intensidad de la descamación y los síntomas de 1 a 10, y escalas numéricas que miden prurito, eritema y descamación con grados que van de 0 a 3 (ausente, leve, moderado y grave), como la que se utilizó en esta investigación.

Nuestra escala consideró, además, la asignación de tres puntos adicionales según la localización anatómica de las lesiones (se asignó un punto cuando existían lesiones en el cuero cabelludo; dos puntos, en el tronco, y tres puntos, en la cara), para un máximo teórico de 15 puntos. Lo anterior se hizo teniendo en cuenta que los estudios previos con ketoconazol oral en pacientes con psoriasis, aplicables a la dermatitis seborreica, han reportado mayor efectividad en los casos con lesiones en el cuero cabelludo, probablemente en relación con la mayor colo-

nización por *Malassezia* spp. en esta zona^{10,12,43}. Aunque no se puede hablar de un estándar, otras escalas no validadas utilizadas en estudios de efectividad han incluido mediciones fotográficas del cuero cabelludo, índices escamométricos y sebométricos y densidad de colonias de *Malassezia* spp., entre otros parámetros⁵¹⁻⁵³.

El haber definido un desenlace de efectividad igual o superior a 70% de mejoría, orienta los resultados a casos graves que presentaron una gran efectividad. Si se disminuyera el punto de corte, la efectividad se incrementaría hasta alcanzar porcentajes tan altos como los reportados en otros estudios (TABLA 4). En la TABLA 1 se observa el análisis de sensibilidad del presente estudio, en la que se comparan diferentes puntos de corte y la efectividad alcanzada en cada caso. Sin embargo, los resultados de este trabajo no son comparables con la efectividad reportada en los estudios que utilizaron tratamientos tópicos en pacientes que sólo tenían compromiso facial o de cuero cabelludo, dermatitis seborreica leve o cuando se combinaron los tratamientos orales con los tópicos.

Los principales efectos secundarios asociados con los antifúngicos orales son los gastrointestinales y el 72% de los reportados en este estudio fueron de este tipo (TABLA 2). Aunque el ketoconazol oral es un medicamento potencialmente hepatotóxico, el riesgo estimado de daño hepático establecido por la literatura varía de 1 en 2.000 a 15.000 pacientes expuestos⁵⁴⁻⁵⁶; la mayoría de casos reportados de toxicidad hepática son ancianos, pacientes que toman otros medicamentos o pacientes inmunosuprimidos que siguieron tratamientos con dosis mayores de 200 mg/día y durante más de 4 semanas^{10,57-62}.

En una cohorte con 69.830 pacientes se estimó un riesgo de toxicidad hepática aguda de 134 por 100.000 sujetos por mes de tratamiento⁶³, y en otra, con 137 pacientes que tomaron ketoconazol como tratamiento para onicomicosis, el 17% presentó elevación asintomá-

tica y reversible de las transaminasas y el 3% tuvo hepatitis medicamentosa con recuperación sin secuelas⁶⁴. No es posible determinar si alguno de los 86 pacientes que completaron este estudio presentó elevación asintomática de las transaminasas, porque no se realizaron pruebas de función hepática.

El tiempo de seguimiento de 35 días (± 5) no permitió estimar las recurrencias con este tratamiento, pero es probable que sean tan frecuentes como ocurre con cualquiera de las otras alternativas terapéuticas, teniendo en cuenta la fisiopatología y el carácter recurrente de la enfermedad.

Referencias

- Holden C, Berth-Jones J. Eczema, lichenification, prurigo and erythroderma. En: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. Seventh edition. Malden: Blackwell Science; 2004. p. 11-5.
- Schwartz RA, Janusz CA, Janniger CK. Seborrheic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician*. 2006;74:125-30.
- Borgers M, Degreef H. The role of ketoconazole in seborrheic dermatitis. *Cutis*. 2007;80:359-63.
- Gupta AK, Nicol K, Batra R. Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:417-22.
- Faergemann J, Borgers M, Degreef H. A new ketoconazole topical gel formulation in seborrhoeic dermatitis: an updated review of the mechanism. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1365-71.
- Faergemann J. In vitro and in vivo activities of ketoconazole and itraconazole against *Pityrosporum orbiculare*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;26:773-4.
- Strippoli V, Piacentini A, D'Auria FD, Simonetti N. Antifungal activity of ketoconazole and other azoles against *Malassezia furfur* in vitro and in vivo. *Infection*. 1997;25:303-6.
- van Cutsem J, van Gerven F, Cauwenbergh G, Odds F, Janssen PA. The antiinflammatory effects of ketoconazole. A comparative study with hydrocortisone acetate in a model using living and killed *Staphylococcus aureus* on the skin of guinea-pigs. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:257-61.
- Hegemann L, Toso SM, Lahijani KI, Webster GF, Uitto J. Direct interaction of antifungal azole-derivatives with calmodulin: a possible mechanism for their therapeutic activity. *J Invest Dermatol*. 1993;100:343-6.
- Farr PM, Krause LB, Marks JM, Shuster S. Response of scalp psoriasis to oral ketoconazole. *Lancet*. 1985;2:921-2.
- Sohnle PG, Collins-Lech C. Activation of complement by *Pityrosporum orbiculare*. *J Invest Dermatol*. 1983;80:93-7.
- Shuster S. The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br J Dermatol*. 1984;111:235-42.
- Ackerman AB, Kligman AM. Some observations on dandruff. *J Soc Cosmet Chem*. 1967;20:81-101.
- Leyden JJ, McGinley KJ, Kligman AM. Role of microorganisms in dandruff. *Arch Dermatol*. 1976;112:333-8.
- Alexander S. Do shampoos affect dandruff? *Br J Dermatol*. 1967;79:92-5.
- Aron-Brunetiere R, Dompmartin-Pernot D, Drouhet E. Treatment of pityriasis capitis (dandruff) with econazole nitrate. *Acta Derm Venereol*. 1977;57:77-80.
- Ro BI, Dawson TL. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005;10:194-7.
- Pierard-Franchimont C, Hermanns JF, Degreef H, Pierard GE. From axioms to new insights into dandruff. *Dermatology*. 2000;200:93-8.
- Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, Summerbell RC, Batra R. Seborrheic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2003;21:401-12.
- Machin D, Campbell MJ. *Statistical tables for the design of clinical trials*. Oxford, St. Louis: Blackwell Scientific Publications; 1987.
- Ministerio de Salud. Resolución N° 008430 de 1993: normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; 1993. Fecha de consulta: 19 de julio de 2010. Disponible en: <http://201.234.78.165:8080/portalcol/downloads/archivosSoporteConvocatorias/751.pdf>.
- World Health Organization. WHO drug information. Current topics: Declaration of Helsinki and placebo-controlled clinical trials. Geneva: World Health Organization; 2001. Fecha de consulta: 19 de julio de 2010. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2989e/h2989e.pdf>.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects; 2001. Fecha de consulta: 19 de julio de 2010. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>.
- McGrath J, Murphy GM. The control of seborrhoeic dermatitis and dandruff by antipityrosporal drugs. *Drugs*. 1991;41:178-84.
- Faergemann J, Jones JC, Hettler O, Loria Y. *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*) as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: new treatment options. *Br J Dermatol*. 1996;134:12-5.
- Bergbrant IM. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* yeasts. *Curr Top Med Mycol*. 1995;6:95-112.
- Sei Y, Hamaguchi T, Ninomiya J, Nakabayashi A, Takiuchi I. Seborrhoeic dermatitis: treatment with anti-mycotic agents. *J Dermatol*. 1994;21:334-40.
- van Cutsem J, van Gerven F, Fransen J, Schrooten P, Janssen PA. The in vitro antifungal activity of ketoconazole, zinc pyrithione, and selenium sulfide against *Pityrosporum* and their efficacy as a shampoo in the treatment of experimental pityrosporosis in guinea pigs. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:993-8.
- Farr PM, Shuster S. Treatment of seborrhoeic dermatitis with topical ketoconazole. *Lancet*. 1984;2:1271-2.
- Pierard-Franchimont C, Pierard GE, Arrese JE, De Doncker P. Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrhoeic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments. *Dermatology*. 2001;202:171-6.
- Peter RU, Richarz-Barthauer U. Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 1995;132:441-5.

32. Green CA, Farr PM, Shuster S. Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole. II. Response of seborrhoeic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole. *Br J Dermatol.* 1987;116:217-21.
33. Elewski B, Ling MR, Phillips TJ. Efficacy and safety of a new once-daily topical ketoconazole 2% gel in the treatment of seborrheic dermatitis: a phase III trial. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:646-50.
34. Zienicke H, Korting HC, Braun-Falco O, Effendy I, Hagedorn M, Kuchmeister B, et al. Comparative efficacy and safety of bifonazole 1% cream and the corresponding base preparation in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Mycoses.* 1993;36:325-31.
35. Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144:1033-7.
36. Pierard-Franchimont C, Goffin V, Decroix J, Pierard GE. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrhoeic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002;15:434-41.
37. Dreno B, Chosidow O, Revuz J, Moyse D. Lithium gluconate 8% vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicentre, randomized study. *Br J Dermatol.* 2003;148:1230-6.
38. Chosidow O, Maurette C, Dupuy P. Randomized, open-labeled, non-inferiority study between ciclopiroxolamine 1% cream and ketoconazole 2% foaming gel in mild to moderate facial seborrheic dermatitis. *Dermatology.* 2003;206:233-40.
39. Shuster S, Meynadier J, Kerl H, Nolting S. Treatment and prophylaxis of seborrhoeic dermatitis of the scalp with antiptyrosporal 1% ciclopirox shampoo. *Arch Dermatol.* 2005;141:47-52.
40. Elewski BE, Abramovits W, Kempers S, Schlessinger J, Rosen T, Gupta AK, et al. A novel foam formulation of ketoconazole 2% for the treatment of seborrhoeic dermatitis on multiple body regions. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:1001-8.
41. Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *Br J Dermatol.* 1984;111:603-7.
42. Hjorth N, Clemmensen OJ. Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I hypersensitivity for *Pityrosporum orbiculare*. *Semin Dermatol.* 1983;2:26-9.
43. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. *Arch Dermatol.* 1982;118:370-1.
44. Wishner AJ, Teplitz ED, Goodman DS. *Pityrosporum*, ketoconazole, and seborrhoeic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:140-1.
45. Baysal V, Yildirim M, Ozcanli C, Ceyhan AM. Itraconazole in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a new treatment modality. *Int J Dermatol.* 2004;43:63-6.
46. Vena GA, Micali G, Santoianni P, Cassano N, Peruzzi E. Oral terbinafine in the treatment of multi-site seborrhoic dermatitis: a multicenter, double-blind placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005;18:745-53.
47. Kose O, Erbil H, Gur AR. Oral itraconazole for the treatment of seborrhoeic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:172-5.
48. Zisova LG. Fluconazole and its place in the treatment of seborrhoeic dermatitis-new therapeutic possibilities. *Folia Med (Plovdiv).* 2006;48:39-45.
49. Pierard GE, Ausma J, Henry F, Vroome V, Wouters L, Borgers M, et al. A pilot study on seborrhoeic dermatitis using pramiconazole as a potent oral anti-*Malassezia* agent. *Dermatology.* 2007;214:162-9.
50. Shemer A, Kaplan B, Nathansohn N, Grunwald MH, Amichai B, Trau H. Treatment of moderate to severe facial seborrhoeic dermatitis with itraconazole: an open non-comparative study. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:417-8.
51. Park HS, Chong HW, Lee YW, Huh CH, Lee HI, Kim BJ, Kim MN. A study upon parameters useful for evaluating the antidandruff efficacy of 1% zinc pyrithione shampoo. *Int J Trichol.* 2009;1:60-1.
52. Leyden JJ MK, Kligman AM. Shorter methods for evaluating antidandruff agents. *J Soc Cosmet Chem.* 1975;26:573-80.
53. Piérard Franchimont C, Uhoda E, Loussouarn G, Saint Léger D, Piérard G. Effect of residence time on the efficacy of anti-dandruff shampoos. *Int J Cosmet Sci.* 2003;25:267-71.
54. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. *Gastroenterology.* 1984;86:503-13.
55. Janssen PA, Symoens JE. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. *Am J Med.* 1983;74:80-5.
56. Stricker BH, Blok AP, Bronkhorst FB, van Parys GE, Desmet VJ. Ketoconazole-associated hepatic injury. A clinicopathological study of 55 cases. *J Hepatol.* 1986;3:399-406.
57. Bercoff E, Bernauau J, Degott C, Kalis B, Lemaire A, Tilly H, et al. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis. *Gut.* 1985;26:636-8.
58. Findor JA, Sorda JA, Igartua EB, Avagnina A. Ketoconazole-induced liver damage. *Medicina (B Aires).* 1998;58:277-81.
59. Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Unintentional rechallenge resulting in a causative relationship between ketoconazole and acute liver injury. *Int J Clin Pract.* 2003;57:829-30.
60. van Parys G, Evenepoel C, van Damme B, Desmet VJ. Ketoconazole-induced hepatitis: a case with a definite cause-effect relationship. *Liver.* 1987;7:27-30.
61. Duarte PA, Chow CC, Simmons F, Ruskin J. Fatal hepatitis associated with ketoconazole therapy. *Arch Intern Med.* 1984;144:1069-70.
62. Klausner MA. Ketoconazole and hepatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:1028-30.
63. Garcia-Rodriguez LA, Duque A, Castellsague J, Perez-Gutthann S, Stricker BH. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:847-52.
64. Chien RN, Yang LJ, Lin PY, Liaw YF. Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: a controlled cohort study. *Hepatology.* 1997;25:103-7.