

Revisión de la eficacia clínica del flutrimazol gel en el tratamiento de la pitiriasis capitis y/o dermatitis seborreica

Javier Noguera¹, Ester Lerís², Mónica Algueró³, Eulalia Boncompte³, Iñaki Izquierdo³ y Grupo de trabajo flutrimazol gel

¹Servicio Dermatología, Instituto Dexeus, Barcelona, ²Departamento Médico J. Uriach & Cía³ y Centro de Investigación J. Uriach & Cía, Barcelona, España

Resumen

El objeto de este artículo es revisar los estudios en fase II y en fase III realizados con la nueva forma farmacéutica en gel de flutrimazol. En el ensayo clínico en fase II se estudió la eficacia comparativa y la tolerancia del flutrimazol gel al 1%, 2% y 4% en comparación con placebo en el tratamiento de 80 pacientes afectados de pitiriasis capitis y/o dermatitis seborreica a la dosis de tres aplicaciones por semana durante un mes. El gel de flutrimazol al 1% no presentó diferencias estadísticamente significativas en eficacia y tolerancia respecto a las otras concentraciones, pero sí con el placebo ($p < 0,05$). Asimismo, todos los tratamientos estudiados presentaron una excelente tolerancia. En el ensayo clínico en fase III se comparó la eficacia y seguridad del gel de flutrimazol al 1% en comparación con el gel de ketoconazol al 2% en el tratamiento de 192 pacientes afectados de pitiriasis capitis y/o dermatitis seborreica del cuero cabelludo. El gel de flutrimazol presentó una eficacia similar al gel de ketoconazol a la dosis de tres aplicaciones por semana durante 28 días. Ambos productos fueron bien tolerados, sin registrarse acontecimientos adversos imputables a los mismos.

Palabras clave

Flutrimazol, Ketoconazol, Pitiriasis capitis, Dermatitis seborreica

Review of the clinical efficacy of flutrimazole gel in the treatment of dandruff and/or seborrheic dermatitis

Summary

The purpose of this article is to review the phase II and phase III clinical trials with the new pharmaceutical gel form of flutrimazole. The aim of the phase II study was to determine the efficacy and tolerance of flutrimazole 1%, 2% and 4% gel when compared to placebo in the treatment of 80 patients with dandruff or seborrheic dermatitis at a dose of three applications per week during one month. Flutrimazole 1% gel had a similar efficacy compared to the other studied concentrations and a superior efficacy when compared to placebo ($p < 0.05$). All treatments studied had an excellent tolerance. In the phase III study, the efficacy and tolerance of flutrimazole 1% gel was compared to ketoconazole 2% gel in 192 patients with dandruff or seborrheic dermatitis. Flutrimazole gel had a similar efficacy to ketoconazole gel at a dose of three applications per week for 28 days. Both products were well tolerated and no adverse effects were recorded.

Key words

Flutrimazole, Ketoconazole, Dandruff, Seborrheic dermatitis

El flutrimazol es un derivado difluoro-imidazólico, que ha mostrado una potente actividad antifúngica tanto *in vivo* como *in vitro* en estudios previos [1-6]. En estudios clínicos flutrimazol ha demostrado su eficacia en forma de crema al 1% y solución al 1% en el tratamiento de las micosis superficiales [7-11]. En un estudio multi-

céntrico, randomizado y a doble ciego realizado en 484 pacientes con dermatomicosis la crema dérmica de flutrimazol al 1% utilizada dos veces al día durante cuatro semanas consecutivas, ha demostrado una eficacia similar (79%) a la crema de clotrimazol al 1% (80%). En otro estudio en 449 pacientes en que se valoró la eficacia comparativa de la crema dérmica de flutrimazol al 1% con la crema de bifonazol al 1% aplicadas una sola vez al día durante cuatro semanas, se observaron diferencias significativas entre ambos productos al finalizar el período de tratamiento. En el análisis por intención de tratar el ratio de curación del grupo de flutrimazol fue del 73% y del grupo de bifonazol el 65%. La forma farmacéutica en solución de flutrimazol aplicada una vez al día durante cuatro semanas en 80 pacientes con dermatofitosis o can-

Dirección para correspondencia:

Dra. Ester Lerís
Laboratorios Uriach & Cía, S.A., Dpto. Médico,
C/ Degà Bahí 59-67, 08026 Barcelona
Fax: +343 4560639

Aceptado para publicación el 9 de julio de 1997

didiasis cutánea demostró que la solución de flutrimazol al 1% es más eficaz que la solución de bifonazol (80% y 40% respectivamente).

El objeto de este estudio es realizar una revisión de los ensayos clínicos en fase II y III que se han llevado a cabo para valorar la eficacia y la tolerancia de la nueva forma farmacéutica en gel del flutrimazol. En el primer estudio de búsqueda de dosis se comparan tres concentraciones del principio activo (al 1%, 2% y 4%) con respecto a placebo y en el segundo estudio, se valora la eficacia comparativa de flutrimazol gel al 1% con ketoconazol gel al 2%.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico de búsqueda de dosis. Se realizó un estudio en fase II, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo para determinar la concentración más eficaz y tolerada de flutrimazol gel al 1%, 2% y 4% en el tratamiento de la pitiriasis capitis y/o dermatitis seborreica. El principio activo a estudio, flutrimazol, se administró en forma de gel -solución jabonosa- a las tres concentraciones. El tratamiento control consistió en un gel placebo con los excipientes de la forma farmacéutica. Los tratamientos fueron envasados en frascos opacos idénticos de 100 ml.

Un total de 54 pacientes se adhirieron al protocolo, asignándose aleatoriamente a cada grupo terapéutico: 14 pacientes en el grupo de flutrimazol al 1%, 13 pacientes en el grupo de flutrimazol al 2%, 14 pacientes en el grupo de flutrimazol al 4% y 13 pacientes en el grupo de placebo. Ningún paciente presentó antecedentes de micosis previas. Asimismo, no hubo diferencias entre los grupos de estudio en lo referente a antecedentes de otras enfermedades de la piel y de enfermedades sistémicas asociadas (por ejemplo: diabetes, hipertensión...). Los pacientes eran de ambos sexos y presentaban lesiones en cabeza y/o tronco con diagnóstico clínico de pitiriasis capitis (caspa) y/o dermatitis seborreica. Los pacientes con cualquier otra patología que afectara a la misma área de la piel no fueron incluidos en el estudio, así como aquellos pacientes que utilizaron regularmente champú anticaspa durante las 72 h previas al inicio del estudio. Tampoco se incluyeron los pacientes que recibieran terapia antifúngica por vía oral durante las cuatro semanas previas al inicio del estudio. Las mujeres embarazadas o en período de lactancia fueron también excluidas. Asimismo, no se incluyeron pacientes tratados con terapia inmunosupresora ni los que presentarían una patología inmunodeficitaria congénita o adquirida. Tampoco se permitió el uso de corticoesteroides u otros antifúngicos durante el estudio. Las características demográficas de todos los pacientes así como su distribución para cada grupo de tratamiento se especifican en la tabla 1.

Los tratamientos se administraron tres veces por semana durante un mes. Se realizaron controles clínicos y micológicos (KOH y cultivo) al iniciar el estudio (D0), a los 15 días (sólo KOH) y al mes (D30). Se realizó un control adicional libre de tratamiento un mes después (D60). A D0, el 63% de los pacientes fueron diagnosticados de dermatitis seborreica y el 37% de pitiriasis capitis. Todos los grupos de tratamiento fueron comparables en cuanto a la distribución de pacientes por diagnóstico clínico. El

Tabla 1. Datos demográficos.

	GLOBAL (n=54)	Flu 1% (n=14)	Flu 2% (n=13)	Flu 4% (n=14)	Placebo (n=13)	p
SEXO						
H n	21	4	5	6	6	0,799
M n	33	10	8	8	7	
EDAD (años) media ± de	35,5 +/- 16	30,4 ± 10	40 ± 15	29,7 ± 10	42,8 ± 23	0,061
PESO (kg) media ± de	63,6 ± 13	59,9 ± 9	69,1 ± 15	59,7 ± 12	66,4 ± 13	0,126
ALTURA (cm) media ± de	165,4 ± 12	166,4 ± 9	166,1 ± 15	166,1 ± 14	167,3 ± 7	0,623
DIAGNÓSTICO						
P. capitis n	20	6	7	4	3	0,348
D. seborreica n	34	8	6	10	10	

Los cuatro grupos de tratamiento fueron comparables en las variables demográficas (edad, sexo, peso y talla) y en el diagnóstico clínico.

examen micológico directo (KOH) a D0 fue positivo en 6 (11%) de los 54 pacientes. Del total de las 54 muestras cultivadas a D0, se obtuvo cultivo positivo para *Malassezia furfur* en 18 (33%) de las muestras procesadas. Las 36 (67%) muestras restantes se consideraron negativas, de las cuales 10 (19%) fueron consideradas negativas por el microbiólogo al tratarse de muestras insuficientes para la realización del cultivo. Los signos y síntomas valorados en cada control fueron descamación, eritema, costras, fisuración y prurito o quemazón en una escala de puntuación del 0 al 3 (0=ausencia, 1=poco importante o ligera, 2=moderada o importante y 3=severa). La variable principal de eficacia fue definida en base a los criterios establecidos como curación (desaparición completa de los signos y síntomas clínicos con una puntuación global de la escala de valoración a D30 menor a 2), mejoría (persistencia parcial de uno o algunos signos y síntomas clínicos con una puntuación global mayor o igual a 2) y fracaso (persistencia o agravamiento de los signos y síntomas clínicos con una puntuación a D30 mayor o igual que la puntuación a D0). Asimismo, se definió una nueva variable de eficacia comprobando los criterios de curación y no curación (mejoría y fracaso definidos anteriormente). Los objetivos secundarios se basaron en la valoración de la evolución de los signos y síntomas clínicos hasta el D30 y la tasa de recidiva en el D60 de los sujetos valorados como curados el D30.

Ensayo clínico de eficacia comparativa. El objetivo del estudio era comparar la eficacia y la tolerancia del gel de flutrimazol al 1% con un fármaco de referencia de probada eficacia en dichas patologías, el ketoconazol, en el tratamiento de la pitiriasis capitis y/o dermatitis seborreica [12-14]. El diseño era en fase III, paralelo, a doble ciego, aleatorizado y multicéntrico nacional.

Los 19 centros sanitarios participantes en el estudio incluyeron un total de 192 pacientes (99 en tratamiento con flutrimazol y 93 con ketoconazol), entre Abril y Junio de 1994. Las características demográficas de todos los pacientes así como su distribución para cada grupo de tratamiento se especifican en la tabla 2.

Las exploraciones de los pacientes se realizaron los días 0 (D0), 14 (D14) y 28 (D28) después de iniciar el tratamiento. Eran candidatos todos los pacientes atendidos en régimen ambulatorio, de ambos sexos, con edad mayor o igual a 10 años que cumplían los criterios de inclusión y presentaban lesiones del cuero cabelludo y/o línea de implantación del cabello, sugestivas de pitiriasis capitis y/o dermatitis seborreica tratables sólo tópicamente. No se

Tabla 2. Datos demográficos del estudio de fase III..

	GLOBAL (n=192)	Ketoconazol (n=93)	Flutrimazol (n=99)	p
SEXO				
H n	89 (46)	40 (43)	49 (49)	0,367
M n	103 (54)	53 (57)	50 (51)	
EDAD (años)				
media ± de	37,4 ± 14	37,7 ± 15,1	37,07 ± 13,8	0,729
PESO (kg)				
media ± de	66,6 ± 12,2	68,8 ± 12,7	64,9 ± 11,5	0,075
ALTURA (cm)				
media ± de	167,7 ± 8,8	166,5 ± 8,6	168,8 ± 8,8	0,061
DIAGNÓSTICO				
P. capitis n	106 (55)	49 (53)	57 (58)	0,496
D. seborreica n	86 (45)	44 (47)	42 (42)	

Ambos grupos de tratamiento fueron comparables en las variables demográficas (edad, sexo, peso y talla) y en el diagnóstico clínico. También ambos grupos fueron comparables respecto a los antecedentes dermatológicos y enfermedades sistémicas.

Tabla 3. Evolución del número de pacientes con examen directo (KOH) y cultivo positivo.

Evaluación Micología	Grupo Tratamiento	Controles		
		D0 n (%)	D30 n (%)	D60 n (%)
Examen Directo KOH	Flu 1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Flu 2%	1 (8)	0 (0)	0 (0)
	Flu 4%	2 (14)	0 (0)	1 (7)
	Placebo	3 (23)	0 (0)	0 (0)
Cultivo	Flu 1%	3 (21)	2 (14)	0 (0)
	Flu 2%	7 (54)	1 (8)	1 (8)
	Flu 4%	2 (14)	2 (14)	0 (0)
	Placebo	6 (46)	2 (15)	1 (8)

incluyeron pacientes tratados con terapia inmunosupresora ni aquéllos que presentaran una patología inmunodeficiente congénita o adquirida. El diagnóstico se confirmó clínicamente, valorando los signos y síntomas clínicos de pitiriasis capitis y/o dermatitis seborreica en una escala de puntuación convencional del 0 al 3 (0= ausencia, 1= poco importante o intensidad ligera, 2= moderada o importante y 3= severa). Los signos y síntomas valorados en cada control fueron: descamación, eritema, costras y prurito o quemazón. La presentación farmacéutica de ambos tratamientos eran idénticos para garantizar el doble ciego. El gel se aplicó en la zona afectada (lesión diana) tres veces por semana durante un mínimo de 25 días o un máximo de 31. La variable principal de eficacia se basó en los criterios de éxito (desaparición de las lesiones cutáneas) y fracaso (persistencia o agravamiento de los signos y síntomas clínicos). Se consideró como variables secundarias de eficacia la persistencia o agravamiento de los signos y síntomas clínicos con respecto a la visita de inclusión. La seguridad del producto se evaluó con respecto a la evolución de los acontecimientos adversos hasta el D 28.

RESULTADOS

Ensayo clínico en fase II. Los geles de flutrimazol al 1%, 2% y 4% , no mostraron diferencias estadísticamente significativas de eficacia y tolerancia. En el análisis del criterio principal de eficacia a D30 (tasa de curación) entre tratamientos, se observaron diferencias significativas

($p < 0,05$) entre los grupos de tratamiento flutrimazol 1% (79% de curación) y placebo (39% de curación), siendo estas cifras similares a las obtenidas con otros fármacos con la misma forma [15]. Estos datos quedan especificados en la figura 1. También se analizaron los criterios secundarios de eficacia (valoración de la progresión de los signos y síntomas clínicos y evaluación micológica). La evolución de las lesiones dérmicas fue analizada a través de la puntuación obtenida de cada signo y síntoma clínico en los diferentes controles. En el análisis de estas variables, los resultados no evidenciaron diferencias entre tratamientos, indicativos de una mayor o menor progresión de las lesiones dérmicas en los tiempos analizados (D15 y D30). No obstante, se observó que el prurito se resolvió antes en los pacientes tratados con flutrimazol que en los pacientes tratados con placebo, aunque esta diferencia no llegó a alcanzar la significación estadística probablemente debido al escaso número de pacientes por grupo (Figuras 2, 3 y 4). El porcentaje de KOH y cultivos a D0 fue bajo, tal como queda especificado en la tabla 3. No hay que olvidar que probablemente ambas patologías (pitiriasis capitis y dermatitis seborreica) sean una misma entidad clínica, donde el papel de la *M. furfur* queda circunscrito en la exacerbación de la clínica. Finalmente, no se registraron acontecimientos adversos como posibles, probables o altamente probables en su relación causal con los productos administrados. Tampoco fueron registrados acontecimientos adversos graves a lo largo del desarrollo del estudio. Únicamente dos pacientes del grupo flutrimazol 2% y dos pacientes del grupo flutrimazol 4% manifestaron ciertas molestias (prurito o aparición de eritema de escasa duración) al aplicarse el tratamiento, sin ser consideradas como acontecimientos adversos por los investigadores.

Ensayo clínico en fase III. En el análisis estadístico no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento respecto a la tasa de éxito global (criterio principal de eficacia) a D28 entre el grupo tratado con Flutrimazol y el grupo tratado con ketoconazol, tal como queda especificado en la figura 5. Asimismo, en el análisis de la progresión de los síntomas y signos clínicos para valorar la evolución de las lesiones dérmicas en los diferentes controles, los resultados no evidenciaron diferencias entre los tratamientos, indicativos de una mayor o menor progresión de las lesiones dérmicas en los tiempos analizados (D14 y D28). Estos resultados se especifican en las figuras 6, 7 y 8. En lo que respecta a la tolerancia y seguridad, ambos tratamientos fueron bien tolerados, sin registrarse acontecimientos adversos en ambos casos.

DISCUSIÓN

Aunque no existen datos epidemiológicos exactos en los que basarnos, por lo menos un 5% de los pacientes con patología dermatológica poseen algún tipo de dermatitis seborreica o pitiriasis capitis (caspa). En la actualidad existen una amplia variedad de tratamientos para dichas patologías. Esta terapéutica abarca, desde hace años, preparados con sulfuros, corticosteroides y ácido salicílico. En los últimos años se han utilizado champúes con zincpironato y sulfuro de selenio y en la actualidad han aparecido formas farmacéuticas en gel con antifúngicos azólicos. La forma farmacéutica en gel del flutrimazol ha sido el objeto del presente desarrollo clínico.

En el ensayo clínico en fase II cuyo objetivo principal fue buscar la dosis mínima eficaz y evaluar la tolerancia del flutrimazol gel al 1, 2 y 4% comparado con gel placebo, ya se observa que la dosis mínima del 1% es la

idónea por ser la que presenta una tasa de curación global significativamente superior al grupo tratado con placebo. Además, dicha concentración probablemente permita una menor aparición de efectos secundarios.

En un posterior ensayo clínico en fase III en el que se valoró la eficacia y tolerancia de flutrimazol gel al 1% frente a ketoconazol gel al 2% en pacientes con pitiriasis capitis y dermatitis seborreica, ambos tratamientos demostraron una eficacia similar. En concreto, han mostrado ser más eficaces en el tratamiento de la dermatitis seborreica con distribución mayoritaria en la línea de implantación del cabello. Lesiones más extensas o en otras localizaciones probablemente precisarían una forma farmacéutica más adecuada (crema, solución), o bien un tratamiento asociado como corticosteroides tópicos.

La dermatitis seborreica y la pitiriasis capitis son expresiones clínicas de una misma patología inflamatoria de la piel en donde el *M. furfur* juega un papel predominante aunque no único como agente etiológico. Algunos imidazólicos han mostrado poseer un cierto efecto antiinflamatorio que puede favorecer la resolución de dichas patologías [16]. El flutrimazol ha demostrado una importante actividad antiinflamatoria en diferentes modelos experimentales [17]. La inhibición del enzima 5-lipooxigenasa parece ser la causa de la actividad antiinflamatoria de ambos principios activos.

Esta acción combinada tanto antifúngica como antiinflamatoria pone en evidencia que el flutrimazol es de utilidad en el tratamiento de la dermatitis seborreica de predominio capilar o en el tratamiento de la pitiriasis capitis y lo sitúan como un candidato válido en el tratamiento tópico de estas patologías. Nuevos estudios que actualmente están en fase de desarrollo, permitirán posicionar en la terapéutica este nuevo antifúngico, en su formulación de gel tópico.

Investigadores del Grupo de trabajo Flutrimazol gel.
 Institut Dexeus (Barcelona); Dr. Carles Romaguera Llach y Dra. Carmen Ventura Escuin. Hospital de Sant Pau (Barcelona); Dr. Agustín Alomar Muntañola. Hospital Residencia San Camilo (Sant Pere de Ribes); Dra. Neus Salvatella Danés. Hospital Cruz Roja (L'Hospitalet); Dr. Santiago Bassas Bresca. Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona); Dr. Carles Ferrándiz Foraster. Mutua de Terrassa (Terrassa); Dr. Pere Vives Vila. Centro Médico Platón (Barcelona); Dr. Ramón Pedragrosa Jover. Hospital General (Vic); Dr. Carles Janés Sarríola, Dra. M^{rs} Angeles Solà y Dr. Raül Soldevila. Hospital Sant Bernabé (Berga); Dr. Jordi Gil Alava. Hospital Sant Joan de Deu (Martorell); Dr. Alexandre Ballester Corominas. Hospital Sant Joan (Reus); Dr. Antoni Azón Masoliver. Hospital de Figueras (Figueras); Dra. Dolores Sijias Vila. Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca); Dr. Joan Escalés, Dr. Albert González, Dra. Catalina Marqués Cardell, Dra. Anna Martín, Dra. Francisca Mestre. Policlínica Naval (Madrid); Dr. Rafael Fernández Valencia. Hospital Naval del Mediterráneo (Cartagena); Dr. Luis Enrique Abad Asensio, Dr. Jesús Pereda Hernández y Dr. LFJ Ruffin Villaoslada.

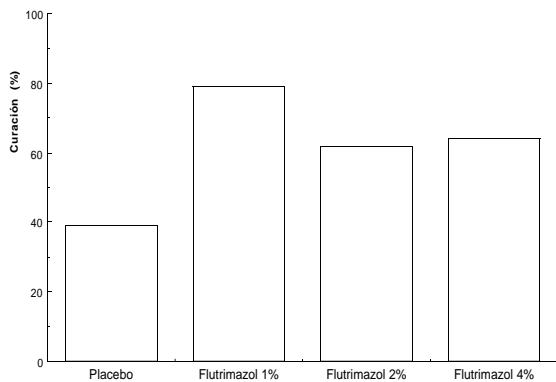


Figura 1. Porcentajes de curación global al final del tratamiento (día 30).

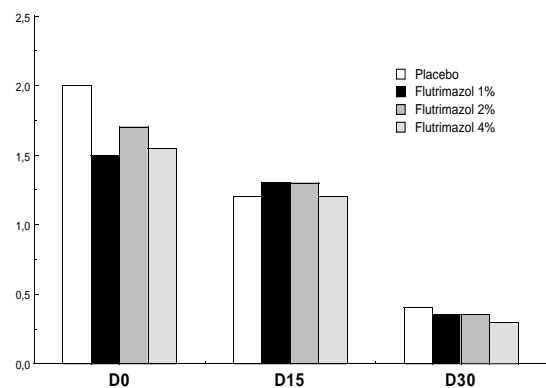


Figura 2. Evolución de la descamación durante el periodo de tratamiento.

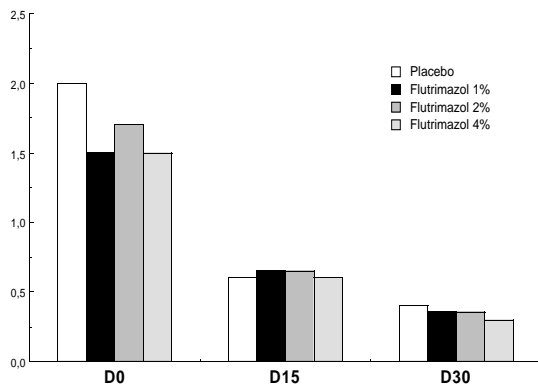


Figura 3. Evolución del eritema durante el periodo de tratamiento.

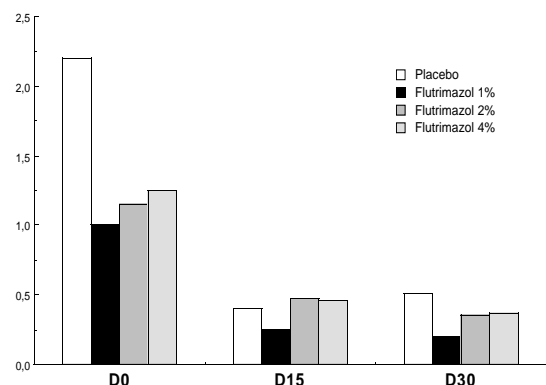


Figura 4. Evolución del prurito o quemazón durante el tratamiento.

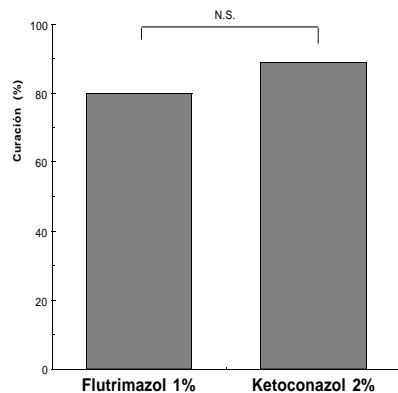


Figura 5. Porcentajes de curación global al final del tratamiento (día 28).

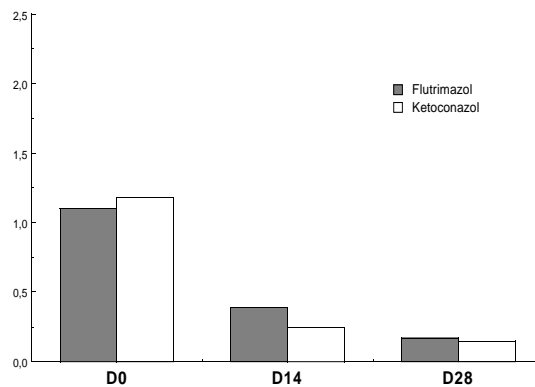


Figura 6. Evolución del eritema durante el periodo de tratamiento con flutrimazol o ketoconazol.

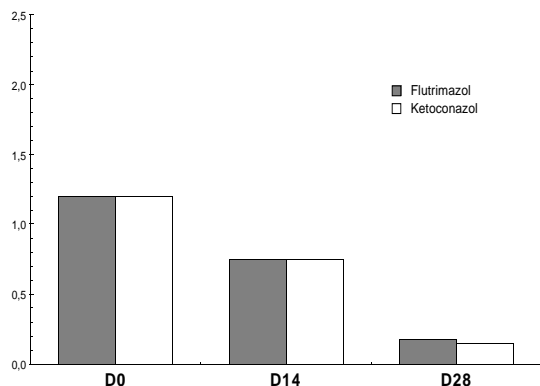


Figura 7. Evolución del prurito durante el periodo de tratamiento con flutrimazol o ketoconazol.

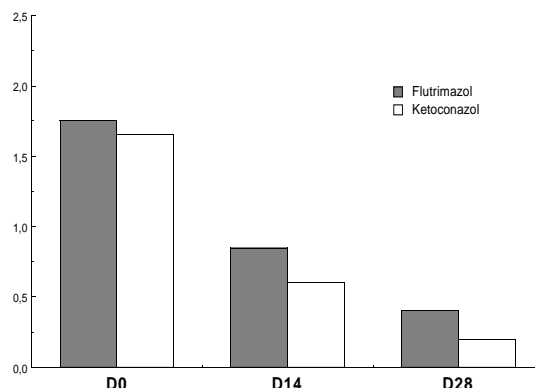


Figura 8. Evolución de la descamación durante el periodo de tratamiento con flutrimazol o ketoconazol.

Bibliografía

- Torres-Rodríguez JM, Madrenys N, Gallach C, Carrillo AJ. Susceptibilidad *in vitro* de 28 cepas de mohos oportunistas para el flutrimazol y el clotrimazol. Rev Iberoam Micol 1990;7:63.
- Carrillo-Muñoz AJ, Torres-Rodríguez JM, Madrenys N, Gallach C. Concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) frente al flutrimazol (UR-4056) en cepas de *Candida* y dermatofitos. Rev Iberoam Micol 1990;3:62.
- García-Rafanell J, Dronda MA, Merlos M, *et al.* Flutrimazole, a new imidazole derivative with antifungal activity. In vitro and *in vivo* studies. Arzneimittelforschung 1992;42:836-840.
- Bartrolí J, Algueró M, Boncompte E, Forn J. Synthesis and antifungal activity of a series of difluorotriylimidazoles. Arzneimittelforschung 1992;42:832-835.
- Carrillo-Muñoz AJ, Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Gallach-Bau C. Actividad *in vitro* del flutrimazol y clotrimazol frente a *Candida*, hongos dermatofitos y mohos oportunistas. Actual dermatol 1995; 5:353-356.
- Carrillo-Muñoz AJ. Microdilution susceptibility for candida, dermatophytes and moulds using flutrimazole and clotrimazole. J Mycol Med 1994;1:34-36.
- Izquierdo I, Bayes M, Jané F, Alomar A, Forn J. Local and systemic tolerance of flutrimazole skin creams following single and repeated topical application in healthy volunteers. Arzneimittelforschung 1992; 42:859-860.
- Vericat ML, García-Rafanell J, Forn J, Casadesús A, Alumà J, Zapatero J. Toxicity studies with flutrimazole. Arzneimittelforschung 1992;42:841-846.
- Binet O, Soto-Melo J, Delgado J, *et al.* Flutrimazole 1% dermal cream in the treatment of dermatomycoses: a randomized, multicentre, double-blind comparative clinical trial with 1% clotrimazole cream. Mycoses 1994;37:455-459.
- Del Palacio A, Cuétara S, Izquierdo I, *et al.* A double-blind randomised comparative trial: flutrimazole 1% (solution) versus bifonazole 1% (solution) once daily in dermatomycoses. Mycoses 1995;38:395-403.
- Alomar A, Videla S, Delgado J, *et al.* Flutrimazole 1% dermal cream in the treatment of dermatomycoses: a multicentre, double-blind, randomized, comparative clinical trial with bifonazole 1% cream. Dermatology 1995;190:295-300.
- Faergemann J. Activity of triazole derivatives against *Pityrosporum orbiculare* *in vitro* and *in vivo*. Ann NY Acad Sci 1988;544:348-353.
- Ive FA. An overview of experience with ketoconazole shampoo drug forms. Br J Clin Pharmacol 1991;45:279-284.
- Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The responsible of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. Br J Dermatol 1984;111:603-607.
- Ive FA. An overview of experience with ketoconazole shampoo. Br J Clin Pract 1991;279-284.
- Beetens JR, Loots W, Somers Y, Coene MC, De Clerck F. Ketoconazole inhibits the biosynthesis of leukotrienes *in vitro* and *in vivo*. Biochem pharmacol 1986;35:883-891.
- Merlos M, Vericat ML, García Rafanell J, Forn J. Topical anti-inflammatory properties of flutrimazole. A new imidazole antifungal agent. Inflamm Res 1996;45:20-25.