



Tratamiento antifúngico: últimos avances en dermatología

Amalia del Palacio, Margarita Garau, Daniel Tena y Gracia Sánchez

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

En esta revisión comentamos las publicaciones aparecidas en 1997 y 1998 que consideramos más relevantes en el campo de la dermatología micológica, pretendiendo ofrecer una actualización terapéutica y una crítica metodológica a los trabajos que pueden distorsionar la realidad sobre la eficacia de los antifúngicos en el tratamiento de las micosis superficiales.

Terbinafina, Itraconazol, Ciclodextrina, Fluconazol, Butenafina, Voriconazol

Antifungal treatment: Recent advances in dermatology

Summary In this paper we discuss the published relevant mycology dermatological reports which appeared in 1997 and 1998. The aims of this review is to give an actual view on antifungal therapy with a critical discussion on the efficacy of antifungals.

Key words Terbinafine, Itraconazole, Cyclodextrin, Fluconazole, Butenafine, Voriconazole

En números anteriores de esta Revista efectuamos dos revisiones sobre el tratamiento de las micosis superficiales [1] y dermatofitosis [2]. Para evitar repeticiones únicamente vamos a comentar críticamente las publicaciones más relevantes sobre el tratamiento de las micosis superficiales aparecidas en los dos últimos años (1997 y 1998).

El desarrollo de nuevos antifúngicos continúa, pero estamos lejos todavía de haber conseguido la “bala mágica” de Erlich, pues el avance en el tratamiento de las onicomicosis en términos clínicos reales está lejos de ser satisfactorio como luego veremos, y sigue siendo problemático el manejo terapéutico de las micosis cutáneo-mucosas en enfermos con sida, trasplantados e inmunosuprimidos. Por otro lado, los antifúngicos sistémicos presentan una serie de efectos secundarios adversos e interacciones con otros medicamentos que obligan a ser cauto cuando se prescriben, haciendo obligado que se tenga en cuenta la relación riesgo/beneficio.

Cuando se repasa la bibliografía existente sobre aspectos terapéuticos, se corre el peligro de adquirir una idea optimista sobre los resultados de la terapia antifúngica

(que verdaderamente nada tienen que ver con la realidad) y pueden inducir al médico a errores en el sentido de esperar más éxitos terapéuticos con el consiguiente peligro de transmitir al enfermo unas expectativas que al finalizar el tratamiento o tratamientos propuestos conllevan un fracaso, resultados más pobres de los esperados y por consiguiente una decepción tanto para el médico como para el paciente.

Por consiguiente, creemos que las dos finalidades de esta revisión son acercar al lector los últimos avances terapéuticos publicados, pero sobre todo darle una idea real sobre las curaciones obtenidas o aspectos controvertidos de la terapia antifúngica.

Los problemas que plantean los antifúngicos orales (triazoles, como fluconazol e itraconazol) se deben o a la falta de eficacia clínica o a problemas de seguridad. Por eso continuamente se están sintetizando nuevas moléculas o se modifican las formulaciones existentes (utilizando vehículos o excipientes como la ciclodextrina) [3], o bien se estudian nuevas pautas con fármacos existentes.

Comenzamos por ver cuáles son los nuevos fármacos en desarrollo con posible aplicación en dermatología excluyendo deliberadamente los polienos sistémicos (anfotericina y nistatina) con nuevas formulaciones lipídicas.

Voriconazol (UK-109-496). Es un triazol de tercera generación desarrollado por Pfizer, que se encuentra en la fase de desarrollo preclínico [4]. Tiene una amplia actividad *in vitro* que incluye a levaduras - *Candida* spp- y especies como *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida lusitanae* que son resistentes al fluconazol. Es igualmente activo frente a *Aspergillus* spp, *Cryptococcus neoformans*, hongos dimórficos y una serie de patógenos emergentes de difícil tratamiento, como *Fusarium* spp, *Acremonium* spp, *Scedosporium inflatum*, *Trichosporium* spp y *Scedosporium apiospermum* [4-5]. Desde el punto de vista dermatológico tiene interés saber que *in vitro* es muy activo frente a hongos dermatofitos y levaduras lipó-

Dirección para correspondencia:

Dra. Amalia del Palacio
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario
12 de Octubre, Carretera de Andalucía km, 5,4,
28041 Madrid, España.
Tel.: +34 91 3908239; Fax Biblioteca: +34 91 3908358
E mail: palmatel@h12O.es.

filas según los datos preliminares que se han presentado en la 38ª Reunión del ICAAC [6,7]. Aunque todavía no hay nada publicado sobre la cinética del voriconazol en piel, uñas y folículo piloso, su actividad *in vitro* hace que sea un antifúngico prometedor en Dermatología. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición del citocromo p-450, es decir impide la síntesis del ergosterol.

Existe una formulación para administración oral y una iv suspendida en ciclodextrina. Se debe administrar en ayunas pues la absorción oral disminuye con los alimentos y un 2% del fármaco se elimina por la orina. La cinética no es lineal, existiendo gran variabilidad individual. La ciclodextrina se elimina por el riñón sin metabolizar. No tiene interacciones con la cimetidina ni ranitidina pero sí con ciclosporina y warfarina. Los niveles de voriconazol descienden con rifampicina, rifabutina y fenitoina [4].

Hasta el momento se han tratado aproximadamente un millar de personas (enfermos y voluntarios) siendo en general buena la tolerancia. Se ha descrito un caso de hepatitis y elevación asintomática de enzimas hepáticas (12%) que retornaron a la normalidad al interrumpir el fármaco. Un 15% de los individuos tratados presentan alteraciones transitorias de la visión, cuyo mecanismo se desconoce actualmente. En enfermos con sida y candidiasis oral, tratados durante una semana con diversas posologías y pautas se consiguen respuestas (mejorías + curaciones clínicas) en torno al 80%, pero la erradicación micológica es baja (23-44%) [4].

Itraconazol: nueva formulación oral en solución.

El itraconazol lleva casi una década en la práctica clínica, teniendo la ventaja distintiva de su potente y amplio espectro pero presentando algunas desventajas, como limitaciones de absorción y aclaramiento e interacciones. Es incluso posible que en el futuro aparezcan resistencias con un uso más frecuente [8].

Hay una nueva formulación oral en solución con ciclodextrina que tiene enormes ventajas farmacocinéticas cuando se compara con la formulación tradicional en cápsulas. La absorción oral es excelente y la vida media más larga. En la tabla 1, tomada de Viviani *et al.* [8], se observan los datos comparativos de biodisponibilidad.

Tabla 1. Biodisponibilidad de itraconazol determinada por medición de concentraciones séricas.

	Cápsulas	Solución
Con alimento	100%	125%
Ayuno	60%	165%

La solución de itraconazol no tiene interferencia con bloqueantes de H2 [8,9]. Es detectable en la mucosa oral hasta 8 h después de su administración y puede tener un sabor desagradable, siendo todavía desconocido cuál es el límite superior terapéutico [8,9]. Parece tener una propiedad interesante en el tratamiento de la candidiasis oral: tiene un efecto tópico simultáneo que explicaría la rapidez de acción clínica [8-11]. En dos estudios recientemente publicados en enfermos con sida y candidiasis orofaríngea, el itraconazol tiene una actividad micológica similar al fluconazol (35%) y la respuesta clínica (mejoría + curaciones) es similar: 90% [10,11]. Sin embargo, en estos trabajos tampoco se da una idea real de su actividad clínica, pues no están desglosados los enfermos curados de los que tenían mejoría de sus lesiones.

Una de las ventajas de la solución de itraconazol es que los niños pueden tomar más fácilmente la medicación siendo mejor aceptada. Gupta *et al.* [12] han utilizado tratamientos en pulsos con solución de itraconazol en

27 niños con *tinea capitis* tricofítica, curándose 8 de 19 enfermos y sólo existiendo una interrupción del tratamiento por náuseas. No existen datos publicados sobre la eficacia en *tinea* por *Microsporium canis* con esta nueva formulación.

Finalmente una nueva formulación de itraconazol iv está en estudio para su empleo en enfermos hematológicos (trasplante de médula ósea) y en el tratamiento de la aspergilosis invasiva [8].

Antifúngicos tópicos: Butenafina. Los antifúngicos tópicos siguen siendo útiles en la práctica clínica para el tratamiento de infecciones localizadas y también en casos en que los sistémicos estén contraindicados. Estos tienen por otra parte una serie de limitaciones como su coste elevado, interacciones y efectos adversos. Publicaciones recientes han revisado los efectos adversos de la terbinafina [13], fluconazol e itraconazol [14]. En Dermatología debe recurrirse a la terapia oral obligadamente en el caso de micosis muy extensas, y en el tratamiento de onicomiosis y *tinea capitis*.

De todas formas los antifúngicos tópicos tienen en sí mismos actividad antiinflamatoria, cuyo mecanismo exacto es desconocido [15], siendo, en personas, las alilaminas y ciclopiroxolamina los más potentes como antiinflamatorios y teniendo el ketoconazol una actividad intermedia. Esto tiene interés para tratar enfermedades inflamatorias de la piel de etiología discutida como por ejemplo la caspa y dermatitis seborreica.

La única novedad aparecida entre los antifúngicos tópicos es la butenafina [16-20], una bencilamina fungicida que bloquea la escualeno-epoxidasa e introducida en Japón en 1992 y USA en 1997. Se espera que se introduzca en la Comunidad Económica Europea en 1999. Se une fuertemente a la queratina y posee elevada actividad antifúngica [15], teniendo un espectro que abarca a dermatofitos y, en menor medida, a *C. albicans* [15-20]. En los estudios publicados las curaciones aumentan significativamente después del tratamiento y la tolerancia es buena. En *tinea pedis* [17,18] con cuatro semanas de tratamiento y una semana (b.i.d.) se obtienen respuestas clínicas (curaciones) del 23% y 40%, respectivamente. En *tinea cruris* con dos semanas de tratamiento las curaciones se sitúan en torno al 70% [18].

Novedades en onicomiosis. Diversas publicaciones insisten en la importancia de la onicomiosis por su impacto en la calidad de vida de los enfermos [21], así como en la importancia de los hongos dermatofitos en su etiología, ya que las levaduras y hongos miceliales no dermatofitos representan una pequeña proporción como agentes causales [22,23].

Asimismo existen varias publicaciones sobre el coste económico y relación coste/beneficio en el manejo de las onicomiosis [24] y micosis superficiales [25,26]. Otras publicaciones analizan las preferencias individuales de enfermos con onicomiosis por las distintas pautas y modalidades de tratamiento con la finalidad de que aumente el cumplimiento terapéutico por parte de los enfermos [27].

El tratamiento actual de las onicomiosis dista mucho de ser satisfactorio, pero recientemente una observación clínico-micológica de Roberts y Evans [28] explicaría la alta incidencia de fallos terapéuticos debido a la pobre penetración antifúngica en *tinea unguium*: se debería a la existencia de bola fúngica no adherente con onicolisis e hiperqueratosis ungueal. Dominan en la literatura los resultados y estudios con fluconazol, itraconazol y terbinafina [29].

El fluconazol es hidrosoluble, la absorción oral es buena y tiene pocas interacciones, pero tiene el inconveniente

niente de poseer un espectro limitado y la aparición de resistencias por su cada vez más frecuente y amplio uso [8]. El fluconazol penetra en las uñas a través de la matriz y lecho ungueal y persiste varios meses después de interrumpir el tratamiento [30,31].

En un estudio en formas distales de onicomicosis en manos con distintas dosis semanales del fármaco (150 mg, 300 mg ó 450 mg) durante 2-9 meses, las tasas de curación fueron del 79%, 90% y 92%, respectivamente [32].

Otro estudio realizado en formas distales de onicomicosis de pies (es decir, sin incluir distrofias totales) con 450 mg semanales de fluconazol, daba resultados más pobres pues las curaciones eran del 14%, 23% y 37% a los 6 meses post-tratamiento con pautas que duraban 4, 6 y 9 meses, respectivamente [33].

Terbinafina e itraconazol también penetran en las uñas a través de la matriz ungueal y del lecho ungueal y se detectan ambos en las partes distales de las uñas a las pocas semanas del comienzo del tratamiento, persistiendo ambos en las uñas varios meses después del tratamiento. También son eliminados del plasma a las pocas semanas del final del tratamiento [29], por lo que debido a estas características cinéticas se han acertado los tratamientos (pulsos) en un intento de aumentar el cumplimiento y aceptabilidad por parte de los enfermos, así como abaratar el coste total. Los estudios económicos en onicomicosis de pies parecen indicar que la terbinafina y los tratamientos en pulsos con itraconazol son los que mejor relación tienen cuando se comparan eficacia y coste, sin que exista diferencia entre ellos [25].

En la tabla 2 se encuentran recogidos los resultados de estudios aleatorios a doble-ciego y comparativos con itraconazol [34-36]. En todos estos estudios el padecer onicomicosis con distrofias totales es criterio de exclusión y en todos se habla en cuanto a criterio de eficacia de "respuesta clínica", término impreciso pues engloba a enfermos con curación clínica total y enfermos mejorados.

Tabla 2. Estudios con itraconazol. Formas distales de onicomicosis.

Referencia	Uñas mano/pie	Tratamiento comparación	cura+mejoría (%)
[34]	si/no	pulsátil/placebo	77
[35]	no/si	pulsátil/continuo	69-81
[36]	no/si	pulsátil/continuo/placebo	65

En la tabla 3 se encuentran igualmente recogidos los resultados de estudios randomizados, doble-ciego y comparativos con terbinafina [37,38]. Estos estudios siguen los mismos criterios de inclusión y valoración que los estudios que hemos reseñado con itraconazol.

Tabla 3. Estudios con terbinafina. Formas distales de onicomicosis.

Referencia	Uñas mano/pie	Tratamiento comparación	cura+mejoría (%)
[37]	no/si	12 semanas/24 semanas	60-75
[38]	si/si	6 semanas*/12 semanas**	44*-52**

*manos ; **pies.

A continuación veremos trabajos en los que también se incluyeron enfermos con onicodistrofia total y el resultado de eficacia se dio en términos de curación clínica total [39,40]. El primero de ellos era comparativo (itraconazol continuo o en pulsos) sin que hubiese diferencias entre las dos pautas [39]. A los nueve meses de finalizado

el tratamiento el 35% (31/88) de los enfermos estaba curado y a los dos años lo estaba el 39% (34/88) [39]. Los autores consideran que los enfermos curados nueve meses post-tratamiento permanecerán curados dos años más tarde, mientras aquéllos que tienen una pequeña lesión residual desarrollan (o recaen con) una onicomicosis dos años más tarde. Por eso concluyen que se debe usar como criterio de eficacia la curación total a los nueve meses post-tratamiento [39].

El estudio de Svejgaard *et al.* [40] tampoco es restrictivo en el reclutamiento de enfermos y en él se curan totalmente el 40% de los enfermos tratados con tres meses de terbinafina. La conclusión de este estudio es que la terbinafina es más eficaz que el placebo (tres meses de tratamiento) y la eficacia clínica micológica no aumenta con tres meses adicionales de tratamiento [40].

En un estudio abierto de *tinea unguium* en enfermos con sida, la terbinafina (250 mg/día durante cuatro meses) ha demostrado ser eficaz, pues a los seis meses post-tratamiento 11 de 21 enfermos estaban curados, tres no respondieron a la medicación y siete enfermos se perdieron en el seguimiento [41].

La creencia más extendida es que no existen las llamadas onicomicosis de etiología mixta (dermatofitos, más levaduras u hongos miceliales) [42], por lo que de la publicación de De Doncker *et al.* [43] únicamente comentaremos los resultados de tratamiento con itraconazol (continuo 100-200 mg o.d. durante 6-20 semanas o con pautas pulsátiles -200 mg b.i.d - una semana mensual con 2-4 pulsos) de onicomicosis causadas por hongos miceliales, siendo de destacar que 11 de 17 enfermos tenían onicodistrofia total [43]. A los nueve meses post-tratamiento, 15/17 (88%) enfermos estaban clínica y micológicamente curados, por lo que el itraconazol parece ser una buena alternativa para el manejo de onicomicosis causadas por hongos miceliales no dermatofíticos [43]. Otras dos publicaciones ofrecen resultados casi anecdóticos sobre el éxito de terbinafina (12 semanas) en dos casos debidos a *Aspergillus niger* [44] y de tratamientos tópicos con avulsión (ciclopiroxolamina laca ungueal y bifonazol) en otros dos casos debidos a *Fusarium* spp. [45].

En estos dos últimos años hay publicados pocos estudios comparativos entre itraconazol y terbinafina. En un estudio de Honeyman *et al.* [46] en el que exclusivamente se incluyeron formas distales de *tinea unguium* comparando cuatro meses de tratamiento continuado con itraconazol (200 mg) y terbinafina (250 mg) no había diferencias significativas a los ocho meses post-tratamiento en lo que a enfermos clínicamente curados se refiere: 63% y 58% respectivamente [46].

Finalmente otro estudio comparativo con las mismas dosis de itraconazol y terbinafina durante 12 semanas en enfermos con *tinea unguium*, en los que también fueron incluidos enfermos con onicodistrofia total no daba diferencias significativas, siendo las tasas de curación clínica a los cuatro meses post-tratamiento del 40% y 38%, respectivamente [47].

Novedades en el tratamiento de tinea capitis. En los países templados y con bajas tasas de inmigración del tercer mundo, la prevalencia e incidencia de tinea capitis es baja [48,49], aunque puede ser mayor e incluso representar un problema sanitario emergente en lugares con alta incidencia de inmigración, como sucede por ejemplo en Londres [50,51].

Hay aspectos epidemiológicos y preventivos que todavía no están suficientemente aclarados, como es si deben tratarse los portadores asintomáticos de dermatofitos en cuero cabelludo. Según Greer [52] y otros autores

[48,49], se deben realizar cultivos cuantitativos y en los casos con contajes masivos se debe recurrir a la utilización de medidas tópicas – champú de ketoconazol- y en los cultivos con pocas colonias, dada la alta infectividad de *Trichophyton tonsurans*, si es éste el agente aislado se debe tratar con champú de ketoconazol hasta conseguir la negativización de los cultivos y cuando se trate de *M. canis* (especie zoófila) se puede mantener una actitud expectante y controlar clínica y micológicamente a los niños de forma prolongada [48,49,52]. Todo parece indicar que actualmente la griseofulvina en dosis adecuadas (20-30 mg/kg peso y día) y duraciones de hasta tres meses sigue siendo el tratamiento de elección teniendo la ventaja adicional de su bajo coste.

Microsporium canis es el agente infectivo predominante en *tinea capitis* en Europa, Sudamérica, Australia, Asia, Norte de Africa y Oriente Medio [53]. Hasta ahora, sólo el itraconazol (todavía no está aprobado su uso en España para el tratamiento de niños) ha demostrado igualar a la griseofulvina en eficacia terapéutica en la *tinea capitis* debida a *M. canis*, en dosis de 100 mg/día/6 semanas [54], por lo que parece ser una alternativa razonable para niños que no respondan a dosis adecuadas de griseofulvina o que no toleren esta droga. Elewski [55] ha demostrado la eficacia del itraconazol en 120 niños con *tinea capitis* por *T. tonsurans* que previamente no habían respondido o tolerado la griseofulvina, alcanzando la curación clínico-micológica con 3-5 mg/kg/día/30 días. Igualmente ha sido demostrado en 10 niños con *tinea tricoftica* (*T. tonsurans*, *Trichophyton violaceum*) la utilidad del itraconazol administrado en pulsos, separados por dos semanas de descanso a razón de 5 mg/kg/día/semana [56]. Es necesario ampliar la muestra e incluir *Microsporium*, explorando también la posibilidad de administrar pulsos más espaciados (tres semanas) dada la cinética del itraconazol [56].

Con fluconazol actualmente sólo se dispone de resultados preliminares en un estudio piloto en 41 niños con *tinea* por *T. tonsurans* [57]. La utilización durante 20 días de 1^o, 3 ó 6 mg/día de fluconazol curó al 25%, 60% y 89% de los pacientes, respectivamente [57].

Desde 1996 está autorizado en niños el uso de terbinafina en diversos países europeos y casi todos los estudios desde entonces en pediatría se han centrado básicamente sobre su utilización en *tinea capitis* [58]. Las especies dominantes en estos estudios eran *T. violaceum* y *T. tonsurans* con los que se consiguen respuestas clínico-micológicas favorables en el 93% con tratamientos durante cuatro semanas y dosis dependientes del peso corporal (62^o 5 mg para menos de 20 kg; 125 mg para 20-40 kg y 250 mg para más de 40 kg). En un estudio piloto hecho en España en casos debidos a *M. canis* utilizando esta pauta, seis de nueve niños se deterioraron clínica y micológicamente y un niño tuvo que interrumpir el tratamiento por efectos secundarios adversos intensos (vómitos y dolor de estómago) [59-62]. Esta falta de eficacia de la terbinafina en infecciones por *M. canis* no es debida a resistencia inherente o secundaria como consecuencia del tratamiento [63]. Estos resultados concuerdan con los publicados previamente por otros autores [63-66]. En España, Novartis aconseja en la ficha técnica de marzo de 1997 la posología y duración de tratamiento expuesta más arriba y esta pauta es la única autorizada en niños.

Otras especies como *Microsporium audouinii* y *Microsporium ferrugineum* causantes de tiña microspórica son también clínica y micológicamente resistentes con la pauta mencionada [67,68].

Por lo expuesto se comprende que es necesario hacer estudios determinando la dosis adecuada y duración

de tratamiento en tiñas microspóricas con terbinafina y posteriormente hacer estudios comparativos frente a griseofulvina, que continúa siendo el tratamiento de elección, teniendo la ventaja adicional de su bajo coste, ya que la relación coste/beneficio es un importante factor a tener en cuenta para sentar las indicaciones terapéuticas.

En *tinea capitis* sólo hay un estudio comparativo entre itraconazol y terbinafina usados a las dosis mencionadas durante dos semanas en tiñas tricofticas [69]. A las 10 semanas post-tratamiento, el 64% y 59%, tratados respectivamente con itraconazol y terbinafina, habían alcanzado la curación clínica y micológica.

Novidades en el tratamiento de tinea corporis y tinea cruris. La crema de terbinafina (1%) aplicada una vez al día durante una semana, en 97 niños con *tinea cruris* y *corporis*, llevó al éxito terapéutico al 92% de los niños [70]. Una dosis semanal de 150 mg de fluconazol se comparó en un estudio de Faergemann *et al.* [71] con 500 mg diarios de griseofulvina durante 4-6 semanas en enfermos con *tinea corporis* y *cruris*, alcanzando un 74% y 62% de curaciones los enfermos tratados con fluconazol y griseofulvina, respectivamente.

Novidades en el tratamiento de tinea pedis. En un estudio reciente efectuado en enfermos con *tinea pedis* en forma de mocosín, el 85% alcanzó la curación con 400 mg/día de itraconazol durante una semana [72]. Un estudio comparativo en enfermos con *tinea pedis* plantar o de las manos comparaba la eficacia de 400 mg/día de itraconazol durante una semana frente a 250 mg/día de terbinafina durante dos semanas [73]. El 58% de los enfermos tratados con itraconazol y el 54% de los tratados con terbinafina alcanzaron la curación a las cuatro semanas post-tratamiento.

Conclusión

En estos dos últimos años casi todas las publicaciones sobre tratamiento antifúngico en micosis superficiales son estudios sobre la nueva formulación de itraconazol solución en ciclodextrina, tratamiento de onicomicosis (con itraconazol, fluconazol y terbinafina) y estudios en *tinea capitis*. A pesar de toda esta experiencia acumulada, las onicomicosis siguen siendo un problema terapéutico y de difícil manejo. Han mejorado los resultados terapéuticos cuando históricamente se comparan con los obtenidos con griseofulvina, pero distan de ser ideales. Cabe esperar cuando se estudian enfermos con onicodistrofias totales unas tasas de curación en torno al 40%-50% con itraconazol y terbinafina, siendo inferiores con fluconazol o necesitando tratamientos más largos. En casi todos los estudios faltan datos sobre el seguimiento a largo plazo para evaluar las tasas de recaídas.

En *tinea capitis*, la griseofulvina sigue siendo el tratamiento de elección, más barato y mejor tolerado, teniendo el inconveniente de que en nuestro país no se dispone de una formulación líquida para facilitar su ingestión. El itraconazol es la única alternativa válida para tratar casos de tiñas microspóricas (*M. canis*) que no respondan a la griseofulvina o que no toleren ésta, teniendo la ventaja de existir una nueva formulación líquida, aunque en España todavía no está autorizado su uso en pediatría, únicamente como tratamiento compasivo. La terbinafina es una opción más cara que la griseofulvina y con las dosis y pautas establecidas no parece ser eficaz para el tratamiento de tiñas microspóricas.

Las candidiasis orofaríngeas en enfermos con sida siguen planteando problemas terapéuticos.

Bibliografía

- del Palacio A, Cuétara MS, Roig MP, *et al.* Nuevas perspectivas en el tratamiento de las micosis superficiales. *Rev Iberoam Micol* 1993; 10: 93-100.
- del Palacio A, Cuétara MS, Amor E, *et al.* Últimos avances en el tratamiento de dermatofitosis y *tinea unguium*. *Rev Iberoam Micol* 1996; 13: S2-S5.
- Loftsson T, Olafsson JH. Cyclodextrins: new drug delivery systems in dermatology. *Int J Dermatol* 1998; 37:241-246.
- Anónimo. Voriconazole, UK-109496. *Drugs future* 1997; 22: 326-327.
- Radford SA, Johnson EM, Warnock DW. *In vitro* studies of activity of voriconazole (UK-109496) a new triazole antifungal agent, against emerging and less-common mold pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 41:841-843.
- Gupta AK, Kohli Y, Li A, *et al.* *In vitro* susceptibility of the seven *Malassezia* species to voriconazole, terbinafine, ketoconazole and itraconazole. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA, 1998: 455 (Abstract J 17).
- Espinel-Ingroff A, del Palacio A, Moore MK. A comparison of the *in vitro* activity for the new triazole voriconazole with those of three established agents against dermatophytes and other molds. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA, 1998: 456 (Abstract J19a).
- Viviani MA, de Marie S, Graybill IR, *et al.* New approaches to antifungal chemotherapy. *Med Mycol* 1998; 36: 194-206.
- Reynes J, Bazin C, Ajana F, *et al.* Pharmacokinetics of itraconazole (oral solution) in two groups of human immunodeficiency virus- infected adults with oral candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2554-2558.
- Graybill JR, Vazquez J, Darovich RO. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998; 104: 33-39.
- Phillips P, de Beule K, Frechette G, *et al.* A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1368-1373.
- Gupta AK, Solomon RS, Adam P. Itraconazole oral solution for the treatment of tinea capitis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 104-106.
- Gupta AK, Lynde C, Lauzon GI, *et al.* Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 case reports and review of the literature. *Br J Dermatol* 1998; 138: 529-532.
- Amichai B, Grunwald MH. Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents-terbinafine, fluconazole and itraconazole. *Int J Dermatol* 1998; 37: 410-415.
- Rosen T, Schell BJ, Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol* 1997; 36: 788-792.
- Brennan BS, Leyden JJ. Overview of topical therapy for common superficial fungal infections and the role of new topical agents. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S3-S8.
- Tschen E, Elewski B, Gorslerowsky DC, *et al.* Treatment of interdigital tinea pedis with a 4-week once-daily regimen of butenafine hydrochloride 1% cream. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S9-S14.
- Savin R, De Villez RL, Elewski B, *et al.* One-week therapy with twice-daily butenafine 1% cream versus vehicle in the treatment of tinea pedis: A multicenter, double-blind trial. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S15-S19.
- Leshner JL, Babel DE, Stewart DE, *et al.* Butenafine 1% cream in the treatment of tinea cruris: a multicenter, vehicle controlled, double-blind trial. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S20-S24.
- Reyes BA, Beutner KR, Cullen SI, *et al.* Butenafine, a fungicidal benzylamine derivative, used once daily for the treatment of interdigital tinea pedis. *Int J Dermatol* 1997; 37: 433-453.
- Elewski BE. The effect of toenail onychomycosis on patient quality of life. *Int J Dermatol* 1997; 36: 754-756.
- Summerbell RC. Epidemiology and ecology of onychomycosis. *Dermatology* 1997; 194 (Suppl.1): 32-36.
- Elewski BE. Large scale epidemiological study of the causal agents of onychomycosis: mycological findings from the multicenter onychomycosis study of terbinafine. *Arch Dermatol* 1997;133: 1317-1318.
- Gupta AK, Shear NH. A questionnaire study on the management of onychomycosis: a Canadian perspective. *Int J Dermatol* 1998; 37: 457-460.
- Gupta AK. Pharmacoeconomic analysis of oral antifungal therapies used to treat dermatophyte onychomycosis of the toenails. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 1-15.
- Shear NH, Einarson TR, Arikiau SR, *et al.* Pharmacoeconomic analysis of topical treatments for tinea infections. *Int J Dermatol* 1998; 37: 64-71.
- Nolting SK, Sánchez-Carazo J, De Boule K, *et al.* Oral treatment schedules for onychomycosis: a study of patient preference. *Int J Dermatol* 1998; 37: 454-456.
- Roberts DT, Evans EG. Subungueal dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 188-203.
- Gupta AK, Scher RK. Oral antifungal agents for onychomycosis. *Lancet* 1998; 351: 541-542.
- Rich P, Scher RK, Breneman D, *et al.* Pharmacokinetics of three doses of once weekly fluconazole (150, 300 and 450 mg) in distal subungueal onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S103-S109.
- Savin RC, Drake L, Babel D, *et al.* Pharmacokinetics of three once-weekly dosages of fluconazole (150, 300, or 450 mg) in distal subungueal onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S110-S116.
- Drake L, Babel D, Stewart DM. Once weekly fluconazole (150, 300 or 450 mg) in the treatment of distal subungueal onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38 : S87-S94.
- Ling MR, Swinyer LJ, Taylor Jarrat M, *et al.* Once weekly fluconazole (450 mg) for 4, 6 or 9 months of treatment for distal subungueal onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998;38: S95-S102.
- Odom RB, Aly R, Scher RK, *et al.* A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of intermittent therapy with itraconazole for the treatment of onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 231-235.
- Havu V, Brandt H, Heikkilä H, *et al.* A double-blind, randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toe-nail onychomycosis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 230-234.
- Elewski BE, Scher RK, Aly R, *et al.* Double-blind, randomized comparison of itraconazole capsules vs placebo in the treatment of toenail onychomycosis. *Cutis* 1997; 59: 217-220.
- Drake LA, Shear NH, Arlette JP, *et al.* Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: North American multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 740-745.
- Tausch I, Bräutigam M, Weidinger G, *et al.* Evaluation of 6 weeks treatment of terbinafine in tinea unguium in a double-blind trial comparing 6 and 12 weeks therapy. *Br J Dermatol* 1997; 136: 737-742.
- Heikkilä H, Stubbs S. Long-term results of patients with onychomycosis treated with itraconazole. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1997; 77: 70-71.
- Sveigaard EL, Brandrup F, Kragballe K, *et al.* Oral terbinafine in toe nail dermatophytosis. A double-blind, placebo-controlled multicenter study with 12 months follow-up. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1997; 77: 66-69.
- Herranz P, García J, de Lucas R, *et al.* Toenail onychomycosis in patients with acquired immune deficiency syndrome: treatment with terbinafine. *Br J Dermatol* 1997; 137: 577-580.
- Ellis DH, Watson AB, Marley IL, *et al.* Non-dermatophytes in onychomycosis of the toenails. *Br J Dermatol* 1997; 136: 490-493.
- De Doncker PRG, Scher RK, Baran RL, *et al.* Itraconazole therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some nondermatophyte molds and in mixed infection with dermatophytes and molds: a multicenter study with 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 173-177.
- Tosti A, Piraccini BM. Proximal subungueal onychomycosis due to *Aspergillus niger*: report of two cases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 152-169.
- Baran R, Tosti A, Piraccini BM. Uncommon clinical patterns of *Fusarium* nail infection: report of three cases. *Br J Dermatol* 1997; 136: 424-427.
- Honeyman JF, Talarico FS, Arruda LHF, *et al.* Itraconazole versus terbinafine (Lamisil): Which is better for the treatment of onychomycosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 9: 215-221.
- Degreef H, del Palacio A, Mygind S, *et al.* Randomized double-blind comparison of short-term itraconazole and terbinafine therapy for toenail onychomycosis. *Acta Dermatol Venereol: en prensa.*
- Cuétara MS, del Palacio A, Pereiro M, *et al.* Prevalence of undetected tinea capitis in a school survey in Spain. *Mycoses* 1997; 40: 131-137.
- Cuétara MS, del Palacio A. Prevalence of undetected tinea capitis in a prospective school survey in Madrid: emergence of new causative fungi. *Br J Dermatol* 1998; 138: 658-660.
- Hay RJ, Clayton YM, Desilva N, *et al.* Tinea capitis in South-East London. A new pattern of infection with public health implications. *Br J Dermatol* 1996; 135: 955-958.
- Fuller LC, Child FC, Higgins EM. Tinea capitis in South-East London: an outbreak of *Trichophyton tonsurans* infections. *Br J Dermatol* 1997; 136: 139.
- Greer DL. Treatment of symptom-free carriers in management of tinea capitis. *Lancet* 1996; 348: 350-351.
- Elewski B. Tinea capitis. En: Elgart ML (Ed) *Dermatol Clin*, Philadelphia, WB Saunders, 1996:14: 23-31.
- López-Gómez S, del Palacio A, van Cutsen J, *et al.* Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: A double-blind randomized study in children. *Int J Dermatol* 1994; 33: 743-747.
- Elewski BE. Treatment of tinea capitis with itraconazole. *Int J Dermatol* 1997; 36: 537-541.
- Gupta AK, Alexis ME, Raboobee N, *et al.* Itraconazole pulse therapy is effective in the treatment of tinea capitis in children: an open multicenter study. *Br J Dermatol* 1997; 137: 251-254.
- Solomon BA, Riva Collins JD, Sharma R, *et al.* Fluconazole for the treatment of tinea capitis in children. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 274-275.
- Krafchik B, Pelletier J. The use of oral terbinafine (Lamisil) in children. *Dermatology* 1997; 194: S43-S44.
- del Palacio A, Valle A, Cuétara MS. Tiñas del cuero cabelludo por *Microsporum canis* y su tratamiento con terbinafina (Lamisil). *Med Cut Iber Lat Am* 1998; 26: 49-50.

60. del Palacio A, Cuétara S, González Ruiz A. Reservas sobre la utilización de terbinafina (Lamisil) en tiñas del cuero cabelludo por *Microsporum canis*. Actas Dermosifiliogr 1998; 89: 211-212.
61. del Palacio A, Valle A, Pérez-Simón M, Cuétara S. Terbinafina y *tinea capitis* por *Microsporum canis*. Rev Iberoam Micol 1998; 15:58.
62. del Palacio A, Cuétara S, Valle A. Terbinafina (Lamisil) therapy for *Microsporum canis* scalp ringworm. Clin Exp Dermatol 1998; 23: 142-143.
63. Bruckbauer HR, Hofman H. Systemic antifungal treatment of children with terbinafina. Dermatology 1997; 195: 134-135.
64. Baudraz-Rosselet F, Monod M, Joccoud S, *et al.* Efficacy of terbinafina treatment of *tinea capitis* varies according to the dermatophyte species. Br J Dermatol 1996; 135: 1011-1012.
65. Desgarennes CP, Godoy MR, Palencia AB. Therapeutic efficacy of terbinafina in the treatment of three children with *tinea tonsurans*. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 114-116.
66. Romero Aguilera G, Cortina de la Calle P, Garrido Martín JA, *et al.* Eficacia y seguridad de terbinafina (Lamisil) oral en el tratamiento de tiñas del cuero cabelludo por *Microsporum canis*. Actas Dermosifiliogr 1998; 89: 564-570.
67. Kullavanijaya P, Ungpakorn R, Reangchainam S. The problem in *tinea capitis* control in a home for mentally handicapped children. Pediatr Dermatol 1995; 1073: 95-97.
68. Kullavanijaya P, Reangchainam S, Ungpakorn R. Randomized single-blind study of efficacy and tolerability of terbinafina in the treatment of *tinea capitis*. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 272-273.
69. Jahangir M, Hussain I, Hasan MU, *et al.* A double-blind, randomized, comparative trial of itraconazole versus terbinafina for 2 weeks in *tinea capitis*. Br J Dermatol 1998; 139: 672-674.
70. Bakos L, Brito AC, Castro LCM, *et al.* Open clinical study of the efficacy and safety of terbinafina cream 1% in children with *tinea corporis* and *tinea cruris*. Pediatr Infect Dis 1997; 16: 545-548.
71. Faergemann J, Mork NJ, Haglund A, *et al.* A multicenter (double-blind) comparative study to assess the safety and efficacy of fluconazole and griseofulvin in the treatment of *tinea corporis* and *tinea cruris*. Br J Dermatol 1997; 136: 575-577.
72. Gupta AK, De Doncker P, Heremans A, *et al.* Itraconazole for the treatment of *tinea pedis*: a dosage of 400 mg/day given for 1 week is similar in efficacy to 100 or 200 mg/day given for 2 to 4 weeks. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 789-792.
73. Tausch I, Decroix J, Gwiezdzinski Z, *et al.* Short-term itraconazole versus terbinafina in the treatment of *tinea pedis* or *manus*. Int J Dermatol 1998; 37: 128-144.