



Tratamiento actual de las micosis superficiales

José Luis Sánchez Carazo, L. Obón Losada y V. Pont Sanjuan

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario, Valencia, España

Resumen

Se realiza una puesta al día sobre el empleo de los principales antifúngicos usados en el tratamiento de las micosis cutáneas, haciendo especial hincapié en la farmacocinética y reacciones adversas así como su manejo en los diferentes tipos de patologías.

Palabras clave

Antifúngicos, Triazólicos, Griseofulvina, Terbinafina, Itraconazol, Fluconazol

Current treatment of superficial mycosis

Summary

We revised the most important antifungal drugs used in cutaneous mycosis. We emphasize in pharmacokinetics, drug adverse reactions and its management in the different types of pathology.

Key words

Antifungal drugs, Triazole, Griseofulvin, Terbinafine, Itraconazole, Fluconazole

En la moderna farmacopea y pese al conocimiento etiológico de la mayoría de las patologías, el descubrimiento de fármacos antifúngicos se inicia con este siglo, más tardíamente que los antibacterianos, debido fundamentalmente a que los hongos son seres eucariotas y consecuentemente muchos agentes tóxicos también son tóxicos para el huésped. Se comenzó al principio con compuestos poco efectivos y no específicos, como el yoduro potásico, debiendo esperar al descubrimiento en 1951 de la nistatina [1] para obtener un fármaco con acción selectiva.

Desde entonces han aparecido múltiples nuevos fármacos con actividad antifúngica, destacando por su importancia la aparición en 1944 del benzimidazol [2] que fue el precursor de la familia de los imidazoles y, en 1958, de la griseofulvina [3]. Posteriormente han aparecido múltiples fármacos incluyendo nuevas familias como los derivados triazólicos, morfolinolinas o alilaminas.

En las dos últimas décadas ha crecido el interés por este grupo de fármacos debido al aumento de infecciones de origen fúngico causadas por el empleo masivo de nuevas drogas como: antibióticos, corticosteroides e inmunosupresores, así como al empleo de técnicas quirúrgicas agresivas (cateterismos, trasplantes, prótesis, etc.) y la aparición de nuevas enfermedades inmunosupresoras como el sida.

Por ello se persigue la búsqueda de un fármaco ideal, puesto que pese a la existencia de gran cantidad de fármacos antifúngicos ninguno reúne las condiciones para ser empleado en exclusiva frente a cualquier tipo de infección causada por cualquier especie de hongo. Este fármaco deberá reunir una serie de condiciones entre las que se encuentran: alta especificidad frente a la célula fúngica, nula afinidad por las células del huésped, pocas interacciones farmacológicas, fácil posología y bajo coste.

En la actualidad los tratamientos suelen estar estandarizados, pero existen variaciones tanto regionales como personales a la hora de escoger o preferir un fármaco sobre otro dependiendo de las características del paciente, patologías concomitantes, fármacos asociados o incluso disponibilidad del fármaco.

El ánimo de este estudio es presentar los fármacos que pueden ser empleados en el tratamiento de las micosis cutáneas, obviando aquellos cuyo empleo se reduce prácticamente a las micosis sistémicas. Describiremos sus características farmacológicas principales, efectos secundarios e interacciones medicamentosas, con el objeto de que frente a cualquier caso clínico podamos escoger la opción terapéutica más efectiva.

Si bien no existen criterios unánimes para el tratamiento de las micosis cutáneas está aceptado que para el tratamiento de las lesiones pequeñas se empleen antifúngicos tópicos y cuando existen grandes áreas afectadas o en lesiones de cuero cabelludo y uñas se emplearán fármacos sistémicos. En la actualidad existe un documento de consenso para el tratamiento de las micosis superficiales que es una buena guía de referencia [4].

Para su estudio los podemos agrupar por familias, según el mecanismo de acción, etc., siendo una forma útil de estudiarlos la división entre fármacos de uso tópico y de empleo por vía sistémica, aunque hay fármacos que pueden emplearse por ambas vías.

En la actualidad los fármacos más empleados en el tratamiento de las micosis cutáneas son los expuestos a continuación.

Dirección para correspondencia:

Dr. José Luis Sánchez Carazo
Servicio de Dermatología,
Hospital General Universitario,
Valencia, España
Tel.: +34 963 862 900 (52119)
Fax: +34 963 862 970
E-mail: jlsanchezc@medynet.com

GRISEOFULVINA

La griseofulvina es un antibiótico producido por varias especies de *Penicillium* cuyo espectro de acción está restringido exclusivamente a los dermatofitos.

Su acción es fungistática, limitándose a bloquear la reproducción del hongo ya que inhibe selectivamente el proceso de la mitosis. Para ello se fija a una tubulina de los microtúbulos del huso mitótico.

Actúa solamente sobre los hongos que se encuentran en fase reproductiva. Su acción solo se ejerce cuando se administra por vía sistémica, mostrando particular afinidad por las células de la piel precursoras de queratina; se fija a ellas con gran intensidad de forma que, cuando se desarrollan, se mantiene unida a la queratina de la piel, uñas y pelo, haciéndola resistente a la acción destructora del hongo. Conforme crece el tejido, va desplazando y eliminando al infectado; este es el motivo por el cual la curación requiere varias semanas o meses, según la velocidad del recambio del tejido enfermo.

Su administración es exclusivamente por vía oral. Se trata de una sustancia poco hidrosoluble y uno de sus principales problemas es la dificultad de ser absorbida en el tracto intestinal, dependiendo de múltiples factores que incluyen la dieta, dosis, formulación, tamaño de las partículas, etc. Por ello en su administración es importante la forma de presentación empleada (micronizada o ultramicronizada) así como el que se administre junto a alimentos grasos, se absorbe fundamentalmente a nivel del duodeno.

Se distribuye por el organismo con especial afinidad por la piel y sus anejos, incluidas las glándulas sudoríparas.

Se metaboliza en el hígado convirtiéndose en 6-desmetilgriseofulvina, y es excretada por heces y orina. Su vida media es de 24-30 h, por lo que en teoría puede administrarse en dosis única, pero debido a su absorción dispar se recomienda darla cada 6 h con el objetivo de mantener unos niveles sanguíneos más estables y reducir los efectos secundarios.

El efecto adverso más frecuente es la cefalea que cede sin necesidad de suspender la medicación, otros efectos indeseables son las molestias gastrointestinales, sequedad de boca y pérdida temporal del sabor; alguna vez puede ocasionar reacciones alérgicas en forma de urticaria, eritema, fotosensibilidad. Otras reacciones de carácter neurológico han sido descritas, pero son raras como: neuritis periférica, vértigo, confusión, pérdida de memoria o de concentración, visión borrosa e insomnio.

Es un inductor enzimático que acelera el metabolismo de otros fármacos. Por su capacidad inductora, acelera el metabolismo de otros fármacos reduciendo su actividad, entre los que destacan los anticoagulantes orales, el fenobarbital y sedantes; y potencia el efecto de tolbutamida, alcohol, clorpromacina y anticonceptivos orales.

Está contraindicado en la insuficiencia hepática y las porfirias sobre todo en las formas aguda intermitente y cutánea tarda.

La griseofulvina es teratógena en animales por lo que no se recomienda su administración durante el embarazo y los varones deben abstenerse de procrear por su efecto sobre los espermatozoides.

En la actualidad en algunos países existe la forma en solución para mejorar la posología sobre todo en niños y dada además su pobre absorción se ha empleado unida a ciclodextrina para aumentarla, sin aparición de efectos tóxicos [5].

La griseofulvina sigue siendo un fármaco eficaz y seguro y es el antifúngico de primera elección en el tratamiento sobre todo de tiña capitis. En los últimos años el dermatofito más frecuentemente aislado en nuestro entorno en tiña capitis es *Microsporum canis* [6] frente al cual otros antifúngicos orales presentan una menor sensibilidad que griseofulvina [7]. Teniendo ésta las mismas tasas de curación que otros antifúngicos como terbinafina o itraconazol, sin embargo tiene la desventaja de tener pautas posológicas de doble duración que los anteriores [8].

ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS

Es el grupo de antifúngicos más numeroso. Poseen cinco anillos orgánicos que contienen dos o tres moléculas de nitrógeno y se caracterizan por su amplio espectro de actividad y por la posibilidad de ser administrados por cualquier vía, tópica, oral o parenteral.

Dentro de los antifúngicos azólicos se distinguen dos grupos: el primero y más numeroso es el de los imidazoles y el segundo, el de los triazólicos. La diferencia viene determinada por la presencia de los dos o tres átomos de nitrógeno en el anillo azólico de la molécula.

Son fármacos lipófilos que actúan alterando la membrana de la pared fúngica inhibiendo a diferentes niveles del ciclo la síntesis del principal esteroide fúngico, el ergosterol, siendo menos tóxico para las células del huésped cuyo principal esteroide es el colesterol.

La acción de los imidazoles en la membrana celular se explica por la inhibición de la demetilación del esteroide y acumulación de esteroides que poseen el grupo C-14 metil. Por interacción con la enzima de la vía metabólica del ergosterol C-14 alfa-demetilasa, la cual depende del sistema citocromo P-450. La presencia de estos compuestos inhibe la síntesis del esteroide de la membrana fúngica, el ergosterol [9].

Debido a su carácter lipófilo tienen la capacidad de crear un reservorio a nivel del estrato córneo. La penetración dentro de la membrana celular viene dada por la lipofilia que está relacionada con el peso molecular a menor peso molecular son más lipófilos y tienen una mayor penetración.

De los nuevos antifúngicos derivados de los imidazoles destacamos los bis-triazoles dentro de los cuales en la actualidad están itraconazol y fluconazol y, en vías de comercialización, el voriconazol. Los triazoles se han convertido en el estándar de los azoles y han reemplazado a la anfotericina B en el tratamiento de ciertos tipos de micosis sistémicas.

Itraconazol. El itraconazol es un derivado triazólico, de amplio espectro de acción, virtualmente activo frente a todos los dermatofitos y levaduras que pueden producir infecciones en piel, uñas, mucosas y órganos profundos. Es un fármaco fungicida, que actúa bloqueando selectivamente el citocromo P450 de la célula fúngica.

Su administración es solamente por vía oral. Es muy lipófilo y queratinófilo, lo que le confiere gran afinidad por los tejidos susceptibles de infecciones fúngicas como piel, mucosas y uñas alcanzando en estos tejidos niveles muy superiores a los plasmáticos. Es excretado por sebo y sudor, detectándose en el sudor a las 24 h aunque su vía de excreción cutánea más importante es la secreción sebácea. Los niveles alcanzados en las estructuras cutáneas persisten durante al menos 3-4 semanas después de finalizada su administración. Esta cinética especial permite el empleo de pautas pulsátiles mensuales manteniendo la eficacia del fármaco y disminuyendo los efectos secundarios así como los costes [10].

Los efectos secundarios son leves siendo los más frecuentes: dolor abdominal, náuseas, dispepsia y cefalea. Las interacciones con otros fármacos son menores que las que aparecen con ketoconazol. Se han descrito principalmente con: fenitoína, antidiabéticos orales, anticoagulantes cumarínicos, digoxina, terfenadina, astemizol y ciclosporina.

Una nueva posibilidad de tratamiento con itraconazol con el objetivo de aumentar su eficacia y mejorar la cinética, es la utilización en suspensión con ciclodextrina.

Las ciclodextrinas son conocidas como aditivos alimentarios, aumentan la sensibilidad, efectividad y biodisponibilidad de muchos fármacos.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos formados a partir de polisacáridos hidrolizados que son mediante la cicloglisil-transferasa unidos extremo a extremo. Espacialmente las moléculas tienen un aspecto de cono truncado con los grupos hidroxilo exteriores y en el interior oxígenos estéricos del carbohidrato. Esta estructura le confiere las propiedades especiales a la molécula siendo el área exterior hidrófila y la zona interior hidrófoba. Así, las ciclodextrinas son capaces de formar complejos de inclusión con fármacos, aumentando la solubilidad y estabilidad de este, así como su concentración [11].

La absorción de itraconazol en solución con ciclodextrina es mejor, teniendo una vida media más prolongada, su biodisponibilidad es mejor, no afectando la ingesta alimentaria su absorción ni la hipoclorhidria. Así mismo, no aparecen interacciones de otros fármacos frecuentes con itraconazol en cápsulas.

En pacientes con afectación de las mucosas del tracto digestivo como mucositis, o con aquilia gástrica, etc. la toma de la solución es más fácil. Además estos pacientes, estadísticamente, notan una mejoría clínica precoz y ello es debido a la mejor absorción del fármaco puesto que tiene una cierta adhesión a las mucosas [12].

En la actualidad es un fármaco que se emplea básicamente en el tratamiento de las candidiasis orofaríngeas en pacientes inmunodeprimidos, encontrándose todavía en fase de desarrollo y no conociendo perfectamente las máximas dosis que pueden ser empleadas.

Aporta definitivamente como ventajas incuestionables: la mejor absorción, los niveles plasmáticos más elevados del fármaco y una respuesta clínica más rápida de los pacientes.

Itraconazol puede utilizarse en niños para el tratamiento de tiña capitis, mejorando la posología por la comodidad de empleo como jarabe [13].

Fluconazol. Es un fármaco bis-triazólico más hidrófilo que los anteriores, pudiéndolo administrar tanto por vía oral o parenteral. Su mecanismo de acción, al igual que la de otros azoles, se basa en la interrupción del paso de lanosterol a ergosterol mediante su unión al citocromo fúngico P-450, lo cual provoca la alteración de la permeabilidad de la membrana fúngica.

La absorción del fluconazol es rápida administrado por vía oral, alcanzando la concentración máxima plasmática entre la primera y segunda hora después de la administración sin depender del medio ácido o de la alimentación. A diferencia de los antifúngicos imidazólicos y de otros triazólicos, fluconazol se une poco a las proteínas plasmáticas. Esto hace que haya grandes cantidades de fármaco libre en la circulación y, por consiguiente, una mayor disponibilidad para su distribución tisular mediante difusión pasiva y por el sudor. Alcanza buenos niveles cutáneos y ungueales, penetrando rápidamente, pero es eliminado muy lentamente de la piel permitiendo

una administración menos frecuente con una dosis más alta, la concentración en piel es diez veces mayor que en plasma [14], acumulándose en el estrato córneo. Prácticamente no es metabolizado y es eliminado por vía urinaria donde los niveles son más elevados que los plasmáticos. Su característica más específica son los buenos niveles que alcanza en el líquido cefalorraquídeo.

Al poseer una mayor selectividad por el enzima fúngico los efectos secundarios y las interacciones medicamentosas se reducen. Las reacciones adversas relacionadas con este fármaco son las gastrointestinales y la cefalea. El fluconazol no es embriotóxico o teratógeno en animales, excepto a dosis muy elevadas, y no es mutágeno.

Tiene interacciones con diferentes fármacos: rifampicina disminuye los niveles de fluconazol, las sulfonilureas aumentan su vida media produciendo hipoglucemias y cuando se administra con warfarina, aumenta el tiempo de protrombina. Así mismo, aumenta los niveles de fenitoína y teofilina; sin embargo los niveles de ciclosporina no son prácticamente modificados, lo que hace de fluconazol el fármaco de elección en pacientes trasplantados que sufren una infección fúngica concomitante.

La vida media en plasma de fluconazol es de 30 h. En piel se detectan niveles altos hasta 10 días después de terminar la ingesta, lo que permite emplear dosis semanales en el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales [15].

Se ha empleado sobre todo en el tratamiento de candidiasis sistémicas en pacientes inmunodeprimidos con excelentes resultados, siendo el fármaco de referencia para el tratamiento de las candidiasis sistémicas, tanto en pacientes inmunocompetentes como, y sobre todo, inmunodeprimidos, salvo aquellas cuyo agente es *Candida kru-sei*, que es una especie resistente. Su empleo se ha extendido también a las dermatofitosis con buenos resultados, estando en estudio diversas pautas posológicas semanales (dosis de 150, 300 o 450 mg) aprovechando su particular farmacocinética para el tratamiento de las onicomicosis, pero los resultados todavía son limitados aunque con buenas perspectivas [16]. Alcanzando niveles de curación similares a los obtenidos con terbinafina o itraconazol.

Una novedad terapéutica representa **Voriconazol** un nuevo monotriazol en fase de experimentación clínica, con una actividad antifúngica frente a *Candida*, *Cryptococcus* y *Aspergillus* superior a itraconazol y fluconazol [17]. Presenta un perfil de interacciones medicamentosas similar a los anteriores y su empleo en clínica tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeprimidos hacen de él un fármaco prometedor.

Los derivados imidazólicos tópicos poseen un amplio espectro con actividad frente a dermatofitos y levaduras. Su efectividad depende en parte de su lipofilia y bajo peso molecular que les permiten penetrar dentro de la pared celular rápidamente y dispersarse en el estrato córneo [18].

Existe un número elevado de fármacos entre los que destacan: clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol, croconazol, bifonazol, fenticonazol, omoconazol, flutrimazol, sertaconazol, sulconazol y tioconazol.

Su empleo en la actualidad sigue vigente en el tratamiento de lesiones cutáneas causadas por hongos. Deben emplearse en aquellas lesiones que son poco extensas. Son fármacos seguros, apareciendo en muy raras oca-

siones efectos secundarios, siendo el más importante la irritación local, alguno de ellos presenta una actividad importante frente a gérmenes Gram positivos por lo que pueden utilizarse en infecciones mixtas [19,20].

ALILAMINAS

Las alilaminas son un nuevo grupo de antimicóticos de amplio espectro al cual pertenecen la terbinafina y la naftifina, el primero para uso tópico o administración por vía oral y el segundo para uso exclusivamente tópico.

Terbinafina. Es un antimicótico de reciente introducción (1991) empleado en el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales, cuyo empleo es tanto tópico como sistémico. Pertenecen a la clase de las alilaminas, fármacos sintéticos, que actúan de manera diferente al resto de los antifúngicos [21].

Su mecanismo de acción se centra en la inhibición de la síntesis de ergosterol, pero el nivel de la misma es distinto al de los antimicóticos azólicos cayendo sobre la enzima escualeno-epoxidasa y no sobre la C-14 alfa-demetilasa. Como consecuencia, se produce además de la reducción de la síntesis de ergosterol, acumulación de escualeno, resultando su acción fungicida [22]; también posee una acción fungistática al producir una deficiencia de ergosterol.

Su absorción por vía oral es independiente de la acidez del medio y de la alimentación, alcanzando niveles máximos en plasma a las dos horas de la administración. Es una sustancia muy lipófila, acumulándose en tejido adiposo y piel donde se pueden determinar concentraciones de 10 a 50 veces más altas que las encontradas en el plasma. A nivel de las uñas, las concentraciones son similares a las del plasma llegando mediante difusión a partir de la dermis subyacente, pero permanece durante meses después de cesado el tratamiento, posiblemente debido a la débil eliminación de los tejidos queratinizados, se ha postulado que esta acción *depot* sería en parte responsable de la protección durante largo tiempo a las recaídas [23].

Terbinafina se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por orina, por lo que las dosis del fármaco deben de ser ajustadas en casos de insuficiencia hepática o renal.

Sus efectos secundarios son generalmente gastrointestinales y se pueden manifestar ya a las pocas semanas del tratamiento. Se han descrito ocasionalmente alteración hepática y efectos secundarios cutáneos en forma de toxicodermia que puede llegar a síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, excepcionalmente.

No se ha demostrado en animales de laboratorio embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenia.

Se han descrito algunas interacciones medicamentosas: tanto la rifampicina como la cimetidina disminuyen los niveles de terbinafina.

Es un antifúngico de amplio espectro, útil en el tratamiento de infecciones por dermatofitos, habiendo encontrado que presenta una mayor eficacia frente a *Trichophyton* spp. que frente a *Microsporum* spp., habiéndose publicado casos de fracasos terapéuticos en tiña capitis en niños con las dosis habituales [24] no estando en relación con una resistencia estricta del dermatofito, siendo pues necesario ajustar la duración del tratamiento y/o la dosis [25].

Naftifina. La naftifina es una alilamina solo útil por vía tópica, efectiva frente a dermatofitos y levaduras con un potente efecto antiinflamatorio.

MORFOLINAS

Es un nuevo grupo de antimicóticos representado por un solo derivado, la amorolfina, de uso exclusivamente tópico, posee actividad fungistática y fungicida y su espectro de acción incluye a dermatofitos, hongos dimórficos y algunos hongos filamentosos, hongos dematiáceos y levaduras [26].

Su mecanismo de acción se centra en la inhibición de la síntesis de ergosterol actuando a nivel de la vía metabólica del mismo a niveles distintos de los azoles y las alilaminas. Como consecuencia de su acción se produce privación de ergosterol pero también acumulo de escualeno y otros metabolitos intermedios con su consecutiva acción fungicida.

Tiene efecto sinérgico con antifúngicos orales, pero no está demostrado que el uso coadyuvante con antifúngicos orales reduzca la terapia de estos últimos. Se emplea en el tratamiento de las onicomicosis usando como excipiente una laca que consigue un contacto prolongado y la liberación del fármaco lentamente a la uña y de una forma sostenida produciendo además un aumento en la concentración de la amorolfina, lo que permite la aplicación semanal [27]. Esta aplicación en laca al 5% semanalmente, durante al menos seis meses produce aproximadamente entre el 40 y el 55% de mejorías o curaciones siempre que la afectación de la uña sea media (no superior al 80% del total de la superficie) y no esté afectada la matriz ungueal.

Como efectos secundarios a su aplicación tópica se encuentran: sensación de quemazón, prurito, eritema y descamación locales y se han descrito casos de dermatitis de contacto a compuestos de amorolfina con laca [28].

Se considera que una combinación de terapia tópica y sistémica puede aumentar la eficacia del tratamiento y reducir la duración del tratamiento oral y, por lo tanto, la posibilidad de aparición de efectos secundarios.

CICLOPIROX-OLAMINA

Antifúngico derivado de la piridona que inhibe la absorción de iones potasio, fosfato y de aminoácidos ocasionando la muerte celular, teniendo pues una acción fungicida. Es activo frente a dermatofitos, levaduras, mohos y secundariamente frente a bacterias Gram positivas y negativas. Se emplea de forma tópica exclusivamente para el tratamiento de las micosis superficiales, se ha desarrollado una fórmula en laca al 8% para el tratamiento de las onicomicosis, siendo eficaz en las causadas por dermatofitos y también en aquellas causadas por mohos [29] en las cuales el tratamiento con fármacos orales no es efectivo totalmente.

Bibliografía

1. Medoff G, Kobayashi GA. The polyenes. In: Speller DCE, ed Antifungal chemotherapy. Chichester, John Wiley & sons, 1980:3-33
2. Woolley DW. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *J Biol Chem* 1944;152:225-232.
3. Gentles JC. Experimental ringworm in guinea pigs: oral treatment with griseofulvin. *Nature* 1958;182:476-477.
4. Documento de consenso en micosis superficiales. M. Lecha, V. Delgado (Coordinadores) Madrid, Grupo Aula Médica, 1999.
5. Dhanaraju MD, Kumaran KS, Baskaran T, Moorthy MS. Enhancement of bioavailability of griseofulvin by its complexation with beta-cyclodextrin. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24:583-587
6. Aste N, Pau M, Biggio P. Tinea capitis in children in the district of Cagliari, Italy. *Mycoses* 1997;40: 231-233.
7. Mock M, Monod M, Baudraz-Rosselet F, Panizzon RG. Tinea capitis dermatophytes: susceptibility to antifungal drugs tested *in vitro* and *in vivo*. *Dermatology* 1998;197:361-7
8. Rademaker M, Havill S. Griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis in children. *N Z Med J* 1998;111:55-57
9. Vanden Bossche H, Lauwers W, Willemsens G, Marichal P, Cornelissen F, Cools W. Molecular basis for the antimycotic and antibacterial activity of N-substituted imidazoles and triazoles: the inhibition of isoprenoid biosynthesis. *Pestic Sci* 1984; 15: 188-198.
10. 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.
11. Loftsson T, Hjaltalin Olafsson J. Cyclodextrins: new drug delivery systems in dermatology. *Int J Dermatol* 1998; 37:241-246.
12. Reyes 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.
13. Gupta AK, Solomon RS, Adam P. Itraconazole oral solution for the treatment of tinea capitis. *Br J Dermatol* 1998;139:104-106.
14. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990,12 (Suppl.): S138-S126.
15. Montero-Gei F, Perera A. Therapy with fluconazole for tinea corporis, tinea cruris and tinea pedis. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Suppl): S77-S81
16. 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.
17. Marco F, Pfaller NMA, Messer S, Jones N. *In vitro* activities of voriconazole (UK-109,496) and four other antifungal agents against 394 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:161-163.
18. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:677-698.
19. Bada Ainsa JL. Tratamiento farmacológico de las Micosis. En Torres Rodríguez JM (Ed). *Micosis que afectan a la piel y mucosas*. Barcelona, Doyma, 1989: 137-163.
20. Font E, Freixes J, Julve J. Perfil de un nuevo antimicótico tópico. Eberconazol. *Rev Iberoam Micol* 1995; 12:16-17.
21. Petranyi G, Ryder NS, Stuetz A. Allyllamine derivatives: new class of synthetic antifungal agents inhibiting fungal squalene epoxidase. *Science* 1984; 224:1239-1241.
22. Ryder NS, Stuetz A, Nussbaumer P. Squalene epoxidase inhibitors: structural determinants for activity and selectivity of allylamines and related compounds. In Nes WD, Parish EJ, Trzaskos JM (Eds.) *Regulation of isopentenoid metabolism*. Washington DC, American Chemical Society, 1992:192-204.
23. Goodfield MJD, Andrew L, Evans EGV. Short term treatment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine. *Br J Dermatol* 1992;126 (Suppl 39):33-35.
24. Del Palacio A, Cuétara S, González Ruiz A Valle A. Reservas sobre la utilización de terbinafina (Lamisil) en tiñas del cuero cabelludo por *Microsporium canis*. *Actas Dermosifiliograf* 1998;89:317-318.
25. Krafchik B. The clinical efficacy of terbinafine in the treatment of tinea capitis. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:313-324.
26. Haria M, Bryson HM. Amorolfine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of onychomycosis and other fungal infection. *Drugs* 1995; 49: 103-120.
27. Marty JP. Amorolfine nail lacquer a galenic innovation. Third Congress of the European Academy of Dermatology, Copenhagen, 1993:180.
28. Kramer K, Paul E. Contact dermatitis from amorolfine containing cream and nail lacquer. *Contact Dermatitis* 1996;34:145.
29. Ulbricht H, Worz K. Therapy with ciclopirox lacquer of onychomycoses caused by molds. *Mycoses* 1994; 37 (Suppl 1):97-100.