



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



REVISIÓN

Actualización en el tratamiento de las micosis cutáneas

M. Pereiro Ferreirós Jr. *, F.J. García-Martínez y J. Alonso-González

Departamento de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, La Coruña, España

Recibido el 28 de julio de 2011; aceptado el 15 de enero de 2012
Disponible en Internet el 10 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Micosis superficiales;
Dermatofitosis;
Candidiasis;
Terapéutica;
Antifúngicos

KEYWORDS

Superficial mycoses;
Dermatophytoses;
Candidiasis;
Therapies;
Antimycotic agents

Resumen Se revisa la terapéutica disponible actualmente para el tratamiento de las micosis superficiales, las novedades existentes en el campo de la quimioterapia y los tratamientos coadyuvantes más útiles en este terreno. Se hace especial hincapié en el adecuado uso de los tratamientos convencionales y en algunos aspectos farmacoeconómicos relacionados con el tema. Se actualizan los procedimientos terapéuticos más adecuados en circunstancias especiales. Finalmente, se discuten algunas aportaciones novedosas encontradas en la literatura revisada.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Update on the Treatment of Superficial Mycoses

Abstract We review the current treatments available for superficial mycoses and discuss recent developments in pharmacotherapy and the most useful adjuvant treatments. Special emphasis is placed on the proper use of conventional therapies and a number of pharmacoeconomic issues. The review also offers an update on the best treatment choices in particular circumstances. Finally, we discuss some novel contributions found in the literature.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Es habitual centrar las revisiones sobre terapéutica en fármacos recientemente investigados. Sin embargo, en algunas ocasiones estas novedades resultan de escasa utilidad en la práctica clínica diaria al no tratarse de medicamentos de primera elección. Tanto en España como en el resto de Europa,

las micosis más comunes son la pitiriasis versicolor¹ y las distintas formas clínicas de dermatofitosis²⁻⁴ y candidiasis. En la presente revisión sobre terapéutica vamos a centrarnos en estos tres grupos de micosis y sus tratamientos de elección.

Pretendemos dar respuesta a varias preguntas: ¿disponemos de nuevos tratamientos para las micosis superficiales?, ¿son necesarios o, por el contrario, son suficientes los tratamientos convencionales?, y finalmente ¿utilizamos bien los medios disponibles o necesitamos tratar las micosis superficiales de una forma más eficiente?

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuel.pereiro.ferreiros@usc.es
(M. Pereiro Ferreirós Jr.).

Creemos necesaria, no una simple relación de novedades terapéuticas, sino mejorar los resultados clínicos con la correcta utilización de los fármacos convencionales. Y consideramos que puede hacerse abaratando los costes sin disminuir la calidad de los resultados.

Nos basamos en nuestra experiencia personal y en la evidencia observada en tres tipos de publicaciones: trabajos experimentales, ensayos clínicos y estudios farmacoeconómicos.

En la práctica clínica diaria, el tratamiento de las micosis superficiales difiere del de la terapéutica antibiótica en el uso de técnicas de análisis de sensibilidad, puesto que solamente son de utilidad en las infecciones por *Cándida*^{5,6}. Para otras levaduras, como la *Malassezia*⁷; y para los dermatofitos⁸ son difíciles de realizar y están poco estandarizadas, siendo su interés puramente académico.

Los tratamientos disponibles son muy conocidos pero mal utilizados

Desde los años 50, tras la aparición de la griseofulvina y los polienos, a la farmacopea para las micosis superficiales se han ido añadiendo los azoles, ciclopirox y amorolfina tópicos, y los triazoles y alilaminas orales. Actualmente se investigan unas 60 nuevas sustancias antifúngicas que incluyen nuevas formulaciones y nuevos derivados semisintéticos de polienos y anfotericina, nuevos péptidos como las equinocandinas y aerotricinas, y sustancias novedosas como aminoácidos, sordarinas, macrólidos, terpenos, saponinas, flavanos, etc.^{9,10}. A pesar de que en los ensayos de laboratorio muchos de estos fármacos son testados frente a dermatofitos, las especialidades que se van comercializando presentan un elevado coste y carecen de indicación para las micosis superficiales, salvo en casos extremos o en un futuro hipotético¹¹.

Por otra parte, a pesar del gran número de ensayos clínicos con antifúngicos llevados a cabo en las últimas décadas, cuando revisamos los metaanálisis realizados sobre ellos, llama la atención el escaso número de trabajos incluidos en esos estudios, lo que nos indica la falta de homogeneidad en las metodologías empleadas para realizarlos¹²⁻¹⁴. Es por ello que casi siempre las revisiones sobre el tema acaban invariablemente con la frase «... sin embargo, son necesarios más estudios en el campo de las micosis superficiales»¹⁵.

¿Cuánto estamos gastando en España en antifúngicos?

Cuando examinamos estudios farmacoeconómicos sobre antifúngicos nos encontramos con una situación parecida. Los resultados varían mucho en función de los diferentes objetivos del estudio (coste-eficacia, coste-utilidad, coste-beneficio), de las instituciones promotoras (organismo público o empresa), marco temporal y ámbito geográfico, tipo de coste evaluado (coste del fármaco o de todo el proceso médico) y tipo de resultado (curación o días libres de enfermedad)¹⁶. De una forma u otra, los estudios farmacoeconómicos nos indican el tratamiento menos costoso, pero no nos dan una idea clara de cuán importante es elegir el menos caro¹⁷.

Tabla 1 Estimación de gasto en España en antifúngicos tópicos y sistémicos, a partir de datos obtenidos del Ministerio de Sanidad y Consumo con fecha de 2001 facilitados en el año 2007

Tópicos	
10.800.000 unidades	36.060.726,26 €
Ginecológicos	
2.400.000 unidades	8.155,74 €
Sistémicos	
1.700.000 unidades	24.636.920,42 €
Fluconazol	9.524.603 €
Itraconazol	8.429.519 €
Terbinafina	6.682.798 €

Población oficial en España (censo 2001): 40.847.371.

Un envase de antifúngico tópico por cada 4 habitantes.

Un sistémico por cada 24 habitantes.

Se realizó una consulta al Ministerio de Sanidad, eligiendo como marco temporal el año 2001, ya que en ese año se realizó un censo completo de la población en nuestro país (tabla 1). Según esos datos, en España en ese año se «utilizó» un envase de antifúngico tópico por cada 4 habitantes y uno de antifúngico oral por cada 24. Aunque estos datos deben ser analizados más en profundidad¹⁷, nos dan una idea clara de que en nuestro país esos fármacos están sobreutilizados.

Por otra parte, los trabajos más recientes sobre micosis superficiales se centran fundamentalmente en un mejor uso de los recursos conocidos¹⁸, y en la búsqueda de lo que se ha dado en llamar amplificadores de eficacia, como coadyuvantes, tanto para los tratamientos tópicos como para los orales^{19,20}.

Terapias de elección y aspectos prácticos

Griseofulvina

Con más de 40 años de historia continúa siendo el tratamiento de primera elección para las tiñas de cuero cabelludo en pacientes en edad pediátrica (tabla 2)²¹⁻²³. En ellas la griseofulvina es superior al fluconazol e igual de eficaz que el itraconazol y la terbinafina²⁴, pero mucho más barata. Su tasa de efectos secundarios es baja y no se ve aumentada al utilizarla a dosis elevadas (15-20 mg/kg/día en niños)^{20,21}. Las pautas actuales recomiendan mantener durante al menos 6 semanas el fármaco ajustando la dosis al peso. En niños < 10 kg no deben superarse los 250 mg al día; entre 10 y 20 kg: 375 mg/día; entre 20 y 40 kg: 500 mg/día; y > de 40 kg: dosis recomendada de 1.000 mg/día. Dado que la vida media del fármaco no alcanza las 24 horas se recomienda dividir la dosis en dos tomas^{20,21}.

Puede haber resistencias en tiñas de importación por *T. tonsurans* que hacen necesario recurrir a la terbinafina. En lo referente a las reacciones adversas la probabilidad es muy baja; tan solo debemos tenerla en cuenta en pacientes con antecedentes de reacciones adversas farmacológicas graves a otros fármacos¹⁴.

La eficacia mejora significativamente al ingerirlo acompañado de comidas grasas, estabilizando el pH gástrico, y realizando fomentos, pues el calor local y la

Tabla 2 Terapéutica de elección y coadyuvante

Cuadro clínico	Tratamiento 1.ª elección	Tratamiento 2.ª elección	Tratamiento coadyuvante
<i>Tinea</i>			
Pedis	Terbinafina tópica	Ciclopirox tópico. Itraconazol o terbinafina tópico/orales	Fomentaciones Maniluvios/pediluvios Cura oclusiva
Cruris	Azol tópico		
Corporis	Azol tópico		
Barbae	Griseofulvina		Champú imidazólico, fomentaciones, control pH
Capitis	Griseofulvina		
<i>Tineas extensas y de piel glabra de la mano</i>	Terbinafina oral	Itraconazol oral	Azol tópico
<i>Tineas inflamatorias*</i>	Azol tópico	Terbinafina o ciclopirox tópicos	Cura oclusiva y asociar corticoide tópico
<i>Onicomycosis</i>	Terapia secuencial ciclopirox tópico + itraconazol + terbinafina orales	Terapia Secuencial itraconazol + terbinafina orales + ciclopirox tópico	Avulsión ungueal Terapia fotodinámica
<i>Pitiriasis versicolor</i>			
Extensa	Itraconazol oral	Terbinafina o ciclopirox tópicos	Gel imidazólico previo y/o de mantenimiento
Localizada	Azol tópico		
<i>Candidiasis orofaríngeas</i>	Nistatina (polienos) formas leves	Fluconazol en formas resistentes o recidivantes	Enjuagues con bicarbonato/ clorhexidina

*Aquellas tineas inflamatorias, no encuadrables en otras categorías, que no requieren tratamiento sistémico.

humedad estimulan la sudoración y con ella se logra una mayor tasa de excreción del fármaco a través de la piel²¹.

Triazoles orales

El fluconazol es el tratamiento de primera elección para las candidiasis recurrentes orofaríngeas y genitales²⁵ con mala respuesta a tratamientos tópicos, así como micosis subcutáneas y sistémicas graves (tabla 2)^{26,27}. Es el fármaco de tercera elección en tiñas con afectación de pelos terminales y/u onicomycosis de adultos. Los fracasos terapéuticos registrados en candidiasis se relacionan más con deficiencias en la administración que con resistencias^{18,19}. Es importante acompañar estos tratamientos con la mejora de las condiciones higiénico-dietéticas, que van desde los convencionales controles del metabolismo del hierro, hasta la modificación de hábitos dietéticos^{25,28}. El itraconazol podría considerarse el «pastor alemán» de los antifúngicos orales: es el segundo mejor en casi todo. Es superior a la terbinafina en micosis por *M. canis*, pero estas micosis responden muy bien a la griseofulvina. Es de primera elección como monoterapia en pitiriasis versicolor extensas (tabla 2). Además, es útil para abaratar costes en la terapia secuencial de las onicomycosis, como explicaremos más adelante (tabla 3). Los problemas de farmacocinética probablemente se mejoren con una nueva formulación, actualmente en fase de prueba^{29,30}.

Azoles tópicos

Bien conocidos por todos, constituyen un amplio grupo de sustancias a las que continuamente se añaden nuevos

derivados. Activos frente a dermatofitos, mohos y levaduras, se pueden considerar tratamientos baratos, potentes y de amplio espectro (tabla 2). Su absorción y por tanto su efectividad puede aumentarse mediante aplicaciones en cura oclusiva. En el tratamiento de las tiñas inflamatorias se recomienda asociarlo con corticoides tópicos, ya que disminuye el componente inflamatorio, mejora la restauración de la función barrera cutánea y de su flora habitual, reduciendo también el «efecto Herxheimer» que a veces observamos al iniciar el tratamiento, mejorando así su eficacia³¹. No se debe usar esta asociación en tiñas producidas por hongos antropofílicos, ya que

Tabla 3 Terapia secuencial para las onicomycosis. Comparación de costes netos para 500.000 pacientes

La más económica	La más cara
Ciclopirox o amorolfina tópicos un mes.	Itraconazol oral continuo 3 meses.
Seguido de: itraconazol oral en pulsos 3 meses.	Seguido de: terbinafina continua oral 3 meses.
Seguido de: terbinafina continua oral 3 meses	Seguido de: ciclopirox o amorolfina tópicos 3 meses
Coste para 500.000 pacientes: 2.091.508 €	Coste para 500.000 pacientes: 5.837.400 €
Tasa de respondedores: 97,9%	Tasa de respondedores: 96,2%

Se han seleccionado las dos opciones secuenciales con mayor tasa de respondedores. En el modelo informático utilizado se ha tenido en cuenta la tasa de respondedores para cada uno de los medicamentos utilizados.

propician la aparición de tiña incógnito y de granulomas de Majocchi¹⁸.

Atilaminas

La terbinafina en monoterapia oral es el fármaco de primera elección en adultos para las onicomicosis y las tiñas extensas con mala respuesta al tratamiento tópico (tabla 2). En la infancia su uso se limita a los mayores de 2 años, en casos de *T. tonsurans* resistentes a la griseofulvina. La pauta recomendada es de 6 semanas en infecciones del cuero cabelludo y en uñas de la mano, y de 12 semanas en las onicomicosis del pie. La pauta aconsejada en EE.UU. se basa en la disponibilidad de tabletas de 125 mg divisibles, recomendando²⁰: a) media tableta al día a los niños de menos de 20 kg; y b) una tableta diaria entre 20 y 40 kg; y c) dos tabletas en dos tomas para los de peso superior a 40 kg.

En nuestro medio las presentaciones comerciales son de comprimidos ranurados de 250 mg, limitando así la posología en niños de menos de 20 kg^{14,20,24}. Su papel en la terapia secuencial de las onicomicosis se discute más adelante.

La terbinafina tópica es el antifúngico tópico más eficaz para la tinea pedis en adultos jóvenes (tabla 2), aunque la diferencia de precio respecto a los azoles la relega a una función de rescate³²⁻³⁴.

La disquisición sobre resistencias en casos de infección por *M. canis* es banal, ya que estas suelen responder muy bien a la griseofulvina¹⁸.

Morfolinas y ciclopirox

Presentan un amplio espectro y gran potencia de acción. Además, penetran bien tanto en piel glabra como en la lámina ungueal. Resultan eficaces en onicomicosis blanca superficial (OBS) y en el pie de atleta en pacientes mayores polimedicados como monoterapia. También son útiles en la terapia secuencial (tabla 2). Se han observado algunas reacciones irritativas, principalmente en relación con los excipientes³⁵.

Polienos (nistatina)

Es un fármaco muy eficaz en candidiasis tanto de la piel como de las mucosas, incluso en casos de resistencia al fluconazol y al resto de los azoles³⁶. Su buena tolerancia y perfil de seguridad permiten recomendar tratamientos prolongados (tabla 2). En EE.UU. se han descrito casos de dermatitis de contacto en relación con los excipientes tópicos de algunos preparados genéricos²⁰.

Recomendaciones para reducir la duración del tratamiento oral

Además de las ya mencionadas curas oclusivas, los tratamientos secuenciales suponen un importante acortamiento en los tratamientos antimicóticos sistémicos. Son útiles especialmente en pacientes ancianos, en inmunodeprimidos y en pacientes polimedicados, que padecen una onicomicosis o una micosis extensa, tanto de pelo terminal como de

piel glabra. Se basa en el inicio de terapia antifúngica tópica previamente a la instauración del tratamiento oral^{13,18-20,29}.

En las onicomicosis se recomienda proceder de la siguiente manera: toma de muestras para examen directo y cultivo, tratamiento tópico diario con una laca antifúngica durante un mes. Valoración al mes de los resultados del examen directo y cultivo, e inicio del tratamiento oral según los resultados. El tratamiento tópico se debe acompañar de fomentaciones o maniluvios/pediluvios para aumentar la permeabilidad de la lámina ungueal^{29,30,37,38}.

En afecciones de zonas pilosas y en pitiriasis versicolor extensas resulta de utilidad la aplicación de un champú imidazólico, durante al menos 15 días previos al tratamiento oral, acompañado luego de itraconazol oral durante 7 días²⁰.

En tiñas de cuero cabelludo se debe utilizar la griseofulvina a dosis altas durante 6 semanas. La tasa de respondedores aumenta notablemente si añadimos fomentaciones y un imidazol tópico en crema, solución o champú^{20,24}. En las tiñas tricofíticas no inflamatorias de los adultos se iniciará tratamiento oral con terbinafina durante un mes de forma continuada, manteniendo el tratamiento tópico previamente señalado (tabla 2)²⁴.

Coste/eficacia en situaciones concretas

En relación con la monoterapia tópica en tiñas de piel lampiña, glabra e inguinal en adultos jóvenes, inflamatorias o no, los fármacos más eficaces son la terbinafina y el ciclopirox, y los más económicos el tolnaftato y el ácido undecilénico, comercializados en diferentes presentaciones. Sin embargo, los azoles tópicos tienen una eficacia similar a terbinafina y ciclopirox con menos coste, por lo que creemos que deben ser de primera elección (tabla 2). Para aumentar la eficacia y penetración del fármaco, acortando la duración del tratamiento y para evitar recidivas, es fundamental utilizar curas oclusivas, fomentaciones, maniluvios y pediluvios²⁰.

Como ya hemos señalado la asociación de un azol y un corticoide tópico resulta de especial utilidad para iniciar el tratamiento de tiñas inflamatorias, o si se produce una reacción de Herxheimer³¹, así como en aquellos pacientes que al final del tratamiento presentan de forma concomitante cuadros irritativos o ecematosos²⁰.

Terapia secuencial en las onicomicosis

La utilización de terapias secuenciales en onicomicosis es el método terapéutico de elección^{9,13}. Existen varias formas de secuenciar los fármacos empleados, con escasa repercusión en la eficacia final; sin embargo, representan grandes variaciones en los costes. No debemos pensar en el coste individual del tratamiento de un paciente, sino en el gasto que supone a lo largo de años de ejercicio de un gran grupo de médicos. En la tabla 3 vemos los costes finales con dos pautas de eficacia similar, calculados para 500.000 pacientes, siendo el ahorro de la primera pauta realmente significativo³⁹.

Otro método para abaratar los costes en el tratamiento de las onicomicosis es la terapia oral pulsátil. Ésta ya se puso en práctica en los años sesenta con la griseofulvina^{40,41}. En la actualidad se considera que la terapia pulsátil con

terbinafina es similar a la terapia continua en cuanto a eficacia y seguridad. Las pautas recomendadas varían de 500 mg diarios la primera semana de cada pulso de un mes de duración, durante tres meses⁴², o 500 mg diarios en meses alternos, durante 3 meses⁴³.

Asimismo, en el tratamiento tópico de las onicomiosis se han propuesto una serie de métodos encaminados a reducir la terapia oral. Se trata de los denominados «amplificadores de respuesta»³⁰. Dentro de este grupo se encuentran sustancias que ayudarían a conseguir una mejor penetración ungueal del tratamiento tópico, como son la urea, la urea peroxigenada, el ácido salicílico, el ácido tioglicólico, la acetilcisteína y el 2-mercaptoetanol, el 2-nonil-1,3-dioxolane, queratinasas o el ácido fólico²⁹. Otros métodos encaminados a incrementar la penetración ungueal serían la abrasión superficial mecánica o con láser de baja potencia, la avulsión total con láser y la avulsión quirúrgica convencional^{29,44}.

Recientemente se han publicado estudios en los que se demuestra que la avulsión quirúrgica no condiciona problemas en el crecimiento posterior de la uña y que no existen diferencias entre la avulsión total o parcial^{38,44}. Los resultados mejoran si la avulsión quirúrgica se acompaña de tratamiento tópico oclusivo hasta el desarrollo total de la uña, obteniendo la misma eficacia final que los tratamientos médicos, sin presentar ventaja alguna sobre ellos^{38,44}.

Una de las opciones terapéuticas más prometedoras es la terapia fotodinámica. Esta técnica resulta eficaz frente a candidiasis cutáneo-mucosas⁴⁵⁻⁴⁷, en casos de onicomiosis por *Trichophyton rubrum*⁴⁸⁻⁵¹ y foliculitis extensas por *Pityrosporon*.⁵² Los resultados fueron menos prometedores en casos de tiña cruris⁵³, por lo que de momento creemos que faltan por precisar dosis y pautas terapéuticas.

Otras alternativas en el tratamiento de las onicomiosis, como la terapia *boosted*^{54,55}, y la iontoforesis se hallan todavía en fase experimental^{56,57}.

Conclusión

En resumen, consideramos que en España el gasto realizado en antifúngicos tópicos y sistémicos es muy elevado. Creemos que la correcta utilización de los fármacos convencionales hace innecesaria, en la mayoría de los casos, la utilización de fármacos más caros, y que en el caso de las onicomiosis la utilización de la terapia secuencial recomendada puede suponer un gran abaratamiento de los costes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Crespo-Erchiga V, Gómez-Moyano E, Crespo M. La pitiriasis versicolor y las levaduras del género *Malassezia*. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:764-71.
- Pereiro Miguens M, Pereiro E, Pereiro Jr M, Pereiro-Ferreirós MM, Toribio J. Incidencia de los dermatofitos en España desde 1926 a 1994. *Actas Dermosifiliogr*. 1996;87:77-84.
- Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol*. 2010;28:197-201.
- Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia*. 2008;166:335-52.
- Carrillo Muñoz A, Quindós G, Arevalo MP, Bornay F, Cabañes FJ, Casals JB, et al. Aportaciones del comité de la AEM para la estandarización de pruebas de estudio de la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos: Método de difusión en disco. *Rev Iberoam Micol*. 1996;13:5101-4.
- Quindós G, Abarca L, Carrillo A, Arévalo P, Bornay FJ, Casals JB, et al. Multicenter survey of *in vitro* antifungal resistance in yeasts of medical importance isolated from Spanish patients. *Rev Iberoam Micol*. 1999;16:97-100.
- Garau M, Pereiro Jr M, Palacio A. *In vitro* susceptibilities of *Malassezia* species to a new triazole, albaconazole (UR-9825), and other antifungal compounds. *Antimicrob Agent Chemother*. 2003;47:2342-4.
- Fernández-Torres B, Pereiro Jr M, Guarro J. Comparison of two methods for antifungal susceptibility testing of *Trichophyton rubrum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:70-1.
- Kumar S, Kimballt AB. New antifungal therapies for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:721-34.
- Di Santo R. Natural products as antifungal agents against clinically relevant pathogens. *Nat Prod Rep*. 2010;27:1084-98.
- Silva-Lizama E. Antifúngicos del futuro. *Med Cut Iber Lat Am*. 2004;32:229-30.
- Hart R, Bell-Syer SEM, Crawford F, Torgerson DJ, Young P, Russell I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. *BMJ*. 1999;319:79-82.
- Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2004;150:537-44.
- Tey HL, Tan AS, Chan YC. Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:663-70.
- Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernández-Molina JM, Santos P, Cárdenes D, Giusiano G. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Rev Iberoam Micol*. 2010;27:49-56.
- Arenas-Guzmán R, Tosti A, Hay R, Haneke E. Pharmacoeconomics-an aid to better decision-making. *J EADV*. 2005;19:34-9.
- Pereiro Ferreirós M. Coste-eficacia en el tratamiento de las micosis cutáneas. XIX Reunión Clínica Internacional de Dermatología de Barcelona (28 febrero-1 marzo 2008). Barcelona; 2008.
- Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy, part II: Treatment rationale, including specific patient populations. *J Dermatol Treat*. 2008;19:168-75.
- Yang W, Wiederhold NP, Williams RO. Drug delivery strategies for improved azole antifungal action. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008;5:1199-216.
- Millikan LE. Current concepts in systemic and topical therapy for superficial mycoses. *Clin Dermatol*. 2010;28:212-6.
- Develoux M. Griseofulvin. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128:1317-25.
- Monteagudo B, Pereiro Jr M, Peteiro C, Toribio J. Tinea capitis en el área sanitaria de Santiago de Compostela. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:598-602.
- Gómez Vázquez M, Sánchez-Aguilar D, Pereiro Jr M, Toribio J. Tiña inflamatoria de la ingle en una mujer por *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*. *Actas Dermosifiliogr*. 2002;93:461-3.
- González U, Seaton T, Bergus G, Jacobson J, Martínez-Monzón C. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17:C D004685.
- Ramírez-Santos A, Pereiro Jr M, Toribio J. Vulvovaginitis de repetición. Valoración diagnóstica y manejo terapéutico. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:190-8.

26. Pereiro Jr M, Labandeira J, Toribio J. Plantar hyperkeratosis due to *Fusarium verticillioides* in a patient with malignancy. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24:175-8.
27. Pereiro Jr M, Abalde MT, Zulaica A, Caeiro JL, Flórez A, Peteiro C, et al. Chronic infection due to *Fusarium oxysporum* mimicking lupus vulgaris: Case report and review of cutaneous involvement in fusariosis. *Acta Derm Venereol.* 2001;81:51-3.
28. Runeman B, Rybo G, Forsgren-Brusk U, Larkö O, Larsson P, Faergemann J. The vulvar skin microenvironment: Impact of tight-fitting underwear on microclimate, pH and microflora. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:118-22.
29. Brown MB, Khengarc RH, Turner RB, Forbesc B, Traynora MJ, Evans CRG, et al. Overcoming the nail barrier: A systematic investigation of ungual chemical penetration enhancement. *Int J Pharmaceutic.* 2009;370:61-7.
30. Elkeeb R, AliKhanb A, Elkeebc L, Huia X, Maibacha HT. Transungual drug delivery: Current status. *Int J Pharmaceutic.* 2010;384:1-8.
31. Havlickova B, Friedrich M. The advantages of topical combination therapy in the treatment of inflammatory dermatomycoses. *Mycoses.* 2008;51:16-26.
32. Evans EGV. Tinea pedis: clinical experience and efficacy of short treatment. *Dermatology.* 1997;194:3-6.
33. Monteagudo B, Pereiro Ferreirós Jr M, Fernández-Redondo V, Toribio J. Tinea pedis causada por *Trichophyton violaceum*. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93:35-7.
34. Sánchez-Schmidt M, Giménez-Jovani S, Peyrí-Rey J. Estudio de satisfacción con el tratamiento de las micosis en extremidades con terbinafina (SETTA). *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:285-90.
35. de Pádua CA, Uter W, Geier J, Schnuch A, Effendy I. German Contact Dermatitis Research Group (DKG); Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Contact allergy to topical antifungal agents. *Allergy.* 2008;63:946-7.
36. González-Vilas D, Pereiro Jr M. Candidiasis mucocutáneas. *Piel.* 2008;23:464-74.
37. Gunt HB, Kasting GB. Effect of hydration on the permeation of ketoconazole through human nail plate in vitro. *Eur J Pharm Sci.* 2007;32:254-60.
38. Malay DS, Yi S, Borowsky P, Downey MS, Mlodzienski AJ. Efficacy of Debridement Alone Versus Debridement Combined with Topical Antifungal Nail Lacquer for the Treatment of Pedal Onychomycosis: A Randomized, Controlled Trial. *J Foot Ankle Surg.* 2009;48:294-308.
39. Frankum LE, Nightengale B, Russo CL, Sarnes M. Pharmacoeconomic analysis of sequential treatment pathways in the treatment of onychomycosis. *Managed Care Interface.* 2005;18:55-63.
40. Reisner RM, Homer RS, Newcomer V, Sternberg TH. Onychomycosis of the Feet. Treatment with Griseofulvin. *Calif Med.* 1960;93:217-23.
41. Seebacher C. Kontinuierliche oder diskontinuierliche Therapie der Onychomykosen mit resorptionsaktivem Griseofulvin. *Mykosen.* 1966;9:126-9.
42. Takahata Y, Hiruma M, Shiraki Y, Tokuhisa Y, Sugita T, Muto M. Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of terbinafina (500 mg day) 1 for a week. *Mycoses.* 2009;52:72-6.
43. Gupta AK, Lynch LE, Kogan N, Cooper EA. The use of an intermittent terbinafina regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:256-62.
44. Grover C, Bansal S, Nanda S, Reddy BSN, Kumar V. Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;157:364-8.
45. Souza R, Campos Junqueira J, Rossoni RD, Pereira CA, Munin E, Jorge AOC. Comparison of the photodynamic fungicidal efficacy of methylene blue, toluidine blue, malachite green and low-power laser irradiation alone against *Candida albicans*. *Lasers Med Sci.* 2010;25:385-9.
46. Bliss JM, Bigelow CE, Foster TH, Haidaris CG. Susceptibility of *Candida* Species to Photodynamic Effects of Photofrin. *Antimicrob Agent Chemother.* 2004;48:2000-6.
47. Garcia de Oliveira Mima E, Cláudia Pavarina A, Nordi Dovigo L, Vergani CE, Souza Costa CA, Kurachi C, et al. Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:392-401.
48. Watanabe D, Kawamura C, Masuda Y, Akita Y, Tamada Y, Matsumoto Y. Successful Treatment of Toenail Onychomycosis with Photodynamic Therapy. *Arch Dermatol.* 2008;144:19-21.
49. Piraccini BM, Rech G, Tosti A. Photodynamic therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:575-6.
50. Sotiriou E, Koussidou-Ermonti T, Chaidemenos G, Apalla Z, Ioannides D. Photodynamic Therapy for Distal and Lateral Subungual Toenail Onychomycosis Caused by *Trichophyton rubrum*: Preliminary Results of a Single-centre Open Trial. *Acta Derm Venereol.* 2009;90:216-7.
51. Gilaberte Y, Aspiroz C, Martes MP, Alcalde V, Espinel-Ingroff A, Rezusta A. Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by non dermatophyte molds with methylaminolevulinate photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:669-71.
52. Sotiriou E, Panagiotidou D, Ioannides D. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy treatment for tinea cruris caused by *Trichophyton rubrum*: report of 10 cases. *JEADV.* 2009;23:341-2.
53. Lee JW, Kim BJ, Kim MN. Photodynamic Therapy: New Treatment for Recalcitrant Malassezia Folliculitis. *Laser Surg Med.* 2010;42:192-6.
54. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Arrese JE. The boosted antifungal topical treatment (BATT) for onychomycosis. *Med Mycol.* 2000;38:391-2.
55. Goffin V, Arrese JE, Pierard GE. Onychomycoses récalcitrantes et le 'low-coast BOAT' au fluconazole. *Skin.* 2002;5:145-7.
56. Hao J, Smith KA, Li SK. Iontophoretically Enhanced Ciclopirox Delivery into and Across Human Nail Plate. *J Pharm Sci.* 2009;98:3608-16.
57. Nair AB, Kim HD, Davis SP, Etheredge R, Barsness M, Friden PM, et al. An Ex Vivo Toe Model Used to Assess Applicators for the Iontophoretic Ungual Delivery of Terbinafina. *Pharmaceutical Res.* 2009;26:2194-201.