

Tratamiento antifúngico tópico en pacientes con candidosis crónica bucal. Estudio comparativo

AUTORES/AUTHORS

Silvia Adriana López de Blanc (1), Nelly Salati de Mugnolo (2), Fabián Libero Femopase (3), Mónica Beatriz Benítez (4), Rosana Andrea Morelato (5), Lucía Astrada de Verde (6), Diana Masih (7).

- (1) Profesor Titular Clínica Estomatológica I y II B. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.
- (2) Profesor Titular Farmacología A. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.
- (3) Profesor Adjunto Clínica Estomatológica I y II B. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.
- (4) Docente Clínica Estomatológica I y II B. Facultad de Odontología Universidad Nacional de Córdoba.
- (5) Docente Clínica Estomatológica I y II B. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.
- (6) Profesora Adjunta Farmacología A. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.
- (7) Profesora Titular Micología. Departamento Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.

López SA, Salati de Mugnolo N, Libero F, Benítez MB, Morelato RA, Astrada L, Masih D. Tratamiento antifúngico tópico en pacientes con candidosis crónica bucal. Estudio comparativo. *Medicina Oral* 2002; 7: 260-70.
© Medicina Oral. B-96689336
ISSN 1137-2834.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto del fenticonazol en el tratamiento tópico de las candidosis crónicas bucales y compararlo con el del ketoconazol y la nistatina.

Se incluyeron ochenta pacientes con candidosis crónica eritematosa, de los cuales cincuenta y uno finalizaron la prueba. Fueron divididos en cuatro grupos a los cuales se les administró: fenticonazol al 3%, fenticonazol al 2%, nistatina 100000 UI y ketoconazol al 2%, en orabase respectivamente. Se los controló a los 7, 15, 30 y 45 días. Los datos obtenidos se analizaron estadísticamente con el ANAVA y

Recibido: 07/04/01. Aceptado: 14/04/02.

Received: 07/04/01. Accepted: 14/04/02.

los test de Kruskal Wallis y Wilcoxon. Se encontró una disminución de las lesiones altamente significativa en todos los grupos de pacientes ($p \leq 0,0001$). Se analizó el grado de remisión según la localización de las lesiones; se encontró que en todos los pacientes las localizadas en mucosa yugal y comisura alcanzaron la remisión total, mientras que las lesiones de lengua y paladar mostraron una disminución significativa de la intensidad de las mismas ($p \leq 0,00001$) con todos los tratamientos. El fenticonazol demostró ser tan efectivo como la nistatina y el ketoconazol en el tratamiento tópico de las candidosis orales.

Palabras clave: candidosis oral, tratamiento tópico, fenticonazol, ketoconazol, nistatina, efecto antifúngico.

INTRODUCCIÓN

Las especies del género *Candida* son microorganismos comúnmente saprofitos en la cavidad bucal. La *Candida albicans* es el patógeno más frecuente del grupo, su transición de comensal a patógeno, depende de cambios en la ecología microbiana local, de la virulencia del hongo, así como de una disminución en la resistencia del huésped (1-5). Los aspectos clínicos han dado lugar a numerosas clasificaciones; actualmente la más usada es una relacionada con la infección por VIH que las divide en: candidosis pseudomembranosa o muguet, la cual se observa como placas color crema o amarillentas que se desprenden al raspado, pudiendo asentar en cualquier superficie mucosa; candidosis eritematosa, que aparece como parches rojos en cualquier superficie mucosa aunque son más frecuentes en dorso lingual y en paladar, las lesiones pueden aparecer en el paladar en oposición a la lesión de dorso lingual donde ésta toma contacto con el paladar. Queilitis angular, la cual se manifiesta como fisuras y enrojecimiento en las comisuras. Dos o los tres tipos de candidosis antes mencionados pueden aparecer juntos (6-8). Candidosis hiperplásica, es más frecuente en la mucosa yugal (9).

El diagnóstico de laboratorio de la candidosis oral se basa en la observación microscópica de la muestra clínica y en el cultivo y posterior identificación de la levadura aislada. Quindós-Pontón en 1996 relatan los diferentes métodos que pueden emplearse para la identificación (colorimétricos, enzimáticos, etc.) describiendo más de 13 tipos de estudios diferentes (10).

En las últimas dos décadas hubo un incremento sustancial en el número de pacientes con candidosis oral debido especialmente al uso indiscriminado de antibióticos, corticoides y a la aparición de nuevas enfermedades como la infección por el virus del VIH (3, 8, 11). Simultáneamente con este incremento, se han desarrollado una amplia variedad de antifúngicos de uso local y/o sistémico. Los agentes más utilizados de forma tópica son: derivados poliénicos (nistatina y anfotericina B), imidazólicos (miconazol, ketoconazol y clotrimazol) y triazólicos (fluconazol e itraconazol). El tratamiento inicial de elección para un primer episodio de candidosis oral es un agente tópico no absorbible tal como la nis-

tatina o el clotrimazol. Cuando este tratamiento falla se utilizan agentes sistémicos como el fluconazol e itraconazol, los cuales son ampliamente usados especialmente en las candidosis asociadas al VIH (12-15). Las alilaminas son una nueva clase de fungicidas, actualmente bajo estudio, siendo la terbinafina un agente que puede tener aplicaciones tópicas y sistémicas (16-20).

En los últimos años el fenticonazol, un derivado imidazólico sintético, ha sido utilizado exitosamente como agente tópico (21-27). Como otros azoles este agente actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol, provocando de esta forma cambios en la permeabilidad de la membrana. También se ha demostrado que destruye importantes organelas de la célula fúngica tales como mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, y retículo endoplásmico, llevando a la destrucción celular.

Cuando se analiza la dependencia de la actividad de los azoles con el pH se observa que estos compuestos son más eficaces cerca de la neutralidad que a pH más ácidos. Este efecto ha sido explicado considerando que los azoles no deben estar protonados para ser activos. Sin embargo se encontró que el fenticonazol produce más inhibición al disminuir el pH sugiriendo que hay diferencias en la relación pH/actividad de los azoles que dependen de la especie o cepa de *candida* (3). Esta droga ha sido utilizada en el tratamiento de micosis superficiales tales como candidosis vaginal, dermatomicosis, dermatitis seborreica, etc., demostrando tener alta eficacia terapéutica e inocuidad (21-27).

A pesar de la amplia variedad de posibilidades terapéuticas, existen aún dificultades en el tratamiento de la candidosis oral debido a alguna de las siguientes razones: a) la medicación tópica requiere de una aplicación prolongada, con la desventaja de que algunas drogas son desagradables, no consiguiéndose la aceptación y/o colaboración necesaria del paciente (28); b) la medicación sistémica no puede utilizarse de forma repetida o prolongada en el tiempo, debido a los efectos colaterales indeseables que puede producir, (náuseas, hepatotoxicidad, etc.) (16, 17, 29); c) la resistencia a las drogas antifúngicas particularmente a los nuevos agentes orales como el fluconazol en pacientes con infección avanzada por VIH (12, 20, 30-38).

El incremento en la incidencia de la candidosis oral, la resistencia del hongo y las limitaciones terapéuticas actuales, nos llevan a continuar buscando la medicación ideal. Con este objetivo en el presente trabajo se realizó un estudio clínico para evaluar el efecto terapéutico tópico y la inocuidad del fenticonazol; además se comparó su efecto con el del ketoconazol y la nistatina en el tratamiento de las candidosis crónicas bucales.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente trabajo se incluyeron 80 pacientes, de ellos sólo 51 finalizaron la prueba, constituyendo nuestro grupo de estudio. De estos pacientes 26 fueron de sexo masculino y 25 de sexo femenino, los cuales presentaron dos o más lesiones de candidosis crónica eritematosa, algunos también queilitis

angular. La evidencia clínica fue confirmada por exámenes micológicos: directo, cultivo y tipificación de colonias.

Todos los pacientes expresaron su consentimiento por escrito, teniendo libertad para hacer abandono de la prueba. El protocolo de trabajo fue revisado y aprobado por la Facultad de Odontología UNC. El estudio fue a doble ciego, al azar, con la participación de cuatro grupos paralelos de pacientes. La medicación utilizada incluyó fenticonazol, ketoconazol y nistatina en orabase® como adhesivo para ser administrado tópicamente.

Se excluyeron niños, mujeres embarazadas o en período de lactancia, diabéticos, inmunodeprimidos, pacientes con disfunción renal y/o hepática y aquellos tratados con medicación xerostomizante o con antibióticos o corticoides hasta por lo menos dos semanas antes de su inclusión; también fueron descartados los individuos con hipersensibilidad a grupos poliénicos o azólicos.

Diseño de la prueba:

1) Confección de una historia clínica única, donde se registraron los factores generales y locales predisponentes.

2) Examen bucal: En una primera etapa se registraron los siguientes parámetros para evaluar las lesiones:

a- Valores de eritema de la mucosa: 0: ausente, 1: leve, 2: moderado y 3: severo (13, 19, 39).

b- Valores de atrofia de las papilas filiformes en el dorso lingual: 0: ausente, 1: leve, 2: moderada y 3: severa.

En el caso de queilitis angular fisurada se consideró el eritema del fondo y bordes de la fisura, ya que ésta va siempre acompañada del mismo y una vez cicatrizada la fisura, disminuye y/o desaparece el eritema.

En una segunda etapa, utilizando los valores antes mencionados se calcularon índices para estandarizar y lograr un mejor control de las lesiones:

- El Índice de Lesión Lingual (ILL), determinado como la suma de los valores de eritema y atrofia (a+b).

- El Índice de Lesión Oral (ILO) de cada paciente, calculado como la suma de los valores de todas las lesiones en todas las localizaciones: lengua (ILL), paladar, mucosa yugal y comisura.

Los evaluadores clínicos fueron previamente estandarizados; cada paciente fue examinado por dos observadores, en caso de diferencias en la estimación de los índices se tomó el valor medio.

Las lesiones se documentaron fotográficamente antes y después del tratamiento; asimismo se realizaron diagramas de la cavidad bucal para registrar el tamaño y la localización de las lesiones.

3) Análisis micológico: La evidencia clínica fue confirmada en todos los casos por examen micológico. Se tomaron muestras de las lesiones de las distintas localizaciones con espátulas metálicas estériles, para la realización de extendidos y posterior tinción con coloraciones de GRAM y GIEMSA (examen directo). Para los cultivos el material se obtuvo con un hisopo de algodón mojado en solución fisiológica estéril.

Los frotis fueron analizados por microscopio óptico para identificar la presencia de pseudohifas e hifas. Los exámenes

TABLA 1

Evolución de las lesiones de paladar

Grupo	Día 0 Media±Ds	Día 7 Media±Ds	Día 15 Media±Ds	Día 30 Media±Ds	*Día 45 Media±Ds
1	1,67 0,58	0,91 0,38	0,67 0,29	0,50 0,50	0,50 0,50
2	1,25 0,76	1,08 0,49	0,67 0,26	0,46 0,78	0,50 0,77
3	3,00 0,00	2,33 0,58	1,67 1,53	0,67 0,58	1,00 1,00
4	1,50 0,50	1,40 0,55	1,10 0,55	0,50 0,50	0,40 0,42

Análisis de la varianza. *p< 0,00001 después de 45 días de tratamiento en todos los grupos. Ds: desviación estándar.

directos fueron confirmados por cultivos que se efectuaron en placas de Petri con agar dextrosa, Sabouraud y cloranfenicol e incubadas a 35-37° C durante 5 días como mínimo (40, 41). *C. albicans* fue identificada mediante la prueba de formación de tubos germinativos y clamidosporos. Las otras especies de *Candida* se tipificaron por asimilación de carbohidratos (Candifast, International Mycoplasma, Francia).

Los pacientes fueron considerados positivos cuando se observaron levaduras, hifas o desarrollaron colonias en cualquier localización. Se excluyeron aquellos con síntomas clínicos pero exámenes micológicos negativos.

4) Los pacientes fueron divididos al azar en cuatro grupos de acuerdo a la composición de la crema utilizada:

- Grupo 1: (10 pacientes) fenticonazol al 3% en orabase®.
- Grupo 2: (20 pacientes) fenticonazol al 2% en orabase®.
- Grupo 3: (10 pacientes) nistatina 100000 UI en orabase®.
- Grupo 4: (11 pacientes) ketoconazol al 2% en orabase®

*INN® Squib.

5) Instrucción a los pacientes para que después de cada comida efectuaran técnicas de higiene oral y aplicaran la crema en las zonas lesionadas tres veces por día; se advirtió a los pacientes que no debían comer ni beber durante una hora posterior a la aplicación de la medicación.

6) Examen clínico de los pacientes los días 0-7-15-30 y 45. En cada visita se evaluaron cada uno de los signos y síntomas de candidosis oral registrándose el ILO de cada paciente. Se controló la aceptación y el cumplimiento de las instrucciones, observando la cantidad de medicación remanente.

7) Suspensión de la medicación una vez resueltas clínicamente las lesiones o completados los 45 días de tratamiento. Cuatro días después se realizó el segundo examen micológico.

La ausencia de lesión clínica y los estudios micológicos negativos, determinaron el criterio de curación en cada paciente. Aquellos que suspendieron el tratamiento no fueron considerados. Los efectos adversos tales como irritación, náuseas, ardor, edema de la mucosa, etc. fueron chequeados en cada visita a través del interrogatorio y del examen clínico.

8) Análisis estadístico: se aplicaron el análisis de la varianza para medidas repetidas (ANAVA), el test no-paramétrico de Kruskal Wallis y el test de Wilcoxon para muestras apareadas. La significancia estadística se estableció en 0,05.

RESULTADOS

Las especies de *Candida* que desarrollaron sobre 139 cultivos positivos fueron las siguientes: 88% *C. albicans*, 5% *T. glabrata*, 2% *C. tropicalis*, 2% *C. guilliermondii*, 1% *C. beigelii*, 1% *C. seudotropicalis* y 1% *C. s/p*. No se registraron cambios de especies después del tratamiento.

El análisis estadístico (test de Kruskal Wallis) mostró que no existen diferencias significativas entre el índice de lesión de los distintos grupos al inicio del tratamiento (p≤ 0,85). Se determinó el grado de remisión de las lesiones según la localización y se analizó la evolución del ILO.

Evolución de las lesiones de paladar: La Tabla 1 muestra la reducción significativa del índice de lesiones en el paladar después de 45 días de tratamiento en todos los grupos (p≤ 0,00001). Se observó que había una diferencia entre el grado inicial de lesión de los grupos aunque no significativa. El grupo de nistatina mostró una disminución más rápida del índice de lesión durante los primeros 30 días, probablemente debido a que comenzaron con un índice de lesión mayor al de los otros grupos.

Evolución de las lesiones de lengua: el análisis permitió determinar una diferencia significativa del ILL con el tiempo en todos los grupos (p≤ 0,00001) (Tabla 2). Al igual que en el paladar, no se observaron diferencias significativas entre los grupos (p< 0,79). Estos resultados indican que todos los tratamientos tuvieron el mismo efecto sobre la reducción del índice con el tiempo.

Evolución de las lesiones de mucosa yugal y queilitis angulares: Todas estas lesiones se resolvieron completamente, razón por la cual únicamente se comparó el tiempo necesario con los diferentes tratamientos. Es importante destacar que sólo se consideraron los grupos 1, 2 y 4 debido a que no todos los pacientes tenían lesiones en estas localizaciones. Se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis para el análisis de la varianza de estos datos. En la mucosa yugal no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (p≤ 0,12) (Tabla 3). Sin embargo es posible observar que el tiempo medio para lograr la completa resolución fue mayor en el grupo 2. En las lesiones de comisura (queilitis angular) el análisis comparativo indicó que no había diferencias entre los grupos (p≤ 0,53), no obstante el tiempo medio para el grupo 1 fue inferior que para el resto (Tabla 4).

TABLA 2

Evolución del índice de lesión lingual

Grupo	Día 0 Media±Ds		Día 7 Media±Ds		Día 15 Media±Ds		Día 30 Media±Ds		*Día 45 Media±Ds	
1	2,44	1,05	1,44	1,03	1,53	1,17	1,00	1,68	1,25	1,55
2	3,02	1,06	2,15	0,82	1,98	1,14	1,77	1,29	1,75	1,28
3	2,88	0,78	2,19	0,55	1,50	1,22	1,31	1,07	1,13	1,65
4	2,83	1,07	2,17	1,09	1,60	1,06	1,15	1,30	1,13	1,34

Análisis de la Varianza. *p< 0,00001. Ds: desviación estándar.

TABLA 3

Tiempo hasta la resolución de las lesiones de mucosa yugal

Grupo	*Días Media±Ds	
1	11,60	10,29
2	22,43	9,81
4	11,00	5,66

Método de Kruskal Wallis. *p< 0,12. Ds: desviación estándar.

TABLA 4

Evolución de las lesiones de comisura (tiempo hasta la completa resolución)

Grupo	*Días Media±Ds	
1	7,00	0,00
2	10,20	4,38
4	17,86	18,54

Método de Kruskal Wallis. *p< 0,53. Ds: desviación estándar.

Evolución del ILO: La Figura 1 muestra una significativa disminución del ILO con el tiempo en todos los grupos (p≤ 0,0001). No se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos después de 45 días (p≤ 0,85). Se informan los valores de ILO normalizados, ya que no todos los pacientes presentaron el mismo índice al inicio de la prueba. El análisis mostró que sólo en el día 7 hubo una influencia del valor del ILO inicial (Tabla 5).

El análisis de a pares (test de Wilcoxon) demostró que existen diferencias significativas en los valores del ILO para todas las medicaciones entre el día cero y las observaciones siguientes, no existiendo en cambio diferencias significativas entre los valores del día 15 y los del 30 y 45.

La completa curación clínica y micológica de todas las lesiones fue alcanzada solamente por 11 pacientes, es decir, el 22% de los casos analizados. No se observaron reacciones de hipersensibilidad ni de toxicidad asociadas a ninguna de las medicaciones utilizadas durante al tratamiento antifúngico.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo indican que las especies de *Candida* aisladas de las lesiones fueron similares a las publicadas previamente, siendo las más frecuentes *C. albicans* y *C. glabrata* (28, 42-44).

La apariencia clínica de las lesiones fue evaluada en cada localización por separado usando la metodología y los índices

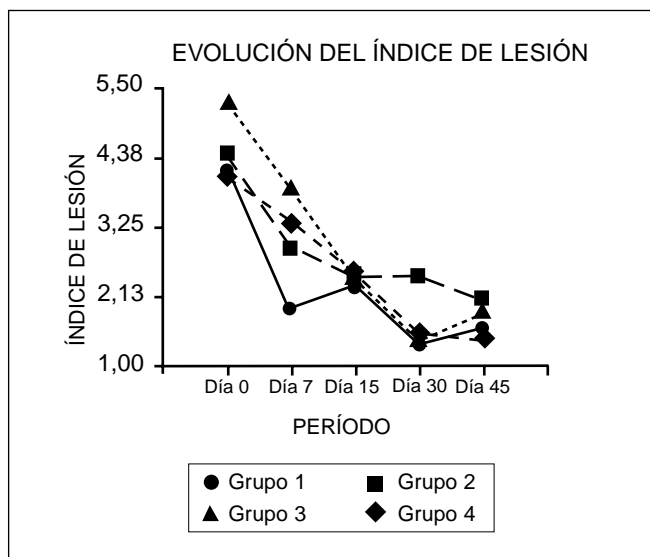


Fig. 1.

descritos en materiales y métodos (ILL y ILO). El empleo de estos índices nos permitió cuantificar de alguna manera las observaciones clínicas en cada examen, siendo además muy útiles para el análisis estadístico. El tamaño de la lesión no fue utilizado para calcular estos índices, ya que se consideró que toda lesión debe desaparecer para alcanzar la curación. Consideramos que este método ofrece ventajas sobre aquellos utilizados por otros autores tales como “mejorado y curado” (13, 14, 19, 45), o “0= sin lesión, 1= lesiones localizadas, 2= lesiones extensas (13, 19)”.

Al comparar los resultados con los de otros autores tuvimos en cuenta la localización de las lesiones. Como se observa en las Tablas 3 y 4 el 100% de las lesiones de comisura y mucosa yugal se curaron; estos datos son coincidentes con los hallados por Budtz Jorgensen y Bertram (46) y Martin MV y cols. (45), quienes lograron la curación de las lesiones de comisura en pacientes tratados localmente con nistatina, durante catorce días. Por otro lado, Nairn (47) llevó a cabo un estudio a doble ciego con nistatina, anfotericina B y placebo, en pacientes con queilitis angular y fisuras profundas, logrando en un mes curación completa en el noventa y tres

TABLA 5

Evolución del índice de lesión oral

Grupo	Día 0 Media±Ds	Día 7 Media±Ds	Día 15 Media±Ds	Día 30 Media±Ds	*Día 45 Media±Ds
1	4,19 0,80	1,94 0,94	2,30 1,42	1,37 2,14	1,62 1,97
2	4,44 1,56	2,89 0,70	2,42 1,10	2,44 1,05	2,08 1,68
3	5,25 1,06	3,87 0,95	2,25 2,33	1,37 1,70	1,87 2,59
4	4,08 1,29	3,33 1,48	2,52 1,07	1,56 1,44	1,46 1,60

Análisis de la Varianza. *p< 0,0001. Ds: desviación estándar.

por ciento (93%) de los pacientes tratados con droga activa. Lamey PJ y cols. resolvieron un caso de candidiasis crónica hiperplásica (*candida*-leucoplasia o candidosis retrocomisural), tratándolo en forma sistémica con 50 mg de fluconazol diario durante once días (40). Estos autores obtuvieron resolución clínica e histopatológica de las lesiones.

Con respecto a las lesiones de lengua y de paladar se observó una disminución significativa con el tiempo, sin importar el antifúngico empleado. Además los resultados de nuestro estudio indicaron que sólo el 22% de los pacientes alcanzaron la completa resolución de todas sus lesiones a pesar de la disminución significativa con el tiempo del ILO en todos los grupos ($p \leq 0,0001$). Es importante enfatizar que este valor es suficientemente bueno considerando lo estricto del criterio de curación empleado: resolución clínica y estudios micológicos negativos, habiéndose tomado las muestras para el análisis micológico cuatro días después de terminado el tratamiento para evitar falsos negativos (39).

El fenticonazol aplicado localmente ha sido bien tolerado, su efecto terapéutico fue comparable con el de otras medicaciones de amplia difusión como la nistatina y el ketoconazol. Si bien el fenticonazol ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de micosis vaginales y en dermatomicosis (20, 21, 23-26), no se encontraron en la literatura trabajos que utilicen esta medicación en la mucosa bucal.

La comparación de nuestros resultados con los de otros autores ha sido muy difícil, dado los variados criterios de curación existentes en la literatura. Hemos tratado de resumir los mismos de la siguiente manera:

- Resolución clínica (28, 32, 48, 49).
- Desaparición o marcada mejoría del eritema o de la extensión de las lesiones (13, 19, 41).
- Mejoría clínica y micológica (13, 19).
- Resolución clínica y micológica (14).

No solamente existen marcadas diferencias en el criterio de curación adoptado, sino también en la correlación entre los hallazgos clínicos y micológicos. De este modo, la persistencia de estudios micológicos positivos una vez que la lesión está clínicamente curada, puede ser interpretada como:

- Colonización o carriage de levaduras (13, 14, 49).
- Fallo en el tratamiento para erradicar la *Candida*.
- Recidiva microbiológica (14, 48, 50).

Por ejemplo, Phillips y cols. (19) consideraron respuesta completa como “desaparición de todos los síntomas y signos excepto el eritema”; utilizando este criterio obtuvieron el 90% de respuesta completa o marcada mejoría, con el 53 y 60% de estudios micológicos negativos. Sin embargo todos los grupos que ellos estudiaron mostraron entre el 34 y el 37% de recidivas tempranas. En 1996, Silverman y cols. (28) observaron que el 81% de los cultivos permanecían positivos después del tratamiento antifúngico con ketoconazol vía oral durante siete días. Así también aproximadamente la mitad de los pacientes tratados por Graybill y cols. (13) recidivaron en 1 mes después de completado el tratamiento.

La mayor respuesta terapéutica se observa hasta el día 15, no obteniéndose diferencias significativas en los valores del ILO posteriores; ello nos conduce a plantearnos la duración ideal del tratamiento.

Finalmente, debemos dedicar especial consideración al creciente uso de azoles sistémicos para el tratamiento de la candidosis oral, la infección oportunista más frecuente de los pacientes VIH positivos. El fluconazol ha mostrado tener mayor eficacia clínica que los agentes tópicos en el tratamiento de la candidosis orofaríngea y en el tiempo de recidiva posterior al tratamiento (14). Sin embargo, es preocupante el incremento de casos resistentes al fluconazol en pacientes que recibieron tratamientos prolongados. Estos datos sugieren que el desarrollo de resistencia podría prevenirse o retardarse tratando las candidosis orales con agentes tópicos y reservando los azoles sistémicos para el tratamiento de pacientes con candidosis orales refractarias (20, 51).

En este trabajo se muestra que cuando se emplea tópicamente el fenticonazol, éste es capaz de reducir considerablemente el ILO entre el inicio y el día 15 del tratamiento, mostrando luego una lenta y gradual disminución de las lesiones hasta el fin del mismo. Por lo tanto es posible concluir que esta droga es tan efectiva como la nistatina y el ketoconazol y que puede ser utilizada en el tratamiento tópico de la candidosis oral.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Dra. María E. Itoiz y al Dr. Héctor Lanfranchi por su opinión crítica acerca de los índices clínicos. A Raúl Vega por su asistencia técnica. Este trabajo fue subsidiado por el Laboratorio Microsules Bernabó.

Antifungal topical therapy in oral chronic candidosis. A comparative study

SUMMARY

The aim of the present paper was to evaluate the effect of fenticonazole and to compare it with that of ketoconazole and nystatin in the topical treatment of oral chronic candidosis. Eighty patients diagnosed with erythematous chronic candidosis were divided into four groups, according to the cream they were provided with 3% fenticonazole, 2% fenticonazole, 100000UI nystatin, and 2% ketoconazole in orabase respectively. A clinical assessment was made at 7, 15, 30 and 45 days. Fifty-one of them finished the trial. ANOVA, Kruskal Wallis and Wilcoxon tests were applied for statistical analysis. There was a significant decrease of the oral lesions in all groups ($p \leq 0.0001$). The remission grade was also analysed according to the localisation: lesions in the buccal mucosa and in the commissure all the patients achieved complete resolution, whereas tongue and palate lesions showed a significant decrease in all the treatments ($p \leq 0.00001$). Fenticonazole proved to be as effective as nystatin and ketoconazole in topical treatment of oral candidosis.

Key words: oral candidosis, topical treatment, fenticonazole, ketoconazole, nystatin, antifungal effect.

INTRODUCTION

Species of the genus *Candida* have manifested as commensal micro-organisms in the oral cavity. The most common pathogen of the group *Candida albicans* is able to produce a pathology depending on changes in local microflora and in fungi virulence as well as on a decrease in the host resistance (1-5). There are many classifications for the clinical presentation of oral candidosis. Currently the most commonly used is that one associated with HIV infection: Pseudomembranous candidiasis, sometimes known as thrush, appears as creamy or yellowish removable plaques that can occur on any mucosal surface. Erythematous candidiasis appears as red patches and can also occur on any mucosal surface, although the most common sites for this form are the palate and dorsal surface of the tongue. The lesions may appear in opposition with that on the tongue corresponding to the area where the tongue touches the palate. Angular cheilitis appears as cracks, fissures or redness at the commissures. Two or all three of these types of oral candidiasis may appear together (6-8). Hyperplastic candidiasis is seen infrequently in persons with HIV infection. The most common localisation is on the buccal mucosa (9).

The diagnosis is based on the microscopical observation of the clinical samples, on the culture and the further identification of the yeast. More than thirteen test for the identification were described in 1996 by Quindós and Pontón (10).

The significant increase in oral candidosis in the last two decades is mainly due to iatrogenic factors such as the administration of hormonal contraceptives, antibiotics, corticosteroids and/or other immunosuppressive agents, and to the increasing number of HIV infected patients (3, 8, 11). Parallel to this enhancement, a wide variety of topical and systemic antifungal agents have been developed. The topical antifungal agents commonly used are: polyenes (nystatin and amphotericin B), imidazoles (myconazole, ketoconazole, clotrimazole) and the triazoles (fluconazole and itraconazole). A topical nonabsorbable agent (such as nystatin or clotrimazole) is the initial treatment of choice and is often used to treat a patient's first episode of candidosis. When such treatment fails, systemic antifungal agents such as fluconazole and itraconazole, are now widely used specially in HIV-associated candidosis (12-15). Allylamines are a new class of fungicidal agents currently under investigation, being terbinafine an agent that may have both topical and systemic applications (16-20).

Among the topical agents, fenticonazole, a fungicidal synthetic imidazolic derivative, has been successfully used in the last years (21-27). Like other azoles, this agent acts by inhibiting the synthesis of ergosterol, which thereby changes the membrane permeability. It has also been proved that it destroys important organelles of the fungal cell such as: mitochondria, lisosoma, peroxisomes and endoplasmic reticulum leading to the cell destruction. When the dependence of azoles activity with pH is compared, it is observed that these compounds show more inhibition of *Candida* at a pH near neutrality than at lower pH values. This effect has been explained in terms of a requirement that azoles should be unprotonated to be active. However it was found that fenticonazole becomes more inhibitory with decreasing pH suggesting that there are differences in the pH/activity relationship of azoles for different *Candida* species or strains (3). This drug has been used in the treatment of superficial mycosis such as: vaginal candidosis, dermatomycosis, seborreic-dermatitis etc, proving to have high therapeutic efficacy and innocuousness (21-27).

Although there is a wide range of therapeutic approaches, there are still difficulties in the treatment of oral candidosis due to some of the following reasons: a) poor patient compliance specially in topical administration (28); b) side effects caused by long treatment with systemic drugs, such as nausea, skin rash, abnormal results of liver function tests and hepatitis (16, 17, 29); c) resistance to antifungal drugs particularly of the newer oral agents most notably fluconazole in patients with advanced HIV infection (12, 20, 30-38)

The high incidence of oral candidosis, the therapeutic difficulties, in addition to the fungal resistance, encourage the search of the ideal medical treatment. The aims of this clinical study were to evaluate the therapeutical topic effect and

the safety of fenticonazole and to compare its effect with that of ketoconazole and nystatin in the topical treatment of chronic oral candidosis.

MATERIAL AND METHOD

During the enrolment period of the present study 80 patients were seen. Complete records were available for 51 and these patients constituted the study group. Of them 26 were male and 25 female. They had two or more lesions of erythematous chronic candidosis, and some of them also angular cheilitis. Clinical evidence of candidosis was confirmed by mycological examination: direct, culture and typification of yeast.

Informed consent was obtained from all patients who were told of the possibility of quitting the trial at any time before admission. The protocol was reviewed and approved by the School of Dentistry. The study was performed as a double-blind trial, randomised in four parallel groups of patients comparable in baseline characteristics. The drugs used were: fenticonazole, ketoconazole and nystatin in orabase® as mucosa adhesive to be topically administrated.

Children, pregnant and nursing women, diabetic, immunodepressed subjects, patients with hepatic or renal dysfunction, and those treated with antibiotics or corticosteroids up to two weeks before the trial were excluded. Neither those who were receiving concurrent therapy with xerostomizant drugs, nor those with intolerance or hipersensibility to polyenic or azolic groups were admitted.

Trial design:

1) General and local candidosis predisposition were registered in the clinical record.

2) Oral examination: In a first step the following values were determined to evaluate the lesions:

a- Mucosa erythema values: 0: absent, 1: slight, 2: moderate and 3: severe (13, 19, 39).

b- Atrophy of the filiform papillae of the tongue dorsum values: 0: absent, 1: slight, 2: moderate and 3: severe.

When angular cheilitis occurred, only the erythema value was considered, as it disappear once the cracks and fissures had healed.

In a second step, using the values referred to above, the following indexes were calculated in order to standardise and achieve a better control of the clinical lesions:

- Tongue Lesion Index (TLI), determined as the sum of erythema and atrophy value (a+b).

- Oral Lesion Index (OLI) for each patient, calculated as the sum of the lesion values in all localisation: tongue, palate, buccal mucosa and commissure region.

The clinical evaluators were previously standardised. The patients were evaluated by two observers, and when the index differed the mean value was taken.

The lesions were photographically documented before and after the treatment and also scored and monitored with the assistance of oral cavity diagrams for estimating lesion sizes and locations.

3) Mycological analysis: clinical evidence was confirmed in all cases by mycological examination. Sterile metallic spatula were used to sample the sites examined. The smears were stained with GRAM and GIEMSA. Cultures for yeast were obtained of any lesion with a cotton hyssop embedded in sterile physiologic solution. The presence of pseudohyphae or hyphae forms, which were identified in a direct exam from any area, was confirmed by culture. Culture method: The material was cultivated in Petri dishes with Sabouraud dextrose agar, plus chloramphenicol, incubated at 35-37° C for at least 5 days (40, 41). *C. albicans* was identified through the germ-tube test, other *Candida* species were identified by carbohydrate utilisation (Candifast, International Mycoplasma, France).

The patient was regarded as positive if a single colony yeast cell or hyphae was observed from any lesion. Patients with clinical signs or symptoms but negatives mycologic results were excluded.

4) The patients were randomly divided into four groups, according to the composition of the cream they were provided with.

- Group 1 (10 patients): 3% fenticonazole in orabase®.

- Group 2 (20 patients): 2% fenticonazole in orabase®.

- Group 3 (10 patients): 100000 UI nystatin in orabase®.

- Group 4 (11 patients): 2% ketoconazole in orabase®.

* INN® Squib.

5) After each meal the patients should: perform oral hygiene and apply the cream on the lesions three times a day; they were advised not to eat or drink for one hour after the application.

6) Evaluations took place at 0, 7, 15, 30 and 45 days. At each visit any signs and symptoms of oral candidiasis were recorded and the OLI was thus determined for each patient. Compliance was monitored by the return of the unused medication.

7) If the candidosis had clinically resolved, or if 45 days of treatment had gone by, the medication was stopped. Four days later the second mycologic examination was performed. Both, negative mycologic results and absence of clinical lesion determined the curing criteria for each patient. Those patients which stopped the treatment were not considered. Adverse events such as irritation, nausea, ardor, swelling of the mucosa etc, were assessed at each visit through interrogation and clinical examination.

8) Statistical Analysis: Analysis of Variance (ANOVA), the Wilcoxon and the non-parametric Kruskall Wallis tests were applied for the statistical analysis. Statistical significance was set at the 0.05 level.

RESULTS

Speciation of the *Candida* organisms documented that over 139 positive cultures 88% represented *C. albicans*, 5% *T. glabrata*, 2% *C. tropicalis*, 2% *C. guilliermondii*, 1% *C. beigelli*, 1% *C. seudotropicalis* and 1% *C. s/p*. Species changes after treatment did not occur.

The Kruskall Wallis test showed that there were no significant differences at the beginning of the treatment between the Lesion Index of the different groups ($p \leq 0.85$). The remis-

TABLE 1

Time evolution of palate lesions

Group	Day 0 Mean±Sx		Day 7 Mean±Sx		Day 15 Mean±Sx		Day 30 Mean±Sx		*Day 45 Mean±Sx	
1	1.67	0.58	0.91	0.38	0.67	0.29	0.50	0.50	0.50	0.50
2	1.25	0.76	1.08	0.49	0.67	0.26	0.46	0.78	0.50	0.77
3	3.00	0.00	2.33	0.58	1.67	1.53	0.67	0.58	1.00	1.00
4	1.50	0.50	1.40	0.55	1.10	0.55	0.50	0.50	0.40	0.42

Variance Analysis. *p< 0.00001. Sx: standard deviation.

TABLE 2

Time evolution of tongue lesion index

Group	Day 0 Mean±Sx		Day 7 Mean±Sx		Day 15 Mean±Sx		Day 30 Mean±Sx		*Day 45 Mean±Sx	
1	2.44	1.05	1.44	1.03	1.53	1.17	1.00	1.68	1.25	1.55
2	3.02	1.06	2.15	0.82	1.98	1.14	1.77	1.29	1.75	1.28
3	2.88	0.78	2.19	0.55	1.50	1.22	1.31	1.07	1.13	1.65
4	2.83	1.07	2.17	1.09	1.60	1.06	1.15	1.30	1.13	1.34

Variance Analysis. *p< 0.00001. Sx: standard deviation.

sion grade of the lesion according to their localisation and the evolution of the OLI were analysed.

Evolution of the palate lesions: Table 1 shows a significant lesion decrease with time after 45 days in all the treatments (p≤ 0.00001). It can also be observed that there was no significant difference among the initial lesion degree of the groups. The nystatin group showed a faster decrease than the other groups during the first 30 days of treatment, probably because this group had the highest lesion degree at the beginning of the trial.

Evolution of Tongue Lesion Index: the analysis allowed to determine a significant difference in the TLI with time in all the treatments (p≤ 0.00001). As in palate, no significant differences were observed between the groups (p<0.79) (Table 2). These results indicate that all the treatments had the same effect on the index reduction with time.

Evolution of buccal mucosa lesions and angular cheilitis: all these lesions achieved complete resolution, therefore only the time elapsed in the different treatments was compared. It is important to point out that in this case only groups 1, 2 and 4 were considered, because not all the patients had lesions in these localisation. A non-parametric Kruskal Wallis test was used as variance analysis of these data. In buccal mucosa no significant differences were found between the groups (p≤ 0.12) (Table 3). Nevertheless it was possible to observe that the mean time until complete resolution was higher for group two. In commissure lesions (angular cheilitis) the comparative analysis indicated that

there were no differences among the groups (p≤ 0.53); however, the mean time for group 1 was lower than for the rest (Table 4).

Evolution of OLI: Fig. 1 shows a significant decrease of OLI with time in all groups (p≤ 0.0001). No significant differences were found between the treatments after 45 days (p≤ 0.85). As not all the patients presented the same OLI at the beginning of the trial, a normalisation of the values at the different stages of observation was performed. The analysis showed that only at the seventh day occurred an influence of the OLI initial value (Table 5).

The Wilcoxon test showed that there were significant differences in the OLI values for all the groups between the 0 day and the following values; on the opposite when the OLI values at 15, 30 and 45 days were compared no significant differences were found.

Only eleven of all the patients, that is 22 % of the cases analysed, attained the complete clinical and mycological resolution of all their lesions. No hypersensitivity or any clinically apparent toxicity associated with the antifungal treatment under the conditions of this study were observed.

DISCUSSION

The results of the present work showed that the Candida species isolated from the lesions were similar to those previously reported (28,42-44) C. albicans and C. glabrata were the most frequently identified.

TABLE 3

Time elapsed until the complete resolution of the buccal mucosae lesions

Group	*Days Mean±Sx	
1	11.60	10.29
2	22.43	9.81
4	11.00	5.66

Kruskall Wallis Method. *p≤ 0.12. Sx: standard deviation.

TABLE 4

Time elapsed until the complete resolution of the commissure lesions

Group	*Days Mean±Sx	
1	7.00	0.00
2	10.20	4.38
4	17.86	18.54

Kruskall Wallis Method. *p≤ 0.53. Sx: standard deviations.

The clinical appearance of the lesions was evaluated using the indexes described in the "Material and Method" section (TLI and OLI). The use of indexes allowed us to quantify, somehow, the clinical findings in each examination; these indexes also proved to be helpful for statistical purposes. The lesion size was not taken into account to calculate these indexes since even the smallest lesion should disappear to be considered as totally cured. We consider our method has given out better results than those used by others authors such as the "improved and cured" (13, 14, 19, 45), or the score "0= no lesion, 1= localized lesions, 2= extensive lesions" (13, 19).

When we compared our results with those of other authors the localisation of the lesions was considered. As shown in Tables 3 and 4, one hundred percent (100%) of the commissure and buccal mucosa lesions were cured. Budtz Jorgensen and Bertram (46) and Martin MV et al. (45) obtained the same results in commissure lesions topically treated with nystatin during 14 days. Nairm (47), on the other hand, performed a double-blind trial of nystatin, amphotericin B and placebo in patients with angular cheilitis and deep folds and ninety three per cent (93%) of those who were treated with active drug, were cured in one month. Lamey PJ et al. (40) reported a case of chronic hyperplastic candidosis (candidal leukoplakia or retrocommissure candidosis), which was systemically treated during 11 days, with fluconazole 50 mg a day. Clinical and histopathological resolution of the condition was obtained.

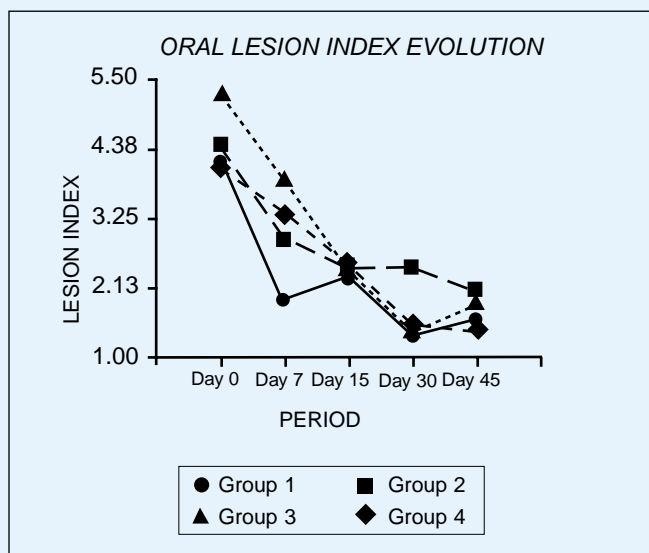


Fig. 1.

With regard to palate and tongue lesions, no matter the antifungal drug used, a significant decrease was observed with time. Moreover, the results of our study indicate that only 22% of the patients achieved the complete resolution of all their lesions, in spite of the significant decrease of OLI with time in all groups (p≤ 0.0001). It is worth then emphasising that this value is good enough considering the strictness of the curing criteria employed: clinical and mycological resolution. Samples for mycological analysis were taken four days after the end of the treatment to avoid false negatives (39).

The fenticonazole locally applied has been well tolerated and his therapeutical effect was similar to that obtained with other widely used medications as nystatin and ketoconazole. The use of fenticonazole for the treatment of oral candidosis has not been reported although it has been successfully used in vaginal and dermathomycoses (20, 21, 23-26).

However, the varied curing criteria reported in literature, makes it really difficult to establish clear cut parameters of comparison between our results and those attained by other authors. We have tried then to summarise the different curing criteria as follow:

- Clinical resolution (28, 32, 48, 49).

TABLE 5

Time Evolution of Oral Lesion Index

Group	Day 0 Mean±Sx		Day 7 Mean±Sx		Day 15 Mean±Sx		Day 30 Mean±Sx		*Day 45 Mean±Sx	
1	4.19	0.80	1.94	0.94	2.30	1.42	1.37	2.14	1.62	1.97
2	4.44	1.56	2.89	0.70	2.42	1.10	2.44	1.05	2.08	1.68
3	5.25	1.06	3.87	0.95	2.25	2.33	1.37	1.70	1.87	2.59
4	4.08	1.29	3.33	1.48	2.52	1.07	1.56	1.44	1.46	1.60

Variance Analysis. *p< 0.0001. Sx: standar deviation.

- Disappearance or marked improvement of redness or extent of the lesions (13, 19, 41).

- Clinical and mycological improvement (13, 19).
- Clinical and mycological resolution (14).

Not only there are marked differences in the curing criteria adopted but also in the correlation between the mycological and clinical findings. Thus the persistence of positives mycological studies, once the lesion is clinically cured can be interpreted as:

- Colonisation or carriage of oral yeast (13, 14, 49).
- Treatment failure to eradicate the *Candida* organisms.
- Microbiologic relapse (14, 48, 50).

For example Phillips *et al.* considered complete response as “clearance of all symptoms and signs except erythema”. Using this criteria they obtained 90% of complete response or marked improvement, with 53 and 60% of the mycologic studies with negative results. Nevertheless all the groups they studied showed between 34 and 37% of early relapse (19). In 1996 Silverman *et al.* observed that 81% of the cultures remained positive after antifungal oral treatment with ketoconazole orally during 7 days (28). On the other hand, approximately one half of the patients treated by Graybill *et al.* relapsed one month after completion of treatment (13).

The best therapeutical response was obtained during the first fifteen days; as no significative differences were observed in the further OLI values, the duration of the treatment has to be discussed.

Finally a special consideration should be given to the increasing use of systemic azoles in the treatment of oral candidosis as the most common opportunistic infection in HIV patients. Fluconazole has been shown to have greater clinical efficacy than topical agents in the treatment of oropharyngeal candidosis and in time to relapse after treatment in HIV

infected patients (14). However the high prevalence of fluconazole resistance in cases who have previously received prolonged therapy is of concern. These data suggest that the development of resistance might be prevented or delayed by treating oral candidosis with topical agents, thus reserving systemic azoles for the treatment of patients with refractory oral candidosis (20, 51).

In this paper we show that when fenticonazole effect is particularly considered, it is able to reduce considerably the OLI between the beginning of the treatment and the 15th day, showing afterwards a slow and gradual decrease of the lesions until the end of the treatment. Therefore it is possible to conclude that this drug is as effective as nystatin and ketoconazole and can be useful in the topical treatment of oral candidosis.

Acknowledgements: The authors thank Dr. María E. Itoiz and Dr. Héctor Lanfranchi for their critical opinion about clinical index. Raul Vega for his technical assistance. This work was supported by grants from the Microsules Bernabo Laboratory.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Dra. Silvia López de Blanc
Cátedra de Clínica Estomatológica I y II B
Facultad de Odontología
Pabellón Argentina
Ciudad Universitaria, Agencia 4
(5016) Córdoba
República Argentina
Tfno./fax: 0351- 4334179-78
E-mail: silopez@odo.unc.edu.ar

BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

1. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence in intra-oral distribution of *Candida Albicans* in man. Arch Oral Biol 1980; 25: 1-10.
2. Kindelan SA, Yeoman CM, Douglas CW, Franklin C. A comparison of intraoral *Candida* carriage in Sjögren’s syndrome patients with healthy xerostomic controls. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 85: 162-7.
3. Odds FC. Ecology of *Candida* and epidemiology of candidosis. In: *Candida and candidosis*. 2nd ed. London: Bailliere Tindall, 1988: 68-92.
4. Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P. Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. J Oral Pathol Med 1994; 23: 406-12.
5. Teanpaisan R, Nittayananta W. Prevalence of *Candida* species in AIDS patients and HIV-free subjects in Thailand. J Oral Pathol Med 1998; 27: 4-7.
6. EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. J Oral Pathol Med 1993; 22: 289-91.
7. Greenspan D, Greenspan JS, Pindborg JJ, Schidt M. AIDS and the mouth. Copenhagen: Munksgaard, 1990: 91-7.
8. Greenspan JS, Barr CE, Sciubba JJ, Winkler JR. USA Oral AIDS Collaborative Group. Oral manifestations of HIV infection: definitions, diagnostic criteria and principles of therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 73: 142-4.
9. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, Abrams DI, Connant MA, Petersen V, *et al.* Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of “hairy” leukoplakia, an AIDS-associated lesion. N Engl J Med 1985; 313: 1564-71.
10. Quindós G, Pontón J. Oral candidiasis: etiology, pathogenesis and laboratory diagnosis. Med Oral 1996; 1: 85-95.
11. Teanpaisan R, Nittayananta W, Chongsuvivatwong V. Biotypes of oral *Candida albicans* isolated from AIDS patients and HIV-free subjects in Thailand. J Oral Pathol Med 2000; 29: 193-9.
12. Darouiche RO. Oropharyngeal and Esophageal Candidiasis in Immunocompromised Patients: Treatment Issues. Clin Infect Dis 1998; 26: 259-74
13. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, *et al.* Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV / AIDS patients. Am J Med 1998; 104: 33-9.

14. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, McPhail L, Gallant JE, Tunkel A, *et al.* Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1204-7.
15. Chimenos E, Puy D, López J. Antifungal drugs in the management of mycosis. *Med Oral* 1998; 3: 78-90.
16. Epstein JB. Antifungal therapy in oropharyngeal mycotic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 32-41.
17. Greenspan D. Treatment of oral candidiasis in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 211-5.
18. Mascareñas CA, Hardin TC, Pennick GJ, Rinaldi MG, Graybill JR. Treatment of thrush with itraconazole solution: evidence for topical effect. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1242-3.
19. Phillips P, De Beule KD, Frechette G, Tchamouhoff S, Vandercam B, Weitner L, *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: 1368-73.
20. Schuman P, Capps L, Peng G, Vazquez J, el-Sadr W, Goldman AI, *et al.* Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 689-96.
21. Athow-Frost T, Freeman K, Mann TA, Marks R, Vollum D, Warin AP. Clinical evaluation of fenticonazole cream in cutaneous fungal infections: a comparison with myconazole cream. *Curr Med Res Opin* 1986; 10: 107-16.
22. Clerico R, Ribuffo A. Efficacy and tolerance of fenticonazole versus myconazole cream. *J Clin Pharmacol Res* 1987; 7: 77-81.
23. Costa AL. *In vitro* antimycotic activity of fenticonazole. *Mycosen* 1982; 25: 47-52.
24. Finzi A, Fioroni A, Monici Preti P, Mounari M. A double-blind evaluation of fenticonazole cream 2% and clotrimazole cream 1% in dermatomycoses. *Mykosen* 1986; 29: 41-4.
25. Kokoschka EM, Niebauer G, Mounari M, Monici Preti P. Treatment of dermatomycoses with topical fenticonazole and econazole. *Mykosen* 1986; 29: 45-50.
26. Merlino A, Malvano L, Cervetti O, Forte M. Ruolo della malassezia furfur nella dermatite seborroica nell' adulto ed efficacia terapeutica del fenticonazolo. *G Ital Dermatol Venereol* 1988; 123: 37-9.
27. Veronese M, Barzaghi D, Bertocini A, Cornelli U. Fenticonazole: a new antifungal imidazole derivative. *In vitro* and *in vivo* antimycotic activity. *Mykosen* 1984; 27: 194-202.
28. Silverman S, Gallo JW, McKnight ML, Mayer P, deSanz S, Tan MM. Clinical characteristics and management responses in 85 HIV-infected patients with oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1996; 82: 402-7.
29. Alvarez Fernández JG, Castano-Suárez E, Comejo-Navarro P, de la Fuente EG, Ortiz de Frutos FJ, Iglesias-Diez L. Photosensitivity induced by oral itraconazole. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 501-3.
30. Hood S, Bonington A, Evans J, Denning D. Reduction in oropharyngeal candidiasis following introduction of protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 447-8.
31. Hunter KD, Gibson J, Lockhart P, Pithie A, Bagg J. Fluconazole-resistant *Candida* species in the oral flora of fluconazole-exposed HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1998; 85: 558-64.
32. Kirkpatrick WR, Revankar SG, McAtee RK, Lopez-ribot JL, Fothergill AW, McCarthy DI *et al.* Detection of *Candida dubliniensis* in oropharyngeal samples from Human Immunodeficiency Virus infected patients in North America by primary CHROMagar *Candida* Screening and susceptibility testing of isolates. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3007-12.
33. Laguna F, Rodríguez-Tudela JL, Martínez-Suárez JV, Polo R, Valencia E, Díaz-Guerra TM *et al.* Patterns of fluconazole susceptibility in isolates from Human Immunodeficiency Virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis due to *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 124-30.
34. Landman D, Saurina G, Quale JM. Failure of all antifungal therapy for infection due to *Candida albicans*: a new AIDS-related problem? *Clin Infect Dis* 1998; 26: 183-4.
35. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Point prevalence of oropharyngeal carriage of fluconazole-resistant *Candida* in Human Immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 843-6.
36. Metzgar D, van Belkum A, Field D, Haubrich R, Wills C. Random amplification of polymorphic DNA and microsatellite genotyping of pre and posttreatment isolates of *Candida* spp. From human immunodeficiency virus-infected patients on different fluconazole regimens. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2308-13.
37. Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Dib OP, Fothergill AW, Redding SW, *et al.* A randomized trial of continuous or intermittent therapy with Fluconazole for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: clinical outcomes and development of Fluconazole resistance. *Am J Med* 1998; 105: 7-11.
38. Valdez H, Gripshover BM, Salata RA, Lederman MM. Resolution of azole-resistant oropharyngeal candidiasis after initiation of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 538.
39. Bergendal T and Isacson G. Effect of nystatin in the treatment of denture stomatitis. *Scan J Dent Res* 1980; 88: 446-54.
40. Lamey PJ, Lewis MA, MacDonald DG. Treatment of candidal leukoplakia with fluconazole. *Br Dent J* 1989; 166: 296-8.
41. Salonen MA, Raustia AM, Oikarinen KS. Effect of treatment of palatal inflammatory papillary hyperplasia with local and systemic antifungal agents accompanied by renewal of complete dentures. *Acta Odontol Scand* 1996; 54: 87-91.
42. Redding SW, Pfaller MA, Messer SA, Smith JA, Prows J, Bradley LL, *et al.* Variations in fluconazole susceptibility and DNA subtyping of multiple *Candida albicans* colonies from patients with AIDS and oral candidiasis suffering one or more episodes of infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1761-5.
43. Schuman P, Sobel JD, Ohmit SE, Mayer KH, Carpenter CC, Rompalo A, *et al.* Mucosal candidal colonization and candidiasis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1161-7.
44. Budtz-Jorgensen E, Mojon E, Rentsch A, Deslauriers N: Effects of an oral health program on the occurrence of oral candidosis in a long-term care facility. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 141-9.
45. Martin MV, Farrelly PJ, Hardy P. An investigation of the efficacy of nystatin for the treatment of chronic atrophic candidosis (denture-sore-mouth). *Br Dent J* 1986; 160: 201-4.
46. Budtz-Jorgensen E, Bertram U. Denture stomatitis. The effect of antifungal and prosthetic treatment. *Acta Odontol Scand* 1970; 28: 283-304.
47. Nairn R I. Nystatin and amphotericin B in the treatment of denture-related candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 40: 68-75.
48. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 1 ed. México: Interamericana. McGraw-Hill; 1993. p. 43-5.
49. Arikian S, Akova M, Hayran M, Ozdemir O, Erman M, Gur D, *et al.* Correlation of *in vitro* fluconazole susceptibility with clinical outcome for severely ill patients with oropharyngeal candidiasis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 903-8.
50. Diz Dios P, Vazquez García E. Ketoconazole resistant oral candidiasis in HIV-infected patients. (Letters to the editor) *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 3-4.
51. Maenza JR, Merz WG, Romagnoli MJ, Keruly JC, Moore RD, Gallant JE. Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: prevalence and microbiology. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 28-34.