

11212
3
2-5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA
SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA**

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
MAYO 26 1993
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
JRLS

**EFICACIA TERAPEUTICA DE TERBINAFINA
VS. KETOCONAZOL TOPICOS EN EL
TRATAMIENTO DE TINEA PEDIS.**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A:
DRA. BEATRIZ ESCOBEDO RODRIGUEZ**

**ASESOR DE TESIS:
DR. ALFREDO AREVALO LOPEZ**



MEXICO, D. F. TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E**P A G I N A**

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
HIPOTESIS	4
OBJETIVO DEL ESTUDIO	4
DISEÑO DE LA INVESTIGACION	4
CRITERIOS DE INCLUSION	5
CRITERIOS DE NO INCLUSION	6
CRITERIOS DE ELIMINACION	6
PACIENTES, MATERIAL Y METODOS	7
ANALISIS ESTADISTICO	9
ETICA	9
RESULTADOS	10
DISCUSION	12
CONCLUSIONES	13
BIBLIOGRAFIA	14

INVESTIGADORES

DRA. BEATRIZ ESCOBEDO RODRIGUEZ

Médico residente de tercer año del Servicio de Dermatología
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

DR. ALFREDO AREVALO LOPEZ

Médico Dermatólogo adscrito al Servicio de Dermatología,
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

SR. ALFREDO CARMONA CASTAÑON

Técnico laboratorista de análisis clínicos, adscrito al
Laboratorio.

Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

INTRODUCCION

La Tinea pedis es la infección producida por dermatofitos, cualquiera de ellos es capaz de producirla, pero en múltiples estudios se -- menciona a Trichophyton rubrum como principal agente causal, hasta - en 92% de los casos, produciendo las infecciones más crónicas y re-- fractarias, siguiendo en orden de frecuencia T. mentagrophytes y Epi dermophyton floccosum (1-13).

La prevalencia de Tinea pedis en la población general se ha reporta-- do por arriba del 70%, y en los trabajadores de la Industria que uti-- lizan baños comunes se presenta en el 56% y combinada con onicomico-- sis en 33%, predominando entre 20 y 40 años de edad y con mayor fre-- cuencia en el sexo masculino (2,14,15). Aunque se ha mencionado que la infección por dermatofitos en la infancia es rara, se ha observa-- do que en niños prepúberes es más común de lo que se habfa considera-- do (3,16).

Existen factores predisponentes para la aparición de Tinea pedis co-- mo son: calor, sudor, humedad, inmunosupresión, linfomas, alteracio-- nes endócrinas y estados caquéticos. (17).

Existen varias formas clínicas: intertriginosa, hiperqueratósica y - vesicular, y la sintomatología está de acuerdo a la forma de presen-- tación (1,9,10).

El diagnóstico se realiza mediante el cuadro clínico, examen directo con Hidróxido de Potasio (KOH) y cultivo, siendo este último positivo en aproximadamente 57% (6).

En relación al tratamiento, contrariamente a lo que sucede con la terapéutica antibacteriana, los avances en el tratamiento de enfermedad micóticas han sido lentos, a pesar de que en los últimos años se ha registrado un incremento importante en su frecuencia, particularmente en relación a pacientes inmunocomprometidos, y por otro lado, a la aparición de dermatofitos resistentes (5,18).

Los medicamentos que se han utilizado son principalmente los derivados de los imidazoles, éstos actúan inhibiendo la síntesis del ergosterol, dependiendo del citocromo P-450. Son generalmente bien tolerados y seguros, proporcionando una curación que varía del 57 al 92%. El efecto colateral más frecuente cuando se administran por vía tópica es dermatitis por contacto alérgica, causada por el vehículo. Entre ellos se mencionan: Bifonazol, Miconazol, Sulconazol, Clotrima--zol y Ketoconazol (3,4,9,10,12,23-26).

- Griseofulvina es un antimicótico fungistático. Actúa en la sínte--sis y polimerización de ácidos nucleicos. Entre sus efectos colaterales se encuentran: cefalea, pérdida del gusto, amenorrea, diarrea, y dispepsia. Proporciona una eficacia que varía del 27 al 45% (13,19).

- Amorolfina es un antimicótico del grupo de las Morfolinas, inhibe la biosíntesis de esterol, interfiriendo con la síntesis de la pared celular. Ha demostrado ser más eficaz que los azoles pero menos que Terbinafina (20,21).

- Se ha utilizado también pasta exfoliante, la cual contiene ácido -salicílico, urea y vaselina, con buenos resultados pero con irrita--ción local (8).

- Naftifina y Terbinafina son antimicóticos sintéticos derivados de las Alilaminas, de amplio espectro. Bloquean la síntesis de ergosterol por inhibición de escualeno epoxidasa y no afecta el citocromo P 450; la primera sólo se encuentra en presentación tópica, en cambio, Terbinafina se utiliza por vía tópica y sistémica, teniendo eficacia equivalente. Estudios in vitro han demostrado que es la alilamina -- más potente, con eficacia contra una gran variedad de hongos patógenos. Su actividad es aproximadamente 10 a 100 veces mayor que Naftifina, 2 a 30 veces mayor que Ketoconazol y 10 veces mayor que Itraconazol. Otra ventaja es su propiedad fungicida, disminuyendo así las recidivas, altamente asociadas con los azoles. Tópicamente no hay efectos colaterales. Su eficacia se reporta hasta del 100% (4,7,8,10,13,15,16,22.27-29).

Se ha detectado resistencia de los dermatofitos a diferentes antimicóticos y esto se debe a múltiples causas como son: falla para tomar el medicamento, tomar dosis reducida de medicamento, terminar tratamiento prematuramente e interacción con otros medicamentos (29,30). Por lo anterior, consideramos conveniente contar con un medicamento de administración por corto tiempo, cómodo y sencillo para la mayor aceptabilidad por parte del paciente, y ya que Terbinafina ha demostrado ser eficaz, confiable y segura, se realizó un estudio comparativo para investigar la eficacia terapéutica de Terbinafina crema al 1% Vs. Ketoconazol crema al 2%, administrados por vía tópica en un periodo de 2 semanas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Será Terbinafina más eficaz que Ketoconazol en el tratamiento de Tinea pedis?

HIPOTESIS

Terbinafina es más eficaz que Ketoconazol en el tratamiento de Tinea pedis.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Evaluar la eficacia terapéutica de Terbinafina crema al 1%, comparada con Ketoconazol crema al 2% en el tratamiento de Tinea pedis

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

TIPO DE ESTUDIO:

Ensayo clínico abierto controlado.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se estudiaron 10 pacientes, los cuales fueron divididos por medio de una tabla de números aleatorios en 2 grupos de 5 pacientes cada uno.

GRUPO A:

Estuvo constituido por 5 sujetos seleccionados en forma aleatoria los cuales recibieron Ketoconazol crema al 2%, 2 veces al día por 2 semanas.

GRUPO B:

Estuvo constituido por 5 sujetos seleccionados en forma aleatoria los cuales recibieron Terbinafina crema al 1%, 2 veces al día por 2 semanas.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad
- b) Con diagnóstico de Tinea pedis, sospechada clínicamente y confirmada por examen directo positivo para dermatofitos
- c) Pacientes que firmen la carta de consentimiento

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- a) Pacientes menores de 18 años de edad
- b) Pacientes con examen directo negativo para dermatofitos
- c) Pacientes que hayan recibido tratamiento antimicótico oral en los 3 meses previos al estudio o tratamiento tópico 2 semanas previas
- d) Mujeres embarazadas o lactando
- e) Pacientes con hepatopatía crónica, insuficiencia renal o procesos infecciosos crónicos en tratamiento con antimicrobianos o antisépticos tópicos o sistémicos.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- a) Pacientes que se retiren del estudio por causas no relacionadas con el medicamento, reportando las causas para discontinuar el medicamento.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

Los pacientes fueron captados de la consulta habitual del Servicio de Dermatología. Se les realizó interrogatorio en relación a su dermatosis y enfermedades concomitantes, además de examen físico y evaluación micológica antes de iniciar el tratamiento.

Una vez que la evaluación micológica fue positiva para dermatofitos, se asignó a los pacientes al azar en los grupos de estudio ya mencionados, mediante una tabla de números aleatorios, la cual fue la siguiente: 1B, 2B, 3A, 4B, 5A, 6B, 7A, 8A, 9B, 10A.

En el interrogatorio se anotó cualquier padecimiento concomitante y tratamiento para el mismo, el cual fue continuado. Se anotó la duración de la infección presente y tratamiento previo. La evaluación micológica se realizó por medio de examen directo preparado con Hidróxido de Potasio y cultivo en medio de Sabouraud, realizándose antes de iniciar y al finalizar el tratamiento. Esta evaluación se hizo tomando una muestra de la lesión por medio de raspado con portaobjetos, depositándose dicho material en una caja de Petri, la cual se etiquetó con iniciales del paciente, número de paciente, fecha de toma de la muestra y sitio de la lesión de donde se tomó la muestra.

Las manifestaciones clínicas se clasificaron como:

0 = Ausente

1 = Leve: Eritema, descamación y prurito.

2 = Moderada: Leve + ardor y maceración.

3 = Severa: Leve + Moderada + vesículas, exudación, pústulas, fisuras, edema e incapacidad para deambular.

La evaluación clínica y micológica se realizó al terminar el tratamiento (segunda semana).

La eficacia clínica se evaluó como:

- 1) Curación completa.
- 2) Mejoría (Reducción mayor del 50% de las lesiones).
- 3) Sin cambios (Entre 0 y 50% de mejoría de las lesiones).
- 4) Empeoramiento.

La evaluación micológica se realizó con la siguiente escala:

- 1) Curación completa

Examen directo negativo.

- 2) Curación micológica parcial

Examen directo positivo y cultivo negativo (en caso de haber sido positivo inicialmente).

- 3) Sin curación

Examen directo positivo y cultivo positivo.

Los efectos adversos fueron registrados al final de la primera y al final de la segunda semana de tratamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

La variable de resultados interpretada como mejoría clínica, en base a ausente, leve, moderada y severa. Se efectuó estadística - descriptiva y el contraste de las diferencias se efectuó mediante la prueba exacta de Fisher.

ETICA

El Ketoconazol por vía tópica se ha utilizado ampliamente en la - práctica clínica y ha demostrado su eficacia y seguridad como agente antimicótico, y la Terbinafina, aunque ha sido menos utilizada, también ha demostrado su eficacia y seguridad. En este estudio, se efectuó vigilancia estrecha de los pacientes para detectar oportunamente incidentes o complicaciones que pudieran ocurrir, tomando decisiones necesarias para la atención del paciente, independientemente del protocolo.

Además de la aceptación verbal de todos los pacientes, se les solicitó su autorización mediante firma de la carta de consentimiento, informado por escrito.

RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes en el estudio, todos con diagnóstico de Tinea pedis severa. Cinco recibieron Ketoconazol y 5 Terbinafina - dos veces al día por dos semanas. Todos terminaron el tratamiento. El grupo A estuvo formado por 2 hombres y 3 mujeres, con edad que varió de 30 a 59 años con una media de 40.20 ± 11.88 y el grupo B es tuvo formado por 2 hombres y 3 mujeres, con edad que varió de 18 a 62 años, con una media de 44.4 ± 16.25 . Tabla 1

EVALUACIONES CLINICAS:

Los 10 pacientes al inicio presentaban Tinea pedis severa, y al final del tratamiento, de los 5 pacientes que recibieron Ketoconazol, en 3 hubo curación completa, en 1 mejoría y en 1 no hubo cambios. De los 5 pacientes que recibieron Terbinafina, 4 presentaron curación completa y en 1 no hubo cambios.

La evaluación clínica global fue de 7 curaciones completas (Ausente), 1 mejoría (Moderada) y 2 sin cambios (Severa). Gráfica 1. En forma global se utilizó la prueba exacta de Fisher, obteniendo una p significativa menor de 0.0030 de severa a ausente.

EVALUACIONES MICOLOGICAS:

Los 10 pacientes tuvieron examen directo inicial positivo. De -- los 5 pacientes que recibieron Ketoconazol, 2 tuvieron examen di-- recto negativo al final del tratamiento y en 3 continuó siendo positivo. De los 5 pacientes que recibieron Terbinafina, 4 tuvieron examen directo negativo al final del tratamiento y 1 continuó sien-- do positivo (No significativo).

De los 10 pacientes, 6 tuvieron cultivo inicial positivo, 5 desarrollaron *Trichophyton rubrum* y 1 *T. mentagrophytes*. Al final del tratamiento, todos los cultivos fueron negativos, ya hubieran recibido uno u otro medicamento.

La evaluación micológica global fue de 6 pacientes con curación completa (80% Terbinafina y 40% Ketoconazol) y 4 con curación parcial (20% Terbinafina y 60% Ketoconazol) Gráfica 2.

En resumen, con Terbinafina se obtuvo curación clínica y micológica del 80% y con Ketoconazol curación clínica del 60% y micológica del 40%. Cuadro 1.

ENFERMEDADES CONCOMITANTES:

Ocho de los 10 pacientes cursaron con otras enfermedades, para las cuales estuvieron recibiendo tratamiento específico; esto no influyó en la evolución de la infección por dermatofitos. Las enfermedades con las que cursaron fueron: Sangrado transvaginal, erupción polimorfolúmica, diabetes mellitus, pénfigo vulgar, hernia de disco cervical, verrugas vulgares, artritis reumatoide e hipertensión arterial sistémica.

DURACION DE LA INFECCION Y TRATAMIENTO PREVIO:

La duración de la infección varió de 15 días a 15 años y sólo 2 pacientes habían recibido tratamiento previo, el cual terminaron un año y dos años antes de iniciar el estudio; estos factores tan poco influyeron en la respuesta al tratamiento actual.

EFFECTOS COLATERALES:

No se presentaron con ninguno de los medicamentos utilizados en el estudio.

DISCUSION

La Tinea pedis es una dermatosis frecuente, presentándose en ambos sexos; se reporta en la literatura un predominio en el sexo masculino en un 60% (14,15), en nuestro estudio encontramos una frecuencia inversa, conservándose los grupos de edad reportados en la misma.

El diagnóstico lo realizamos por medio de las manifestaciones clínicas y el examen micológico directo positivo, pues no pudimos tomar en cuenta el cultivo para iniciar manejo, ya que éste fue positivo sólo en el 60% de los pacientes, lo cual también está de acuerdo con lo reportado en estudios previos (6), además, corroboramos que Trichophyton rubrum es el principal agente causal, ya que, aunque son escasos los cultivos positivos, de ellos, el 83% de los casos de nuestro estudio correspondió a dicho dermatofito, como se menciona en otros estudios (4,10) y en segundo lugar a T. mentagrophytes.

Aunque la mayoría de los pacientes cursaron con alguna enfermedad concomitante, ésta no interfirió con los resultados obtenidos, así como la duración de la infección y el tratamiento previo no influyeron en la respuesta a la terapéutica empleada en esta investigación. Nosotros utilizamos Ketoconazol tópico, del cual se refieren efectos adversos ausentes o mínimos, tal como dermatitis por contacto alérgica por el vehículo (25), comparado con Terbinafina tópica, de la cual hasta el momento no se han reportado efectos adversos (4,5), lo anterior se corroboró en nuestro estudio, en el cual, ninguno de los pacientes presentó efectos colaterales indeseables.

Por los resultados obtenidos en nuestro estudio, concluimos que Terbinafina es otro medicamento antimicótico eficaz, seguro y confiable, que podemos utilizar en forma tópica para pacientes con Tinea pedis que no puedan o no deseen recibirlo por vía sistémica, además de ser un tratamiento sencillo, administrado por corto tiempo y con resultados satisfactorios.

CONCLUSIONES

- 1) Terbinafina es más eficaz que Ketoconazol en el tratamiento de Tinea pedis.
- 2) Ambos medicamentos pueden ser utilizados cuando existen otras patologías en tratamiento, ya que su acción no interfiere con la de otros medicamentos.

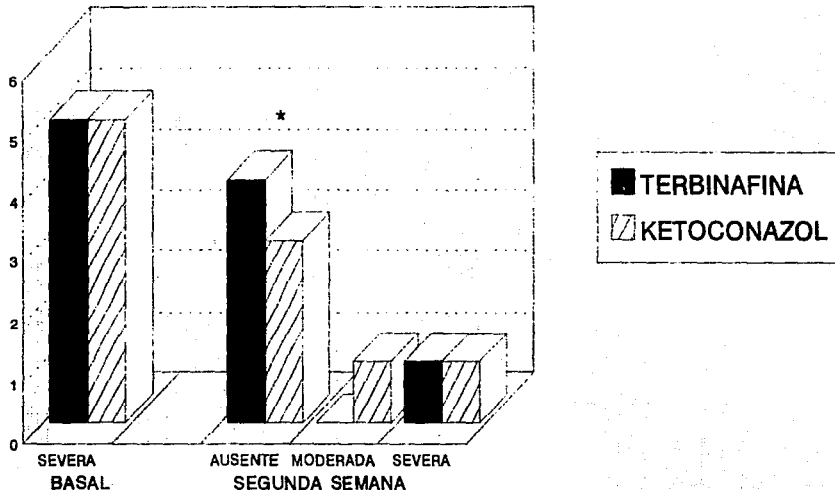
**TRATAMIENTO DE TINEA PEDIS TERBINAFINA VS KETOCONAZOL TOPICOS
 CARACTERISTICAS GENERALES DE LA MUESTRA
 TABLA 1.**

	TERBINAFINA	KETOCONAZOL
N	5	5
EDAD	44.4 ± 16.25	40.20 ± 11.88
FEMENINO	3	3
SEXO		
MASCULINO	2	2
DIAGNOSTICO	TINEA PEDIS	TINEA PEDIS

SERVICIO: DERMATOLOGIA
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI 1992.

TRATAMIENTO DE TINEA PEDIS CON TERBINAFINA VS KETOCONAZOL TOPICOS RESPUESTA AL TRATAMIENTO A LA SEGUNDA SEMANA

NUMERO DE PACIENTES

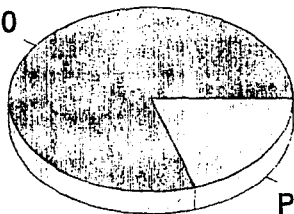


SERVICIO: DERMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI 1992.
GRAFICA 1

TRATAMIENTO DE TINEA PEDIS CON TERBINAFINA VS KETOCONAZOL TOPICOS
EVALUACION MICOLOGICA FINAL
EXAMEN DIRECTO

NEGATIVO

80



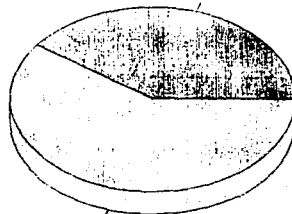
POSITIVO

20

TERBINAFINA

NEGATIVO

40



POSITIVO

60

KETOCONAZOL

SERVICIO: DERMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI 1992
GRAFICA 2

TRATAMIENTO DE TINEA PEDIS CON TERBINAFINA VS KETOCONAZOL TOPICOS
EVALUACION CLINICA Y MICOLOGICA A LA SEGUNDA SEMANA

	CLINICA	MICOLOGICA
TERBINAFINA	80 %	80 %
KETOCONAZOL	60 %	40 %

SERVICIO DERMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI 1992
CUADRO 1

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rippon J. Dermatofitosis y dermatomicosis. Tratado de Micología Médica. 3a. ed. Ed. Interamericana 1990. Pág. 237-44.
- 2.- Nieboer C, Wikler J, Crijns H, Zijdenbos A and Haan P. The incidence of tinea pedis in industrial workers using common shower rooms. Br J Dermatol 1987;117:794-5.
- 3.- Kearse H and Miller O. Tinea pedis in prepuberal children: Does it occur? J Am Acad Dermatol 1988;19:619-22.
- 4.- Savin R. Treatment of chronic tinea pedis (athlete's foot type) with topical terbinafine. J Am Acad Dermatol 1990;23:786-789.
- 5.- Smith E, Noppakun N and Newton R. A clinical trial of topical terbinafine (a new allylamine antifungal) in the treatment of tinea pedis. J Am Acad Dermatol 1990;23:790-4.
- 6.- Akers W, Lane A, Lynfield Y, Greenberg J, Hall J, et-al. Sulconazole nitrate 1% in the treatment of chronic moccasin-type tinea pedis caused by Trichophyton rubrum. J Am Acad Dermatol 1990;21:686-9.
- 7.- Smith E, Hanifin J, Rapini R, Barry M, Millikan L, et-al. Comparison of once-and twice-daily clotrimazole in the treatment of tinea pedis. J Am Acad Dermatol 1990;22:1116-7.
- 8.- Borelli D. Tinea pedis: Tratamiento mediante pasta exfoliante. Rev Mex Dermatol 1990;34:30-1.

- 9.- Del Palacio A, López S e Iglesias L. Tratamiento de Tinea -
pedis interdigitalis con solución de bifonazol al 1 por 100
(Bay h 4502). Med Cut I.L.A. 1985;13:183-6.
- 10.- Sanabria J, Bonifaz A y Saúl A. Terbinafine en el tratamien-
to de micosis superficiales. Rev Mex Dermatol 1990;34:189--
198.
- 11.- Arenas R y Casavantes L. Estudio abierto para valorar la se-
guridad y eficacia de la crema de nitrato de sulconazol al
1% en pacientes con tiña en pies. Rev Mex Dermatol 1989;33:
85-7.
- 12.- White J, Perkins P and Evans E. Successful 2-week treatment
with terbinafine (Lamisil) for moccasin tinea pedis and ti-
nea manuum. Br J Dermatol 1991;125:260-2.
- 13.- Savin R. Oral terbinafine versus griseofulvin in the treat-
ment of moccasin-type tinea pedis. J Am Acad Dermatol 1990;
23:807-9.
- 14.- Kates S, Myung K, McGinley K and Leyden J. The antibacterial
efficacy of econazole nitrate in interdigital toe web infec-
tions. J Am Acad Dermatol 1990;22:583-6.
- 15.- Darouti M and Kalinka P. Naftifine Cream 1% Compared with -
Miconazole Cream 2% in Dermatophytosis. Int J Dermatol 1990;
29:521-2.
- 16.- Ghorpade A, Ramanan Ch and Durairaj P. Trichophyton menta--
grophytes Infection in a Two-day-old Infant. Int J Dermatol
1991;30:209-10.

- 17.- Wanke N y Wanke B. Estudio micológico e clínico de 102 casos de dermatoses. Med Cut I.L.A. 1984;12:483-7.
- 18.- San-Blas G. Antibióticos antifúngicos: Hacia la búsqueda de antibióticos selectivos. Rev I.L.A. Micol 1991;8:24-34.
- 19.- Har R, Logan R, Moore M, Midgely G and Clayton Y. A comparative study of terbinafine versus griseofulvin in "dry-type" dermatophyte infections. J Am Acad Dermatol 1991;24:243-6.
- 20.- Hay R. Introduction: Amorolfine. Dermatology 1992;184:1-2.
- 21.- Polak A. Preclinical Data and Mode of Action of Amorolfine. Dermatology 1992;184:3-7.
- 22.- Lambert D, Siegle R and Camisa Ch. Griseofulvin and Ketoconazole in the Treatment of Dermatophyte Infections. Int J Dermatol 1989;28:300-3.
- 23.- Vera A y Trasobares L. Ketoconazol, algo más que un antifúngico. Piel 1991;6:401-6.
- 24.- Jacobs P and Nall L. The Action and Safety of Ketoconazole: A Brief Literature Review. Cutis 1988;42:276-82.
- 25.- Romaguera C, Ferrando J, Lecha M y Mascaró J. Dermatitis de contacto al propilenglicol del excipiente de un preparado de ketoconazol. Piel 1989;4:6-8.
- 26.- Smith E. History of antifungals. J Am Acad Dermatol 1990;23:776-8.

- 27.- Birnbaum J. Pharmacology of the allylamines. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:782-5.
- 28.- Rosen T, Fischer M Orenko I and Abuabara F. Naftifine Treatment of Resistant Dermatophytosis. *Int J Dermatol* 1991;30: - 590-2.
- 29.- Macura A. Fungal Resistance to Antimycotic Drugs. A Growing Problem. *Int J Dermatol* 1991;30:181-3.
- 30.- Jones H. Problems of resistant dermatophytes. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:779-81.