

Una nueva generación de antifúngicos para el tratamiento de las micosis superficiales.

Alfonso-Javier Carrillo-Muñoz¹, María Cristina Díaz Jarabrán², Gustavo Giusiano³.

¹Doctor en Ciencias Biológicas. Depto Microbiología. ACIA. Barcelona, ESPAÑA; ²Tecnólogo Médico. Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago. CHILE; ³Doctor en Ciencia y Tecnología. Depto. Micología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste. ARGENTINA.

Resumen

Las infecciones fúngicas superficiales responden bien a los tratamientos habituales en la mayoría de los casos pero, en determinadas situaciones, constituyen un problema. En su mayoría se trata de infecciones producidas por levaduras del género Candida y Malassezia y por hongos dermatofitos. Estas infecciones han visto incrementada su prevalencia junto con la selección de determinadas especies, la reducción de la sensibilidad a los antifúngicos y la aparición de fenómenos de resistencia in vitro e in vivo. La investigación para encontrar el antifúngico ideal aún continúa y en este sentido actualmente se están ensayando distintas estrategias de investigación sobre drogas para el tratamiento sistémico y tópico de las dermatomicosis.

Palabras claves: Antifúngicos, dermatomicosis, levaduras, hongos.

Summary

Superficial fungal infections frequently caused by Candida spp. and Malassezia spp yeasts and dermatophytes fungi, have good response to common treatments in the majority of cases, but in some cases failure are described. Prevalence of these infections has been increased with the selection of certain species, reduced sensitivity to antifungal agents and the emergence of in vitro and in vivo resistance phenomena. The research to find the ideal antifungal still continues and in this sense are being currently tested different strategies for research on systemic and topical drugs for dermatomycosis treatment.

Key words: Antifungal drugs, dermatomycosis, yeasts, moulds

Introducción

Históricamente, los antifúngicos se han caracterizado por un corto y menos fructífero proceso evolutivo en comparación con los fármacos antibacterianos. La amplia variedad de estructuras químicas existente, permite considerar distintas familias de antifúngicos que son clasificados según criterios químicos, pero también de las diferentes vías por la que ejercen su actividad antifúngica a través de la explotación de esas dianas de acción presentes en la célula del hongo¹⁻³. Igualmente, se utiliza el criterio de del efecto ejercido que puede ser fungicida o fungistático, ya sea dañando de forma irreversible las estructuras y/o funciones vitales de la célula fúngica afectando a su viabilidad, o bien paralizando de forma temporal su capacidad de reproducción, respectivamente. Otros criterios de clasificación se basan en los espectros de actividad in vitro de éstas

moléculas que pueden ser amplios o restringidos, así como las vías de administración y el conjunto de propiedades que determinan los perfiles farmacológicos. En realidad, la diversidad de criterios lleva a la posibilidad de realizar una ajustada elección del tratamiento más adecuado en cada caso de acuerdo a las circunstancias.

Tradicionalmente se considera que la mayoría de las infecciones producidas por hongos que afectan a la piel y mucosas responden bien a los tratamientos antifúngicos en general, con la excepción de algunos casos en los que se produce fracaso terapéutico en el que están involucrados distintos factores como la inactividad del antifúngico, resistencia o la disponibilidad de una concentración de antifúngico ineficaz, entre otras⁴.

Correspondencia: Alfonso-Javier Carrillo-Muñoz
Correo electrónico: acarrillo@aciam.es

Evolución de antifúngicos de uso clínico

En cuanto a la evolución que se ha producido en el ámbito de los antifúngicos de uso clínico, se inicia con la griseofulvina en 1939¹. No obstante, con anterioridad, ya se empleaban otras sustancias tales como metales pesados, yoduro potásico, metaloides o compuestos azufrados y sulfonamidas¹. Ciertamente, no se consideran como antifúngicos a pesar de su valor como desinfectantes y su utilidad en el tratamiento de estas infecciones ha tenido diversa suerte durante años¹. La aparición de los macrólidos polienos en los años 40 de siglo XX supone un avance al conseguirse una mayor actividad frente a un rango más amplio de hongos. La irrupción, más tarde, de la familia de los azoles supone la disponibilidad de un mayor número de moléculas ya que es un grupo más prolífico en cuanto al uso terapéutico ya sea en sus dos variantes que son los imidazoles y los triazoles. Las últimas sustancias en aparecer son las equinocandinas, pero ninguno de sus representantes se utiliza para el tratamiento de infecciones superficiales ni tampoco está disponible por vía tópica por el momento^{1,3}. Debe considerarse también, la existencia de otras familias pertenecientes a otros grupos químicos pero con menos representantes terapéuticos como son las alilaminas, entre otros, a las que pertenecen la terbinafina (TRB), butenafina (BTF) y amorolfina (AMR), además de mención aparte de la ciclopiroxolamina (CPO).

Actualmente ninguno de los antifúngicos disponibles en clínica humana reúne las características de un antifúngico ideal, entre ellas, poseer un amplio espectro de acción, ser fungicida, tener una tasa de resistencia nula, múltiples rutas de administración, una elevada capacidad de penetración en tejidos pero sin toxicidad; además de la posibilidad de desarrollar una acción profiláctica y terapéutica, sin producir efectos adversos y manteniendo una elevada efectividad.

La necesidad de nuevos antifúngicos debe atribuirse a factores relacionados con el aumento observado en las tasas de prevalencia de las infecciones de piel y mucosas. Las estimaciones de estas tasas son objeto de variaciones geográficas. En este sentido, algunos autores describen tasas de población mundial afectada entre el 2% y el 13%, mientras que para otros es del 4,3% o el 8,9% con evidentes diferencias según el tipo de infección fúngica⁵⁻¹⁶, también se verifican cambios en las formas clínicas de estas infecciones y en la epidemiología, con la aparición de nuevos patógenos fúngicos oportunistas^{17,20}. No es de menor importancia la relacionada a los problemas de selección de individuos resistentes causados por la exposición de los hongos a determinados antifúngicos usados en los tratamientos ni tampoco a los problemas de toxicidad de algunos

de ellos. Por otro lado, la necesidad de nuevos antifúngicos también radica en la falta de eficacia frente a ciertos géneros y especies debido al reducido espectro de acción de los pocos antifúngicos existentes^{18,19}. Entre ellos, muy pocos presentan una amplia disponibilidad en cuanto a la variedad de tipos de formulaciones sin que en los distintos países estén autorizados los mismos. En este sentido en la Tabla 1 se muestran, como ejemplo de ello, las diferencias existentes entre Argentina, Chile y España en relación a la disponibilidad terapéutica de los distintos antifúngicos y sus formulaciones.

Existen distintas estrategias en el campo del tratamiento de las infecciones producidas por hongos. Estas se centran en la investigación sobre nuevas moléculas antifúngicas, pero también sobre la combinación de antifúngicos ya existentes como es la combinación tópica-oral; y por último la de nuevas formas de liberación o administración de antifúngicos ("drug delivery"). A ellos hay que añadir otros métodos como el uso de nuevas sustancias (Própolis), la terapia fotodinámica, el láser y las ondas de alta frecuencia para el tratamiento de la onicomycosis²¹. El panorama del estado de desarrollo de nuevos antifúngicos pone de manifiesto un gran interés, incluyendo opciones que van más allá de los tradicionales azoles. Algunos de ellos han demostrado prometedores resultados *in vitro* en la fase de investigación preclínica, mientras que otros ya están más avanzados, en fase III en algunos países²¹.

La investigación sobre nuevos azoles para uso tópico sigue siendo la de mayor avance a pesar de que son evidentes algunas limitaciones de este tipo de familia, ya que suelen requerirse dosis elevadas y, por lo tanto en algunos casos, tratamientos muy dilatados en el tiempo. Algunos no son fungicidas a dosis terapéuticas, facilitando la aparición de fenómenos de resistencia o no son capaces de mantener los niveles adecuados en sangre o en tejidos durante el tiempo necesario. Además existe la posibilidad de desencadenar efectos colaterales no deseados ya que algunos tienen mecanismos de acción poco discriminantes frente a las células de mamífero.

Nuevos antifúngicos

Una nueva generación de antifúngicos que se encuentran en distintas fases de desarrollo e investigación para el tratamiento de las micosis superficiales, sus características se presentan en el cuadro resumen de la tabla 2, destacando tipo de molécula, mecanismo y espectro de acción.

Efinaconazol (KP-103)

Este antifúngico es un monotriazol sintético en fase de investigación, estructuralmente relacionado con fluconazol (FNZ).

Tabla 1. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las infecciones superficiales causadas por hongos.

Droga	Tratamiento tópico								
	Crema	Ungüento	Oral	Spray	Polvo	Solución	Champú	Laca	Ovulos
Nistatina	AR,ES	AR,CH,ES	AR,CH,ES	-	-	-	-	-	AR,CH,ES
Bifonazol	AR,CH,ES	-	-	-	AR,ES	ES	ES	-	-
Flutrimazol	ES	-	-	-	CH,ES	ES	ES	-	-
Ketoconazol	CH,ES	-	CH,ES	-	CH,ES	CH	CH,ES	-	CH,ES
Clotrimazol	CH,ES	-	-	-	CH,ES	CH,ES	-	-	CH,ES
Eberconazol	ES	-	-	-	-	-	-	-	-
Econazol	CH,ES	-	-	-	CH,ES	CH	-	-	CH,ES
Miconazol	CH,ES	-	CH,ES	ES	ES	-	-	-	CH,ES
Fenticonazol	ES	-	-	-	-	-	-	-	ES
Oxiconazol	ES	-	-	-	-	-	-	-	-
Sertaconazol	CH,ES	-	-	-	ES	ES	ES	-	ES
Tioconazol	AR,CH	-	-	-	-	AR,ES	-	ES	AR
Amorolfina	ES	CH	-	-	-	ES	-	AR,CH,ES	-

Su mecanismo y diana de acción son similares a los de FNZ y están basados en la interferencia de la ruta biosintética del ergosterol pero efinaconazol se caracteriza por presentar una mayor afinidad que la que tiene FNZ en comparación con clotrimazol (CLZ) e itraconazol (ITZ). Como criterio diferencial se destaca que es un antifúngico de amplio espectro para infecciones superficiales, que abarca hongos dermatofitos y levaduras del género *Candida*^{22,23}.

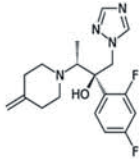
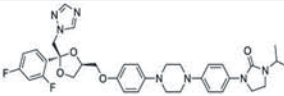
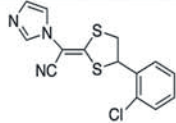
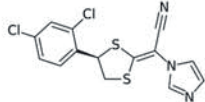
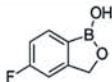
Los valores de actividad in vitro de efinaconazol son superiores a los que CLZ produce frente a *Trichophyton rubrum* y *T. mentagrophytes* y se sitúan en el mismo rango de valores que las de neticonazol, lanconazol y butenafina frente a hongos dermatofitos^{22,23}. Frente a levaduras del género *Candida*, la actividad antifúngica in vitro de efinaconazol es superior a la de CLZ, ITZ, TRB, CLP y AMR. Frente a *M. furfur* y *M. pachydermatis* parece tener una mayor actividad antifúngica in vitro que CLZ^{22,23}. Los datos obtenidos a partir de estudios en modelo animal de tinea pedis plantar y candidiasis cutánea con efinaconazol al 1% permitieron obtener cultivos negativos en el 80% a 100% de los casos de tinea pedis plantar entre los 7 y 10 días de tratamiento y del 80% a los 3 días de tratamien-

to de las candidiasis²². Su perfil farmacocinético y actividad antifúngica parecen estar en un mejor nivel que el CLZ frente a hongos dermatofitos aislados tanto de tinea plantar como de candidosis cutánea y onicomicosis²¹. En otro estudio ya realizado con humanos para el tratamiento de la onicomicosis distal lateral subungueal se alcanzan valores de curación micológica en torno al 55% en uñas con una afectación de hasta el 50%²⁴.

Pramiconazol (R126638)

Es un antifúngico que estructuralmente está relacionado con ITZ y PSZ, ambos casos de tipo monotriazol. Tiene una elevada afinidad por su diana de acción alterando la biosíntesis del ergosterol. Una de sus propiedades es ser capaz de bloquear de forma efectiva la formación de hifas de especies de *Malassezia*, similar a la acción del ketoconazol (KTZ)²⁵. Su espectro de acción es amplio y abarca una mayor cantidad de patógenos que el espectro de ITZ o KTZ. Su mejor destino terapéutico parece ser el del tratamiento de infecciones superficiales por vía oral. Ha demostrado ser eficaz en el modelo animal de

Tabla 2. Nuevos antifúngicos para tratamiento de micosis superficiales

Antifúngico	Tipo de molécula	Mecanismo acción	Espectro acción	Molécula
Efinaconazol	Monotriazol	Interferencia de la ruta biosintética del ergosterol	Dermatofitos y levaduras del género <i>Candida</i>	
Pramiconazol	Monotriazol	Alteración de la biosíntesis del ergosterol	Levaduras y dermatofitos	
Lanoconazol (NND-3138)	Imidazol	Interferencia con la biosíntesis de ergosterol por la inhibición de esterol 14alpha-desmetilasa	Levaduras y dermatofitos	
Luliconazol	Imidazol	Interferencia con la biosíntesis de ergosterol por la inhibición de esterol 14alpha-desmetilasa	Dermatofitos	
Tavaborol	Benzoxaborol	inhibición de la leucil-ARNt sintetasa citoplasmática	Levaduras	
NB-002 / NB-00X	Amonio cuaternario en forma de nanoemulsión catiónica		Levaduras y dermatofitos	
Aganocide (NVC 422)	Sodio 2-[dicloroamino]-2-metilpropano-1-sulfonato	Producción endógena de N-cloro taurinas	Dermatofitos	
Sylsens B	Porfirina	Inhibición por medio de oxígeno	Dermatofitos (<i>Trichophyton rubrum</i>)	

dermatofitosis y de la candidiasis vulvovaginal crónica y recurrente²¹. Su eficacia es superior a la de ITZ a pesar de que los valores CIM de pramiconazol no son siempre superiores a los de ITZ, al menos frente a hongos dermatofitos y *Candida* spp.²⁶. La actividad antifúngica in vitro de pramiconazol parece ser importante frente a *Malassezia* spp., incluso en comparación con KTZ^{25,26}. Datos de actividad in vivo muestran valores de curación micológica en torno al 88% tras una semana de tratamiento con pramiconazol, si bien realizado sobre un número reducido de pacientes y en un estudio llevado a cabo sin un antifúngico comparador²⁷.

Lanoconazol (NND-3138)

Este antifúngico es un imidazol de origen sintético que es capaz de desarrollar una actividad antifúngica in vitro frente a hongos dermatofitos por la presencia del grupo ditioacetato. Tiene un amplio espectro y una mayor actividad que TRB frente a dermatofitos²⁸. Su destino terapéutico puede ser el tratamiento de la candidiasis mucocutánea y las dermatofitosis²⁹. Su punto más débil es la producción de dermatitis y alergias de contacto al ser utilizado por vía tópica³⁰.

Luliconazol (NND-502)

Es un imidazol relacionado estructuralmente con el lanoconazol. Tiene un amplio espectro de actividad y una actividad antifúngica in vitro superior a la de BFZ, LCZ y TRB^{31,32}. Ha sido probado en una concentración al 1% para el tratamiento de las dermatofitosis. Tiene una elevada capacidad de penetración en la uña (834,65 mg/g) y a diferencia del lanoconazol la tasa de efectos adversos es muy reducida, tolerándose mejor³³.

NB-002 / NB-00X

Otra de las posibilidades es la utilización de un amonio cuaternario en forma de nanoemulsión catiónica, por sí solo o bien asociado a TRB para desarrollar una acción fungicida. Aunque puede ser utilizado también frente a levaduras³⁴, se destaca su actividad fungicida frente a hongos dermatofitos³⁴. Su principal destino terapéutico podría ser el tratamiento de la onicomiosis porque presenta la ventaja de no producir resistencia cruzada y, además, es activo in vitro frente a aislamientos de *T. rubrum* resistentes a TRB³⁴. Los valores de inhibición CMI90 demuestran una mayor actividad que CLP, TRB y ITZ frente a *T. mentagrophytes* y *E. floccosum*. Frente a *T. rubrum* las CMI90 están al mismo nivel o bien dos diluciones de di-

ferencia para ITZ y NAF³⁴. No se han descrito resistencias cruzadas con otros antifúngicos^{21,34}.

Aganocide (NVC 422)

Es una sustancia de la familia de la N-cloro taurina que desarrolla una rápida acción con un bajo potencial de resistencia y amplio espectro de acción de la que no aparecen descritos problemas por el momento²¹. Se dispone de altos porcentajes de curación clínica y micológica cercanos al 98%. Se emplea al 2% en nanogel, en comparación con ciclopirox que se emplea al 8%, para el tratamiento de la dermatofitosis por *T. rubrum* en modelo animal²¹.

Tavaborol (AN-2690)

Es un benzoxaborol cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la leucil-ARNt sintetasa citoplasmática en levaduras siendo necesaria la intermediación del boro. Con ello evita el recambio catalítico de la enzima bloqueando la síntesis de la proteína^{21,35-37}. Se encuentra en fases de investigación avanzadas empleándose al 5% siendo su destino terapéutico previsiblemente el tratamiento de las onicomiosis producidas por hongos dermatofitos^{36,37}. Sin embargo, no está clara la posibilidad de desarrollar resistencias ni su posible mecanismo al ser un modo de acción no empleado por el momento en clínica humana ni animal.

Sylsens B

Es una porfirina usada en terapia fotodinámica para el tratamiento de la onicomiosis que es capaz de desarrollar una acción fungicida en fases tempranas de desarrollo del hongo²¹. Como puntos negativos presenta una reducida actividad a las 72h y no es activo frente a esporas. Además para actuar requiere de la luz adecuada así como de bajas concentraciones de calcio y un pH óptimo. Su sistema de acción consiste en inhibir por medio de oxígeno especialmente a *T. rubrum*, por lo que su destino sería el tratamiento de la onicomiosis^{21,38}.

Otros antifúngicos

Otro gran grupo de antifúngicos permanece como alternativa al tratamiento de las infecciones fúngicas superficiales pero no están disponibles en todos los países., es el caso de butenafina, eberconazol (EBZ) y sertaconazol (STZ), entre otros que, tras varias décadas de desarrollo en su investigación e

incluso de uso terapéutico satisfactorio, aparecen en algunas revisiones como en fase de desarrollo²¹. Butenafina es un derivado de la benzilamina con un mecanismo y espectro de acción similar a TRB y NAF³⁹. Puede ser eficaz en el tratamiento de algunas dermatofitosis a pesar de que se han descrito algunos efectos adversos. En el mismo grupo podrían ser añadidos eberconazol y sertaconazol^{40,41}. De este último está probada su eficacia clínica a lo largo de años en el tratamiento de infecciones dermatológicas y ginecológicas⁴⁰.

Mención aparte merecen los nuevos antifúngicos azólicos, tanto sistémicos como tópicos, cuyo destino terapéutico no son las infecciones superficiales pero que, debido a la elevada actividad antifúngica *in vitro*, podrían ser reconsiderados en un futuro¹. En este sentido albaconazol es un triazol que en su estructura aparece un anillo N-morfolino y un grupo amida que le confiere una mejor actividad antifúngica *in vitro* que FLZ e ITZ frente a hongos filamentosos. Frente a hongos dermatofitos, para quienes en principio no estaba diseñado, posee un rango de valores similares a los de CLZ y VRZ. Es activo ante aislamientos del género *Candida* resistentes a FNZ, ITZ y VRZ⁴¹. Isavuconazol es otro triazol en desarrollo que presenta una muy buena actividad antifúngica *in vitro* frente a *Candida* spp. y otros géneros de levaduras^{43,44}.

Conclusiones

En base a lo expuesto, se puede concluir que la búsqueda del antifúngico perfecto sigue siendo un objetivo no resuelto hasta la actualidad. Hoy, la prioridad de buscar alternativas más seguras se fundamenta en la ineficacia en el caso de micosis superficiales que requieren largos periodos de tratamiento, que desmotivan al paciente y abandonan la terapia induciendo la recurrencia e incluso la resistencia de agente causal; también, en la aparición de nuevos patógenos emergentes y en la toxicidad de los tratamientos sistémicos. No siempre el antifúngico que demuestra una mayor actividad *in vitro*, e incluso una mayor eficacia en distintos modelos animales y en ensayos clínicos llega a incluirse entre los disponibles en clínica humana. Sin duda alguna el que tendrá un futuro de mayor proyección será aquel que tenga una mayor facilidad de administración ya que en muchos casos las pautas de tratamiento exigen tiempos largos. Ello pasa por no descuidar la investigación sobre formas de administración incluso de antifúngicos ya conocidos que puedan mantener a lo largo del tiempo dosis terapéuticas que permitan incluso ser administrados en concentraciones inferiores que pueden producir toxicidad que son utilizadas por vía oral.

 **NEORETIN**
DISCROM
CONTROL

**DESMANCHA
EN UN**

2 X 3

2 TECNOLOGIAS INNOVADORAS

3 MECANISMOS DE ACCION EN MELANOGENESIS



RetinSphere TECHNOLOGY

Whitening Booster SYSTEM

Referencias bibliográficas

1. Fromtling RA. Medical mycology and current trends in antifungal chemotherapy. *Drug News Perspect* 1998;11:310-319.
2. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindós G. Antifungal agents. Mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:130-139.
3. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Lopez-Ribot JL. Current developments in antifungal agents: present and future. *Current Medical Chemistry-Anti-Infective Agents*. 2004;3:297-232.
4. Serrano-Martino MC, Chávez-Caballero M, Valverde-Conde A, Claro RM, Pemán J, Martín-Mazuelos E. Actividad in vitro de voriconazol y otros tres antifúngicos frente a hongos dermatofitos. *Enferm Infecc Med Clin* 2003;21:484-487.
5. Relloso S, Arechavala A, Guelfand L, Maldonado I, Walker L, Agorio I, et al. Onychomycosis: multicentre epidemiological, clinical and mycological study. *Rev Iberoam Micol*. 2012;29:157-156.
6. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature study. *J. Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1480-1491.
7. Gelotar P, Vachhani S, Patel B, Makwana N. The prevalence of fungi in fingernail onychomycosis. *J Clin Diagn Res* 2013;7:250-253.
8. Bukvić Mokoš Z, Kralj M, Basta-Juzbašić A, Lakoš Jukić I. Seborrheic dermatitis: an update. *Acta Dermatovenerol Croat* 2012;20:98-104.
9. Sampaio AL, Mameri AC, Vargas TJ, Ramos-e-Silva M, Nunes AP, Carneiro SC. Seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2011;86:1061-1071.
10. Breunig JdA, de Almeida HL Jr, Duquia RP, Souza PR, Staub HL. Scalp seborrheic dermatitis: prevalence and associated factors in male adolescents. *Int J Dermatol*. 2012;51:46-49.
11. Bilgili ME, Yildiz H, Sarici G. Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sensational, retrospective study. *J Dermatol Case Rep* 2013;7:108-112.
12. Pérez-González M, Torres-Rodríguez JM, Martínez-Roig A, Segura S, Griera G, Triviño L, et al. Prevalence of tinea pedis, tinea unguium of toenails and tinea capitis in school children from Barcelona. *Rev Iberoam Micol* 2009;26:228-232.
13. Scher RK, Rich P, Pariser D, Elewski B. The epidemiology, etiology, and pathophysiology of onychomycosis. *Semin Cutan Med Surg* 2013;32(2 Suppl1):S2-S4.
14. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:340-345.
15. Santana JO, Azevedo FL, Campos Filho PC. Pityriasis versicolor: clinical-epidemiological characterization of patients in the urban area of Buerarema-BA, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2013;88:216-221.
16. Aguirre-Urizar JM. Candidiasis Oral. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:17-21.
17. Pontón J, Rüchel R, Clemons KV, Coleman DC, Grillot R, Guarro J, et al. Emerging pathogens. *Med Mycol* 2000;38 Suppl 1:225-236.
18. Xie JL, Polvi EJ, Shekhar-Guturja T, Cowen LE. Elucidating drug resistance in human fungal pathogens. *Future Microbiol* 2014;9:523-542.
19. Arendrup MC. Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 6:42-48.
20. Giusiano GE. Malassezia. Current knowledge and study perspectives. *Rev Argent Microbiol*. 2006;38:41-48.
21. Gupta AK, Simpson FC. Investigational drugs for onychomycosis. *Exp Op* 2014;23:97-106.
22. Tatsumi Y, Yokoo M, Arika T, Yamaguchi H. In vitro antifungal activity of KP-103, a novel triazole derivative, and its therapeutic efficacy against experimental plantar tinea pedis and cutaneous candidiasis in guinea pigs. *AAC* 2001;45:1493-1499.
23. Jo Siu WJ, Tatsumi Y, Senda H, Pillai R, Nakamura T, Sone D, et al. Comparison of in vitro antifungal activity of efinaconazole and currently available antifungal agents against a variety of pathogenic fungi associated with onychomycosis. *AAC* 2013;57:1610-1616.
24. Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, Watanabe S, Senda H, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:600-608.
25. Faergemann J, Ausma J, Borgers M. In vitro activity of R126638 and ketoconazole against *Malassezia* species. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:312-315.
26. Odds F, Ausma J, Van Gerven F, Woestenborghs F, Meerpoel L, Heeres J, et al. In vitro and in vivo activities of the novel azole antifungal agent r126638. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:388-391.
27. Donders G, Ausma J, Wouters L, Cauwenbergh G, Borgers M, Janssens D. Efficacy of a single oral dose of 200 mg pramiconazole in vulvovaginal yeast infections: an exploratory phase IIa trial. *Acta Derm Venereol* 2008;88:462-466.
28. Ghannoum MA, Welshenbaugh A, Imamura Y, Isham N, Mallefet P, Yamaguchi H. Comparison of the in vitro activity of terbinafine and itaconazole against dermatophytes. *Mycoses* 2010;53:311-313.
29. Ghannoum MA, Long L, Kim HG, Cirino AJ, Miller AR, Mallefet P. Efficacy of terbinafine compared to itaconazole and luliconazole in the topical treatment of dermatophytosis in a guinea pig model. *Med Mycol*. 2010;48:491-497.
30. Soga F, Katoh N, Kishimoto S. Contact dermatitis due to itaconazole, cetyl alcohol and diethyl sebacate in itaconazole cream. *Contact Dermatitis*. 2004;50:49-50.
31. Niwano Y, Kuzuhara N, Kodama H, Yoshida M, Miyazaki, Yamaguchi H. In vitro and in vivo antidermatophytic activities of NND-502, a novel optically active imidazole antimicrobial agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:967-970.
32. Koga H, Nanjoh Y, Kaneda H, Yamaguchi H, Tsuboi R. Short-term therapy with luliconazole, a novel topical antifungal imidazole, in guinea pigs models of tinea corporis and tinea pedis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3138-3143.
33. Jarratt M, Jones T, Kempers S, Rich P, Morton K, Nakamura N, et al. Luliconazole for the treatment of interdigital tinea pedis: A double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis*. 2013;91:203-210.
34. Pannu J, McCarthy A, Martin A, Hamouda T, Ciotti S, Fothergill A, et al. NB-002, a novel nanoemulsion with broad antifungal activity against dermatophytes, other filamentous fungi, and *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3273-3279.
35. Del Rosso JQ. The role of topical antifungal therapy for onychomycosis and the emergence of newer agents. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:10-18.
36. Elewski BE, Tosti A. Tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1439-1448.
37. Gupta AK, Daigle D. Tavaborole (AN-2690) for the treatment of onychomycosis of the toenail in adults. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:735-742.
38. Smeets TG, Pavel S, Talebi M, Bouwstra JA. Preclinical studies with 5,10,15-Tris(4-methylpyridinium)-20-phenyl-[21H,23H]-porphine trichloride for the photodynamic treatment of superficial mycoses caused by *Trichophyton rubrum*. *Photochem Photobiol* 2009;85:733-739.
39. Thaker SJ, Mehta DS, Shah HA, Dave JN, Kikani KM. A comparative study to evaluate efficacy, safety and cost-effectiveness between Whitfield's ointment + oral fluconazole versus topical 1% butenafine in tinea infections of skin. *Indian J Pharmacol* 2013;45:622-624.
40. Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Giusiano G, Marcos-Arias C, Eraso E, Jauregizar N, et al. Sertaconazole: an antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:347-358.
41. Moodahadu-Bangera LS, Martis J, Mittal R, Krishnankutty B, Kumar N, Bellary S, et al. Eberconazole—pharmacological and clinical review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:217-222.
42. Fernández-Torres B, Carrillo-Muñoz AJ, Martín E, del Palacio A, Moore MK, Valverde A, et al. In vitro activities of 10 antifungal drugs against 508 dermatophyte strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2524-2529.
43. Sefert H, Aubach U, Stefanik D, Cornely O. In vitro activities of isavuconazole and other antifungal agents against *Candida* bloodstream isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1818-1821.
44. Thompson GR, Wiederhold NP, Sutton DA, Fothergill A, Patterson TE. In vitro activity of isavuconazole against *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Saccharomyces* and *Pichia* species. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:79-83.