

# 4

## CANDIDIASIS OROFARINGEA EN PACIENTES CON SIDA O CON NEOPLASIAS

### Experiencia interinstitucional con Fluconazol en Colombia

---

Santiago Estrada<sup>1</sup>  
Consuelo González<sup>2</sup>  
Jaime Galindo<sup>3</sup>  
Alejandro Haag<sup>4</sup>  
José Lobo-Guerrero<sup>5</sup>  
Mario Mendoza<sup>6</sup>  
Gabriel Martínez<sup>7</sup>  
Beatriz Orozco<sup>8</sup>

Roberto Panesso<sup>9</sup>  
Lucía Rubiano<sup>10</sup>  
Jaime Saravia<sup>11</sup>  
Martha Suárez<sup>10</sup>  
María Elena Solano<sup>12</sup>  
Hernán Torres<sup>13</sup>  
Gloria Velásquez<sup>14</sup>  
Alvaro Villanueva<sup>15</sup>

- 
- 1 Microbiólogo - Parasitólogo, Laboratorio Departamental de Salud Pública, Medellín.
  - 2 Medicina Interna - Hematología, Hospital Clínica San Rafael, Santafé de Bogotá
  - 3 Medicina Interna, Cali
  - 4 Medicina Interna-Microbiología-Enfermedades Infecciosas, Barranquilla
  - 5 Jefe, Servicio de Hematología, Hospital San José, Santafé de Bogotá
  - 6 Profesor Asociado - Jefe de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena
  - 7 Jefe, Dpto. de Medicina Interna Hospital Simón Bolívar, Santafé de Bogotá
  - 8 Dermatóloga, Servicio Seccional de Salud de Antioquia
  - 9 Medicina Interna, Servicio Seccional de Salud de Antioquia
  - 10 Interna Rotatoria Especial en Enfermedades Infecciosas, Hospital San Juan de Dios, Santafé de Bogotá
  - 11 Jefe, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Juan de Dios, Santafé de Bogotá
  - 12 Medicina Interna-Hematología, Hospital San José y Clínica Fray Bartolomé de las Casas, Santafé de Bogotá
  - 13 Jefe, Departamento Médico, Hospital Militar Central, Santafé de Bogotá
  - 14 Microbióloga-Parasitóloga, Instituto Metropolitano de Salud de Medellín, Antioquia
  - 15 Medicina Interna- Infectología, Barranquilla

Separatas: A.A. 660 Medellín-Colombia S.A.

## RESUMEN

---

Para evaluar la eficacia y seguridad de fluconazol en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea se efectuó un estudio prospectivo, abierto, no comparativo, en la consulta externa de las diversas Instituciones participantes. Se estudiaron 52 pacientes ambulatorios con candidiasis orofaríngea comprobada por microbiología, distribuidos en dos grupos. El grupo I conformado por 42 pacientes con SIDA y el grupo II por 10 pacientes con otras causas de inmunodeficiencia. Se les suministró un tratamiento con fluconazol oral (Jarabe o cápsulas), 50 a 100 mg en dosis única diaria durante 5 a 14 días. No se permitió tratamiento antimicótico tópico ni sistémico asociado.

Se evaluó la curación o mejoría de la infección micótica por negativización de los cultivos y desaparición del cuadro clínico.

La mayoría de los pacientes, sin importar la causa de la inmunodeficiencia, mejoró en los primeros dos días de la terapia. Hubo curación clínica en 95% de los pacientes del grupo I y 100% del II. Los dos pacientes restantes del grupo I mejoraron. El estudio micológico en el grupo I, demostró curación en el 85%, mejoría en 10% y fracaso en 5%; para el grupo II, las cifras respectivas fueron 80%, 10% y 10%.

Un mes después de la última dosis, 50% de los pacientes que volvieron del grupo I (18/36) continuaban curados y el otro 50% había recaído. Para el grupo II, ocho de nueve que retornaron permanecían curados; el otro recayó.

Se presentaron dos pacientes con eventos adversos atribuibles a fluconazol, uno con náusea y otro con vértigo, que cedieron espontáneamente.

Concluimos que el tratamiento de la candidiasis orofaríngea con 50 a 100 mg de fluconazol, en dosis única diaria, durante 5 a 14 días es una terapia eficaz, de fácil cumplimiento por el paciente y muy bien tolerada.

**Palabras clave:** Fluconazol, SIDA, Candidiasis.

## SUMMARY

---

A prospective, open, non comparative study, to assess the efficacy and safety of fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis was undertaken in outpatients from several institutions in Medellín. The number of cases was 52, with microbiologically confirmed candidiasis, that were divided in 2 groups: I, formed by 42 cases, suffering AIDS and II, formed by 10 patients, with varied immunodeficiency causes.

Fluconazole was administered in syrup or capsules at the daily dose of 50-100 mg for 5-14 days. No other topical or systemic antifungal treatment was allowed. The cure or improvement of the fungal infection was evaluated by cultures and by the follow up of the clinical picture. The majority of the patients, in both groups, improved within the first two days treatment. Clinically group I showed 95% cure rate and 5% improvement, while all cases from group II were clinically cured. The mycological assessment revealed the following results in percentages:

	<b>CURED</b>	<b>IMPROVED</b>	<b>FAILURE</b>
Group I	85	10	5
Group II	80	10	10

CURED IA follow up evaluation, one month after the last dose of treatment, revealed that 50% (18 out of 36 patients) remained clinically cured and 50% were reinfected, in group I. For group II, 8 out of 9 cases that returned, remained cured and one case was reinfected.

Regarding safety, only two patients presented adverse effects that could be attributed to the drug under study. One showed mild nausea and the other one presented with dizziness. These symptoms disappeared spontaneously.

We can conclude that fluconazole is an efficient treatment for oropharyngeal candidiasis at the dose of 50-100 mg daily for 5 to 14 days. This treatment presented good compliance and was well tolerated.

**Key Words:** Fluconazole, AIDS, Candidiasis.

## INTRODUCCION

El diagnóstico de la candidiasis orofaríngea obliga al médico tratante a investigar la causa subyacente, la cual frecuentemente está asociada a algún tipo de inmunosupresión (1).

El incremento actual de esta infección está relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en donde la candidiasis orofaríngea es un indicador del estadio clínico y del pronóstico (2), y también, con el agresivo manejo de las enfermedades neoplásicas (3).

Por el aspecto y la ubicación de las lesiones, la infección puede resultar de fácil diagnóstico; sin embargo, el tratamiento no lo es, especialmente si existen deficiencias de tipo celular, que la convierten en una entidad potencialmente fatal, por el riesgo de diseminación a otros órganos (1,3).

El tratamiento con sustancias de uso tópico requiere dosificación múltiple; algunas, por su coloración, resultan estéticamente desagradables. Por vía oral, Ketoconazol puede presentar absorción errática en los pacientes HIV-positivos, debido a las variaciones del pH gástrico que se presentan en ellos (4).

Una alternativa actual es fluconazol<sup>+</sup>, antimicótico sistémico triazólico con marcada actividad contra *Candida* sp, cuyas características farmacocinéticas permiten su administración en dosis única diaria. Ha sido estudiado a nivel mundial en diversos tipos de pacientes con infección micótica, como candidiasis de variada localización, incluyendo la

Invasiva, con elevadas tasas de eficacia y seguridad (5).

En el presente estudio se evaluó la eficacia y seguridad de fluconazol en dosis única diaria, en dos grupos de pacientes con candidiasis orofaríngea comprobada microbiológicamente, pero que diferían en su enfermedad de base.

## METODOS

Para realizar este trabajo se siguió un protocolo de investigación que requería la presencia de un cuadro clínico característico con lesiones en la región oral y/o faríngea, edad entre 16 y 65 años, y positividad en el estudio directo de las lesiones (frotis con KOH demostrando levaduras y/o pseudomicelios). La continuidad del paciente en el estudio requería la demostración micológica de *Candida* sp en un cultivo semicuantitativo, tomado antes de iniciar la terapia.

Los criterios de exclusión fueron: embarazo o período de lactancia, tratamiento con antimicóticos sistémicos o tópicos en la semana anterior (a menos que se documentara el fracaso terapéutico), alergia a los antimicóticos azólicos, enfermedad hepática moderada a severa, y ausencia de crecimiento de *Candida* sp en el cultivo pretratamiento.

Los signos y síntomas de infección orofaríngea se evaluaron con relación a ubicación, aspecto y tamaño de las lesiones, dolor y eritema. Según su intensidad, el dolor se clasificó como leve, moderado o severo. La disfagia se cla-

---

+ (DIFLUCAN, Pfizer)

sificó como severa (Imposibilidad para ingerir sólidos y líquidos), moderada (sólo puede ingerir líquidos), leve (puede ingerir comida blanda y líquida), y ausente.

Aunque el tratamiento se iniciaba con base en el cuadro clínico, la permanencia del paciente en el estudio requería el crecimiento de *Candida sp* en las muestras obtenidas antes de iniciar la terapia. La dosis empleada fue de 50 a 100 mg diarios, a criterio del investigador, durante 5 a 14 días.

El seguimiento al paciente se realizó, en la mayoría de los casos, en días alternos, anotando cualquier cambio en los signos y síntomas y comparándolos con los del pretratamiento. Se determinó la rapidez de acción del fluconazol, medida por la desaparición de los signos y síntomas. También se investigó la posible presencia de eventos adversos y su evolución.

Al finalizar el tratamiento, se repitió nuevamente el estudio micológico (frotis directo con KOH y cultivo semicuantitativo) y se citaba al paciente a nuevo control clínico al cumplirse un mes de terminado el tratamiento.

La eficacia clínica se valoró utilizando los siguientes criterios: Cura (desaparición de todos los signos y síntomas pretratamiento); Mejoría (disminución de los signos y síntomas); Fracaso (sin cambio o empeoramiento).

Los criterios para valorar la eficacia micológica en el cultivo semi-cuantitativo post-tratamiento fueron: Cura (no hay crecimiento del patógeno); Mejoría (reducción de la densidad del cultivo, comparada con el pretratamiento); Fracaso (Incremento o no cambio con

respecto a la densidad del cultivo pretratamiento).

En cuanto a seguridad, se emplearon los siguientes criterios: Excelente (ausencia de eventos adversos); Buena (eventos adversos leves que desaparecieron espontáneamente); Regular (eventos adversos que requirieron tratamiento sintomático); Mala (eventos adversos que obligaron a suspender el tratamiento).

Estadística: teniendo en cuenta la distribución normal de la población se realizaron análisis descriptivos, como tablas de frecuencias, cálculos de medias y desviaciones estándar.

Ética: se obtuvo consentimiento verbal o escrito de todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con fluconazol, siguiendo los lineamientos de la Declaración Revisada de Helsinki (Hong Kong, 1989) y la Ley 23 de 1981 de la República de Colombia sobre Ética Médica.

## RESULTADOS

Se presentan y analizan las características demográficas, clínicas y micológicas, así como los resultados obtenidos en 49 de 52 pacientes incluidos y que tuvieron seguimiento clínico y microbiológico completo. Se conformaron dos grupos: Grupo I, pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, y Grupo II, pacientes con diversos tipos de neoplasia. Para la evaluación de seguridad, el análisis se realizó sobre los 52 pacientes incluidos. Para los demás análisis se tomaron 49 pacientes, quienes terminaron el período de evaluación y siguieron el protocolo.

Demografía: el grupo I estaba conformado por 38 hombres y 1 mujer, con

edad media de 32.8 7.53 años (rango 22-52); el grupo II por 4 hombres y 6 mujeres, con edad promedio de 57.3 17.23 años (rango 35-80). La distribución por rangos de edad para ambos grupos se puede observar en la tabla 1.

Enfermedades de base: en el grupo I, todos eran pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en diversos grupos evolutivos según la clasificación CDC de Atlanta, como se aprecia en la tabla 2.

En el grupo II, las enfermedades de base fueron malignidad hematológica en 3 pacientes, diabetes mellitus pobremente controlada en 2 (asociada a infección urinaria severa en uno y a artritis reumatoidea e hipertensión arterial en el otro), falla cardíaca congestiva en 2 (uno con cor pulmonale), tumor sólido en uno, lupus eritematoso sistémico en otro y otro con artritis reumatoidea.

Entre los tratamientos predisponentes que estaban recibiendo los pacientes

**TABLA 1: RANGOS DE EDAD EN AÑOS**

No. DE PACIENTES (%)

RANGO	GRUPO I	GRUPO II
21 - 30	17 (43.58)	— (0.00)
31 - 40	16 (41.02)	2 (20.00)
41 - 50	5 (12.82)	2 (20.00)
> 51	1 (2.56)	6 (60.00)
TOTAL	39 (100)	10 (100)

**TABLA 2: GRUPO I - CLASIFICACION DE LOS PACIENTES CON INFECCION POR HIV SEGUN CDC DE ATLANTA**

GRUPO	No. DE PACIENTES (%)
II	5 (12.82)
III	2 (5.12)
IVA	1 (2.56)
IVB	1 (2.56)
IVC	30 (76.92)
TOTAL	39 (100)

del grupo II en el momento del diagnóstico, encontramos empleo de citostáticos en 4 pacientes, esteroides en otros 4 y antibióticos en 3. Otros medicamentos concomitantes fueron cardiotónico y diurético en 2 casos, antiinflamatorio no esteroideo e hipoglucemiante oral en 1 caso cada uno.

### Clínica

Distribución de las lesiones: en relación con la ubicación de las lesiones pretratamiento y su evolución con éste, la

tabla 3 muestra la distribución de las mismas y los cambios logrados en cada grupo de pacientes.

Evolución de los síntomas: en las tablas 4 y 5 se puede observar la severidad de los diversos síntomas y su modificación con el tratamiento. En la tabla 6 se aprecia la rapidez de curación. Es interesante ver cómo, sin importar el tipo de inmunosupresión, los pacientes muestran mejoría espectacular del cuadro clínico en los primeros dos días del tratamiento; la mayoría curó en menos de siete días.

**TABLA 3: LOCALIZACION DE LAS LESIONES (No. DE PACIENTES)**

UBICACION	GRUPO I (N = 39)		GRUPO II (N = 10)	
	Pre-tto	Pos-tto	Pre-tto	Pos-tto
Lengua	22	1*	8	---
Encías	26	---	4	---
Faringe	28	---	4	---
Labios	8	---	1	---
Carrillos	26	1*	7	---
Paladar	20	---	6	---
Esófago	---	---	1	---

\* Lesiones coexistentes en el mismo paciente

**TABLA 4: EVOLUCION DE LOS SINTOMAS - GRUPO I (N = 39)**

(No. DE PACIENTES)

SINTOMA		AUSENTE	LEVE	MODERADO	SEVERO
Dolor	Pre - tto	9	6	15	9
	Pos - tto	39	---	---	---
Eritema	Pre - tto	1	12	18	8
	Pos - tto	39	---	---	---
Disfagia	Pre - tto	15	9	9	6
	Pos - tto	39	---	---	---

**TABLA 5: EVOLUCION DE LOS SINTOMAS - GRUPO II (N = 10)**

(No. DE PACIENTES)

SINTOMA		AUSENTE	LEVE	MODERADO	SEVERO
Dolor	Pre - tto	---	1	4	5
	Pos - tto	10	---	---	---
Eritema	Pre - tto	---	2	5	3
	Pos - tto	10	---	---	---
Disfagia	Pre - tto	1	3	4	2
	Pos - tto	10	---	---	---

**TABLA 6: RAPIDEZ DE CURACION**

No. ACUMULATIVO DE PACIENTES (%)

DIA DE CURACION	GRUPO I	GRUPO II
2	4 (10.25)	3 (30.00)
4	11 (25.64)	7 (70.00)
6	24 (61.53)	
8	36 (92.30)	10 (100.00)
10	39 (100.00)	

**Estudio micológico**

En la tabla 7 se discriminan los hallazgos

en el frotis en fresco con KOH. La evolución del crecimiento micótico en el cultivo puede observarse en la tabla 8.

**TABLA 7: HALLAZGOS EN EL FROTIS EN FRESCO**

No. DE PACIENTES

	GRUPO I		GRUPO II	
	Pre - tto	Post - tto	Pre - tto	Post - tto
POSITIVO	37	8	10	2
NEGATIVO	2	31	---	8



**TABLA 8: EVOLUCION DE LAS CARACTERISTICAS DEL CRECIMIENTO MICOTICO EN EL CULTIVO ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO**

No. DE PACIENTES

RESULTADOS DEL CULTIVO SEMICUANTITATIVO	GRUPO I		GRUPO II	
	Pre - tto	Post - tto	Pre - tto	Post - tto
No crecimiento	---	33	---	8
1 a 3 colonias	---	2	---	1
4 a 19 colonias	1	2	1	---
más de 20 colonias	19	1	4	1
crecimiento masivo	19	1	5	---

**Evaluaciones de eficacia**

En la tabla 9 se observan los resultados obtenidos en la evaluación clínica y mi-

cológica al término de la terapia con fluconazol; en la tabla 10 se discriminan las observaciones al seguimiento un mes después (mediano plazo).

**TABLA 9: EFICACIA CLINICA Y MICOLOGICA AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO**

No. DE PACIENTES (%)

CRITERIO	GRUPO I		GRUPO II	
	Clínica	Micológica	Clínica	Micológica
Curación	37 (95)	33 (85)	10 (100)	8 (80)
Mejoría	2 (5)	4 (10)	---	1 (10)
Fracaso	---	2 (5)	---	1 (10)

**TABLA 10: SEGUIMIENTO A MEDIANO PLAZO (4 SEMANAS POST-TRATAMIENTO)**

No. DE PACIENTES

	GRUPO I	GRUPO II
Asintomático	18	8
Reinfección	18	1
No Retornaron	3	1

## Seguridad

Entre los pacientes del grupo I, solo dos casos presentaron eventos adversos, uno náusea leve y el otro vértigo de moderada intensidad; ambos cedieron rápidamente, sin necesidad de tratamiento. En el grupo II no se presentaron eventos adversos (tabla 11).

**TABLA 11: SEGURIDAD**

No. DE PACIENTES (%)

CRITERIO	GRUPO I (N = 42)	GRUPO II (N=10)
Excelente	36 (85)	10 (100)
Buena	4 (10)	---
Regular	2 (5)	---
Mala	---	---

## DISCUSION

El tratamiento de la candidiasis orofaríngea se realiza frecuentemente con medicamentos tópicos, los cuales, aunque pueden controlar las lesiones visibles en la cavidad oral, no siempre logran la erradicación del patógeno, pudiendo permitir su diseminación a otros órganos y sistemas, lo cual resulta en entidades de muy difícil diagnóstico y peor pronóstico (3). Esto ocurre tanto en los pacientes cuya inmunidad celular ha sido deprimida por la agresiva terapia médica para controlar la enfermedad de base, generalmente de tipo neoplásico, como en los pacientes HIV-positivos.

Por su toxicidad y complejo esquema de administración, el empleo de la anfotericina B en estos casos no está indicado, a menos que también exista diseminación sistémica.

La aparición de los derivados imidazólicos, ketoconazol y más recientemente los triazólicos como fluconazol e itraconazol han permitido un fácil manejo de esta infección. Sin embargo, con ketoconazol se han tenido malas experiencias en el tratamiento de los pacientes con SIDA debido a que este medicamento requiere un pH gástrico bastante bajo para su absorción, situación que se altera por la gastropatía que presentan los pacientes con este síndrome (2,4,6). El itraconazol requiere administrar la dosis diaria después de alimentos para mejorar su absorción, y no está disponible para administración parenteral en caso de presentarse diseminación a esófago u otros órganos (7).

El fluconazol ha sido estudiado ampliamente en esta indicación (5,8). Nuestros hallazgos coinciden con los de otros investigadores en diversas regiones del mundo en cuanto a efectividad tanto clínica como micológica y su excelente perfil de seguridad (1,2,9). La administración una vez al día sin requerimientos especiales, permite un excelente cumplimiento de los pacientes y altas tasas de efectividad (9).

En el presente estudio constatamos que la candidiasis orofaríngea es uno de los indicadores de la progresión del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida hacia las complicaciones infecciosas severas e incluso mortales que se ven en este tipo de pacientes (3,4); la mayoría de nuestros casos se clasificaron como estadio IVC, según clasificación del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, hecho similar a lo descrito en la literatura mundial (4).

La eficacia y rapidez de acción observadas son excelentes y coincide también con lo apreciado por otros investigadores (4,5,10), pues la mayoría de los

pacientes mostraban una mejoría notable de las lesiones, asociada a una marcada reducción del nivel de dolor durante los primeros dos días después de iniciado el tratamiento, lo cual llevó a un mayor cumplimiento de la terapia y de los controles clínicos. Asimismo, la mínima frecuencia de eventos adversos observados durante el tratamiento con fluconazol fueron muy similares a los reportados por otros investigadores.

Bien conocida es la dificultad de confirmar micológicamente la presencia o ausencia de infección por esta levadura (10), situación que también se presentó en esta investigación, como se puede deducir del estudio detenido de las tablas 7, 8 y 9, en donde es notable la falta de concordancia entre el frotis en fresco y el cultivo, así como entre el frotis en fresco y los resultados clínicos. Sin embargo, el empleo del cultivo semicuantitativo permitió una evaluación más fidedigna, que concuerda un poco más con la clínica, pues la marcada reducción en la cantidad de colonias que crecieron en el cultivo postratamiento (tabla 8), se correlacionó con la evolución clínica; es de anotar que los tres pacientes que se consideraron como fracaso terapéutico fueron los mismos que presentaron crecimiento mayor de 20 colonias o masivo en el cultivo semicuantitativo.

También constatamos la elevada frecuencia de recidivas clínicas en el grupo con SIDA, a diferencia de los pacientes con otras causas de inmunosupresión o neoplasia, grupo en el cual sólo se presentó una recurrencia clínica. Este hecho amerita nuestra sugerencia de continuar la terapia con 150 mg de fluconazol en los pacientes con HIV+ una vez por semana en forma profiláctica después de dar por terminado el período de tratamiento convencional, tal

como lo han demostrado Leen y colaboradores (11).

## CONCLUSIONES

Fluconazol oral, en dosis única diaria de 50-100 mg, durante 7 a 14 días, es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, sin importar los factores predisponentes que hayan conducido a la infección. Se propone la terapia de mantenimiento semanal en los pacientes con SIDA.

## AGRADECIMIENTOS

Al personal de los laboratorios clínicos de las diferentes instituciones que participaron en el estudio, pues sin su valiosa colaboración no hubiera sido posible realizar exitosamente el presente trabajo. A Laboratorios Pfizer por proporcionarnos el medicamento empleado en esta investigación.

## REFERENCIAS

1. Dupont B, Drouhet E. Fluconazole in the management of oropharyngeal candidiasis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients. In Fromting R.A. (ed). *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*. Prous Science Eds. 1987; 163-168.
2. Editorial. Oral candidosis in HIV infection. *Lancet* 1989; ii, 1491-2.
3. Bodey GP, Anaissie EJ. Opportunistic Fungal Infections: a major problem immunocompromised patients. In Richardson RG (ed). *Opportunistic Fungal Infections: Focus on fluconazole*, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 153, published by Royal Society of Medicine Services Limited, 1989: 1-16.
4. De wit S, Goossens H, Weerts D, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989; i, 746-748.
5. Powderly WG. Fungal infections in AIDS patients. In Powderly WG and van't Wout JW (eds). 1.

- The anti-fungal agents: Fluconazole, 1992.**  
Marius Press, chapter 6, 70-81.
6. Bakaar LG, Winston T, Bakaar LD, et al. Gastro-pathy and Ketoconazole Malabsorption in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*, 1988; 109:471-473.
  7. Bodey, GP. Azole Antifungal Agents. *Clin Infect Dis*, 1992; 14 (Suppl 1):S161-9.
  8. Büchner T and Roos N. Antifungal treatment strategy in patients with malignancies. In Powderly WG and van't Wout JW (eds). 1. **The anti-fungal agents: Fluconazole, 1992.** Marius Press, chapter 8, 92-106.
  9. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs*, 1990; 39(6):887-916.
  10. Hay RJ. Overview of Studies of Fluconazole in Oropharyngeal Candidiasis. *Rev Infect Dis* 1990; (Suppl 3):S334-S337.
  11. Leen CLS, Dunbar EM, Ellis ME and Mandal BK. Once-weekly fluconazole to prevent recurrence of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind placebo-controlled study. *J Infection* 1990; 21, 55-60.