

11212

13 2  
201



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

## TERBINAFINE EN EL TRATAMIENTO DE MICOSIS SUPERFICIALES

### TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. JOSE ANTONIO SANABRIA DESEUZA

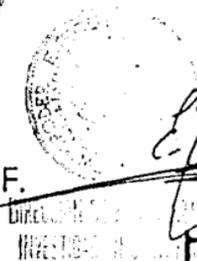
JEFE DE SERVICIO  
Dr. Amado Saúl

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE LA UNAM

ASESOR DE TESIS  
Q.F.B. Alexandro Bonifaz

México, D. F.

1990



FALLA DE ORIGEN



## **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.

## INDICE

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
GENERALIDADES.....	4
OBJETIVOS.....	6
1. CARACTERISTICAS QUIMICAS.....	7
1.1 CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS.....	8
2. ESPECTRO DE ACCION.....	9
2.1 ESTUDIOS <u>IN VITRO</u> .....	9
2.1.1 Conclusiones ( <u>in vitro</u> ).....	11
2.2 ESTUDIOS <u>IN VIVO</u> .....	11
2.2.1 Conclusiones ( <u>in vivo</u> ).....	13
2.3 MECANISMO DE ACCION.....	14
2.4 FARMACOCINETICA CLINICA.....	18
2.4.1 Absorción.....	18
2.4.2 Distribución.....	18
2.4.3 Biotransformación.....	19
2.4.4 Farmacocinética en hombres.....	20
2.5 ESTUDIOS DE EMBRIOTOXICIDAD Y TERATOGENICIDAD.....	22
2.6 EVALUACION TERAPEUTICA EN HUMANOS.....	23

## PROTOCOLO

3.	METODOLOGIA.....	24
3.1	SELECCION DE PACIENTES.....	24
3.2	INDICACIONES.....	25
3.3	EVALUACION.....	25
3.4	VALORACION DEL TRATAMIENTO.....	26
3.5	VALORACION MICOLOGICA.....	27
3.5.1	Toma de muestra.....	27
4.	MATERIAL (ORDEN ALFABETICO).....	29
4.1	EQUIPO.....	29
4.2	REACTIVOS.....	30
4.3	MEDIOS DE CULTIVO.....	30
4.4	FARMACO.....	30
5.	RESULTADOS.....	31
5.1	GRUPO I: Tiña de manos y pies.....	31
5.2	GRUPO II: Tiña de cuerpo e ingle.....	38
5.3	GRUPO III: Candidosis cutánea y de mucosas.....	45
	CONCLUSIONES.....	52
	COMENTARIO.....	53
	BIBLIOGRAFIA.....	56

## INTRODUCCION

Las micosis superficiales o exclusivamente tegumentarias son afecciones causadas por hongos que generalmente invaden y/o parasitan epidermis, pelo, uñas y mucosas, son producidas por un grupo de hongos queratofílicos que incluyen especies de los géneros Trichophyton, Microsporium y Epidermophyton y otros levaduriformes del género Candida y Pityrosporum. Son de gran ubicuidad y en su distribución juegan un papel importante los factores geográficos, climáticos, étnicos y ocupacionales. (1)

Las dermatofitosis o tiñas habían constituido un serio problema de salud pública por su alta transmisibilidad y difícil tratamiento, llegándose a utilizar compuestos tópicos, radioterapia y aún Talio con resultados irregulares, no fue sino hasta 1958, con el advenimiento de la griseofulvina en que se pensó en forma optimista para la posible erradicación de la enfermedad, sin embargo hasta la fecha se han mantenido las tiñas con cierta incidencia y prevalencia, quizás condicionadas por consecuencias inherentes al desarrollo como serían las nuevas drogas, cosméticos, ropa, etc.; así bien se debe tener en consideración dentro de las micosis a las candidosis, otra infección que se ve influenciada grandemente por los factores propios del huésped como ciertas inmunodeficiencias transitorias o permanentes que favorecen su mayor frecuencia. Por lo anteriormente expuesto diversas casas farmacéuticas se han preocupado por la síntesis de nuevos compuestos, tratando de encontrar uno de mayor eficacia, seguridad y menos efectos colaterales; específicamente el Instituto de

Investigación Sandoz ha venido trabajando sobre la quimioterapia de las micosis desde hace más de 15 años, llegando a sintetizar un nuevo grupo de agentes antifúngicos, las Alilaminas, que poseen características estructurales y funcionales muy prometedoras, su primer representante es el naftifine en una presentación tópica que ha servido como base para hacer modificaciones en sus componentes químicos dando lugar a cientos de nuevas fórmulas relacionadas, de entre ellas fue seleccionado el terbinafine como antifúngico de este nuevo grupo para ser utilizado por vía sistémica, demostrando gran efectividad in vitro e in vivo contra dermatofitos. (2,3,4,5)

Es conveniente señalar que las alilaminas tienen su modo de acción inhibiendo la enzima escualeno-epoxidasa<sup>(5,6,7,8)</sup>, lo que difiere de otros antimicóticos utilizados para afecciones superficiales como la griseofulvina que genera células multinucleadas al producir una interrupción del huso mitótico por interacción con los microtúbulos polimerizados (inhibe la mitosis en metafase) por tanto se considera fungistático --- (13,14); otros compuestos de reciente descubrimiento serían los imidazoles, como ejemplo el ketoconazol que inhibe la síntesis de ergosterol por bloqueo de la desmetilación de C14<sup>(15)</sup> o como el itraconazol que es un derivado triazólico que tiene efecto selectivo sobre el citocromo P 450<sup>(15,16)</sup>; es digno de mención que estos dos últimos tienen actividad contra el género Candida.

Aunque ha habido grandes progresos en el tratamiento de las dermatomicosis, aún no existe ningún agente que sea 100% efectivo, ni que asegure una buena profilaxis, lo que justifica la búsqueda de ese elemento óptimo y se consideró esta una buena oportunidad para valorar o evaluar el terbinafine, re--

presentante del grupo de las alilaminas, administrado por vía oral.

## GENERALIDADES

Es indudable que el desarrollo de nuevas sustancias terapéuticas es de gran importancia para la medicina y asimismo no ha quedado relegado el ámbito micológico. Las alilaminas son una nueva clase de agentes antifúngicos, con diferente modo de acción a los ya conocidos, el naftifine, es el primer representante de este grupo y se menciona que su descubrimiento fue básicamente accidental, en 1974 al estar experimentando con el derivado Cinnamyl 105-843, no previamente descrito en la literatura, se obtuvo como resultado de una reacción química inesperada durante la síntesis de compuestos activos para el Sistema Nervioso Central en Wander Berne, siendo posteriormente probado como parte de un programa de selección general en el Instituto de investigación Sandoz en Viena, encontrando que era muy activo contra diversos hongos patógenos para el hombre, los hallazgos originalmente observados in vitro en cultivos de hongos, fueron confirmados en animales de experimentación.

El interés de este compuesto fue particularmente despertado por la acción fungicida que demostró poseer, años más tarde se le dió el nombre genérico de naftifine, probando ser un antimicótico eficaz en aplicación tópica con un amplio espectro, marcándose en 1985 con el nombre comercial de ----- EXODERIL.<sup>(5)</sup>

El descubrimiento de la actividad antifúngica del naftifine ha servido de punto de partida para un programa de síntesis de nuevos compuestos afines, mediante variantes estructu-

rales, teniendo como principal objetivo lograr un agente con alto grado de actividad sistémica. Posterior a numerosos estudios y pruebas se logró seleccionar entre varios cientos de alilaminas el terbinafine, el cual será usado por vía oral.--  
(5,6,7,8)

**OBJETIVOS:**

- 1).- Demostrar y evaluar la eficacia y tolerancia del terbina fine en el tratamiento de dermatofitosis de pies, manos, ingle y cuerpo; y en candidosis cutánea y de mucosas.
  
- 2).- Observar efectos secundarios por la administración vía oral del medicamento.
  
- 3).- Evaluar alteraciones de las pruebas de laboratorio duran te el tratamiento.

## 1. CARACTERISTICAS QUIMICAS:

El terbinafine es un miembro de la clase de las alilaminas que son antimicóticos señalados como inhibidores de la biosíntesis del ergosterol<sup>(6)</sup>. Evidencias experimentales indican que la inhibición específica es a nivel de la enzima escualeno epoxidasa, siendo el mecanismo primario de acción de este compuesto.<sup>(7,8)</sup>

### -NOMENCLATURA:

(E)-N-(6,6dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalene-methanamine-hydrochloride.

### -FORMULA CONDENSADA:

$C_{21} H_{25} N \cdot HCl$

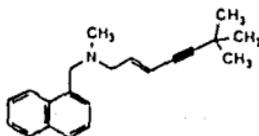
### -NOMBRE GENERICO:

TERBINAFINE

### -NOMBRE COMERCIAL:

LAMISIL

### -FORMULA ESTRUCTURAL:



**1.1 CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS:**

- Descripción: Polvo = blanco =
- Solubilidad En agua 0.5 - 1.0%  
a temperatura ambiente (18 a 26°C)
- Peso Molecular:  $291.4 + 36.5 = 327.9$
- Punto de fusión: 206-8°C.
- Formas de presentación: Cápsulas (de gelatina) 125 mg.  
en empaque "blisterpack".

## 2. ESPECTRO DE ACCION

Las pruebas in vivo e in vitro han demostrado que el terbinafine presenta actividad antimicótica sobre los dermatofitos más frecuentes, levaduras (Candida) hongos mohos (Aspergillus, Scopulariopsis), hongos dimórficos (S. schenckii, Malassezia furfur).<sup>(6,7,8,9,10,11,12,17,18,20,21,23,24)</sup>

### 2.1 ESTUDIOS IN VITRO

a) Los diferentes medios utilizados para probar susceptibilidad del terbinafine in vitro incluyen: Sabouraud agar o --- caldo, Kimming agar, extracto de malta-agar.<sup>(11)</sup> Petronyi et al encontraron que en Sabouraud agar se observaban sutilmente grandes zonas de inhibición más que en los medios anteriormente enlistados.<sup>(27)</sup> Algunos estudios señalan que hay poca diferencia en los resultados ya sea utilizando medio líquido o sólido, sin embargo Shadomy et al reportan que la concentración mínima inhibitoria obtenida de caldo fue 4 a 10 veces más baja que los valores en agar.<sup>(28)</sup> Por otro lado se menciona que el tamaño del inóculo parece no afectar la actividad in vitro del terbinafine, por lo menos en lo que a dermatofitos se refiere.<sup>(27)</sup>

b) Los géneros Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton, fueron probadas con ketoconazol, econazol, griseofulvina y terbinafine, usando el medio de Sabouraud-dextrosa en caldo, y se encontró que el terbinafine fue significativamente más activo contra dermatofitos ( $p < 0.0001$ ); también se comparó este efecto con el tolnaftato notando que contra M. canis su actividad fue similar pero fue más activo contra T. rubrum.

( $p < 0.0038$ ), E. floccosum ( $p < 0.0008$ ) y T. interdigitale ( $p < 0.0001$ ); en otros estudios con levaduras en diferentes medios de cultivo se demostró que el terbinafine es efectivo contra Candida parapsilopsis pero inactivo contra C. albicans, sin embargo, algunos autores señalan cambios sobre la formación del tubo germinativo. (11,29)

c) Las levaduras Cryptococcus neoformans y Malassezia furfur fueron sensibles in vitro a terbinafine con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 0.25-2.0 $\mu$ g/ml y 0.2-0.8 $\mu$ g/ml respectivamente. (11,28)

d) El terbinafine ha probado ser altamente efectivo contra dermatofitos (CMI 0.001 a 0.01  $\mu$ g/ml), Aspergilli (CMI 0.05 a 1.56  $\mu$ g/ml), S. schenckii (CMI 0.1 a 0.4  $\mu$ g/ml), también ejerció buena actividad contra levaduras (CMI 0.1 a 100  $\mu$ g/ml). El crecimiento de Malassezia furfur fue inhibido en un rango de 0.2 a 0.8  $\mu$ g/ml. El tipo de acción contra levaduras es dependiente de las especies y puede ser primariamente fungicida (C. parapsilopsis) o fungistático (C. albicans). La actividad del medicamento in vitro es dependiente del pH y aumenta con un pH alto. (17,31)

e) La sensibilidad in vitro de Aspergillus a terbinafine -- comparado con anfotericina B, 5 fluorocitosina y ketoconazol -- fue probado en 32 cepas diferentes; la sensibilidad determinada mediante la CMI en medios líquidos y sólidos Sabouraud-Casitone, YMA, YMB, YNB) con una concentración entre 0.005 y 5 microgramos/ml., en cualquiera de las técnicas y especies -- el terbinafine fue más eficaz que la anfotericina B, ketoconazol (0.5 a 100  $\mu$ g/ml) y 5 fluorocitosina (1 a 100  $\mu$ g/ml). (20)

f) Se estudió la actividad de terbinafine contra Candida, Microsporum, Trichophyton, Aspergillus, Scopulariopsis, S. schenckii, en caldo y agar de Sabouraud y Kimming, se retaron 322 cepas entre 23 diferentes especies. Las levaduras mostraron diferentes grados de susceptibilidad (CMI 10 a 100 µg/ml), una fuerte susceptibilidad fue encontrada para mohos (CMI 0.1 a 2 µg/ml), especialmente Scopulariopsis brevicaulis y S. schenckii (0.2 µg/ml) y los dermatofitos fueron los más poderosamente inhibidos con un CMI 0.001 a 0.02 µg/ml.<sup>(24)</sup>

### 2.1.1 Conclusiones (in vitro)

Se concluye que la actividad del terbinafine in vitro cubre un amplio espectro de organismos, abarca hongos filamentosos patógenos o potencialmente patógenos que afectan piel, uñas y córnea tales como las especies Acremonium, Curularia, Hendersonula, Lasiodiplodia y Scopulariopsis, con un pico geométrico de CMI 0.11 a 1.86 µg/ml en la mayoría. Finalmente se puede decir que el terbinafine posee actividad fungicida primaria, dicho efecto se ha evidenciado en dermatofitos, Aspergillus, Scopulariopsis brevicaulis y hongos dimórficos, S. schenckii, Blastomyces dermatitides e Histoplasma capsulatum, se señala que la actividad contra las levaduras es dependiente de la especie.

Hay pocos hongos que parecen no ser susceptibles in vitro a terbinafine como especies fusarium, Pseudallescheria boydii y los zygomycetes.

### 2.2 Estudios in vivo

En dermatofitosis se usó cobayos como modelo de infec---

ción, previa depilación de la región lumbar fueron inoculados con 0.1 ml. de dextrosa de Sabouraud 2% en caldo conteniendo  $10^6$  de T. mentagrophytes, iniciando el tratamiento 48 hrs. -- después de la inoculación; los compuestos probados fueron suspendidos en tilosa al 2% y tween 80, fueron administrados por un tubo al estómago una vez al día por 9 días; se evaluó la afección de la raíz del pelo removiéndolo 4 ejemplares de pelo, se les incubó a 30°C y humedad relativa 60% por 30 hrs. Se demostró actividad antifúngica por los test de invasión, buena penetración y acumulación en la profundidad de los folículos pilosos. El rápido inicio de la eficacia fungicida in vivo, lleva a un pronto alivio a los síntomas que acompañan a la micosis, en particular la regresión de la inflamación, para comprobar esto se usó la temperatura de la piel como parámetro de prueba para valorar el grado de inflamación de las lesiones, notando su descenso después de iniciado el tratamiento con terbinafine. (5,12)

a) En infección por C. albicans en cobayos con inóculo de 0.1 ml. conteniendo  $3 \times 10^7$  fueron esparcidos en un área de 4 cm. de diámetro (rasurada en la espalda) se mantuvo ocluida la zona por 3 días hasta el inicio del tratamiento con terbinafine dos veces al día por 5 días, se demostró eficacia antifúngica dependiente de la concentración ( $> 1\%$ ); a causa de que es básicamente fungistático contra C. albicans hubo que usar altas concentraciones para curar la infección. (5,12,33)

b) Fue evaluada la concentración mínima inhibitoria (CMI) y actividad fungicida del terbinafine contra aislamientos clínicos de Aspergillus sp., comparándose con anfotericina B.

	terbinafine	anfotericina B
<u>A. fumigatus</u> (16 cepas)	1.6 µg/ml	0.4 µg/ml

<u>A. Flavus</u>	(10 cepas)	0.8 µg/ml	3.2 µg/ml
<u>A. niger</u>	(10 cepas)	0.4 "	1.6 "

Para todas las especies probadas la CMI y fungicida para el 90% de las cepas fue idéntica para ambas drogas y el tamaño del inóculo no tuvo mayor efecto en los resultados. (18)

c) Se comparó el terbinafine con ketoconazol y griseofulvina en cuyos infectados experimentalmente con dermatofitos (Trichophyton y Microsporum) demostrando el terbinafine ser superior a los otros compuestos tanto clínica como micológicamente, en este mismo estudio se comparó en forma tópica contra C. albicans en piel y vagina de cuyos comparándose con clotrimazol resultando superiores estos últimos. (21)

d) Se probó terbinafine, anfotericina b, 5 fluorocitosina, ketoconazol, fluconazol y amoralfine contra 5 agentes de Feohi fomicosis del Sistema Nervioso Central tanto in vitro como en infecciones que amenazaban la vida de ratones. Los hongos estudiados fueron: Cladosporium bantianum, Dactylaria constricta y Wangiella dermatitidis; la mayor protección fue representada por 5 fluorocitosina, seguida por anfotericina B y fluconazol, mientras que el ketoconazol, amorolfina y terbinafine fueron inactivos in vivo. (23)

### 2.2.1 Conclusiones (in vivo)

El terbinafine demostró gran efectividad in vivo contra dermatofitos con una rápida respuesta terapéutica y regresión de la inflamación, sin embargo, para levaduras es dependiente de la especie y ameritó aumento de la dosis (concentración); para controlar infecciones. (7, 12)

### 2.3 MECANISMO DE ACCION

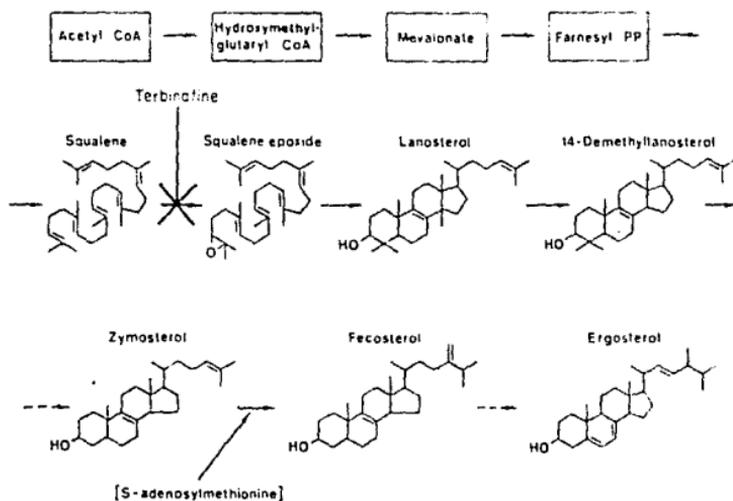
El terbinafine es miembro de una nueva clase de antimicóticos, las alilaminas, que son establecidos como inhibidores de la biosíntesis del ergosterol, las evidencias experimentales indican que la inhibición específica es a nivel de la enzima escualeno epoxidasa, siendo este el mecanismo primario de acción del terbinafine. (5,6)

La biosíntesis del ergosterol fue medida por la incorporación de acetato radiomarcado en células fúngicas completas y por integración de mevalonato radiomarcado y otros substratos en células libres de extractos. La escualeno epoxidasa fue ensayada en preparaciones microsomales de C. albicans e hígado de rata. Para demostrar la inhibición selectiva de la escualeno epoxidasa, esta última fue caracterizada de C. albicans y probada con terbinafine, encontrándose que la droga es un potente inhibidor no competitivo en Candida (albicans y parapsilopsis), además se vió que no hay efectos significativos en cualquier otra enzima en el camino a la formación del ergosterol; en contraste con los estudios realizados con enzimas de Candida, la epoxidasa en hígado de rata fue virtualmente inactiva en la ausencia de la fracción S200 (que funciona como cofactor citoplásmico).

El mecanismo molecular de la inhibición y selectividad mencionado es aún incierto, se hipotetiza que la droga interactúa alostéricamente con un sitio de unión a lípidos sobre la enzima. Un importante corolario de este mecanismo es que la escualeno-epoxidasa no es una enzima tipo citocromo P-450, por lo tanto el terbinafine no tiene tendencia a bloquear esta clase de enzimas tan importantes fisiológicamente, hecho

que fue comprobado por estudios experimentales con varios citocromos P-450 de mamíferos.

La escualeno-epoxidasa es una enzima microsomal que cataliza la conversión de escualeno en 2,3-oxidoscualeno, que es entonces ciclizada por una enzima subsecuente para formar lanosterol. (5,6,7,8,10,32)



Tomado de Ref. (32)

#### Consideraciones morfológicas:

a) C.albicans fue examinada en 3 distintas morfologías: levadura, micelio y micelio mal desarrollado, obtenidos por crecimiento celular bajo condiciones inductoras de micelio, estando en presencia de ketoconazol a dosis por debajo de C.M.I., las células mostraron un contenido bajo de ergosterol y cantidades aumentadas de 14 metilesterol. Se concluye que el efecto del ketoconazol so-

bre las células miceliales fue cuantitativamente diferente -- del efecto sobre levaduras y en caso de micelios mal desarrollados el promedio de precursores fue más bajo significativamente. Una comparación de los efectos del terbinafine sobre la biosíntesis y morfología del esterol, sugiere que el efecto sobre el ergosterol contenido es de mucho más importancia que el incremento de los precursores del esterol que determinan la forma celular. (19)

b) La determinación de quimioluminiscencia con luminol realizado fue usada para examinar los efectos del bifonazol (BF), fluconazol (FC), itraconazol (IZ) y terbinafine (TB) a concentraciones altas y niveles terapéuticamente bajos y así demostrar la quimioluminiscencia (QL) en células esplénicas de ratón.

La reducción en la respuesta a la QL de células fagocíticas, puede ser indicativo de una inhibición de la respuesta inmune celular, concomitantemente un incremento en la respuesta a la QL puede indicar un realce o mejora de la capacidad inmune de dichas células.

Los cambios en la respuesta a la QL fueron evaluados en término de pico de intensidad, tiempo para el pico de intensidad y área bajo el tiempo-intensidad, la curva fue comparada con diluyentes apropiados como control para cada droga.

El bifonazol e itraconazol causaron una reducción significativa del pico de intensidad de QL sólo a dosis más altas ensayadas (20mg/l), el fluconazol no tuvo efectos aún a niveles altos.

con diluyentes apropiados como control para cada droga.

El bifonazol e itraconazol causaron una reducción significativa del pico de intensidad de Ql sólo a dosis más altas-en sayadas (20mg/l), el fluconazol no tuvo efectos aún a niveles altos.

No obstante que el terbinafine no tuvo efectos sobre el pico de intensidad, causó un descenso significativo en el tiempo para pico de respuesta a niveles superiores de 5 mg/l-lo que puede ser indicativo de un mejoramiento o realce en la capacidad inmune de las células esplénicas del ratón, sin embargo, se señala que la significancia clínica de esta observación falta ser determinada.<sup>(22)</sup>

c) En estudios bioquímicos con C. albicans y células hepáticas libres de rata, se valoró la inhibición de la biosíntesis de ergosterol con tiocarbamatos (tolnaftato y tolclclato) y alilaminas (naftifine y terbinafine). En C. albicans se observó inhibición de la escualeno-epoxidasa microsomal, sin que hubiera afección de otros pasos en la biosíntesis del ergosterol; por otro lado en las células libres hepáticas de rata, la biosíntesis del colesterol fue menos sensible a las drogas.<sup>(25)</sup>

d) Otros estudios bioquímicos realizados en células rotas y completas de C. albicans, comparando tolnaftato y alilaminas-demonstraron que el tolnaftato inhibió la síntesis de esterol-en células rotas, mientras que en las completas fue mucho menos potente. Estos resultados sugieren que hay una barrera para penetración en estas levaduras.<sup>(26)</sup>

## 2.4 FARMACOCINETICA CLINICA

Diversos estudios se han realizado con terbinafine, incorporando drogas radiomarcadas y no radiomarcadas para observar la caracterización, su estructura, su cuantificación así como sus metabolitos en los fluidos orgánicos. Se han investigado en el hombre, perros, conejos, ratas, ratones y cobayos. (28,29)

### 2.4.1 Absorción:

La absorción en todas las especies en que fue probado el terbinafine fue buena; después de la administración oral, las cifras porcentuales fueron las siguientes: ratas + 60%, ratones + 85% y en perros + 46%. (28) En el hombre se midió el grado de absorción después de una dosis oral de 250 mg (con compuesto <sup>14</sup>C marcado) y esta fue de  $\pm$  70%, (29) la concentración máxima en plasma fue alcanzada en 2 hrs. después de la administración oral.

### 2.4.2 Distribución:

La distribución del terbinafine ha sido ampliamente estudiada en ratas, usando droga radiomarcada (<sup>14</sup>C). Las más altas concentraciones de radioactividad fueron encontradas en hígado y páncreas, después de la administración intravenosa. La radioactividad declinó rápidamente en todos los tejidos, con sólo huellas de actividad en órganos medidos 24 hrs. después de su administración, se observó además que la concentración en tejidos grasos disminuyó más lentamente, reflejando esto una alta lipofilia de la droga.

La presencia de terbinafine en sangre y proteínas plasmáticas ha sido estudiada en muestras de voluntarios sanos y se ha encontrado que se une fuertemente a las proteínas séricas, dicha unión no es específica, ya que están igualmente distribuidas entre las fracciones del plasma incluyendo albúmina, lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad. Sólo una fracción menor de la droga total presente es absorbida por las células sanguíneas, calculándose aproximadamente en un 8%.

En perros y conejos se observó también una alta unión a proteínas plasmáticas (99%).<sup>(30)</sup>

#### 2.4.3 Biotransformación:

Tanto en el hombre como en animales, se ha comprobado que el terbinafine es ampliamente metabolizado y se han identificado 15 metabolitos.

En general la biotransformación de la droga es debida a la oxidación en las siguientes posiciones o pasos:

- 1.- N - demetilación del átomo central de nitrógeno;
- 2.- Oxidación del lado alkyl de la cadena (oxidación de cualquiera de los 3 grupos metilo); y
- 3.- Una formación de oxido-arena seguida de hidrólisis por la epóxido-hidrolasa que llevan al correspondiente dihidrodiol.

Estos productos de biotransformación inicial son entonces oxidados por los correspondientes ácidos carboxílicos o conjugados y excretados por orina, todos los metabolitos conocidos estructuralmente que han sido detectados previamente en sangre o excretas de animales, se han identificado también en el hombre. Por lo tanto se puede concluir que la mayoría de caminos de biotransformación de terbinafine son los mismos en humanos comparados con los animales de experimentación.

#### 2.4.4 Farmacocinética en hombres

La farmacocinética clásica del terbinafine en el hombre ha sido observada en voluntarios sanos, usando tanto drogas radiomarcadas como no radiomarcadas, este es rápidamente absorbido, después de una dosis de 250 mg. vía oral, se estima una concentración máxima de plasma de aproximadamente 0.8-1.5 µg/ml medidos 2 horas después de dicha dosis.

La absorción vida-media fue calculada ser de 0.8-1.5 hr.

La distribución vida-media fue calculada ser de 1.5 hr. y la eliminación vida-media fue aproximadamente de 22 hrs. -- (cuando fue administrado el terbinafine "frio"). Después de la administración de la droga radiomarcada (14C) se observó una fase adicional de eliminación con una vida media de ---- aproximadamente 90 hr. La depuración total del plasma es --- aproximadamente 1250ml/min basado sobre una biodisponibilidad del 80%.

La excreción urinaria es a razón del 80% de la dosis recobrada con el restante 20% encontrado en las heces. La mayoría de la radioactividad (85%) fue excretada en 72 hrs. después de la administración. El volumen de distribución del -- terbinafine en voluntarios sanos fue tan grande como 2000 l.

Se ha observado que la eliminación del terbinafine en el hombre es lenta y esto es probablemente debido a la fuerte lipofilia de la droga que resulta al distribuirse en piel (órgano blanco) y tejido adiposo, desde los cuales es liberado lentamente al torrente sanguíneo.

La farmacocinética del terbinafine es longitudinal a dosis desde 50 a 750 mg., demostrado en voluntarios sanos, en relación con la edad y situaciones patológicas o especiales, también ha sido evaluada<sup>(34)</sup> señalándose que no se encuentran diferencias comparando sujetos de 67 a 73 años con voluntarios jóvenes a quienes se les administró una dosis diaria de 500 mg., la concentración máxima en plasma de 2.1 µg/ml fueron medidas 2-3 horas después de la administración oral. La vida media de distribución y eliminación fue de 1.4 hrs. y 12.3 hrs. respectivamente. La depuración total del plasma y volumen de distribución fue similar en ambos grupos. Se concluye que el ajuste de dosis de terbinafine en sujetos viejos NO sería necesario.<sup>(31)</sup>

En hepatópatas, en quienes se esperaría más lenta eliminación de la droga ya que el terbinafine es ampliamente metabolizado en hígado, se encontró que el tiempo, concentración y absorción media fue idéntica a la de voluntarios sanos, sin embargo, la eliminación es 30% más lenta en pacientes con disfunción hepática debido al decremento de la biotransformación.<sup>(32)</sup>

Se valoró la actividad biológica del terbinafine en pacientes con insuficiencia renal, se sabe que no es renalmente excretada como droga sin cambios, encontrando que la absorción y distribución en pacientes con daño renal fue muy similar a las observadas en voluntarios sanos, su eliminación fue más lenta, esto podría ser explicado por un cambio en el metabolismo de la droga en pacientes con alteración en la función renal y/o un decremento en la función hepática secundaria a la enfermedad renal.<sup>(33)</sup> Se ha supuesto que un aumento en la concentración del plasma del ácido carboxílico, debido a daño

renal, podría llevar a la competencia con enzimas metabolizantes por lo cual disminuye la depuración metabólica del terbinafine. Esto está sostenido por la falta de correlación entre la depuración de creatinina y la depuración plasmática de la droga y una disminución en las concentraciones del metabolito desmetil en estos pacientes.

La interacción del terbinafine con las oxidasas de función mixta fue valorada con antipirina en voluntarios sanos, encontrando que ni la distribución ni la depuración de antipirina fueron influenciadas por el terbinafine. Se puede concluir que la droga no inhibe ni induce el metabolismo de antipirina en el hombre. (35)

## 2.5 ESTUDIOS DE EMBRIOTOXICIDAD Y TERATOGENICIDAD

Los estudios de embriotoxicidad fueron realizados en ratas y conejos a dosis de 30, 100 y 300 mg/kg por vía oral, observando que el terbinafine no causó efectos embrioletales o teratógenos.

Un estudio in vitro sobre la teratogenicidad del producto se practicó en embriones de ratas, estos fueron transferidos en el 9.5 día de gestación a un medio de cultivo contenido 1, 10, 100 y 300  $\mu\text{g/ml}$  de terbinafine; los embriones fueron creciendo extracorporalmente durante un período de 48 hrs, tiempo en el que se examinaron rasgos morfológicos, grados de diferenciación y crecimiento, esto fue comparado con embriones control con concentraciones de 100  $\mu\text{g/ml}$ , no se observaron cambios gruesos en la morfología; con 300  $\mu\text{g/ml}$  hubo una marcada inhibición de la circulación sanguínea del saco-yema, acompañado de inhibición del crecimiento y diferenciación de los embriones. (36)

Se puede concluir mediante estos estudios que el terbinafine no afecta en forma adversa los eventos morfológicos durante el período de organogénesis.

## 2.6 EVALUACION TERAPEUTICA EN HUMANOS

El terbinafine se ha evaluado en diferentes micosis que afectan al hombre, su tolerancia es buena, con un amplio margen desde 50 a 750 mg.

- Dermatofitosis o tiñas. (Cuerpo, ingles, pies) T. Rubrum, E. floccosum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, M. canis. (9,30,42,43) Demostrándose una buena respuesta desde las 3 semanas, tanto clínica como micológicamente.
- Onicomicosis. Por T. rubrum. Con buenos resultados apreciables desde 1-3 meses, observándose cura completa después de los 6 meses. (42,44)
- Candidosis (mucosa y/o cutánea). Con una respuesta favorable 60-70% por la vía oral y un 75-85% tópica. (42)
- Pitiriasis Versicolor. Por vía sistémica es inefectivo -- (0-5%) sin embargo, se habla de buena respuesta 70-90% con la administración tópica de terbinafine al 1%. (42)

Se concluye que el terbinafine es una droga sumamente útil en el tratamiento de dermatofitosis administrado por vía sistémica dando malos resultados o irregulares en el manejo de candidosis.

## PROT O C O L O

### 3. METODOLOGIA

Se evaluó el uso de terbinafine en cápsulas de 125 mg., administradas cada 12 hrs. por vía oral para el tratamiento de tiñas de manos, pies, ingle y cuerpo; y candidosis cutánea y de mucosas. El estudio fue llevado a cabo en el servicio de Dermatología del Hospital General de México de la Secretaría de Salud.

#### 3.1 SELECCION DE PACIENTES

Previo consentimiento de los enfermos, se tomó un grupo de 30 pacientes con diagnóstico clínico y micológico positivos, se dividió en 3 subgrupos y en base al diagnóstico se les estableció tiempo de tratamiento en la siguiente forma:

Grupo I	Tiña de manos y pies	6 semanas de tratamiento
Grupo II	Tiña de cuerpo e ingle	3 semanas de tratamiento
Grupo III	Candidosis cutánea/mucosa	3 semanas de tratamiento

#### a) Criterios de inclusión

- Edad: Mayores de 18 años.
- Sexo: Cualquier sexo, en caso de mujeres, únicamente no embarazadas o con buen método anticonceptivo.
- Hallazgo clínico positivo.
- Hallazgo micológico positivo (examen directo).

### b) Criterios de exclusión

- Menores de 18 años.
- Embarazadas.
- Hallazgo micológico negativo, aunque clínicamente fuese positivo.
- Pacientes que no cooperaran con el estudio.
- Pacientes con tratamiento antifúngico tanto tópico como sistémico por lo menos 4 semanas antes.
- Enfermedades que condicionaran alteración en la absorción o eficacia del medicamento. (Mala absorción, hepatopatías, nefropatías, hemopatías, etc.).
- Tratamientos concomitantes con radioterapia, citostáticos, inmunosupresores, antihelmínticos, antimicrobianos, etc.

### 3.2 INDICACIONES

El terbinafine se administró en cápsulas de 125 mg., una cada 12 horas, en tiña de manos y pies durante 6 semanas, en tiña de cuerpo e ingle y en candidosis cutánea o mucosa durante 3 semanas; se realizaron controles tanto clínicos como micológicos al inicio, a la mitad y al final del tratamiento y 2 semanas después.

### 3.3 EVALUACION

Se evaluaron las manifestaciones clínicas conforme la siguiente escala: 0=ausente; 1=leve; 2=moderado; 3=severo.

Teniendo en cuenta signos como eritema, descamación, maceración, vesiculación y fisuras; síntomas como prurito y ardor.

Se realizó además control iconográfico antes de iniciar el tratamiento y al final del mismo para constatar la evolución clínica, haciéndose hincapié sobre la posición y luz para las fotografías.

### 3.4 VALORACION DEL TRATAMIENTO

Se hizo una evaluación clínica en cada cita, y al final del tratamiento se hizo una correlación clínica y micológica-conforme a los siguientes parámetros.

- EXCELENTE      Curación clínica y micología.  
(Evidencia clínica de curación; examen directo y cultivo negativos).
- MUY BUENA      Mejoría clínica y curación micológica.  
(Evidencia clínica de mejoría; examen directo y cultivo negativos).
- REGULAR        Mejoría clínica sin curación micológica.  
(Evidencia clínica de mejoría; examen directo y cultivo positivos).
- MALA            Ningún cambio ni clínico ni micológico.  
(Cuadro clínico activo y examen directo y cultivo positivos).
- INTOLERANCIA   Presencia de sintomatología adversa atribuible al medicamento o cambios en los exámenes de laboratorio que condicionaran suspensión del tratamiento.

### 3.5 VALORACION MICOLOGICA

#### 3.5.1 Toma de muestra

Previo selección del paciente en alguno de los tres grupos, calificándose como tiña o candidosis, se tomó la muestra para examen directo y cultivo.

Se recolectaron las escamas del borde de la lesión, haciendo un raspado con 2 portaobjetos estériles de la siguiente forma: se colocó uno de manera horizontal para recoger el material y otro vertical para realizar el raspado. Se tomó otra muestra para ser sembrada en medios de Micosel y Agar Sabouraud en cajas de Petri; el examen directo se procesó como sigue: Al portaobjetos con las escamas se le agregó una gota de KOH al 20% y se flameó por encima del mechero, aproximadamente 10 segundos, con el fin de acelerar la degradación de la queratina y obtener mejor clarificación.

Se observó posteriormente al microscopio óptico, recorriendo los campos con objetivos 10x y 40x para la identificación de los filamentos.

En caso de candidosis el examen directo fue llevado a cabo con KOH al 10% y/o tinción de Giemsa, observándose al microscopio como se describió anteriormente y así evidenciar la presencia de pseudofilamentos y/o blastosporas; también se tomó muestra para cultivo en los medios Sabouraud y Micosel en cajas de Petri y tubos de ensayo.

a) Examen macroscópico de las colonias

Este se realizó una vez que se logró el crecimiento de los hongos.

En caso de dermatofitos hubo crecimiento en promedio en 15 días.

En caso de Candidosis, se observó el desarrollo en 2 a 3 días.

b) Examen microscópico de las colonias

Se realizaron exámenes directos de las colonias con tinciones diversas para la tipificación de género y especie.

#### 4. MATERIAL (ORDEN ALFABETICO)

- Agujas de disección
- Algodón absorbente
- Asa micrológica con porta-asa de platino
- Bisturí
- Cajas de Petri 100x10 mm.
- Cinta adhesiva
- Espátula de aluminio
- Gasas
- Gradillas de tubos de ensaye
- Lápiz graso
- Matraces
- Mechero de Bunsen
- Papel engomado
- Papel estraza
- Pipetas graduadas
- Probetas 250 ml.
- Tubos de ensaye de 16x150
- Varillas de vidrio
- Vasos de precipitado

#### 4.1 EQUIPO

- Autoclave
- Campana de siembra
- Estufa
- Horno
- Incubadora de 28°C
- Microscópio óptico

#### 4.2 REACTIVOS

- Agua destilada
- Azul algodón de lactofenol
- Cicloheximida (actidione)
- Cloramfenicol
- Glucosa (dextrosa)
- KOH al 10 y 20%

#### 4.3 MEDIOS DE CULTIVO

- Agar-agar
- Agar glucosa de Sabouraud
- Agar de Micosel

#### 4.4 FARMACO

- Terbinafine

Cápsulas de 125 mg.

Empaque: Blisterpack

## 5. RESULTADOS

Se evaluaron 30 pacientes divididos en 3 grupos (I, II, III).

### 5.1 GRUPO I: Tiña de manos y pies

a) Sexo:

Masculino	5	pacientes	50%
Femenino	<u>5</u>	pacientes	<u>50%</u>
	10		100%

b) Edad:

Mínima	18	años	promedio 25.4
Máxima	42	años	

c) Tiempo de evolución:

Mínimo	45	días
Máximo	12	años

d) Diagnóstico clínico:

Tiña de manos	2
Tiña de pies	<u>8</u>
	10

e) Agentes etiológicos aislados: (ver gráfica 2)

Tiña de manos	<u>T. rubrum</u>	(2)
Tiña de pies	<u>T. rubrum</u>	(7) <u>E. floccosum</u> (1)

f) Valoración clínica (ver gráfica 3)

4 Curación clínica y micológica.

4 Mejoría clínica y curación micológica

1 Mejoría clínica sin curación micológica.

1 Deserción.

En la tabla 1 y gráfica 1 se resumen porcentualmente los datos clínicos en sus diferentes tiempos de evolución, así como la significancia estadística demostrada por el cálculo de  $\chi^2$  cuadrada de Pearson.

Tabla 1 .

GRUPO I	VISITA INICIAL		3a SEMANA *		6a SEMANA		2 SEM DESPUES	
	NO	%	NO	%	NO	%	NO	%
ERITEMA	10	100	4	44.4	0	0	0	0
DESCAMACION	10	100	9	100	5	55.5	2	22.2
VESICULAS	5	50	1	11.1	1	11.1	0	0
FISURAS	6	60	1	11.1	1	11.1	0	0
MACERACION	5	50	3	33.3	1	11.1	1	11.1
PRURITO	10	100	7	77.7	4	44.4	4	44.4
ARDOR	3	30	0	0	0	0	0	0

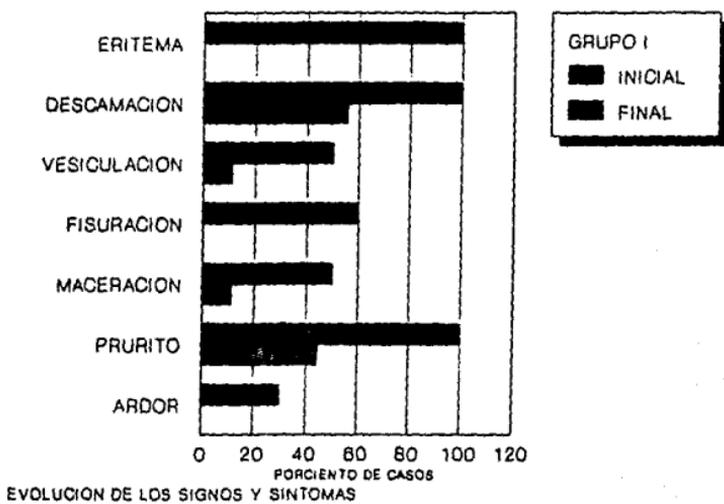
\* Nota: A mitad del esquema de tratamiento se presentó deserción de un paciente por tanto se toma 9 como 100% a partir de esa fecha, sin embargo para la significancia estadística (Xi cuadrada) se mantiene 10 como 100%.

Xi cuadrada (Pearson) Comparando la visita inicial con el fin del -  
tratamiento: Grupo I.

Eritema	18.00	- p < 0.0001	( N.S.= no signifi- cativa)
Descamación	18.00	- p < 0.0001	
Vesículas	9.00	- p < 0.02	
Fisuras	6.92	- p < 0.05	
Maceración	3.69	- p N.S.	
Prurito	16.00	- p < 0.0001	
Ardor	2.25	- p N.S.	

# GRAFICA 1

## TIÑA DE PIES Y MANOS RESULTADOS



## g) Exámenes de laboratorio:

Se realizaron los siguientes exámenes en forma rutinaria:

Biometría hemática (BH)  
 Química sanguínea (QS)  
 Pruebas de función hepática (PFH)  
 Examen general de orina (EGO)

En los cuales no se encontraron alteraciones o cambios -  
 significativos tanto pre como post-tratamiento.

## h) Evaluación micológica:

- Examen directo:	Inicio	Intermedio*	final	2 sem
(+) (-)	10-0	7-2	1-8	1-8
- Cultivo:	(+) 10	---	1	---

\* = Se restó la deserción señalada anteriormente =

## i) Tolerancia:

1.- Efectos colaterales.- Sólo un paciente refirió ce-  
 falea leve al inicio del tratamiento y no requirió-  
 suspender la terapia.

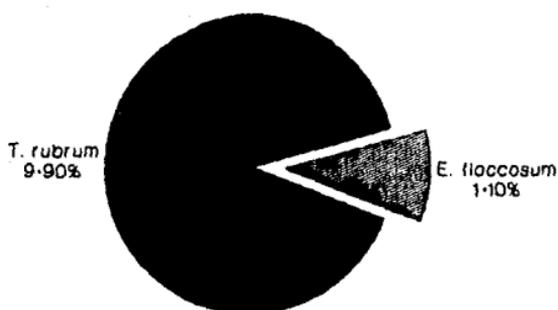
## j) Deserción: (1)

## k) Método anticonceptivo en las mujeres del estudio:

Dispositivo intrauterino	2
Hormonales orales	3

GRAFICA 2

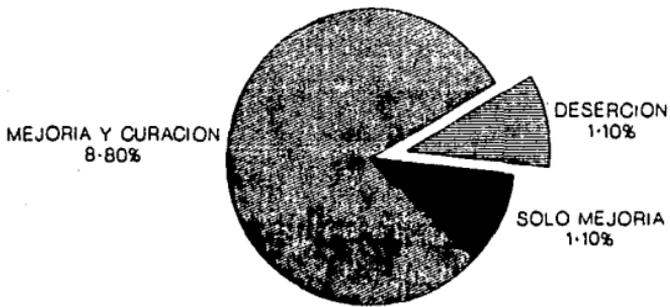
**GRUPO I TIÑA DE PIES Y MANOS  
EVALUACION MICOLOGICA**



**AGENTES AISLADOS AL INICIO DEL  
TRATAMIENTO. VALORES ABSOLUTOS  
Y PORCIENTOS.**

GRAFICA 3

GRUPO I TIÑA DE PIES Y MANOS  
RESULTADOS



VALORES ABSOLUTOS Y PORCIENTOS.

## 5.2 GRUPO II: Tiña de cuerpo e ingie

## a) Sexo:

Masculino	3	pacientes	30%
Femenino	<u>7</u>	pacientes	<u>70%</u>
	10		100%

## b) Edad:

Mínima	18	años	Promedio 36.1
Máxima	65	años	

## c) Tiempo de evolución:

Mínimo	45	días
Máximo	12	años

## d) Diagnóstico clínico:

Tiña de cuerpo	6
Tiña de ingie	4

## e) Agentes etiológicos aislados: (ver gráfica 5)

Tiña de cuerpo	<u>T. rubrum</u> (2); <u>M. canis</u> (3)
	<u>E. floccosum</u> (1)
Tiña de ingie	<u>T. rubrum</u> (4)

## f) Valoración clínica: (ver gráfica 6)

9 Curación clínica y micológica  
1 Intolerancia

En la tabla 2 y gráfica 4 se resumen porcentualmente los datos clínicos en sus diferentes tiempos de evolución, así como la significancia estadística demostrada por  $\chi^2$  cuadrada de Pearson.

Tabla 2 .

GRUPO II	VISITA INICIAL		1 1/2 SEMANA*		3a. SEMANA		2 SEM. DESPUES	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ERITEMA	10	100	6	66.6	2	22.2	0	0
DESCAMACION	10	100	8	88.8	4	44.4	0	0
VESICULAS	4	40	0	0	0	0	0	0
FISURAS	1	10	0	0	0	0	0	0
MACERACION	2	20	1	11.1	0	0	0	0
PRURITO	10	100	6	66.6	3	33.3	1	11.1
ARDOR	7	70	1	11.1	1	11.1	0	0

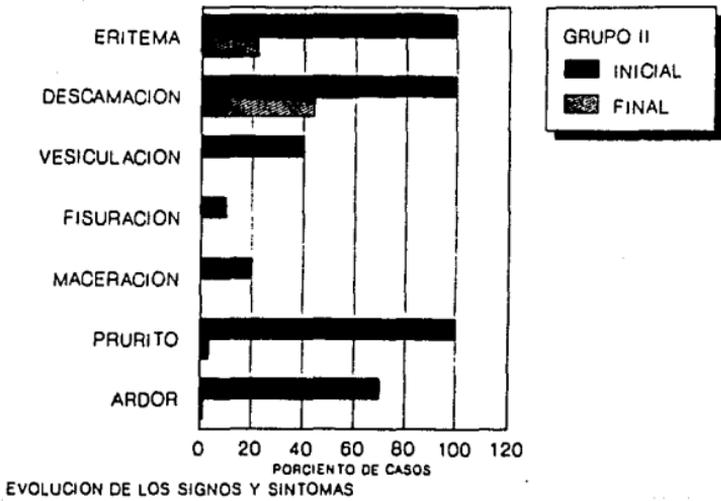
\* Nota: Se registró una intolerancia a la mitad del esquema de tratamiento, por lo tanto se toma 9 como 100% a partir de esa fecha, sin embargo para la significancia estadística (Xi cuadrada) se mantiene 10 como 100%.

Xi cuadrada ( Pearson ) Comparando la visita inicial con el fin - del tratamiento: Grupo II.

Eritema	19.00	- p < 0.0001
Descamación	19.00	- p < 0.0001
Vesículas	4.56	- p N.S.
Fisuras	.95	- p N.S.
Maceración	2.01	- p N.S.
Prurito	19.0	- p < 0.0001
Ardor	9.97	- p < 0.02

# GRAFICA 4

## TIÑA DE CUERPO E INGLE RESULTADOS



## g) Exámenes de laboratorio:

Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio en forma rutinaria en cada paciente.

Biometría hemática (BH)

Química sanguínea (QS)

Pruebas de función hepática (PFH)

Examen general de orina (EGO)

En las PFH 3 pacientes presentaron discreta elevación de la deshidrogenasa láctica PRE-TRATAMIENTO, situación que consideramos no meritoria de suspensión del manejo, el control - post-tratamiento mostró la misma cifra. Por lo tanto podemos concluir que no hubo alteraciones significativas en los parámetros de laboratorio, tanto antes como después del tratamiento.

## h) Evaluación micológica:

- Examen directo:	Inicio	Intermedio	final	2 sem
(+) (-)	10-0	6-3	0-9	0-9
- Cultivo : (+)	10	---	0	---

## i) Tolerancia:

Un paciente fue catalogado como intolerante al presentar subjetivamente somnolencia, náuseas, astenia, adinamia y malestar gástrico.

1.- Efectos colaterales: 4 pacientes manifestaron "agru-  
ras" y "malestar estomacal" transitorios, no ameritaton sus-  
pender el tratamiento.

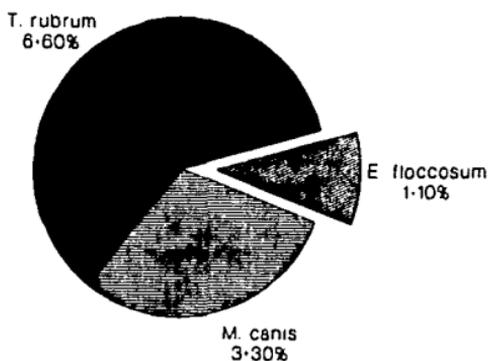
j) Deserción: (0)

k) Método anticonceptivo en las mujeres del estudio:

Dispositivo intrauterino	3
Menopaúsicas	2
Salpingectomía	1
Niegan relaciones sexuales	1

GRAFICA 5

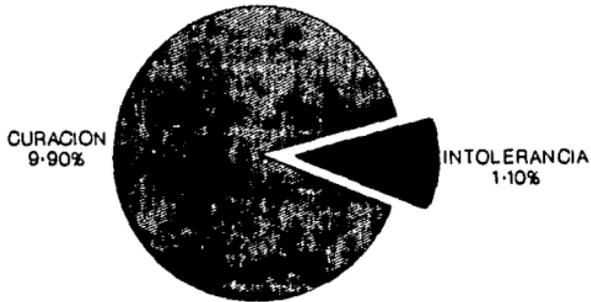
GRUPO II TIÑA DE CUERPO E INGLE  
EVALUACION MICOLOGICA



AGENTES AISLADOS AL INICIO DEL  
TRATAMIENTO. VALORES ABSOLUTOS  
Y PORCIENTOS.

GRAFICA 6

GRUPO II TIÑA DE CUERPO E INGLE  
RESULTADOS



VALORES ABSOLUTOS Y PORCIENTOS.

## 5.3 GRUPO III: Candidosis cutánea y de mucosas

## a) Sexo:

Masculino	4	pacientes	40%
Femenino	<u>6</u>	pacientes	<u>60%</u>
	10		100%

## b) Edad:

Mínima	22	años	Promedio 41.9
Máxima	59	años	

## c) Tiempo de evolución:

Mínima	8	días
Máximo	3	años

## d) Diagnóstico clínico:

Candidosis cutánea	7
Candidosis mucosa (genital)	3

## e) Agentes etiológicos aislados: (ver gráfica 8)

C. cutánea	<u>C. albicans</u> (5); <u>C. stellatoidea</u> (2)
C. mucosa	<u>C. albicans</u> (3)

## f) Valoración clínica: (ver gráfica 9)

5	Sin ningún cambio ni clínico ni micológico
3	Mejoría clínica sin curación micológica
1	Curación clínica y micológica ( <u>C. albicans</u> , piel)
1	Mejoría clínica y curación micológica

En la tabla 3 y gráfica 7 se resumen porcentualmente los datos clínicos en sus diferentes tiempos de evolución, así como la significancia estadística demostrada por  $\chi^2$  cuadrada de Pearson.

Tabla 3 .

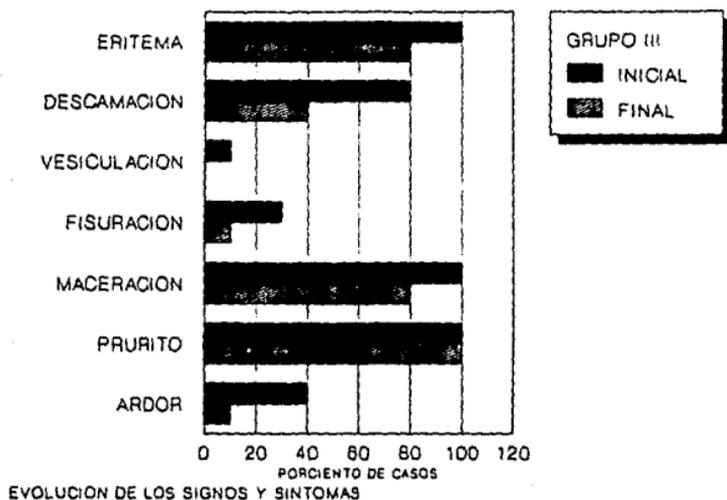
GRUPO III	VISITA INICIAL		1 1/2 SEMANA		3a SEMANA		2 SEM. DESPUES	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ERITEMA	10	100	10	100	8	80	7	70
DESCAMACION	8	80	6	60	4	40	4	40
VESICULAS	1	10	0	0	0	0	0	0
FISURAS	3	30	2	20	1	10	1	10
MACERACION	10	100	9	90	10	100	9	90
PRURITO	10	100	9	90	10	100	9	90
ARDOR	4	40	3	30	1	10	1	10

Xi cuadrada ( pearson ) Comparando la visita inicial con el  
fin del tratamiento: Grupo III.

Eritema	5.02 - N.S.
Descamación	7.14 - N.S.
Vesículas	1.05 - N.S.
Fisuras	2.25 - N.S.
Maceración	2.78 - N.S.
Prurito	3.60 - N.S.
Ardor	2.93 - N.S.

# GRAFICA 7

## CANDIDOSIS CUTANEA/MUCOSA RESULTADOS



## g) Exámenes de laboratorio:

Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio en forma rutinaria en cada paciente.

Biometría hemática (BH)  
 Química Sanguínea (QS)  
 Pruebas de función hepática (PFH)  
 Examen general de orina (EGO)

En ninguna de las pruebas practicadas se observaron cambios significativos tanto pre como post-tratamiento.

## h) Evaluación micológica:

- Examen directo:	Inicio	intermedio	final	2 sem
(+) (-)	10-0	9-1	8-2	---
- Cultivo: (+)	10	---	8	---

## i) Tolerancia:

1.- Efectos colaterales: 4 pacientes refirieron cefalea leve y sensación de plenitud, cediendo espontáneamente.

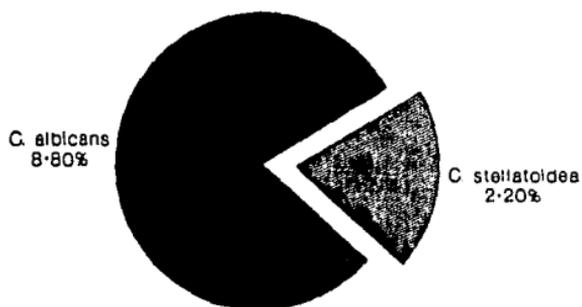
## j) Deserción: (0)

## k) Método anticonceptivo en las mujeres del estudio:

Menopáusicas	3	Salpingectomía	1
Dispositivo intrauterino	1	Niega relaciones sexuales	1

GRAFICA 8

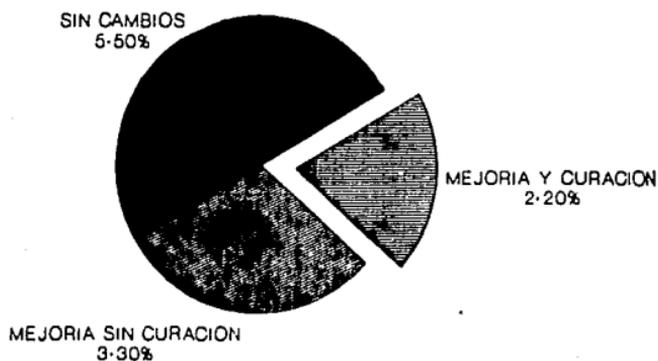
GRUPO III CANDIDOSIS CUTANEA  
EVALUACION MICOLOGICA



AGENTES AISLADOS AL INICIO DEL  
TRATAMIENTO. VALORES ABSOLUTOS  
Y PORCIENTOS

GRAFICA 9

GRUPO III CANDIDOSIS CUTANEA/MUCOSA  
RESULTADOS

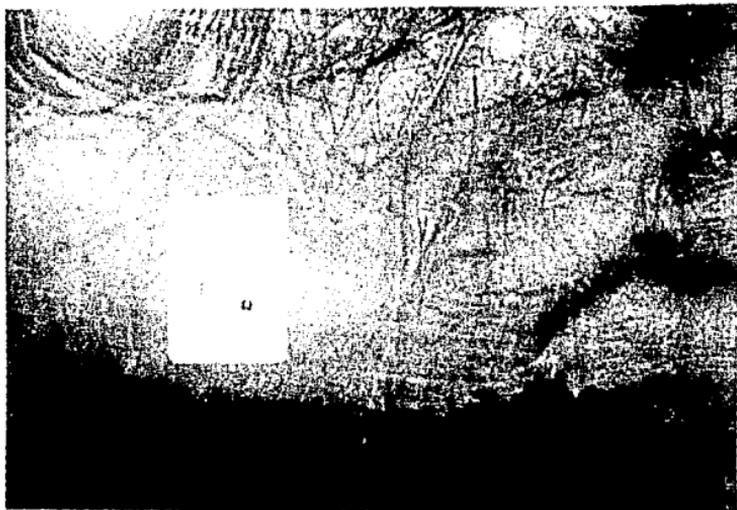


VALORES ABSOLUTOS Y PORCIENTOS.

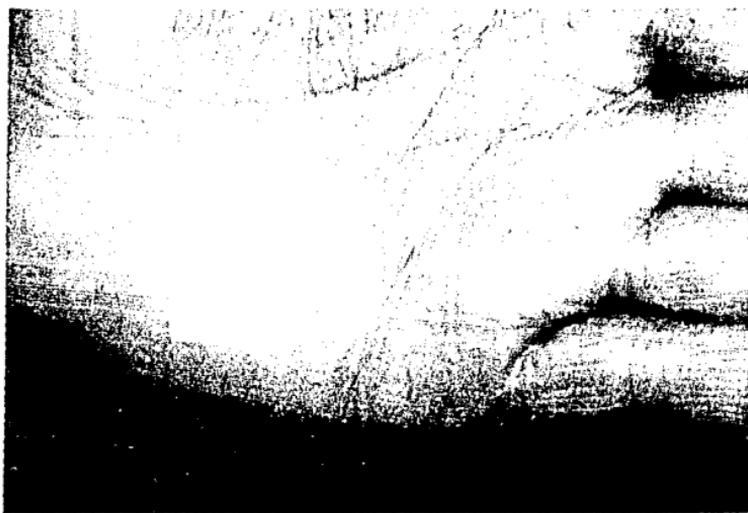
=====

**I C O N O G R A F I A**

=====



1.- TINA DE MANO  
ANTES DEL TRATAMIENTO.



1.- TINA DE MANO  
DESPUES DEL TRATAMIENTO DE 6 SEMANAS.



2.- TIÑA DE PIES  
ANTES DEL TRATAMIENTO



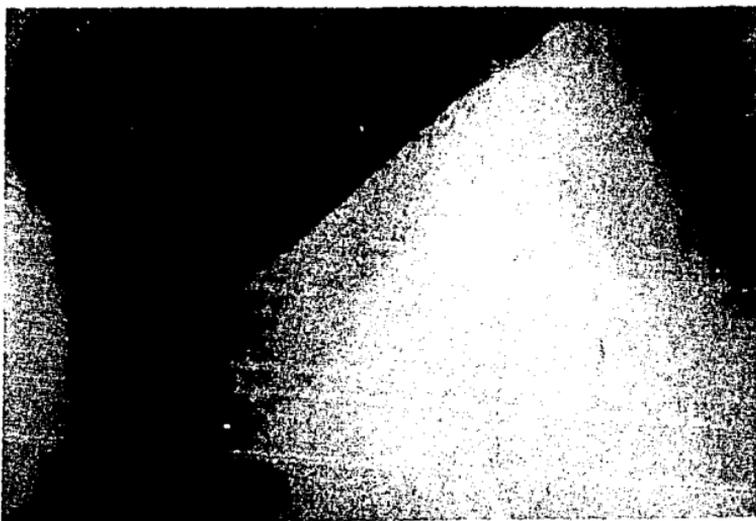
2.- TIÑA DE PIES  
DESPUES DEL TRATAMIENTO DE 6 SEMANAS



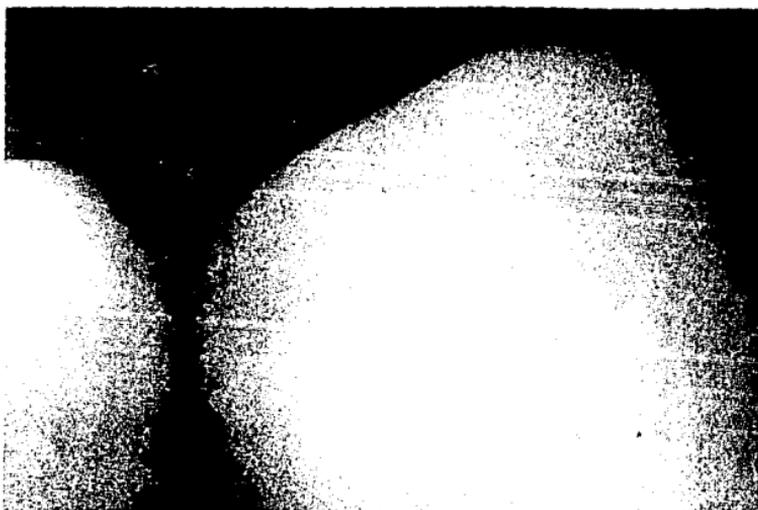
3.- TINA DE CUERPO  
ANTES DEL TRATAMIENTO



3.- TINA DEL CUERPO  
DESPUES DEL TRATAMIENTO DE 3 SEMANAS



4.- TINA DE INGLE  
ANTES DEL TRATAMIENTO



4.- TINA DE INGLE  
DESPUES DEL TRATAMIENTO DE 3 SEMANAS



5.- CANDIDOSIS MUCOCUTANEA  
ANTES DEL TRATAMIENTO



5.- CANDIDOSIS MUCOCUTANEA  
DESPUES DEL TRATAMIENTO DE 4 SEMANAS  
(PERSISTENCIA DE SIGNOS)  
CANDIDOSIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



6.- CANDIDOSIS VAGINAL  
ANTES DEL TRATAMIENTO



6.- CANDIDOSIS VAGINAL  
DESPUES DEL TRATAMIENTO DE 3 SEMANAS  
(PERSISTENCIA DE SIGNOS)

## CONCLUSIONES

- 1.- El terbinafine demostró muy buena acción antidermatofítica observándose un descenso rápido de los signos y síntomas además de la negativización de los cultivos en un promedio de tres semanas.
- 2.- En relación con la acción contra Candida fue mala, concordando con la literatura al respecto, aunque se señala que tanto en estudios in vitro como in vivo hubo que aumentar la dosis para controlar la infección, es importante comentar que en este caso nosotros no valoramos tal situación.
- 3.- Los exámenes paraclínicos de laboratorio (BH, QS, PHF, - EGO), no mostraron alteraciones significativas, por lo que se puede concluir que la droga posee un alto grado de seguridad por vía sistémica.
- 4.- La droga fue bien tolerada en lo general, se refirieron algunos efectos adversos predominando los de tracto digestivo los cuales fueron señalados como leves y transitorios, no ameritando suspender el tratamiento, salvo un caso en el que hubo intolerancia.
- 5.- Aunque la muestra en este estudio fue pequeña, se logró evidenciar una significancia estadística.

## COMENTARIO

Nuestro estudio del terbinafine fue enfocado básicamente a las micosis superficiales. En las dermatofitosis demostró una excelente acción, curando un 80% de las tiñas de pies y manos y un 90% de tiña de cuerpo e ingule, durante un tiempo promedio de 2 a 3 semanas. El agente etiológico aislado más frecuente fue T. rubrum, que se caracteriza por ser el dermatofito más resistente a las terapias. Es importante citar -- que durante el estudio se observó que algunos de los pacientes que presentaban afección de uñas por tiña, mostraban mejoría en forma rápida, motivo por el cual consideramos que sería de interés el desarrollo de más estudios para esta variedad clínica, donde se presentan muchos problemas terapéuticos, por el tiempo prolongado que se requiere, por la toxicidad y el precio elevado de los fármacos existentes, citamos el artículo de Zaias y Serrano<sup>(44)</sup> donde indican que el terbinafine es la droga más adecuada para el tratamiento de la tiña de las uñas. Por lo que respecta a la respuesta terapéutica a las candidosis tanto cutánea como mucosas, es baja, sólo se obtuvo 20% de curación, por lo que se concluye que el terbinafine es un antifúngico de bajo espectro, al menos para las micosis superficiales, debido a que solamente es efectivo para las dermatofitosis, señalando algunos autores que se necesitan concentraciones más altas del fármaco para curar la infección por C. albicans.

Durante el estudio se valoraron los diversos efectos colaterales atribuibles al producto, se practicó un minucioso examen clínico, así como control con los principales estudios

de laboratorio (BH, QS, EGO, PFH). En general se presentaron pocos efectos secundarios, que se resumen en: irritación gástrica, náuseas y cefalea, los cuales fueron leves y transitorios, desapareciendo paulatina y espontáneamente, sólo un paciente ameritó suspender el tratamiento ya que refirió somnolencia y adinamia. En los paraclínicos no se observaron alteraciones significativas, por lo que se considera al terbinafina como un producto poco tóxico, al menos a la dosis y tiempo en que fue utilizado, lo anteriormente señalado concuerda con la literatura al respecto. (5,9,42,43)

El terbinafina, como un integrante de una nueva familia de antifúngicos (alilaminas) nos da otra expectativa, ya que su mecanismo de acción, difiere al de los imidazoles, actúa sobre la síntesis inicial de la formación del ergosterol --- (principal componente de la membrana fúngica) además que se plantea su mecanismo fungicida primario<sup>(5,6,7,8,10)</sup> lo que sin duda genera la potencialidad del producto, señalándose que posee ciertas propiedades como mayor penetración y un rápido efecto antiinflamatorio.

Es importante hacer más estudios, sobre todo "doble ciego" contra drogas como la griseofulvina = con la que comparte eficacia y similitud de efectos colaterales<sup>(43)</sup>, ketoconazol e itraconazol.

Esperamos que con este estudio se dé un panorama de acción del terbinafina y que ojalá continúen los estudios de este producto, que aunque parece tener espectro reducido, útil sólo para dermatofitos, se ha observado que es sumamente potente y con poca toxicidad, siendo de interés también que fue valorado para micosis profundas, en especial las que tie-

nen pocas alternativas terapéuticas como la cromomicosis, co-ccidioidomicosis e histoplasmosis entre otras, queda pues la-  
puerta abierta.

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> Arenas R. Avances en dermatofitosis (ed). Dermatologia Rev. Mexico, 1989; XXXIII: 225-227.

<sup>2</sup> Leshner JL, Smith G. Antifungals agents in dermatology. J. Am Acad Dermatol. 1987; 17: 383-394.

<sup>3</sup> Rippon JW. A new era in antimycotic agents. Arch Dermatol 1986; 122: 399-402.

<sup>4</sup> Schuster I. Pharmacological properties of a new systemically active antimycotic drug. 17th World Congress of Dermatology; Abstracts II, Berlin 1987; 283.

<sup>5</sup> Grassberger MA, Mieth H, Petraný G. et al. Aspects of antimycotic research exemplified by the allylamines. Triangle 1986; 25: 71-84.

<sup>6</sup> Petraný G, Ryder NS, Stütz A. Allylamine derivatives: New class of synthetic antifungal agents inhibiting fungal squalene epoxidase. Science 1984; 224: 1239-1241.

<sup>7</sup> Ryder NS. Mechanism of action of the allylamine antimycotics. Proceedings of an Internationals Telesymposium, May-1987; 451-459.

<sup>8</sup> Ryder NS. Specific inhibition of fungal sterol biosynthesis by SF 86-327 a new allylamine antimycotic agent. Antimicrobial agents and chemotherapy 1985; 27: 252-256.

<sup>9</sup> Ganzinger U, Stütz A, Petraný G, Stephen A. Allilamines: Topical and oral treatment of dermatomycosis with a new class of antifungal agents. Acta Derm. Venereol 1986; 121: 155-160.

<sup>10</sup>Ryder NS, Dupont MC. Inhibition of squalene epoxidase by allylamine antimycotic compounds. Biochem J. 1985; 230: 765-770.

<sup>11</sup>Clayton YM. In vitro activity of terbinafine. Clinical and experimental dermatology 1989; 14: 101-103.

<sup>12</sup>Mieth H, Petranyi G. Preclinical evaluation of terbinafine in vivo. Clinical and experimental dermatology 1989; 14: 104-107.

<sup>13</sup>Malawista SE, Sato H, Bensch KG. Vinblastine and griseofulvin reversibly disrupt the living mitotic spindle. Science 1968; 160: 770-772.

<sup>14</sup>Gull K, A Trincy. Griseofulvin inhibits fungal mitosis. Nature 1973; 244: 294-296.

<sup>15</sup>Borges M. Mechanism of action of antifungals drugs, with special reference to the imidazole derivatives. Reviews of Infectious Disease 1980; 2: 520-534.

<sup>16</sup>Drouhet E, Dupont B. Evolution of antifungal Agents: Past, Present and Future. Reviews of Infectious Disease 1987; 9 sup 1: S4-S14.

<sup>17</sup>Petranyi G, Meingassner JG, Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivative terbinafine in vitro. Anti-microb Agents Chemother 1987; 31: 1365-1368.

<sup>18</sup>Schmitt HJ, Bernard EM, Andrade J. et al. MIC and fungicidal activity of terbinafine against clinical isolates of Aspergillus spp. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 780-781.

<sup>19</sup>Cannon RU, Kerridge D. Correlation between the sterol composition of membranes and morphology in Candida albicans. J. Med Vet Mycol 1988; 26: 57-65.

<sup>20</sup>Goudard M., Regli P., Buffard Y et al. In vitro Sensitivity of Aspergillus to terbinafine: comparative study on Anophotericin B, 5 - Fluorocytosine and Ketoconazole. Pathol Biol 1988; 36: 139-43.

<sup>21</sup>Petranyi B., Meingassner JG; Mieth H. Activity of terbinafine in experimental fungal infections of laboratory animals. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1559-1561.

<sup>22</sup>Abruzzo GK, Fromtling RA, Turnbull TA, et al. Effects of bifonazol, fluconazol, itraconazol and Terbinafine on the Chemiluminescence response of immune cells. J. Antimicrob Chemother 1987; 20: 61-68.

<sup>23</sup>Dixon DM, Polak A. In vitro and in vivo drug studies with three agents of central nervous system phaeohiphomycosis. Chemotherapy 1987; 33: 129-140.

<sup>24</sup>Boudard M, Buffard Y, et al. In vitro spectrum of action of a new antifungal derivatives of naftifin: terbinafine (SF 86-327). Pathol Biol 1986; 34: 680-683.

<sup>25</sup>Ryder NS, Frank I, Dupont MC. Ergosterol biosynthesis inhibition by the thiocarbamate antifungal agents tolnaftate and tolciclate. Antimicrob Agents Chemother 1986; 29: 858-860.

<sup>26</sup>Barret KJ, Lane AC, Turner RW. The Mode of antifungal action of tolnaftate. J. Med Vet Mycol 1986; 24: 155-160.

<sup>27</sup>Petranyi G, Meingassner JG, Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivative terbinafine in vitro. Antimyc Ag Chemoth 1987; 31: 1365-1368.

<sup>28</sup>Shadomy S, Espinel A, Gebhart R. In vitro studies with SF 86-327, a new orally active allylamine derivative. Sabouraudia 1985; 23: 125-132.

<sup>29</sup> Clayton YM. SF 86-327 A laboratory evaluation of 5 antifungal agents. Proceedings, 13 th International Congress - of Chemotherapy. Vienna 1983: 116/13-14.

<sup>30</sup> Savin R. Successful treatment of chronic tinea pedis (moccasin type) with terbinafine. Clin Exp Derm. 1989; 14: 116-119.

<sup>31</sup> Yamaguchi H, Uchida K. Once daily administration of terbinafine to guinea pigs with experimental dermatophytosis. Clin Exp Derm 1989; 14: 108-109.

<sup>32</sup> Ryder NS. The mechanism of action of terbinafine. --- Clin Exp Derm 1989; 14: 98-100.

<sup>33</sup> Wartburg BR. SF 86-327 - Summary of pharmacokinetic and biotransformation studies in animals with (14 C) - labelled SF 86-327. Sandoz Document 1986; 303: 25.

<sup>34</sup> Battig FA, Rizovski B, Wartburg BR. The metabolic fate of 14 C-SF 86-327 in normal volunteers. Sandoz Document - 1987; 303: 151.

<sup>35</sup> Lemaire M. SF 86-327: Binding to plasma proteins and blood cel partitioning. Sandoz Document 1987; 303: 125.

<sup>36</sup> Ganzinger U, Millendorfer A. A report on a pharmacokinetic study of SF 86-327 in healthy elderly volunteers. Sandoz Document 1986; 303: 320.

<sup>37</sup> Jensen JC, Gugler R, Keller HP. Pharmacokinetics of terbinafine in patients with hepatic dysfunction following a single oral 250 mg. dose. Sandoz Document 1988 (in press).

<sup>38</sup> Jensen JC, Kutz K, Vanrenterghem Y, Humbert H. Pharmacokinetics of terbinafine in patients with impaired renal function following a single oral 250 mg. dose. Sandoz Document-1988 (in press).

39 Ganzinger U, Millendorfer A. Report on a pharmacokinetic study of SF 86-327 in healthy females in the ab lactation-period. Sandoz Document 1986; 303: 19.

40 Jensen JC, Kutz<sup>k</sup>, Eichelbaum M. A study of the interaction of terbinafine with mixed function oxidases in man. Sandoz Document 1988 (in press).

41 Mieth H, et al. SF 86-327 antimycotic for oral application. Sandoz Document 1983; 1: 1-35.

42 Villars V, Jones TC. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil) - a new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycosis. Clinical and experimental dermatology 1989; 14: 124-127.

43 Cole GW, Strickin G. A comparison of a new oral antifungal terbinafine, with griseofulvin as therapy for tinea corporis. Arch Dermatol 1989; 125: 1537-1539.

44 Zaias N, Serrano L. The successful treatment of finger trichophyton rubrum onychomycosis with oral terbinafine. Clin exp Dermatology 1989; 14: 120-123.