

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



UN NUEVO ANTIFUNGICO : TERBINAFINA



EXAMEN DE PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

MARIA DE LOURDES SUNDERLAND GUERRERO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Jurado asignado

Presidente Prof. Manuel Wang Chio

Vocal Prof. José Alejandro Bonifaz Trujillo

Secretario Profa. Adriana Guadalupe Mejía Chavez

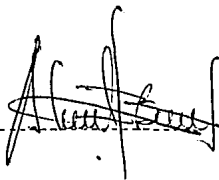
1er. Suplente Prof. Misael González Ibarra

2do. Suplente Profa. Alejandra Tafaya Fernández

*Sitio donde se desarrolló el tema: Facultad de Química,
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina
Hospital Dermatológico "Pascua".*

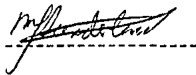
Asesor

José Alejandro Bonifaz Trujillo



Sustentante

Ma. de Lourdes Sunderland Guerrero



Agradezco :

A Dios por permitirme finalizar este trabajo.

A mis padres y hermanos que siempre me apoyaron.

A mi marido e hijos por ser mi más grande impulso.

A Alexandro Bonifaz por su confianza en mí.

A mis amigos por su estímulo.

INDICE

OBJETIVOS -----	3
INTRODUCCION -----	4
PROPIEDADES FISICOQUIMICAS -----	8
MECANISMO DE ACCION -----	9
PROPIEDADES TERAPEUTICAS -----	15
IN VITRO -----	15
IN VIVO -----	16
a) En animales -----	16
b) En personas -----	17
INFECCIONES POR MICROORGANISMOS -----	22
a) Por bacterias -----	22
b) Por parásitos -----	22
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS -----	26
EFFECTOS SECUNDARIOS -----	29
DISCUSION -----	35
RESUMEN -----	38
CONCLUSION -----	40
BIBLIOGRAFIA -----	41

OBJETIVOS

*Realizar una revisión bibliográfica sobre un nuevo anti -
micótico: la terbinafina.*

*Conocer el mecanismo de acción de la terbinafina sobre
algunos hongos de importancia médica .*

Hacer una revisión del uso terapéutico de la terbinafina.

*Elaborar un estudio de los efectos colaterales que provoca
el medicamento en los pacientes en tratamiento.*

Mediante una discusión, establecer la utilidad del producto.

INTRODUCCION

Las infecciones fúngicas son padecimientos con una alta morbilidad mundial y de ellas, las micosis superficiales son las más frecuentes (90 %).

Las micosis superficiales son un grupo de infecciones que afectan membranas de las mucosas (16), piel, pelo y uñas comprendiendo 3 tipos : dermatofitosis, candidosis y pitiriasis versicolor.

Las dermatofitosis o tiñas son ocasionadas por los dermatofitos cuyos agentes etiológicos pertenecen a los siguientes géneros : Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton , que afectan la piel y anexos, ya que son parásitos de la quera - tina; son de evolución crónica, más o menos pruriginosas y excepcionalmente presentan invasión profunda . Para su distribución juegan un papel importante los factores geográficos, climatológicos, ocupacionales y étnicos. (52)(54)(65).

Tiña de la cabeza.- Predomina en las zonas rurales o suburbanas, más frecuente en campesinos y personas de nivel socioeconómico bajo y casi exclusivamente en niños (98%).

Tiña del cuerpo .- Se presenta en cualquier altitud, latitud y clima. Afecta el tronco y extremidades sin importar edad o sexo, sin embargo no ataca manos ni pies (24).

Tiña imbricada .- Solo afecta a grupos étnicos y áreas geográficas específicas y su etiología es por T. concentricum. En

Mesoamérica ocurre en indígenas sin mezclas.

Tiña de la ingle .- Afecta una o ambas regiones inguinales y puede extenderse a la región pública, abdomen y nalgas (53).

Tiña de la mano .- Predomina en varones adultos y rara vez se presenta en niños. Afecta una o dos palmas. La forma crónica es la más frecuente con placas eritematoscamosas y descamación.

Tiña de los pies .- Predomina en los varones adultos, aunque también se ha observado en mujeres y niños, afectando espacios interdigitales, plantas y bordes de los pies, con escamación, grietas, fisuras, vesículas y ampollas. Es frecuente en zonas urbanas, principalmente en deportistas, militares, nadadores y en personas que usan zapatos cerrados (52)(54).

Tiña de las uñas .- Conocida también como onicomiosis; pero hay que aclarar que existen 3 tipos de onicomiosis: la provocada por dermatofitos, es decir, la tiña de la uña con un 90% aproximadamente (23); la ocasionada por *Candida sp* con un 8% y la originada por otros hongos filamentosos que actúan como oportunistas con un 2% (54).

En las tiñas de las uñas hay factores predisponentes como el tratamiento con glucocorticoides, diabetes, humedad, o el uso de calzado cerrado. Se les relaciona con la costumbre de no secarse adecuadamente.

La incidencia de las dermatomicosis en general, está incrementándose por un número de razones, además de las anteriormente

mencionadas, por el uso de agentes antibacterianos de amplio espectro, agentes quimioterapéuticos, así como por pacientes inmunocomprometidos (3), por ejemplo, en transplantes.

Las tiñas se consideran las enfermedades más frecuentes por hongos y en México están entre los 10 primeros lugares de consulta dermatológica, por su alta transmisibilidad y difícil tratamiento (65), con fuentes de infección que pueden ser la tierra, contacto con animales tiñosos y diversos fomites como: sábanas, almohadas, cepillos, peines, toallas, zapatos, etc. (54), por lo que la búsqueda de nuevas sustancias que ayuden al control de estas enfermedades, es de gran importancia.

Con la llegada de la griseofulvina, como primer antimicótico sistémico, ha aumentado el interés por encontrar otros con mayor potencia para poder tratar los casos de micosis crónicas y resistentes a las terapias más comunes.

Entre las drogas más utilizadas tenemos los derivados imidazólicos como el miconazol y ketoconazol, los triazólicos como el itraconazol y fluconazol y los más recientes, derivados de alilaminas, la naftifina y la terbinafina (54).

La terbinafina se ha utilizado principalmente en el tratamiento de infecciones micóticas superficiales, sin embargo se ha usado también en micosis subcutáneas como esporotricosis y en algunas parasitosis (1).

Este nuevo antimicótico, derivado de las alilaminas, cuyo primer representante fue la naftifina, se sintetizó al sustituir el anillo fenólico de ésta, por el grupo ter-butil-acetileno, el cual le provee un potencial mayor a la terbinafina que el que posee la naftifina (49).

La terbinafina presenta una elevada actividad principalmente sobre los dermatofitos, pero también se le observa sobre otros hongos, como *Aspergillus* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* la fase filamentosa de *Candida albicans* (63). Tiene un efecto fungicida frente a *C. parapsilosis*, sin embargo, su acción es fungistática sobre *C. albicans* (63) a diferencia del ketonazol e itraconazol que sí tienen actividad sobre el género *Candida* (65).

La ventaja de la terbinafina, es que su mecanismo de acción sobre la síntesis de ergosterol fúngico, no interfiere con la síntesis de esteroides de los pacientes en tratamiento, así como tampoco sobre el complejo enzimático del citocromo P 450 (1)(5).

A pesar de los buenos resultados logrados con la terbinafina, en este estudio se tratará de obtener información de las ventajas y desventajas que el uso de este antimicótico produzca en las personas que lo requieren.

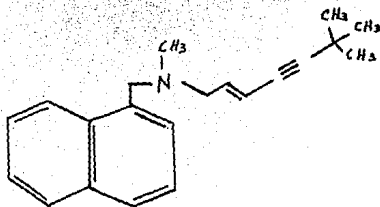
PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

La terbinafina es un antifúngico conocido también como SF 86-327 o Lamisil, cuya nomenclatura es Clorhidrato de (E) - N - (6,6 dimetil - 2 - hepten 4-4 inil) - N - metil 1 - naftalen metanamida (43) y que pertenece al grupo de las allilaminas.

Es un polvo blanco, con un peso molecular de 291.44, soluble en agua a temperatura ambiente (64)

Tiene un punto de fusión entre 195 - 198 °C (presenta un cambio en la estructura del cristal a los 150 °C aproximadamente.

Su fórmula es la siguiente.



(43) (55) (64)

Fórmula condensada : $C_{28}H_{34}N \cdot HCl$

Nombre genérico : Terbinafina o Terbinafina.

Nombre comercial : Lamisil

MECANISMO DE ACCION

La terbinafina surge como un derivado de la naftifina, al sustituir el anillo fenbólico de esta última por el grupo terbutilacetileno e incrementar la ramificación del grupo alquilo adyacente a éste, cambios estructurales que aumentan la actividad antifúngica de la terbinafina con respecto a la naftifina y a otras drogas (43)(48).

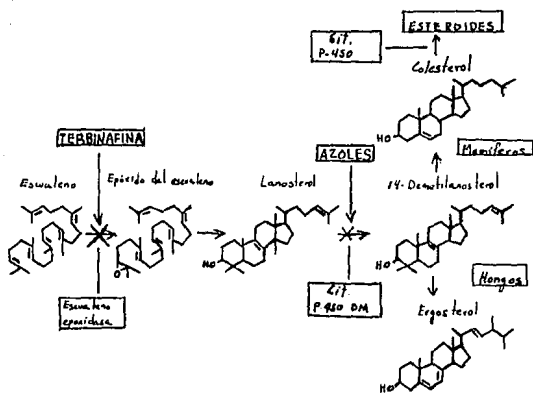
Los hongos tienen entre otros componentes celulares importantes, el ergosterol, que es un constituyente esencial en la integridad de la membrana celular y del crecimiento de éstos, el cual debe presentar una conformación y configuración determinadas para que éste sea activo, como lo indican los estudios realizados por Nes y sus colaboradores (66).

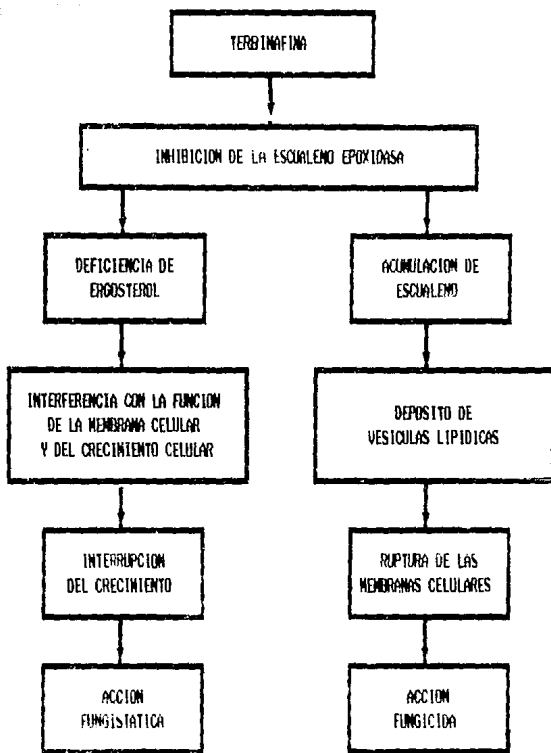
El ergosterol tiene importancia estructural en las membranas de los hongos, así como el colesterol la tiene para las membranas de los mamíferos (1)(3)(43), ya que los esteroides presentan un papel dominante como componentes de éstas (56)(57).

El mecanismo antifúngico de la terbinafina (SF 86-327), se debe a la interferencia en la biosíntesis del ergosterol (31). Durante la biosíntesis, una enzima microsomal, conocida como escualero - epoxidasa, cataliza la transformación del escualeno en 2,3 oxidosqualeno, que a su vez es ciclizado por otra enzima para formar el lanosterol, precursor del ergosterol (55).

La terbinafina interfiere, específicamente, por su alta

Puntos de inhibición de la biosíntesis del ergosterol por las
alilaminas y los azoles.





afinidad sobre la epoxidasa (2)(3)(25) , lo que da lugar a una acumulación rápida del escualeno intracelular y a una deficiencia de ergosterol, según los estudios realizados por Ryder.

Lo anterior fue demostrado haciendo varios estudios en los que se incubaban células fúngicas en presencia de compuestos marcados radioactivamente, como el acetato, los que eran incorporados a la ruta de biosíntesis del ergosterol y además tratadas con terbinafina, dando como resultado, que el primer modo de acción del compuesto era la inhibición del ergosterol (25)(38) ya que en las células controles se encontraron los precursores marcados en el ergosterol, mientras que en las células tratadas con la terbinafina, los precursores fueron encontrados en el escualeno (3). El mecanismo molecular por el cual la terbinafina inhibe a la epoxidasa , aún no está claro, pero es posible que la terbinafina interactúe con dos sitios de la enzima , incluyendo el sitio lipídico (9). En otros estudios hecho por Gnamusch, Ryder y Paltauif, (18) después de incubar y tratar células de *L. mentagrophytes* con terbinafina, se hicieron fracciones subcelulares, encontrándose, que había una gran cantidad de escualeno acumulado en el citoplasma en forma de gotas y una considerable fracción celular que también retiene al escualeno, como mitocondrias, fracciones microsomales y probablemente vacuolas (62).

La hipótesis de la acción letal de la acumulación del escualeno, es que éste se adhiere en gotas o llega a incorporarse con organelos celulares, de ahí que interfiera con sus funciones (18). Su integración a las membranas celulares, puede causar la desorganización de sus estructuras, así como, una interferencia con la función de las enzimas y otras proteínas enlazadas a las membranas, como por ejemplo, aquellas involucradas en el transporte. La capacidad de síntesis de fosfolípidos se ve marcadamente afectada por la acumulación del escualeno, lo cual por tanto afecta el contenido de fosfolípidos de la membrana (18).

En resumen, la acción fungicida de la terbinafina es la combinación de la deficiencia de ergosterol y de la alta acumulación intracelular de escualeno (26), siendo los sitios más afectados, las membranas microsomales responsables de la síntesis de fosfolípidos, así como para biogénesis de la membrana, la estructura de las vacuolas y pared celular (18).

Un factor que influye en la susceptibilidad parece ser la morfología del hongo. La forma de levadura es intrínsecamente menos susceptible a la ruptura por la acción de la alilaminas, que la forma filamentosa (17). La menor susceptibilidad de la fase de levadura se puede explicar con el hecho de que, levaduras fermentativas tales como *Zygosporium glabrata* o *Saccharomyces cerevisiae* están adaptadas a soportar condiciones

de bajo contenido de ergosterol y elevados niveles de escualeno durante su crecimiento anaeróbico por lo que no se esperaría tener una alta susceptibilidad al efecto de las alilaminas, como lo especifica Ryder (25).

Una situación semejante ocurre con *C. albicans*, ya que, a pesar de estar en presencia de la terbinafina, presentó una continuación de la síntesis del ergosterol, por lo que Ryder, que realizó el estudio, concluye, que *Candida* utiliza una reserva de precursores lejanos a la epoxidasa, para poder continuar con la biosíntesis, a diferencia de otros hongos, que presentan un inmediato y total cese, tal vez por una pérdida de la reserva de precursores o de la incapacidad para saberlos utilizar (38).

Por otro lado, al principio se señaló, que el ergosterol era equivalente en los hongos al colesterol de los mamíferos, así que la epoxidasa del escualeno, también está involucrada en la síntesis del colesterol, por lo que podría pensarse que al ingerir la terbinafina, se produciría un bloqueo de la enzima, al igual que en los hongos, sin embargo, estudios realizados por Ryder y Petranji indican que la epoxidasa en los mamíferos es de 3 a 4 veces menos sensible a la terbinafina que la enzima fungica (26) (25), por lo que el nivel del compuesto SF 86-327 requerido para inhibir significativamente la síntesis de esteroles mamíferos es improbable de alcanzar *in vivo* (25).

PROPIEDADES TERAPEUTICAS.

Se han hecho estudios sobre la terbinafina tanto in vitro como in vivo, algunos de los cuales serán expuestos a continuación.

In vitro. Entre los hongos sobre los cuales la terbinafina ha presentado tener actividad, incluyen, dermatofitos como T. mentagrophytes, T. rubrum, T. verrucosum, E. floccosum, M. canis, M. gypseum, M. persicolor, que presentaron MIC (concentración mínima inhibitoria) de 0.0015 - 0.01 ug/ml (1)(29).

Se han realizado estudios por Kan y sus colaboradores (33) tratando de obtener curvas estándares de inhibición sobre T. mentagrophytes, utilizando el método de disco, logrando diámetros de inhibición de 8 a 30 cm con 0.16 - 10 ug/ml.

Para hongos filamentosos como Acrocarium, Curvularia, Hendersonula, Lasodiopodia, Scopulariopsis brevicornis, Aspergillus sp. se observaron MIC entre 0.005 - 5.0 ug/ml. Con hongos dimórficos como Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii, se obtuvieron MIC entre 0.05 - 0.39 ug/ml

Con respecto a la actividad de la terbinafina sobre algunas levaduras patógenas, depende de la especie, ya que la terbinafina resultó fungicida para C. parapsilosis, pero fungistática para C. albicans. (1)(2)(26)(29).

También se hicieron estudios in vitro contra algunas bacte -

rias potencialmente patógenas tanto grampositivas como negativas entre ellas Escherichia coli, Staphylococcus aureus,

Streptococcus faecalis, Propionibacterium acnes, Pseudomonas aeruginosa (14).

Durante estos estudios se observó, que la actividad de la terbinafina es dependiente del pH, la cual aumenta al incrementarse también el pH (14)(25)(29).

In vivo. Por supuesto este es un aspecto muy importante y de mayor interés que el anterior, aunque este último está basado en los datos obtenidos de los estudios in vitro.

a) En animales.

Los estudios iniciales se realizaron en animales de laboratorio, como ratones, ratas, perros a los cuales se les indujeron infecciones por dermatofitos e infecciones en piel y vagina por C. albicans. Los resultados mostraron mayor eficacia de la terbinafina oral, que otros antimicóticos, como la griseofulvina y ketoconazol, según estudios realizados por Petrányi y colaboradores (30), presentando una excelente habilidad el compuesto para penetrar en los folículos del pelo y destruir al hongo en un corto período. (30).

La aplicación tópica eliminó a la levadura de la vagina, pero mostró menor eficacia que clotrimazol y miconazol (1)(30).

Efectos mutagénicos.

Los estudios en animales mostraron que la terbinafina, no

presenta efectos mutagénicos, ni teratogénicos y que hubo buena tolerancia al medicamento por parte de los animales (30).

b) En humanos.

Se han reportado de diferentes partes del mundo, estudios realizados en personas con algún tipo de infección.

Para mayor entendimiento se tratará el aspecto humano según el tipo de enfermedad.

Tina de la cabeza. En los estudios realizados se han obtenido buenos resultados, logrando en 6 semanas de tratamiento la cura de la enfermedad (12)(21), en comparación con las 8 semanas requeridas por la griseofulvina (60). Las dosis variaron desde 62.5 mg hasta 250 mg por día, de acuerdo al peso de los pacientes, obteniéndose micología negativa entre las 4-5 semanas de tratamiento (12)(21).

Tinas del cuerpo y de la ingle. Se han reportado cura micológica en un 78 - 88% para estas tinas, utilizando la droga en forma tópica principalmente (20)(47)(51). Un estudio hecho por Villars y Jones (15) reporta a la terbinafina sistémica efectiva en todas las dermatomicosis excepto en pitiriasis.

Otro estudio se realizó con terbinafina oral, a una dosis de 250 mg por día durante 12 semanas (3 meses), obteniéndose restablecimiento de todas las infecciones de la piel al final del tratamiento (70).

Tina imbricada. Para esta enfermedad se han registrado datos

de cura en 100% después de 6 semanas de tratamiento con terbinafina a dosis de 250 mg por día, contra el 70%, tratados con griseofulvina a dosis de 500 mg por día por el mismo período. Si se presentaron recaídas, pero estas infecciones fueron de menor grado que al inicio del tratamiento y en menor cantidad que en las tratadas con griseofulvina.

Debido a las recaídas reportadas Budinulja sugiere una terapia por más de 6 semanas (22).

Tiña del pie. En tiña del pie los estudios se han realizado de manera más específica, dividiéndola en tiña del pie interdigital (44), de oncasin (37)(46)(72) y de pie de atleta (49), sin embargo en todos los casos se hicieron los estudios con terbinafina crema al 1%, algunos por dos semanas y otros por seis con registros micológicos y clínicos desde el inicio hasta dos semanas después de haber finalizado el tratamiento, presentando porcentajes de entre 65% al 89% de curación (37)(44)(46)(49).

Tiña de la mano. Para tiña de la mano también se ha utilizado la terbinafina oral por dos semanas a una dosis de 250 mg por día lográndose hasta un 86% de cura micológica, como lo registran White et. al. y Roberts (32)(37)(69).

Tiña de la uña. Un estudio realizado en el Reino Unido, mostró que las infecciones crónicas son más comunes en las uñas de los pies que en las uñas de las manos y que hay relación entre la edad y la enfermedad, siendo más significativa en adultos por

arriba de los 55 años (7). En lugares como Inglaterra, Suiza y Noruega se han tratado onicomiosis exitosamente con terbinafina, lográndose porcentajes de curación de 71% al 100% en onicomiosis de manos y de 59 - 70% para onicomiosis de pies a dosis de 250 mg por día durante 12 semanas (3 meses), datos reportados por Goodfield y Van der Schroeff (9)(10), mientras que Baudraz reporta 100% de curación a la misma dosis pero durante 24 semanas de tratamiento (11). Se menciona que no se requieren más de 3 meses de tratamiento para onicomiosis de pies ya que, Goodfield y sus colaboradores (19), reportan que la velocidad de curación lograda en 3 meses es comparable a la obtenida en 12 meses, basándose también en el reporte de Van der Schroeff (10) en el que no existen diferencias en terapias de 12, 24 y 48 semanas; por otro lado, considera a la terbinafina una buena opción para sustituir a la griseofulvina (59) con ventajas.

En un estudio que se efectuó con 12 pacientes con tina de la uña, realizado por Finlay (8), utilizando la terbinafina a una dosis de 250 mg por día por 48 semanas, demostró que la droga se mueve rápidamente en la placa de la uña, dentro de pocas semanas de iniciado el tratamiento, lo que sugiere que la droga debe difundirse a través de la uña (34) y que persiste en la lámina ungueal, durante varias semanas, aún después de finalizar el tratamiento (58), como lo indica Finlay. En otro estudio realizado también por este último, utiliza dosis de 125, 250 y 500 mg

por día durante 16 - 32 semanas, encontrando una relación directa entre las concentraciones y los niveles máximos alcanzados (68), sin embargo en este aspecto existe una diferencia de opiniones, ya que, Dykes considera que la pérdida del incremento de la terbinafina y su metabolito con el tiempo, sugiere que no hay acumulación a largo plazo y que los espacios de la uña alcanzan un equilibrio con otros espacios del cuerpo (39). En este mismo estudio se considera que las recaídas se pueden deber a la anatomía de la uña infectada, la cual puede presentar áreas de relativa protección al hongo, actuando como un persistente nido de infección. Por otro lado, es necesario tomar en cuenta, la constante producción de la uña, ya que esto puede proveer una ruta inesperada en la cinética de la droga (41)(42).

Con respecto al tiempo de terapia algunos investigadores sugieren 3 meses (9)(10)(39), como ya se había mencionado, pero hay quienes consideran que se requiere de 6 meses para onicomicosis de manos y 12 para la de los pies (19)(35)(37)(45).

La terbinafina ha mostrado ser efectiva contra infecciones provocadas por dermatofitos en uñas, pero no es eficaz en onicomicosis causadas por *C. albicans* excepto en las producidas por *C. parapsilosis*, sin embargo un estudio reciente realizado por Nolting et. al. revela una terapia efectiva contra onicomicosis provocadas por *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *S. brevicaulis* a una dosis de 250 mg por día durante 48 semanas, obteniendo 52% de

cura en uña de los pies y 65% en uña de los dedos (67); afortunadamente el porcentaje de infecciones de uñas causadas por *Candida* es bajo, ya que el 90% de ellas son producidas por dermatofitos, 6% por otros hongos y 4% por *Candida* por lo que la baja efectividad de la droga es relativa (23), como lo reporta Roberts, sin embargo, en estos porcentajes también hay algo de diferencia, puesto que Bonifaz considera 90% para los dermatofitos, 8% para *Candida* y un 2% para hongos oportunistas (54).

Hay algunos investigadores que sugieren pocas dosis altas, a diferencia de las terapias normales, de muchas dosis bajas. En una prueba, realizada por Shuster y Munro, se utilizaron 1000 mg en 2 o 3 dosis con dos semanas entre las dosis. Se considera que es deseable usar dosis altas si se tolera la toxicidad, ya que la cantidad de droga dada en una sola dosis podría ser más baja que la cantidad acumulada con regímenes convencionales por meses o años y que la ventaja de tomar pocas dosis altas puede ser más agradable para el paciente que utiliza la terbinafina, que para la industria que la produce, como lo sugiere Shuster (27).

Se tienen datos de la utilidad de la terbinafina en otras dermatomycosis, como pityriasis versicolor, en la cual la terbinafina ingerida no es efectiva, mientras que tópicamente administrada sí es eficaz (1)(15) y como esporotricosis cutánea, (13) (61) utilizando una terapia de 250 mg/2 veces al día, obtienen -

dose cultivos negativos después de 4 semanas, aunque algunos pacientes tardaron hasta 32 semanas.

Infecciones por otros microorganismos

a) Por bacterias.- En un estudio realizado en pacientes con lesiones de pioderma por estafilococo, se les trató con terbinafina tópicamente por 12 días obteniéndose que el compuesto fue tan efectivo como la gentamicina. Todos los pacientes excepto uno mostraron cultivos negativos de *S. aureus* (14).

b) Por parásitos.- En un estudio, se usó terbinafina y ketoconazol contra epimastigotes y amastigotes de *T. cruzi*, llevando un control y se observó que la terbinafina por sí sola no produce gran daño al parásito, mientras que en combinación con el ketoconazol aumentó su efecto 33 veces para los epimastigotes y hasta 100 veces para los amastigotes. Urbina (28) considera que este efecto potencial se debe a que cada una de las drogas actúa en un punto diferente de la síntesis del ergosterol, de manera que se amplifica mutuamente sus efectos bioquímicos y fisiológicos. Estos resultados soportan la posibilidad de utilizar estas drogas combinándolas, durante la terapia en la enfermedad de Chagas usando dosis suficientemente bajas para evitar la interferencia con la síntesis de esteroides en el huésped (28).

Otro reporte se refiere a la actividad de la terbinafina sobre el crecimiento de pronastigotes en *Leishmania mexicana mexicana*, actuando de una manera muy semejante en este parásito,

que a la forma utilizada sobre los hongos, según el reporte de Goad y su grupo (40).

En resumen , se puede decir, que la terbinafina tiene múltiples usos, no sólo en infecciones producidas por hongos, principalmente, dermatofitos, sino también en infecciones provocadas por las bacterias y los parásitos anteriormente citados.

En las siguientes páginas, se anexan dos tablas que dan una idea amplia de la aplicación de la terbinafina.

TERBINAFINA SISTEMICA EN EL TRATAMIENTO DE DERMATOMICOSIS DE PIEL Y UNAS

RESPUESTA DE VARIOS MICROORGANISMOS

ESPECIE	NUMERO DE PACIENTES	CURACION MICOLOGICA AL FINAL DEL TX (%)	CURACION CLINICA AL FINAL DEL TX (%)	CURACION MICOLOGICA EN EL SEGUIMIENTO (%)	CURACION CLINICA EN EL SEGUIMIENTO (%)
<i>T. rubrum</i>	606	85	88	93	89
<i>T. mentagrophytes</i>	152	86	78	91	89
<i>E. floccosum</i>	55	95	85	98	94
<i>T. violaceum</i>	18	83	83	93	93
<i>T. verrucosum</i>	12	92	75	100	100
<i>M. canis</i>	16	63	63	86	86
<i>M. tonsurans</i>	11	91	82	91	91
<i>C. albicans</i>	98	62	46	66	61
Otras especies de <i>Candida</i>	6	67	67	75	75

EFICACIA DE LA TERBINAFINA ORAL Y TOPICA EN PACIENTES CON VARIAS
INFECCIONES FUNGICAS SUPERFICIALES EN 56 ESTUDIOS

TIPO DE INFECCION	ORAL (250 A 500 mg/DIA) (N=1049)		TOPICA (N=1258)	
	CURACION MICOLOGICA (%) ^A	INDICE DE EFICACIA (%) ^A	CURACION MICOLOGICA (%)	INDICE DE EFICACIA (%)
T. corporis/cruris	92	85	93	85
T. pedis	90	78	92	78
Candidiosis	65	60	93	80
Pitiriasis versicolor	5		85	80
Onicomycosis	90	85		

^A : CURACION MICOLOGICA CON RESOLUCION COMPLETA DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS O SINTOMAS RESIDUALES MINIMOS

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS.

Absorción.- Aproximadamente el 70% de la terbinafina administrada oralmente, según estudios realizados, ha sido absorbida en el tracto intestinal y la concentración plasmática pico de aproximadamente 0.8 ug/ml (48), se ha logrado a las 2 horas de haber sido administrada (1)(2)(4).

Una sola dosis de 250 ng o de 500 mg, alcanza concentraciones máximas de 0.9 ng/l y de 1.7 -2.0 ng/l respectivamente y después de 10 - 14 días , se logra un estado constante (1). Sin embargo, los estudios han revelado, que la absorción de la terbinafina a dosis altas puede ser del orden cero para algunos sujetos y una distribución más prolongada, lo que sugiere una capacidad limitada de absorción y distribución para dosis de 500 o por arriba de 500 mg, sin que se afecte la Cmax. proporcional a la dosis, como lo indica Kovarik en su estudio (4).

Por otro lado, la absorción del compuesto en forma tópica, es muy baja y menos del 2% llega a la circulación periférica (2) y en algunas personas no se encontraron rastros de la droga (1).

Distribución y eliminación.- La terbinafina al ser altamente lipofílica y queratofílica se distribuye extensamente a través de tejido adiposo, dermis, epidermis cabello y uñas (4)(15)(17), como lo señalan Kovarik, Villars y Ryder en sus respectivos estu-

dios, ya que se une fuerte e inespecíficamente a proteínas plasmáticas, con enlaces igualmente distribuidos entre todas las fracciones incluyendo albumina y lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad, dato mencionado por Balfour (1), al citar a Jensen (1989, 1990).

Por su alta lipofilia se encontró que las concentraciones logradas en piel y otros tejidos con alto contenido de lípidos exceden a las concentraciones plasmáticas y por esta razón se libera muy lentamente hacia el torrente sanguíneo (15). La droga llega a la superficie corporal por dos vías; a) por la dermis/epidermis a través del sistema vascular y b) por vía sebo de la piel. La terbinafina se acumula rápidamente en sebo y estas concentraciones superan a las logradas en plasma; sin embargo, no se encontró la droga en el sudor. Hay datos que muestran, que la concentración de terbinafina por arriba de la MIC para la mayoría de los dermatofitos, persiste 2 - 3 semanas después de detener la terapia (1).

Los metabolitos más identificados en plasma humano son el derivado N-demetilado y metabolitos monohidroxilados que resultan de la oxidación del grupo terminal metilo sobre la cadena alquil.

Estos productos iniciales de biotransformación son luego oxidados en sus correspondientes ácidos carboxílicos o conju -

gados y excretados en la orina. En estudios con la droga marcada radioactivamente se ha demostrado que la excreción urinaria de la terbinafina se calcula en un 80% y un 20% fecal . Además más se ha recuperado el 85% de la dosis a las 72 horas (1)(4).

EFFECTOS SECUNDARIOS.

Los efectos adversos producidos por la terbinafina se dividirán de acuerdo a la infección tratada.

Tiña de la cabeza.- Haroon y colaboradores no reportan ningún efecto local o sistémico, ni cambios bioquímicos o hematológicos y la presentan como un antifúngico seguro de utilizar en tratamientos con dosis de 250 mg por día durante 6 semanas (12)(21)(60).

Tiña del cuerpo y de la ingle.- Cordero, Greer y Millikan (20)(47)(51), en sus estudios, los cuales fueron realizados con terbinafina tópica, indican, irritación de la piel con descamación y prurito, pero sin cambios significativos en los parámetros de las funciones renales y hepáticas.

En el estudio realizado por Hay y sus colaboradores con terbinafina oral como tratamiento para tiña del cuerpo, se reportan recaídas y algunos efectos moderados como dolor de cabeza y diarrea, administrando 250 mg por día de la droga durante 12 semanas (70).

Tiña imbricada.- Budimulja menciona en su estudio, náuseas como efecto secundario, sin embargo no reporta ningún cambio hematológico o bioquímico (22), al utilizar dosis de 250 mg por día en un periodo de 6 semanas.

Línea de la mano.- White y Perkins reportan que no tuvieron en su estudio, cambios en las pruebas hepáticas, renales o hematológicas (32)(37), al administrar dosis de 250 mg por día por 2 semanas.

Línea del pie.- Savin, Smith tampoco reportan cambios significativos en las pruebas hepáticas, renales y hematológicas, excepto en un paciente que tuvo elevación en las pruebas de control de la función hepática al administrarse tópicamente (49) (50) y oralmente usando 250 mg por día durante 6 semanas, Savin reporta ligeros aumentos en las pruebas hepáticas al inicio del estudio, que no tuvieron relevancia clínica (46).

Línea de la uña.- Dentro de esta división se presenta un gran número de estudios y es donde se tienen la mayoría de los efectos secundarios provocados por la terbinafina, como males - tares gastrointestinales, dolor de cabeza y problemas dermatológicos (9)(11)(19), y en forma particular Van der Schroeff reporta 3 casos de incremento de enzimas del hígado, severo dolor de cabeza y eczema (10), con dosis de 250 mg por día en 12 semanas de tratamiento.

Los efectos gastrointestinales aparecen en al primera semana de tratamiento y puede ser muy incómodo en pacientes con hernia hiatal o úlcera péptica (1).

Morelli reporta un estudio realizado en un paciente con onicomosis, quien había sufrido un trasplante de hígado y se le

administro terbinafina a dosis de 250 mg por día durante 2 meses, obteniéndose una cura completa, sin ninguna modificación en los parámetros de la función renal ni hematológicos (71).

Esporaotricosis.- Hull reporta un caso de dificultad en la erección durante el tratamiento, regresando a la normalidad al finalizar la terapia; este es el primer caso reportado de disfunción eréctil, relacionado con la terbinafina (13), estudio en el cual se utilizó una dosificación de 250 mg, 2 veces al día por más de 12 semanas, de acuerdo a la recuperación de los pacientes.

Efectos sobre las hormonas y enzimas.- En pacientes tratados con el compuesto y en estudios recientes sobre éste, muestran que la terbinafina oral no tiene efecto sobre el colesterol (ya que la epoxidasa de los mamíferos es mucho menos sensible que la enzima fúngica (3)(17)), ni sobre otros esteroides, puesto que en un estudio realizado por Nashan et. al. se observó que la terbinafina no afectaba los niveles de testosterona ni de 17-hidroxiprogesterona en jóvenes sanos, mientras que el ketoconazol produjo una disminución de la primera hormona y un incremento de la segunda (36).

Uno de los aspectos importantes de los efectos que provoca la terbinafina, está en el hecho, de si actúa sobre la enzima citocromo P-450 o no y la importancia de ese efecto.

El metabolismo de un compuesto lipídico exógeno en animales

superiores toma lugar principalmente en el hígado, aunque también otros tejidos están involucrados. Esto se lleva a cabo en dos etapas, como lo indica Breckenridge (6).

1.- Un grupo nucleofílico como $-SH$, $-OH$, $-NH_2$, $-HCO_2$ es insertado a través de la acción de una enzima que produzca una oxidación, reducción o hidrólisis.

2.- Este grupo sustituido es conjugado con un carbohidrato, un aminoácido o un ácido inorgánico.

La importancia de este efecto es convertir grupos lipofílicos (que se unen rápidamente a componentes celulares) en productos hidrofílicos que puedan ser excretados. Las enzimas que catalizan estas dos fases son colectivamente conocidas como enzimas metabolizantes de drogas (6).

La función de estas enzimas puede ser, para facilitar la depuración de sustancias lipofílicas exógenas del cuerpo o para el control de síntesis y degradación de compuestos endógenos bioactivos, como esteroides, prostaglandinas y similares. Estos sistemas de enzimas son responsables de la desintoxicación, así como de la activación de drogas y otros agentes tóxicos ambientales, formas mutagénicas o cancerígenas. El mecanismo de inhibición de la enzima depende de que, los cofactores necesarios para la oxidación de la droga, tales como NADPH, sean disminuidos; que sea alterado reversible o irreversible el citocromo P - 450 o por interrupción de la transferencia de O_2 ;

sin embargo, la competencia por los sitios activos del P - 450 es la más frecuente y de importancia clínica (1)(6).

Las alilaminas, como la terbinafina, inhiben la síntesis del ergosterol, pero no actúan sobre las enzimas del sistema P - 450 o lo hacen muy débilmente, (6)(25), ya que actúa como sustrato para una fracción del sistema citocromo P - 450, por lo que es rápidamente metabolizada (1), lo que fue demostrado por Back y sus colaboradores utilizando compuestos metabolizados por el sistema citocromo P-450, como ciclosporina A y cortisol, cuya metabolización no fue interferida por la terbinafina, como lo fue por el ketoconazol (5).

Los productos del grupo de los azoles inhiben la 14 - demetilasa del lanosterol, una enzima perteneciente a la familia del citocromo P - 450, mientras que la epoxidasa del escualeno no pertenece a esta familia (5).

Por otro lado se han hecho estudios en voluntarios sanos, resultando en uno de ellos, realizado por Kovarik, que se presentaron casos de dolor de cabeza y malestares gastrointestinales con diarrea (4), al administrar una sola dosis de 125, 250, 500 y 750 ng.

Independientemente de lo anterior, como la terbinafina se secreta en la leche materna, no es recomendable que la ingieran mujeres que están en período de lactancia (1).

No se encontraron reportes de efectos mutagénicos, teratogé-

nicos ni cancerígenos, sin embargo, Galfour menciona un estudio, en que se demostró que la terbinafina es un potente inhibidor del factor mitogénico de las plaquetas (1).

Finalmente, se puede decir que hasta el momento, la terbinafina tiene buena tolerancia por parte de los pacientes presentándose pocos casos con dolores de cabeza, malestares gastrointestinales y problemas dermatológicos, pero sin efectos sobre las funciones hematológicas, hepática y renales sin embargo en pacientes con disfunción severa hepática o renal es necesario disminuir la dosis, puesto que un estudio reciente realizado por Lowe y sus colaboradores, se reporta un caso de hepatitis relacionado con la terbinafina (74).

DISCUSION

Con todo lo anteriormente expuesto, podemos decir, que la terbinafina es un buen antifúngico, que tiene su mayor aplicación en la infecciones producidas por los dermatofitos, aunque también ha sido utilizada con éxito en otras dermatomicosis como pitiriasis versicolor, algunas infecciones bacterianas y parasitosis.

Según los reportes registrados en este estudio, la terbinafina provoca pocos efectos secundarios, los cuales son más bien leves. Cuando es sistémica dolor de cabeza, malestar gastrointestinal y cuando es tópica prurito, descamación y eritema; pero en ninguno de los dos casos, existen aún datos de cambios significativos en pruebas hematológicas, hepáticas y renales.

Debido a lo anterior la terbinafina fue utilizada en un paciente con un problema hepático por sufrir un trasplante de hígado.

Por otro lado, en ninguno de los reportes mencionados se hace alusión al hecho de utilizar la terbinafina sistémica y tópica en el mismo tratamiento, como lo sugiere Arenas (52), con lo que posiblemente se pudiera disminuir el tiempo del tratamiento al lograr un sinergismo.

Es interesante mencionar que los azoles fueron sintetizados a partir de la observación, de que una droga contra parásitos, el bencimidazol, tenía también acción sobre los hongos. Ahora en

forma semejante, la terbinafina sintetizada con fines antifúngicos, tiene utilidad sobre algunos parásitos. Esto es debido a que tanto parásitos como hongos comparten ciertos compuestos en sus procesos bioquímicos.

Considero que, podría ser de utilidad realizar estudios de la terbinafina con otras drogas, no sólo antimicrobicos que pudieran proporcionar sinergismo, sino con otro tipo de sustancias como antihistamínicos, puesto que la combinación de éstos con otros fármacos han producido daños hepáticos, renales y hemáticos que en los estudios farmacocinéticos nunca se reportaron por no haberse presentado.

Sugerencias. Aunque se han obtenido muy buenos resultados con la terbinafina, sólo con un mayor número de pacientes tratados y observados se podrá tener una mejor visión de la buena tolerabilidad y baja toxicidad del medicamento.

Es importante comentar, que tampoco hay estudios sobre la utilización de la terbinafina con otros antimicrobicos como la griseofulvina o itoconazol, como lo hace Urbina (26) con la enfermedad de Chagas. El comentario se debe a que, si se utilizara la terbinafina con alguna otra droga, como las mencionadas anteriormente, durante el tratamiento de infecciones por dermatofitos, tal vez pudiera lograrse disminuir la dosis de ambas drogas, el tiempo de curación y los efectos secundarios.

Ojalá que los investigadores que tiene a su alcance el aprovechar las semejanzas bioquímicas entre diferentes microorganismos y estudiar todas las posibles alternativas que presenten nuevas sustancias, sigan luchando por la salud mundial.

RESUMEN

La terbinafina es un antimicótico, relativamente nuevo, que pertenece al grupo de aillaminas, sintetizado al sustituir el anillo fenblico de la naftifina, (antecesor) por el grupo terbutilacetileno (48), que le provee un potencial antifúngico mayor que la naftifina.

Su mecanismo de acción principal es, la inhibición de la síntesis del ergosterol de los hongos, específicamente al interferir con la actividad de epoxidasa del escualeno, lo que produce una acumulación de este último y la escasez del ergosterol, componente importante de la integridad de la membrana fúngica.

El efecto secundario de esta primera acción, es que la acumulación del escualeno se realiza en pequeñas gotitas que se adhieren a las membranas de los organelos, evitando efectuar sus funciones bioquímicas en forma adecuada (18), lo que produce la acción fungicida de la terbinafina.

Los estudios *in vitro* reportan que la actividad letal de la droga es principalmente sobre los dermatofitos, obteniendo mejores resultados con la terbinafina que con el ketoconazol, naftifina, itraconazol, clotrimazol, griseofulvina, anfotericina B.

También actúa sobre hongos dimórficos, filamentosos y levadurasiformes (1), mencionados anteriormente en el capítulo de las propiedades terapéuticas.

Existen estudios que reportan que la terbinafina tiene efecto sobre algunas bacterias (14) y algunos parásitos (28)(40), en los que se obtuvieron buenos resultados.

In vivo se han realizado estudios no sólo en animales, sino también en personas que presentan alguna infección, lográndose elevados porcentajes de curación en diferentes tipos de tiñas, en esporotricosis, pitiriasis versicolor, presentándose efectos secundarios leves sobre los pacientes, como dolores de cabeza, malestares intestinales, descamación, pero sin cambios importantes en las pruebas hematológicas, hepáticas y renales (5)(9)(12)(46). Tampoco se han observado problemas a nivel de enzimas tales como la citocromo P - 450 (6) o sobre las hormonas (36), a diferencia de otras drogas como el ketoconazol.

En la información obtenida, no se encontraron datos de efectos mutagénicos ni teratogénicos provocados por la terbinafina.

Por último, podemos decir que la terbinafina es un antimicótico que tiene buena tolerabilidad por parte de los pacientes, sin efectos secundarios de gran peligro y que puede ser una alternativa para que sustituya a drogas más tóxicas como el ketoconazol o la griseofuvina, y que presenta seguridad en su uso como para recomendarla en tratamientos para niños (12)(21), pero es necesario un mayor número de observaciones y pruebas que verifiquen esta seguridad.

CONCLUSIONES

Inicialmente, deseo mencionar que, afortunadamente, los objetivos propuestos fueron alcanzados.

Del estudio anterior se puede concluir, que la terbinafina tiene una acción fungicida al interferir sobre la síntesis del ergosterol y provocar la acumulación del escualeno.

Tiene un espectro de acción in vivo intermedio, ya que, actúa sobre una gama de hongos que no es baja, pero tampoco muy amplia. Su acción es principalmente sobre dermatofitos, aunque también actúa sobre otros hongos, algunas bacterias y parásitos.

Presenta una buena absorción, distribución (por ser lipofílica y queratofílica) y eliminación.

Tiene una tolerabilidad bastante aceptable tomando en cuenta que los efectos secundarios, hasta el momento reportados, son pocos y pueden ser tratados ; los que han sido más severos son reversibles al finalizar el tratamiento y sin presentar casos de cambios significativos en las pruebas de control de las funciones hepáticas, renales y hematológicas en la mayoría de los estudios, pues ya existe un reporte de un caso de hepatitis relacionada con este medicamento.

Por otro lado, no hay reportes de resistencia fúngica frente a la terbinafina lo que la convierte en una muy buena alternativa para sustituir a otros antimicóticos, de mayor toxicidad.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Balfour J. A., Faulds D.. *Terbinafine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial mycosis.*
Drugs 43 (2) : 259-284, 1992.
- 2.- Sandoz . *Monografía Clínica.- Revisión clínica y técnica. Lamisil.*
Sandoz de México S.A. de C.V.
- 3.- Ryder N.S. . *Terbinafine: Mode of action and properties of squalene epoxidase inhibition.*
Br J Dermatol 126 (suppl. 39): 2-7, 1992.
- 4.- Kovarik J.M., Kirkesseli S., Humbert H. . *Dose-proportional pharmacokinetics of terbinafine and its N-demethylated metabolite in healthy volunteers.*
Br J Dermatol 126 (suppl. 39): 8-13, 1992.
- 5.- Back D.J., Tjia J.F. and Abel S.M. . *Azoles, allylamines and drug metabolism.*
Br J Dermatol 126 (suppl. 39): 14-18, 1992.
- 6.- Breckenridge A. . *Clinical significance of interactions with antifungal agents.*
Br J Dermatol 126 (suppl. 39): 19-22, 1992.
- 7.- Roberts D.T. . *Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: Results of an omnibus survey.*
Br J Dermatology 126 (suppl. 39): 23-27, 1992.

- 8.- Finlay A. Y. . *Pharmacokinetics of terbinafine in the nail.*
Br J Dermatol 126 (suppl. 39): 28-32, 1992.
- 9.- Goodfield H.J.D . *Short-duration therapy with terbinafine for dermatophyte onychomycosis: A multicentre trial.*
Br J Dermatol 126 (suppl. 39): 33-35, 1992.
- 10.- Van der Schroeff J.B., Cirkel P.K., Crijns M.B. et. al. .
A randomized treatment duration-finding study of terbinafine in onychomycosis.
Br J Dermatol 126(Suppl. 39): 36-39, 1992.
- 11.- Baudraz- Rosselet F., Rakosi T., Willi P.B. and Kenzelman R. . *Treatment of onychomycosis with terbinafine.*
Br J Dermatol 126 (suppl.39): 40-46, 1992.
- 12.- Haroon T. S., Hussain I., Mahmood A. et. al. . *An open clinical pilot study of the efficacy and safety of oral terbinafine in dry non-inflammatory tinea capitis.*
Br J Dermatol 126 (suppl. 39): 47-50, 1992.
- 13.- Hull P.R. and Vismer H.F. . *Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine.*
Br J Dermatol 126 (suppl. 39): 51-55, 1992.
- 14.- Nolting S. and Bräutigam. *Clinical relevance of the antibacterial activity of terbinafine: A contralateral comparison between 1% terbinafine cream and 0.1% gentamicin sulphate cream in pyoderma.*

- Br J Dermatol* 126 (suppl. 39): 56-60, 1992.
- 15.- Villars V.V. and Jones T.C. . *Special features of the clinical use of oral terbinafine in the treatment of fungal diseases.*
Br J Dermatol 126 (suppl. 39): 61-69, 1992.
- 16.- Hay R.J. and Zaias N. . *Difficult to treat dermatoses: An introduction.*
J Dermatol Treat 3 (suppl. 1): 1, 1992
- 17.- Ryder N.S. . *Selective action of allylamines and its therapeutic implications.*
J Dermatol Treat 3 (suppl. 1): 3-7, 1992.
- 18.- Gnanush E., Ryder N.S. and Paltauf F. .*Effect of squalene on the structure and function of fungal membranes.*
J Dermatol Treat 3 (suppl.1): 9-13, 1992.
- 19.- Goodfield M.J.D., and Evans E.G.V. . *Terbinafine in the treatment of onychomycosis.*
J Dermatol Treat 3 (suppl.1): 19-21, 1992.
- 20.- Cordero C., de la Rosa I., Espinosa Z., Rojas R.F. and Zaias N. . *Short-term therapy of tinea cruris/corporis with topical terbinafine.*
J Dermatol Treat 3 (suppl.1): 23-24, 1992.
- 21.- Haroon T.S., Hussain I., Aman S. et. al. . *A randomized, double-blind, comparative study of terbinafine vs griseofulvin in tinea capitis.*

- J Dermatol Treat* 3 (suppl.1): 225-27, 1992.
- 22.- Budimulja U., Kuswadi, Judanarso J., Basuki S. et. al.
Terbinafine in the treatment of tinea imbricata: An open
pilot study.
J Dermatol Treat 3 (suppl.1): 29-33, 1992.
- 23.- Roberts D.T., Richardson M.D., Dwyer P.K. and Donegan R.
Terbinafine in chronic paronychia and candida onychomycosis.
J Dermatol Treat 3 (suppl. 1) : 39-422, 1992.
- 24.- Richard M., Oriel V., Raymond G.P. . Infecciones
micóticas superficiales y profundas en dermatología.
Triángulo. Revista Sandoz de Ciencias Médicas.
Dermatología 30 (1/2): 33-44, 1992.
- 25.- Ryder N.S. . Specific inhibition of fungal sterol biosynthesis by SF 86-327, a new allylamine antimycotic agent.
Antimicrob Agents Chemother 27 : 252-256, 1985
- 26.- Petranyi G., Ryder N., Stoltz A. . Allylamine derivatives:
A new class of synthetic antifungal agents inhibiting
fungal squalene epoxidase.
Science 224: 1239-1241, 1984.
- 27.- Shuster S., Munro C.S. . Single dose treatment of fungal
nail disease.
The Lancet 339: 1066, 1992
- 28.- Urbina J.A., Lazard K., Aguirre T., Piras M.M., Piras R.

- Antiproliferative synergism of the allylamine SF 86-327 and ketoconazol on epimastigote and anastigote of Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi.*
Antimicrob Agents Chemother 32 : 1237-1242, 1988
- 29.- Petranyi G., Meingassner J.G., Meith H. . *Antifungal activity of the allylamine derivate terbinafine in vitro .*
Antimicrob Agents Chemother 31 : 1365-1368, 1992
- 30.- Petranyi G., Meingassner J.G., Meith H. . *Activity of terbinafine in experimental fungal infections of laboratory animals.*
Antimicrob Agents Chemoter 31 : 1558-1561, 1987.
- 31.- Smith Edgar B. . *History of antifungals.*
J Am Acad Dermatol 23 : 779-781, 1990
- 32.- White J.F., Perkins P., Evans E.G.V. . *Successful treatment of chronic tinea pedis and tinea manuum with Lamisil (Terbinafine).*
Br J Dermatol 123 : 30, 1990.
- 33.- Kan V.L., Henderson D., Bennett J.E. . *Bioassay for SF 86- 327, a new antifungal agent.*
Antimicrob Agents Chemother 30 : 638-629, 1986.
- 34.- Finlay A.Y., Lever L., Thomas R. and Dykes P.J. . *Nail matrix kinetics of systemic trebinafine in onychomycosis.*
Br J Dermatol 123 : 31 , 1990.
- 35.- Harland C.C., Goodfield M.J.D. and Evans E.G.V. . *A*

follow up study of terbinafine (SF 86-327, Lamisil) in the treatment of onychomycosis.

Br J Dermatol 123 (suppl. 37) : 31-32, 1990.

- 36.- Nashan D., Knuth U.A., Weidinger G. . The antimycotic drug terbinafine in contrast to ketoconazol lacks acute effects on the pituitary-testicular function of healthy men: a placebo - controlled double-blind trial.

Acta Endocrinologica 120 : 677-681, 1989.

- 37.- White J.E., Perkins P.J., Evans E.G.V. . Successful - 2 weeks treatment with terbinafine (Lamisil) for moccasin tinea pedis and tinea manuum.

Br J Dermatol 125 : 260-262 , 1991.

- 38.- Ryder Neil S. . Effect of allylamine antinycotic agents on fungal sterol biosynthesis measured by sterol side - chain methylation.

J Gen. Microbiol 131 : 1595-1602, 1985.

- 39.- Dykes P.J., Thomas R., Finlay A.Y. . Determination of terbinafine in nail samples during systemic treatment for mycoses.

Br J Dermatol 123 : 481-486, 1990.

- 40.- Goad L.J., Holz G., Beach D. . Effect of the allylamine antifungal drug Sf 06-327 on the growth and sterol synthesis of Leishmania mexicana mexicana promastigotes.

Biochem Pharmacol 34 : 3785-3788, 1985.

- 41.- Johnson M., Shuster S. . Ventral nail contribution to the nail plate is continuous along the length to the nail bed.
Br J Dermatol 123 : 825, 1990.
- 42.- Munro C., Rees J., Shuster S. . Short duration terbinafine therapy penetrates diseased distal nail via the ventral nail-bed and is effective in onychomycosis.
Br J Dermatol 129 : 825, 1990.
- 43.- Stütz A., Petranyi G. . Synthesis and antifungal activity of (E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalene methanamine (SF-86-37) and related allylamine derivatives with enhanced oral activity.
J Med Chem 27 : 1539-1543, 1984.
- 44.- Berman B., Ellis Ch., Leyden J., Lowe N., Savin R. et. al. Efficacy of a 1-week, twice-daily regimen of terbinafine 1% cream in the treatment of interdigital tinea pedis.
J Am Acad Dermatol 26 : 956-960, 1992.
- 45.- Zaias Nardo. Management of onychomycosis with oral terbinafine.
J Am Acad Dermatol 23 : 810-812, 1990.
- 46.- Savin R., Zaias N. . Treatment of chronic moccasin-type tinea pedis with terbinafine: A double-blind placebo controlled trial.
J Am Acad Dermatol 23 : 804-807, 1990.
- 47.- Greer D.L. and Jolly H.W. . Treatment of tinea cruris

- with topical terbinafine.
J Am Acad Dermatol 23 : 800-803, 1990.
- 48.- Birnbaum Jay E. . Pharmacology of the allylamines.
J Am Acad Dermatol 23 : 782-785, 1990
- 49.- Savin Ronald C. . Treatment of chronic tinea pedis
(athlete's foot type) with topical terbinafine.
J Am Acad Dermatol 23 : 786-789, 1990.
- 50.- Smith E., Newton R.C., Noppakun N. . A clinical trial of
topical terbinafine (a new allylamine antifungal) in the
treatment of tinea pedis.
J Am Acad Dermatol 23 : 790 -794.
- 51.- Millikan Larry E. . Efficacy and tolerability of topical
terbinafine in the treatment of tinea cruris.
J Am Acad Dermatol 23 : 795-799, 1990.
- 52.- Arenas Roberto.
Micología Médica Ilustrada.
Nueva Editorial Americana.
1a. Edición.
México D.F. (1993).
- 53.- Editor.- Fundación científica Ernest J. Lederle.
Micosis superficiales de la piel lampiña.
Dermatología Lederle 12 : 5-8, 1993.
- 54.- Bonifaz Alexandro.

Micología Médica Básica.

Editorial Mendez Cervantes.

México D. F. (1991).

55.- *Garibay Martínez Claudia.*

*Estudio de la actividad in vitro del terbinafine frente a
100 cepas de Candida sp*

Tesis UNAM 1991.

56.- *Gennis Robert B.*

Biomembranes.- Molecular structure and function.

Springer - Verlag.

New York, 1989.

57.- *Briffin D. Fungal Physiology.*

John Wiley and Sons, Inc.

1981.

58.- *Finlay A. Y. . Terbinafina (Lamisil). Dermatosis de
difícil tratamiento.*

18o. Congreso Mundial de Dermatología. Sandoz Pharma S.A.E

Nueva York (1992).

59.- *Goodfield M.J.D. . Terbinafina (Lamisil). Dermatosis de
difícil tratamiento.*

18o. Congreso Mundial de Dermatología. Sandoz Pharma S.A.E

Nueva York (1992).

60.- *Haroon T.S. et. al. . Terbinafina (Lamisil). Dermatosis
de difícil tratamiento.*

180. Congreso Mundial de Dermatología. Sandoz Pharma S.A.E
Nueva York (1992).
- 61.- Hull P.R. y Vismer H.P. . Terbinafina (Lamisil). Derma -
tosis de difícil tratamiento.
180. Congreso Mundial de Dermatología. Sandoz Pharma S.A.E
Nueva York (1992).
- 62.- Patauli F. . Terbinafina (Lamisil). Dermatitis de difi -
cil tratamiento.
180. Congreso Mundial de Dermatología. Sandoz Pharma S.A.E
Nueva York (1992).
- 63.- Ryder Neil . Terbinafina (Lamisil). Dermatitis de
difícil tratamiento.
180. Congreso Mundial de Dermatología. Sandoz Pharma S.A.E
- 64.- Windholz M.
The Merck Index
Merck and CO., Inc.
11a. Edición
Rahway, N.J. (1989).
- 65.- Sanabria Deseuza J.A.
Terbinafine en el tratamiento de micosis superficiales.
TESIS. U.N.A.M. (1990).
- 66.- Nes W.R., Setula B.C., Nes W.D., Adler J. . The functio -
nal importance of structural features of ergosterol in
yeast.

J Biol Chem 253 : 6218-6225, 1978.

67.- Nolting K.S., Weindinger G., Bräutigam M. . Terbinafine 250 mg daily in onychomycosis involving non-dermatofytic fungi.

Am Con Dermatol . Washington D.C. 1993, P-97

68.- Finlay A.Y., Thomas R. . Does the oral dosage of terbinafine influence its concentration in nail?

Am Con Dermatol . Washington D.C. 1993, P-112

69.- Roberts D.T. . The fungicidal activity of terbinafine in dermatophytoses.

Am Con Dermatol . Washington D.C. 1993, P-125

70.- Hay R.J., McGregor J.M., Clayton Y.M. . A study of terbinafine (Lamisil) in patients with griseofulvin unresponsive.

Am Con Dermatol . Washington D.C. 1993, P-155

71.- Morelli R., Colombo M.D., Stinchi C. et. al. . Terbinafine treatment in a patient with severe disease.

Am Con Dermatol . Washington D.C. 1993, P- 177

72.- Flawski B., Jones H.L., Levine N., Leyden J. . Efficacy of terbinafine 1% cream in the treatment of moccasin-type tinea pedis: Results of placebo-controlled multicenter trial.

Am Con Dermatol . Washington D.C. 1993, P-346

73.- Hay R. et. al. . Treatment with terbinafine

Br J Dermatol 1: 33-38, 1990

74.- Lowe G. et. al. . Hepatitis associated with terbinafine
treatment.

Br Med J 306 : 408, 1993