

302927
3
207

Universidad femenina
de México
UFM

UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

ESCUELA: QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
CON ESTUDIOS INCORPORADOS
A LA U. N. A. M.

RECIBIDA
19 MAR
1967

**ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DEL TOLCICLATO
TOPICO K 9147 EN LAS DERMATOFITOSIS**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

COVARRUBIAS GARCIA ROSA MAYELA

MEXICO, D. F.



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.

INDICE

Introducción	1
Objetivos	2
I Aspectos micrológicos	3
1.0. Generalidades	3
1.1. Epidemiología	3
1.1.1. Fuente de infección	4
1.1.2. Transmisión	4
1.2. Características clínicas	4
1.3. Características micrológicas	7
1.4. Derivados tiocarbamilados	10
1.4.1. Tolnaftato	11
II Tolciclato	14
2.1. Características químicas	14
2.2. Características fisicoquímicas	14
2.3. Espectro de acción	15
2.3.1. Estudios "in vitro"	15
2.3.2. Estudios "in vivo"	17
2.3.3. Mecanismo de acción	19
2.4. Estudios toxicológicos	21
2.5. Estudios embriotóxicos	22
2.6. Pruebas de mutagenicidad	22
2.7. Penetración en la piel	22
2.8. Actividad farmacológica	23
2.9. Evaluación terapéutica en humanos	23
3.0. Estudios comparativos	

III	PROTOCOLO (Nuestro estudio)	
1.0.	Metodología	27
1.1.	Selección de los pacientes	27
1.2.	Indicaciones	28
1.3.	Evaluación	28
1.4.	Valoración del tratamiento	29
1.5.	Tolerancia	30
1.6.	Valoración micológica	30
1.6.1.	Toma de muestra	30
1.6.2.	Estudios micológicos	31
2.0.	Material	33
2.1.	Equipo	34
2.2.	Reactivos	35
2.3.	Medios de cultivo	35
2.4.	Fármacos	35

RESULTADOS

1.1.	Epidemiología	36
1.2.	Ocupación	36
1.3.	Padecimientos y/o factores predisponentes	37
1.4.	Diagnósticos clínicos	38
1.5.	Tratamientos previos	38
1.6.	Agentes etiológicos aislados	39
1.7.	Evaluación clínica al final del tratamiento	40
1.8.	Evaluación micológica al final del tratamiento	41
1.9.	Datos intolerancia	41
1.10.	Tolerancia	42

Conclusiones	44
Resumen	45
Comentarios	47
Apéndice	48
Bibliografía	51

INTRODUCCION

Debido a las condiciones laborales, ocupacionales y ecológicas que afectan a nuestro país, es frecuente observar ciertos tipos de enfermedades causadas por hongos, siendo las más abundantes las micosis superficiales, ocupando por frecuencia uno de los primeros lugares entre las enfermedades de la piel, sobre todo las provocadas por los dermatofitos.

En el año de 1974, se sintetizó en los Laboratorios de "Carlo Erba" una nueva estructura química, no muy común dentro de la química farmacéutica, que tiene una gran propiedad físico-química (la liposolubilidad), esta propiedad se explica por la capacidad de penetración de la droga en el estrato córneo de la piel, alcanzando una actividad terapéutica en un 85 a 90 por ciento de los casos, y se ha comprobado en estudios comparativos controlados contra: tolnaftato, clotrimazol, miconazol y ácido undecilénico, en donde los supera tanto in vivo como in vitro.

Por lo tanto se ha considerado como un fármaco específico para el tratamiento tópico de las micosis superficiales. (67).

Después de haber revisado la bibliografía correspondiente a los estudios in vitro y las propiedades farmacológicas del tolciclato, pretendemos realizar un estudio sencillo, abierto, randomizado para comprobar la eficacia terapéutica, así como sus efectos secundarios en pacientes que presenten tiña del cuerpo y/o inguino-crural.

OBJETIVOS

- 1.- Demostrar y evaluar la actividad "in vivo" del tolclolato tópico crema al 1% en el tratamiento de las dermatofitosis, en un estudio sencillo, abierto.
- 2.- Aislar y tipificar los agentes etiológicos de las dermatofitosis en estudio.
- 3.- Observar y evaluar los efectos secundarios de la administración cutánea del tolclolato.

Aspectos micológicos

1.0. Generalidades

La micología es la ciencia que trata el estudio de los hongos en general, de su clasificación, de su importancia en el equilibrio, de su dimorfismo y de las relaciones con los otros seres vivos (2, 19, 54, 69).

Las micosis propiamente dichas, son aquellas enfermedades producidas por hongos y conforme sea su grado de invasión en la piel serán micosis superficiales, dentro de las que se encuentran las dermatofitosis o tiñas, las cuales tienen la característica de parasitar la queratina, principal componente de la epidermis, pelos y uñas, se consideran micosis cosmopolitas; cuando penetran más allá de dicha capa se consideran micosis subcutáneas o profundas. (2, 28, 54, 64, 69).

1.1. Epidemiología

Por la amplia gama de factores climatológicos que se presentan en nuestro país, se ha podido aislar a las especies de dermatofitos, que con más frecuencia causan afecciones clínicas.

Estos afectan tanto a hombres como a mujeres, la edad desempeña un papel importante en este tipo de infecciones; como es el caso de la tiña de la cabeza casi exclusiva en niños, que tiende a desaparecer al llegar la pubertad, esto se explica porque, las glándulas sebáceas estimuladas por las hormonas sexuales, -

producen ácidos grasos saturados de cadena larga (ácido undecilénico). (19, 28, 54, 69).

Al contrario, en el adulto la tifa de los pies es más frecuente, debido a un mayor contacto con el agente infectante, -- aunque algunos investigadores piensan que estas entidades clínicas se presenten debido a factores predisponentes ya sean de tipo traumático, ocupacional, iatrogénico o genético.

En general, estos padecimientos pueden presentarse en cualquier tipo de clima, dependiendo básicamente del nivel higiénico de la población.

En la última década se ha observado un incremento causado por T. rubrum. (64).

1.1.1. Fuente de infección

Las dermatofitosis son transmitidas de animales al hombre (zooofilicas), del suelo al hombre (geofilicas) y de hombre a hombre (antropofilicas).

1.1.2. Transmisión

Por contacto directo e indirecto, debiendo existir previamente los factores mencionados en 1.1.

1.2. Características clínicas

Las tifas se pueden clasificar clínicamente siguiendo --

varios criterios, entre ellos: la topografía, morfología de la lesión o por agente etiológico.

De esta manera tenemos:

<u>Tinea pedis</u>	Tiña de los pies
<u>Tinea manuum</u>	Tiña de las manos
<u>Tinea cruris</u>	Tiña de la ingle
<u>Tinea corporis</u>	Tiña del cuerpo
<u>Tinea capitis</u>	Tiña de la cabeza
<u>Tinea barbae</u>	Tiña de la barba
<u>Tinea unguium</u>	Tiña de las uñas

Por su agente etiológico:

T. favosa

T. imbricata o tokelau (64).

En general, el desarrollo del dermatofito sobre la piel se hace en forma radial, y la invasión de las células queratinizadas se manifiesta por descamación, reacción inflamatoria y vesiculación además de ardor y prurito.

La invasión sobre la queratina en pelos y uñas favorece el desmoronamiento de ambos; en la tiña de la cabeza se observa pseudoslopecia, en la tiña de las uñas, la uña se ve amarillenta, quebradiza y deforme.

Existen lesiones vesiculosas o papulosas como respuesta a una hipersensibilidad a distancia, llamadas dermatofitides, de-

bidas a la presencia de hongos o sustancias liberadas por éstos que frecuentemente se confunden con lesiones micóticas activas. (2, 20, 54, 63).

Describiremos brevemente las características clínicas de la tiña del cuerpo y de la ingle, por su importancia en nuestro estudio.

Tinea cruris o tiña de la ingle

Este nombre se designa para aquellas localizaciones crurales, perianales o glúteas causadas por los dermatofitos en la piel lampiña.

La lesión típica consiste en aparición de placas eritemato-escamosas, de bordes bien definidos y salientes, con actividad periférica, formada por pápulas y vesículas, observándose en el centro una zona hipercrómica, enrojecida o liquenificada; de tamaño variable, generalmente son grandes confluentes, pueden ser uni o bilaterales, es muy frecuente en varones jóvenes y la mayoría de las veces son muy pruriginosas, sus agentes etiológicos más frecuentes son: T. rubrum, T. mentagrophytes, T. tonsurans y E. floccosum. (2, 19, 28, 54, 58, 64).

Coincidiendo con los agentes etiológicos aislados en la tiña de los pies, lo que afirma el autocontagio con la región crural.

Tinea corporis o tiña del cuerpo

Se denomina así a la tiña que afecta a la piel lampiña o -glabra, en cualquier sitio del cuerpo con excepción de las especificadas anteriormente (1.2.).

Las lesiones aparecen generalmente en placas semicirculares, eritemato-escamosas, levemente costrosas o exudativas, de bordes bien limitados; éstas pueden ser placas únicas (tiña trichofítica) causada por organismos de género Trichophyton o múltiples (tiña microspórica) provocada por el género Microsporum. Por lo general son hipocrómicas al centro, muy pruriginosas y que frecuentemente coinciden con casos de tiña de la cabeza sobre todo en los niños. Se cataloga como una de las tiñas más importantes por su frecuencia y topografía de afección.

Sus agentes etiológicos más frecuentes son: T. rubrum, T. mentagrophytes, M. canis y T. tonsurans. (2, 19, 28, 54, 59 64).

1.3. Características micológicas

En la actualidad se conoce una clasificación simplificada sobre los dermatofitos, mediante el cultivo y la selección de ciertos caracteres morfológicos, como criterios en la diferenciación de género. De ésta manera Emmons consideró claramente tres géneros: Trichophyton, Microsporum y Epidermophyton. (28).

Cada uno de los cuales puede diferenciarse morfológicamente por sus conidias, modalidades de micelio y estructuras espe --

cializadas.

Mencionaremos las características micro y macroscópicas de las especies más frecuentes.

Trichophyton rubrum. (Castellani) Sabouraud 1911.

- Distribución geográfica: Cosmopolita, antropofílica;
- Patogenicidad: T. pedis, T. corporis y T. unguium.
- Características macroscópicas:

anverso: Los cultivos son algodonosos, aterciopelados, -- aunque algunas veces toman aspecto pulverulentos. De color blanco.

reverso: Se produce una pigmentación roja o púrpura (cultivado en medio de harina de maíz-agar más dextrosa al 1%).

- Características microscópicas: Presenta abundantes filamentos con microconidias alternas piriformes (aleuriosporas), escasas cruces de Lorena, macroconidias en forma de puro y esporádicamente cuerpos nodulares e hifas en raqueta. Se desconoce su forma de reproducción perfecta.

Trichophyton mentagrophytes. (Robin) Blanchard 1896.

- Distribución geográfica: Cosmopolita, antropofílico y zoológico.
- Patogenicidad: T. pedis, T. cruris, T. capitis, raramente T. unguium, granuloma tricofítico.
- Características macroscópicas:

anverso: Los cultivos son pulverulentos o granulados, de -

color blanco a beige, su aspecto puede variar a algodonoso o aterciopelado de color blanco puro.

reverso: Sobre harina de maíz-agar más dextrosa al 1% presentan un pigmento amarillo, lo que le diferencia de T. rubrum.

- Características microscópicas: Los cultivos pulverulentos o granulados, desarrollan abundantes microconidias sueltas y aleuriosporas, así como macroconidias y abundantes micelios en forma de zarcillo y espiral.

Las colonias algodonosas desarrollan tales estructuras en menor grado y a veces no aparecen.

- Estado perfecto:

Arthroderma benhamiae (Ajello y Cheng 1967).

Arthroderma vanbreuseghemii (Takashio 1973).

Microsporum canis. (Bodin) 1902.

- Distribución geográfica: Cosmopolita, zoofili
- Patogenicidad: T. capitis, T. corporis.
- Características macroscópicas:

anverso: Colonia con micelio algodonosa, parecida a "pelo de angel", que después presenta aspectos pulverulentos de color blanco a amarillo claro.

reverso: Produce un pigmento de color anaranjado brillante.

- Características microscópicas: Se aprecian abundantes macroconidias de pared gruesa (8 a 20x40 a 150 u) o más, puede presentar escasa microconidias, aleuriosporas, clamidios

poras e hifas en forma de raqueta.

- Estado perfecto: Nannizzia otae (Hasegawa y Usui 1975).

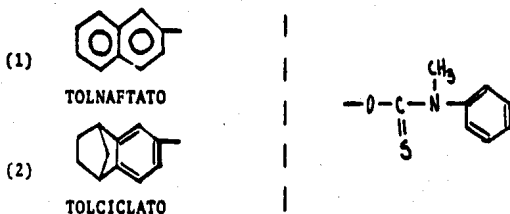
Epidermophyton floccosum. (Harz) Langeron y Milochevitch 1930.

- Distribución geográfica: Cosmopolita, antropofílica.
- Patogenicidad: T. cruris, T. pedis.
- Características macroscópicas: Especie única
anverso: Colonia de color amarillo-verdoso, aterciopelado o pulverolento con surcos radiantes centrales, plegada cerebriforme; si se preparan subcultivos a partir de ésta, se obtiene una colonia vellosa de color blanco, con escasas formas de reproducción (Pleomorfismo).
reverso: Se presenta un pigmento verde limón (medio de harina de maíz-agar más dextrosa al 1%).
- Características microscópicas: Se observan gran cantidad de macroconidias de pared lisa, multitabicadas; se agrupan a través del micelio en forma de "bastos".
Algunas veces se presentan clamidiosporas e hifas en raqueta, nunca se presentan microconidias.
- Se desconoce su estado perfecto.
(2, 28, 38, 64, 69).

1.4. Derivados tiocarbamilados

En 1962, Noguchi y cols. descubren en Japón la actividad antimicótica de un derivado sintético tiocarbamilado, llamado tolnaftato.

Este guarda cierta similitud en su molécula con el tolciclato, ambos presentan en común el grupo tiocarbamilo. (17.22).



Su diferencia radica en la parte izquierda de la molécula, con el grupo 2 naftil para el tolnaftato y el tetrahidro-1,4-metano-6-naftil para el tolciclato. (22, 67).

1.4.1.

TOLNAFTATO

- Características químicas:

Nomenclatura: 2 metil-N-metil-tiocarbamato

Fórmula condensada: (1)

- Características fisicoquímicas:

Descripción: cristales blancos, inodoros.

Solubilidad: soluble en cloroformo, parcialmente en éter, levemente en alcohol e insoluble en agua.

Estabilidad: estable frente al oxígeno y la luz.

Peso molecular: 307.4 g/mol.

Punto de fusión: 110.5 - 111.5 °C

(28, 54).

- Espectro de acción: Las pruebas "in vitro" demostraron

que el tolnaftato presenta actividad antifúngica sólo contra dermatofitos y M. furfur e inactivo contra Candida sp.

Se ha encontrado que las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para T. mentagrophytes son de 0.0075 a --- 0.075 ug/ml. (54,55)

"In vivo", el tolnaftato resultó ser efectivo en: Dermatofitosis experimental en cobayos con Microsporum sp., - Trichophyton sp y Aspergillus niger. En estudios comparativos resultó ser más efectivo que el miconazol, clotrimazol y ácido undecilénico, frente a dermatofitosis especialmente de T. mentagrophytes variedad asteroides, las concentraciones fungistáticas y fungicidas para éste fueron de 0.008 ug/ml. (67)

Mecanismo de acción:

Aunque no se ha establecido el mecanismo de acción de éste, se postula, de que en vista de su similitud con la griseofulvina en cuanto a su espectro fungistático, si el tolnaftato interfiere o no en el deterioro del huso y los microtúbulos citoplásmicos influenciando la división celular y el crecimiento de las hifas. (29,54)

Farmacología:

En estudios en animales y humanos se ha observado la efectividad del tolnaftato, en tiñas del cuerpo, ingles y pies así como en pitiriasis versicolor, su uso tópico ha

manifestado su ineficiencia en tiñas de la cabeza, de las uñas y candidosis.

Sin embargo, se ha obtenido resultados satisfactorios en dichas micosis cuando se utiliza la griseofulvina oral como coadyuvante. Se han descrito recidivas en infecciones por Trichophyton rubrum.

Absorción, destino y excreción:

Su absorción es buena por la piel, así como por el tracto gastrointestinal y vías parenterales. Se desconocen sus destinos y excreciones.

Toxicidad: En general, no produce efectos irritantes locales.

Presentación farmacéutica: Crema, ungüento, polvo y loción al 1%. (29,54)

II

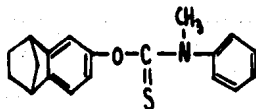
TOLCICLATO

(K 9147)

2.1.)

Características químicas:

- Nomenclatura: O-(1,2,3,4,-tetrahidro,-1,4 metanonaftalen-6-yl) m-N-dimetil-tiocarbamilato.
- Fórmula condensada: $C_{20} OH_{21} NOS$
- Nombre genérico: TOLCICLATO
- Fórmula estructural:



2.2.)

Características fisicoquímicas:

- Descripción : Polvo blanco, cristalino.
- Solubilidad : Prácticamente insoluble en agua y en propilenglicol.
Soluble en alcohol etílico.
Muy soluble en dimetilsulfóxido, cloroformo y eter etílico.
- Peso molecular : 323, 44

- Punto de fusión: 92 °C - 94 °C

- Formas de presentación: - crema al 10
- loción al 10
- ungüento al 10

(19)

2.3.) Espectro de acción

El tolclolato (K 9147) demostró poseer tanto "in vitro" como "in vivo" un amplio espectro de actividad antimicótica entre: dermatofitos, hongos filamentosos y levaduras. (11,22).

No se ha observado actividad contra bacterias, protozoarios y helmintos, así como en algunas cepas de Candida sp. (22, 43, 67).

2.3.1.) Estudios "in vitro"

a) El tolclolato (K 9147) mostró actividad fungistática contra 3 cepas de Trichophyton, 3 de Microsporium y 1 de Epidermophyton; así como también contra Aspergillus niger tanto en caldo de Sabouraud como en agar de Sabouraud, con CMI de un rango entre 0.01 y 0.1 ug/ml.

Al adicionar suero de caballo al 10% la actividad del tolclolato se redujo de 8 a 10 veces; así como también los valores de CMI se alteraron entre 0.06 y 0.86 ug/ml.

La actividad fungicida sobre T. mentagrophytes es de 1.5 -

ug/ml. En estos ensayos se encontró que el tolciclato y el tol-naftato son inactivos a una concentración de 200 ug/ml contra -- Candida, saccharomyces, bacterias y protozoarios. (22, 43).

b) La actividad antifúngica del K 9147 fue estudiada en 71 ce-pas. Se incluyeron 51 de dermatofitos, 12 de Aspergillus y 8 de Scopulariopsis brevicaulis. Para este efecto se determinó la - CMI a diferentes concentraciones del fármaco (0,01 a 5,12 ug/ml) en cepas replicadas en agar Sabouraud glucosado.

Los resultados obtenidos demuestran que los dermatofitos - fueron inhibidos en un 100% a concentraciones iguales o inferiores a 0.08 ug/ml; resultados muy semejantes a los obtenidos por otros autores.

El resto de los hongos estudiados fueron inhibidos a concen-traciones comprendidas entre 0.02 y 1.28 ug/ml.

Parece ser que esta actividad depende de la cantidad del - inóculo empleado. Se hace notar que las cepas de Aspergillus ni-ger, son sensibles a este fármaco, considerándose importante en algunas patologías como es el caso de las micosis del oído exter-no, de la cual es el principal agente causal. (67).

c) El tolciclato K 9147 se probó en un estudio comparativo "in-vitro" contra el econazol, clotrimazol y miconazol en 30 cepas - de dermatofitos provenientes de 3 países europeos y 2 americanos.

La valoración se realizó en agar de Sabouraud (AS) y en AS + -

10% de suero de caballo, por el método de diluciones seriadas en proporción de 1 a 1.5 . Las suspensiones fúngicas contenían 10⁶ células/ml, la lectura de CMI se hizo después de 5 días de incubación a 26 °C, con 4 replicaciones de cada una de las cepas. Los resultados muestran que en el agar sin suero, el 50% de las cepas quedan inhibidas a la concentración de: 0.037 ug/ml de tolclolato, 0.066 ug/ml de econazol, 0.13 ug/ml de clotrimazol y 0.51 ug/ml de miconazol; en agar con suero el 50% de inhibición se obtiene con 0.45, 0.84, 1.5 y 5.8 ug/ml respectivamente.

Se concluye que la relación de actividad entre tolclolato y demás antifúngicos permanece constante en ausencia como en presencia de suero y corresponda a: 2 para el econazol, 3 para el clotrimazol y 13 para el miconazol. (14, 25).

d) Cuatro antimicóticos tolnaftato, clotrimazol, miconazol y ácido undecilénico fueron comparados contra el tolclolato a concentraciones de 0.01 a 100 ug/ml en una cepa de T. mentagrophytes (2114/76).

El tolclolato y el tolnaftato inhibieron el crecimiento de esta cepa a 2 ug/ml, el clotrimazol a 3 ug/ml y el miconazol y ácido undecilénico fueron los menos activos a una concentración de 100 ug/ml. (67).

2.3.2.) Estudios "in vivo"

a) Se experimentó el uso del tolclolato (K 9147) en compara--

ción con el tolnaftato en cobayos de 200 g de peso, infectados por vía tópica (durante 4 días), con T. mentagrophytes variedad asteroides (10^6 células/m²) y M. canis cepa ATCC 11621 (10^7 células/ml.), a los cuales se les administró los dos fármacos una vez al día durante 10 días.

En la infección por T. mentagrophytes, el tolclolato resultó 3 veces más activo que el tolnaftato y 10 veces más activo clínicamente. Para M. canis la diferencia también fue estadísticamente significativa ya que el tolclolato es 3.77 veces más activo que el tolnaftato, micológicamente. (25, 27).

b) Un estudio similar al anterior fue realizado únicamente con tolclolato frente al placebo, con los mismos parámetros, se -- observó curación de las lesiones y crecimiento del pelo, cultivos negativos y negativización ante la luz de Wood, manteniéndose positividad en los animales no tratados y tratados con placebo. (24).

c) Se compararon cuatro antimicóticos con tolclolato en cobayos infectados con T. mentagrophytes.

Con los cinco fármacos se observa retardo en el crecimiento en estos animales. Con tolnaftato y tolclolato (ambos al 1%), -- después de 6 días de finalizar el tratamiento se negativizaron -- los cultivos, sin embargo después de 24 días con clotrimazol y -- miconazol al 1% y el ácido undecilénico (1 - 10%) + PEG (10%) hay positividad en éstos.

Se encontró que estos antimicóticos son eficaces en el siguiente orden de mayor a menor efectividad: tolclclato, tolnaftato, miconazol, clotrimazol y ácido undecilénico (cremas) respectivamente. (67).

d) Las siguientes cepas de T. mentagrophytes A-280, RV- 27436, 2114- 76, M. canis, RV- 31647, T. rubrum y E. floccosum fueron usadas para producir infección experimental en cobayos.

Sobre los cuales se probó el tolclclato y el tolnaftato, se reporta efectividad clínica y micológica a los 10 días del tratamiento.

Trece días después de la infección, 3 cepas, dos de T. mentagrophytes A- 280, RV- 27436 y una de T. rubrum no respondieron al tolnaftato. (61).

2.3.3.) Mecanismo de acción

Se han realizado varios estudios mediante microscopía electrónica de transmisión sobre algunos dermatofitos y se ha encontrado que el tolclclato:

- Bloquea la síntesis de esteroides a nivel de la epoxidación del escualeno; impidiendo la formación y el desarrollo de las membranas, a causa del crecimiento que va teniendo el escualeno en las células.
- Desarrolla vacuolas autofágicas, provocando la destrucción

de organelos citoplasmáticos de la hifa y la muerte celular. Estos mecanismos hacen que el tolclato posea propiedades fungistáticas y fungicidas. (18).

a) Cambios ultraestructurales y morfológicos:

A concentraciones tan bajas de 0.1 microgramos se observa inhibición sobre el crecimiento de las hifas de T. rubrum, T. tonsurans, M. canis y M. gypseum.

Estos hallazgos muestran pérdida de algunos organelos, degeneración de las mitocondrias, destrucción del retículo endoplásmico y formación de glóbulos lipídicos debido a la vacuolización (aunque parece ser que la pared celular se mantiene íntegra), como consecuencia de esto, las hifas terminales se ven dilatadas, colapsadas y distorcidas. Aumentando las concentraciones a 0.2 y 0.4 microgramos de tolclato, el daño citológico se generaliza, los lisosomas están ausentes, se vacía por completo el material citoplasmático y las hifas aparecen totalmente necrosadas.

Estas alteraciones se pueden sobreponer con las ya encontradas previamente con T. mentagrophytes. (19).

b) Cambios bioquímicos:

La actividad del tolclato a nivel bioquímico, se comprende con los siguientes términos:

- Es fundamental que el grupo tiocarbámico se una con el oxí-

geno en posición 6 al anillo.

- Es primordial para la actividad que el nitrógeno del grupo tiocarbámico sea terciario.
- Es muy importante que al menos un sustituyente del nitrógeno sea un anillo aromático (fenil). (38).

2.4.) Estudios toxicológicos

a) Irritación dérmica ocular:

La aplicación del K 9147 a la mucosa conjuntiva del conejo, no produjo irritaciones. (22, 65).

b) Toxicidad dérmica aguda:

La toxicidad aguda fue estudiada en el ratón, en la rata y en el perro, habiendo resultado, la del tolciolato, extremadamente baja; las respectivas DL_{50} son superiores a 4000, 5000 y 6000 mg/Kg, respectivamente. (22).

c) Toxicidad dérmica subaguda:

Aplicaciones repetidas sobre la piel intacta y dañada del conejo y de la rata no provocaron efectos tóxicos locales o generales. (22).

d) Administración oral:

Se administró el tolciolato oralmente a las dosis de 1-4 y

16 mg/Kg durante 12 meses en la rata, habiéndose analizado: comportamiento, supervivencia, aumento de peso, parámetros hematológicos y hematquímicos, orina y peso relativo de los órganos (riñones, hígado, pulmón, corazón y epidídimo). El fármaco no produjo efectos tóxicos sobre dichos parámetros ni sobre la estructura de los principales órganos del cuerpo.

No se evidenciaron alteraciones atribuibles al fármaco sobre la piel. Al examen histológico los animales tratados con el excipiente y con el producto a las dosis de 2.0 g/Kg presentaban a menudo, en comparación con los animales control hiperplasia de la epidermis con hiperqueratosis moderada. (22).

2.5.) Estudios embriotóxicos

Se administró el fármaco oralmente en ratas y conejas preñadas, no habiéndose observado efectos tóxicos sobre la fertilidad, reproducción, reabsorción, ni sobre la estructura del feto. (22, 25).

2.6.) Pruebas de mutagenicidad

Los resultados obtenidos en la prueba de Ames en Salmonella sp, no condujeron a cambios mutagénicos. (25).

2.7.) Penetración en la piel

Se aplicaron sobre la piel de cobayos, soluciones de tolclato y tolnaftato al 1% y 5% en polietilenglicol 400; después -

de 24 horas se lavó la piel, colocándose discos de ésta (de aproximadamente 12 mm de diámetro) en agar sembrado con Aspergillus niger, incubándose a 37 °C por 18 horas.

Concluido el tiempo se mostraron indicios de inhibición a la concentración del 1% y una zona de 20-25 mm de inhibición con la concentración del 5%. (24).

2.8.) Actividad farmacológica

Las acciones farmacológicas del preparado K 9147 han sido estudiadas por Tommasini y cols. , destacando su acción fungicida, así como su inocuidad a las dosis administradas, ya que su absorción es muy escasa, garantizando la ausencia de efectos laterales a las dosis aconsejadas. (24).

2.9.) Evaluación terapéutica en humanos

Se valoró la eficacia terapéutica del tolciclato K 9147 crema al 1%, en diversos países del mundo, tomando en cuenta los estudios siguientes:

T. corporis/ T. cruris : De 20 estudios revisados con un total de 4114 pacientes tratados con tolciclato crema, ungüento y solución al 1% con 2 aplicaciones al día por 15 días, se obtuvieron excelentes resultados con curación del 95 al 100% y sin efectos secundarios. (1,5,7,9,10,11,12,13,17,20,25,34,43,47,50,53,55, 56,66,68).

T. mannum: 2 estudios reportan que en 14 pacientes tratados con tolciolato crema al 1%, durante 3 semanas se tuvieron resultados de 94 a 100% (10, 63).

T. pedis: 207 pacientes se incluyeron en 8 estudios, utilizando tolciolato crema y solución al 1% con una mejoría del 97.5 al 99.2%, con aplicaciones de 2 a 4 veces al día por 2 a 3 semanas. (5,10,13,17,20,47,53,68).

T. unguium: Con un porcentaje del 85-97% de mejoría clínica y micológica fueron los resultados en 2 estudios con 25 pacientes, utilizando solución de tolciolato al 1%. (5, 20).

T. capitis: Un estudio realizado con 4 pacientes tratados con tolciolato solución al 1% durante 3 semanas, reportaron muy buenos resultados. (47).

Pitiriasis versicolor: 490 pacientes con 100% de mejoría se observaron en 6 estudios.

Se presentó negativización clínica como en la observación mediante la luz de Wood. La tolerancia fue excelente, sin reacciones secundarias, con tolciolato crema y solución al 1% durante 2 a 3 semanas. (10,13,20,43,52,66).

Candidosis cutánea: En 5 estudios se vieron 824 casos entre las que se encuentran:

- Espacios interdigitales en manos y pies.
- Candidosis en pliegues submamarios.

- **Candidosis de pañal.**

Todos tratados con tolclato crema y solución al 1% por 4 semanas y dos aplicaciones diarias. Se obtuvieron muy buenos resultados comprendidos entre el 80-95%. (11,12,13,47,52).

Otomycosis: Se debe considerar la efectividad del tolclato en micosis del oído, producida por el Aspergillus niger, el cual se demostró sensible al medicamento. (70).

3.0.) Estudios comparativos

a) Se trataron 308 pacientes, con tolclato y clotrimazol -- crema y solución al 1%, aplicados de 2 a 3 veces al día por 3 semanas. La curación clínica y micológica fue de 89.7% para el tolclato y 95.7% para el clotrimazol. La diferencia fue pequeña y estadísticamente sin importancia. La tolerabilidad fue buena en ambos. (11).

b) Tolclato y clotrimazol crema al 1% en 90 pacientes con Tinea corporis, Tinea cruris y Tinea pedis.

Se dispuso de 45 pacientes para el tolclato y 45 para el clotrimazol, con un tratamiento por 3 semanas con 2 aplicaciones al día.

La curación clínica y micológica fue de 78-91% para el tolclato y 82-84% para el clotrimazol.

La eficacia y tolerabilidad fue buena en ambos fármacos; --

considerándolos aptos para tratar las micosis cutáneas. (17).

c) Se compararon 60 pacientes con tolciolato, tolnaftato y polietilenglicol (PEG), aplicados 2 veces al día durante 20 días, en tina del cuerpo, inguino-crural y del pie. La curación clínica y micológica se vio en 15 de 20 pacientes para el tolciolato, 10 de 20 para el tolnaftato y 6 de 20 para el PEG. (34).

d) Tolciolato K 9147 crema al 1% vs clotrimazol crema al 1% -- (3 veces al día, durante 10 días).

T. corporis/ T. cruris/ T. pedis: en un estudio de 180 pacientes, 90 para el tolciolato y 90 para el clotrimazol. Hubo una mejoría clínica y micológica para el tolciolato de 80 a 91% y -- para el clotrimazol de 82-84% (52).

**PROTOCOLO
(NUESTRO ESTUDIO)**

1.0) Metodología

Se evaluó el uso del tolxiclato (K 9147) crema al 1% (randomizado) con 2 aplicaciones al día con control micológico y clínico, sobre pacientes que presenten tina del cuerpo y/o inguino-crural.

1.1) Selección de los pacientes

Se seleccionó a 60 pacientes, incorporándolos con los siguientes criterios:

a) Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, entre 18 y 65 años
- Hallazgo clínico positivo
- Hallazgo micológico positivo en la preparación en fresco (con KOH al 20% P/V en solución acuosa) a partir del material obtenido antes de iniciar el tratamiento.
- Confirmación del hallazgo microscópico mediante cultivo con identificación del agente causal.
- Consentimiento por anticipado del paciente y estar de acuerdo hasta su terminación.

b) Criterios de exclusión:

- Pacientes en el tratamiento con corticoesteroides o

inmunosupresores sistémicos.

- Presencia de efectos secundarios locales o sistémicos que requiera la suspensión del medicamento en estudio.
- Que estén recibiendo o hayan recibido tratamiento -- antimicótico local sistémico en los últimos 7 días.
- Pacientes que presenten candidosis o pitiriasis versicolor.
- Pacientes que no colaboren con el estudio.

1.2.) Indicaciones

El tolciolato (K 9147) crema al 1% se administró 2 veces al día, en la mañana y en la noche.

Se aplicó en capa delgada y uniforme dando un ligero masaje, sobre la piel enferma.

La duración del tratamiento fue de 4 semanas.

1.3.) Evaluación

Se evaluaron clínica y micológicamente (examen directo con KOH al 20% P/V en solución acuosa y cultivo en agar de Sabouraud y agar de micosel), a todos los pacientes, en cada una de las siguientes citas:

- A: Al iniciar el tratamiento.
- B: A la mitad del tratamiento.
- C: Al finalizar el tratamiento.

D: 15 días después de finalizar el tratamiento.

1.4) Valoración del tratamiento

Se investigaron tratamientos previos al antimicótico y/o -- tratamientos para otras enfermedades.

Se hizo una evaluación clínica en cada cita tomando en cuenta los siguientes signos y síntomas ocasionados por las micosis: eritema, descamación, exudación-vesiculación, fisuración, alteración del pelo, prurito, ardor y dolor.

El criterio para evaluar la intensidad de signos y síntomas fue de la siguiente manera:

- (0) ausente
- (1) leve
- (2) moderada
- (3) intensa

Al final del tratamiento, mediante una correlación de los hallazgos clínicos y micológicos, se realizó una valoración de acuerdo a los siguientes criterios:

- Muy buena: Curación clínica y micológica
(KOH y cultivos negativos)
- Buena : Mejoría clínica y curación micológica
(KOH y cultivos negativos)
- Regular : Poca mejoría clínica y curación micológica

- Mala : Sin mejoría clínica ni micológica (KOH y cultivos positivos) o intolerancia del medicamento

1.5) Tolerancia

Se suspenderá el tratamiento, en el caso de que algún otro paciente presente irritación local o algún otro efecto.

1.6) Valoración micológica

1.6.1) Toma de muestra:

Seleccionado el paciente por las características clínicas - que presentó, de acuerdo a las tías del cuerpo y/o inguino-cru- ral, se tomó la muestra de la siguiente manera:

Se recolectaron las escamas del borde de la lesión, por ser la parte donde hay mayor actividad micótica, haciendo un raspado con dos portaobjetos previamente esterilizados; el raspado - se hizo colocando un portaobjetos en posición horizontal para - recoger el material, y otro vertical: para realizar el raspado, - con el fin de obtener la mayor cantidad posible de escamas suel- tas.

Una segunda muestra se hizo frotando un pedazo de tapiz so- bre las lesiones, depositándolas posteriormente sobre un medio de cultivo micosel en caja Petri, para que en tal medio se obtu- viera el desarrollo de los hongos patógenos. (3).

1.6.2) Estudio micológico:

a) Examen directo:

El material obtenido (escamas) se fragmentó con un bisturí, tratando de que se hicieran pedazos pequeños, después se le -- agregó una gota de KOH al 20% (P/V en solución acuosa), se colocó encima un cubreobjetos y se flameó directamente sobre el mechero, aproximadamente 10 segundos, con el fin de acelerar la - degradación de la queratina y obtener mejor clarificación.

Una vez hecha la técnica, se observó al microscopio óptico, recorriendo todos los campos, primero al 10X y luego a 40X para la identificación de filamentos, en algunos casos se pudieron - observar la presencia de blastosporas y/o pseudofilamentos.

b) Cultivo del material:

El sobrante de las escamas que se recolectaron, se sembraron en dos tubos:

- Un tubo de Sabouraud glucosa agar (medio inclinado).
- Un tubo de micosel agar (para evitar contaminaciones de bacterias y hongos saprófitos, también medio inclinado).
- Caja de Petri con micosel agar.
(mencionada en 6.1.1)

c) Examen macroscópico de las colonias:

Para poder hacer este examen, se tuvieron que esperar apro-

ximadamente 15 días para poder ver el crecimiento de los dermatofitos, observando las siguientes características:

- Aspecto de la colonia:

anverso: para observar desarrollo y características especiales.

reverso: para observar la presencia de pigmentos.

d) Examen microscópico de las colonias:

Para llegar a la tipificación completa de género y especie de la cepa en estudio, se realizaron exámenes directos con azul de algodón de lactofenol a diversos períodos de crecimiento. -- Cuando las cepas no dieron las suficientes formas de reproducción, se utilizó el medio de papa-zanahoria (PZ), y en algunos casos para estimular la formación de pigmentos, se utilizó el medio de harina de maíz (corn meal) más glucosa al 1% (pH= 7.8).

2.0) Material

- Aguja de disección
- Algodón absorbente
- Asa micológica con porta-asa de platino
- Bisturí
- Caja de Petri desechables 100 X 10 mm.
- Cinta adhesiva
- Cubreobjetos
- Espátula de aluminio
- Gasas
- Gradillas para 40 tubos
- Lápiz graso
- Matraces Erlenmeyer de 250 y 500 ml.
- Mecheros Bunsen
- Papel engomado
- Papel estrass y papel copia (para envolturas)
- Papel filtro
- Pintura de uñas

- Pinzas planas y de depilar
- Pinzas quirúrgicas de gancho
- Porta objetos
- Probetas de 250 y 500 ml.
- Tapiz en fragmentos de 10 X 10 cm.
- Telas de asbesto
- Tubos de ensaye de 16 X 150
- Varillas de vidrio
- Vasos de precipitados de 100 X 250 ml.

2.1) Equipo

- Autoclave
- Balanza analítica
- Balanza granataria
- Campana de siembra (con extractor)
- Estufa
- Horno
- Incubadora de 28 °C
- Refrigerador

- Pinzas planas y de depilar
- Pinzas quirúrgicas de gancho
- Porta objetos
- Probetas de 250 y 500 ml.
- Tapiz en fragmentos de 10 X 10 cm.
- Telas de asbesto
- Tubos de ensayo de 16 X 150
- Varillas de vidrio
- Vasos de precipitados de 100 X 250 ml.

2.1) Equipo

- Autoclave
- Balanza analítica
- Balanza granataria
- Campana de siembra (con extractor)
- Estufa
- Horno
- Incubadora de 28 °C
- Refrigerador

- Microscopio óptico

2.2) Reactivos

- Agua destilada
- Azul algodón de lactofenol
- Cicloheximida (actidione)
- Cloranfenicol
- Glucosa (dextrosa)
- KOH al 20% (sol. acuosa)

2.3) Medios de cultivo

- Agar-agar
- Agar glucosa de Sabouraud
- Agar harina de maíz (corn meal) más glucosa al 1%
- Agar de micosel
- Agar papa-zanahoria (PZ)

2.4) Fármacos

- Tolciclato crema al 1% en tubos de 20 gramos.

RESULTADOS

Se evaluaron 60 pacientes con las siguientes características:

1.1. Epidemiología

Sexo:

Masculino	36	pacientes	60%
Femenino	24	"	40%
	<hr/>		<hr/>
	60		100%

Edad:

Mínima	18 años
Máxima	65 años
Edad promedio	32.76 años

1.2. Ocupación

Ocupación	N° de pacientes	%
- Estudiante	16	26.6
- Hogar	14	23.3
- Empleado	8	13.3
- Obrero	2	3.3
- Albañil	2	3.3

- Desempleado	2	3.3
- Campesino	2	3.3
- Chofer	2	3.3
- Otros	16	20.0

1.3. Padecimientos y/o factores predisponentes

	<u>N°</u>	<u>%</u> (En base a total)
- Contacto con animales	42	70.0
- Hiperhidrosis	34	56.6
- Uso habitual a piscinas y baños públicos	28	46.6
- Esteroides	22	36.6
- Obesidad	16	26.6
- Otros	12	20.0
- Diabetes	8	13.3
- Otras dermatosis	2	3.3

1.4. Diagnósticos clínicos

Tipos de tiñas	<u>Nº</u>	<u>%</u>
- T. cuerpo	20	33.3
- T. inguino-crural	36	60.0
- T. cuerpo/crural	4	6.6
	<hr/>	<hr/>
	60 casos	100 %
Asociación con T. pies	14	23.3%

1.5. Tratamientos previos

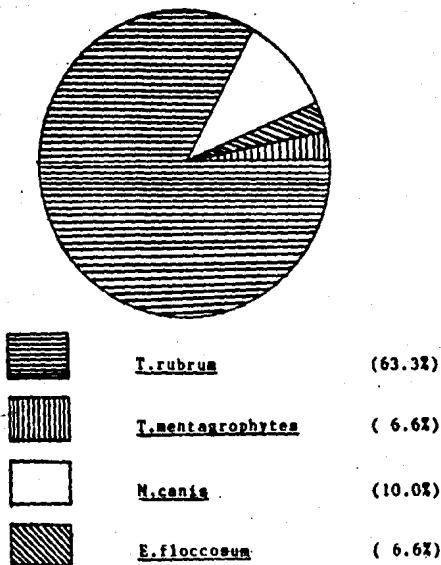
- Esteroides tópicos	10 pacientes	16.6 %
- Antimicóticos tópicos	12 "	20.0 %

1.6.

Agentes etiológicos aislados

		<u>No.Pac.</u>	<u>%</u>
- <u>T. rubrum</u>	:	44	63.3
- <u>T. mentagrophytes</u>	:	4	6.6
- <u>M. canis</u>	:	8	10.0
- <u>E. floccosum</u>	:	4	6.6
		60 casos	100.0 %

Gráfica de los porcentajes, de los agentes etiológicos aislados

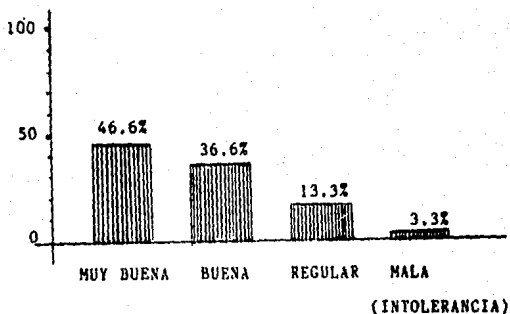


1.7. **Resultado de la valoración clínica al finalizar el tratamiento con tolclolato crema al 1%.**

<u>Valoración</u>	<u>No. de pacientes</u>	<u>%</u>
- Muy buena	28	46.6
- Buena	22	36.6
- Regular	8	13.3
- Mala (Intolerancia)	2	3.3
	<u>60 casos</u>	<u>100.0 %</u>

Porcentaje de la valoración clínica al final del tratamiento con tolclolato crema al 1%.

% de pacientes



1.8. Valoración micológica al final del tratamiento con tolcicrato crema al 1%.

	Examen directo	cultivos
A: Al iniciar el tratamiento	60 casos	60 casos
B: A la mitad del tratamiento	2 "	6 "
C: Al finalizar el tratamiento	0 "	4 "
D: 15 días después de finalizar el tratamiento.	0 "	0 "

1.9. Datos Intolerancia

- Paciente: J. R. H. S.
- Edad: 21 años
- Sexo: Femenino
- Ocupación: Estudiante
- Evolución: 7 días
- Contacto animales: perro y gato
- Hiperhidrosis
- Diagnóstico: Tíña del cuerpo

- Topografía: cuello
- Cepa aislada: M. canis

FRACASO TERAPEUTICO (POR INTOLERANCIA)

Se suspendió el medicamento por intolerancia, dermatitis - de contacto; se cambia a ketoconazol crema al 1%.

- Intensidad: leve
- Fecha de aparición: 7/nov. 86
- Duración: 15 minutos
- Tipo: Episodio único
- Presentó antes del estudio: NO
- Relación con la medicación en estudio: Definitivo
- Desapareció al continuar la terapia: SI
- Controlado al disminuir la dosis: NO
- Requirió terapia sintomática: SI (antihistamínico)
- Requirió la suspensión del tratamiento: SI

1.10. Tolerancia

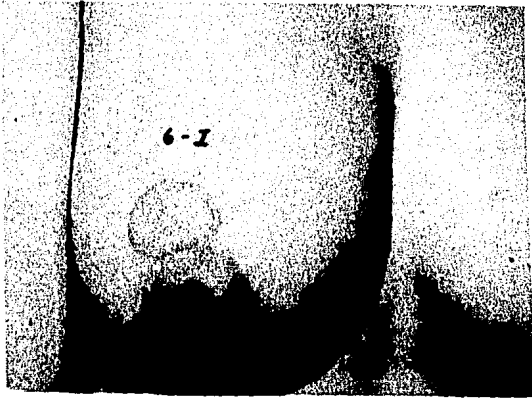
La mayoría de los pacientes no reportaron intolerancia -- (96 %), en cambio, notaron que la crema no fue grasosa, de fá-

cil aplicación y no manchaba la ropa.

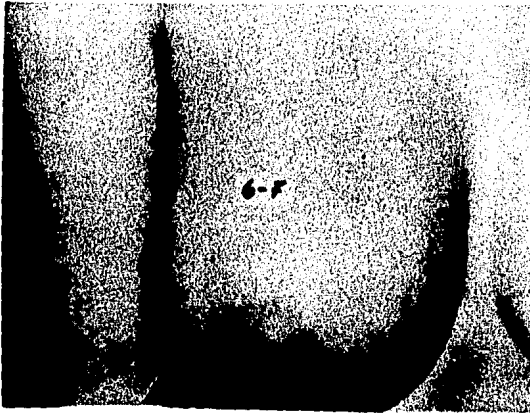
A excepción de los casos de intolerancia provocados por el vehículo del medicamento, esto se comprobó por el método del -- parche, además de haberseles aplicado ketoconazol crema y haber reaccionado de la misma manera al vehículo.

A estos casos se les administró soluciones yodadas.

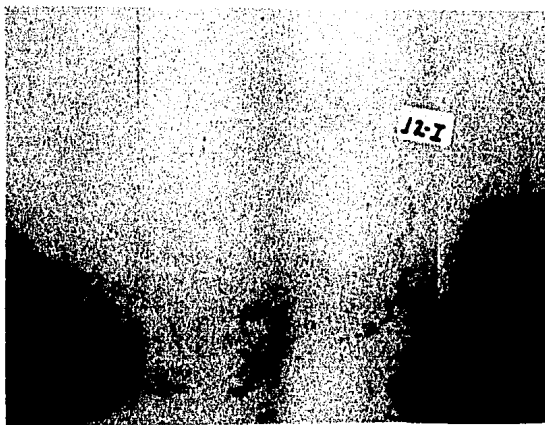
ICONOGRAFIA



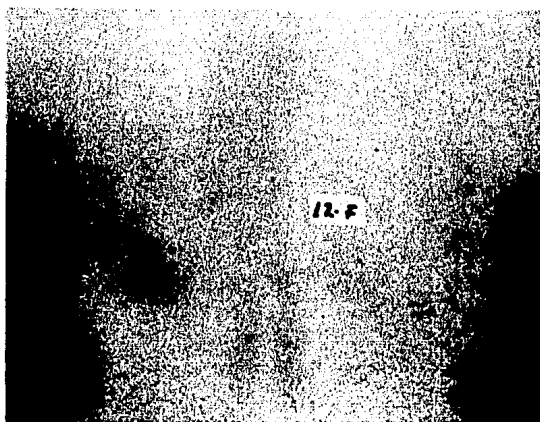
Tiña del cuerpo: región mamaria (antes del tratamiento).



Cuarta semana después del tratamiento con tolclato crema al 1%. Curación completa.



Tiña del cuerpo: (espalda). Antes del tratamiento.



Curación completa, a la cuarta semana del tratamiento con crema de tol ciclado al 1%.



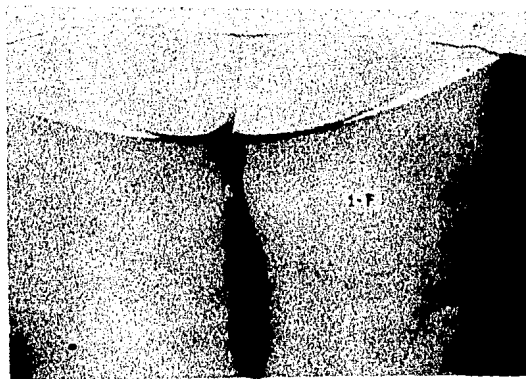
Tiña de la ingle (antes del tratamiento).



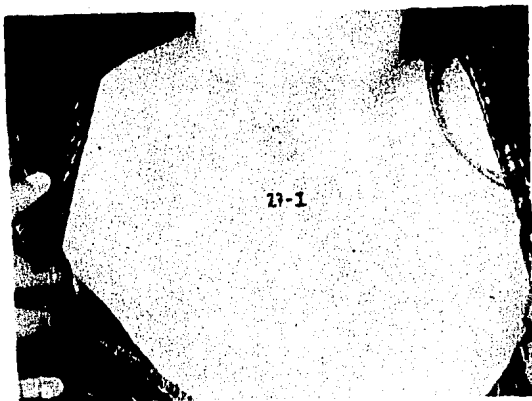
Mejoría evidente, a la cuarta semana, después de ser tratada con tolciolato crema al 1%, aplicada 2 veces al día.



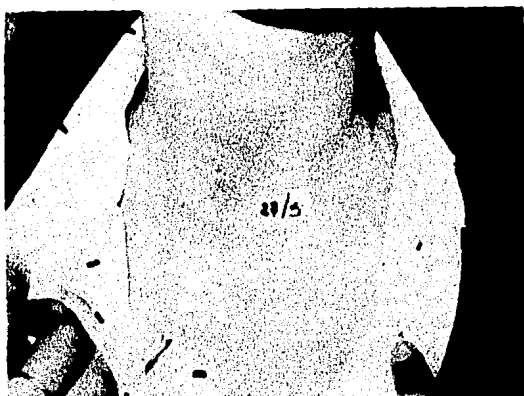
Tiña del cuerpo: (región glútea). Antes del tratamiento.



Cuatro semanas después del tratamiento con tolclato crema al 1%. Curación completa.



Tiña del cuerpo: (cuello) antes del tratamiento.



Paciente que presentó intolerancia al vehículo del medicamento. Comprobado por el método del parche.

CONCLUSIONES

El tolciolato (K 1147) crema al 1%, tiene buena actividad antimicótica en humanos.

Se obtuvo un 96% en la curación clínica y micológica, el medicamento se vio superior a otros antimicóticos, ya que con 0.06 ug/ml inhibió al 100% el crecimiento del hongo en los 60 casos.

La tolerabilidad local fue muy buena, aún en lesiones corticoestropadas.

La intolerancia se presentó debido al vehículo del medicamento, sin más reacciones secundarias.

La aceptación del medicamento se comprobó al ser: inodoro, inodoro, no graso y no mancha la ropa.

RESUMEN

Se evaluó la eficacia y tolerabilidad del tolciolato (K 9147) crema al 1% en 60 pacientes, en el tratamiento de tiñas del cuerpo y/o inguino-crural sobre un estudio sencillo, abierto.

Tolciolato, nueva estructura química que se deriva del ácido tiocarbámico, posee una gran actividad fungistática y fungicida sobre dermatofitos, diferentes levaduras y algunos hongos patógenos, tanto in vivo como in vitro.

Se seleccionaron 36 hombres y 24 mujeres, entre 18 y 65 años de edad, que presentaran lesiones cutáneas de naturaleza micótica.

Se observó que el 33.3% de los casos fueron tiñas del cuerpo, 60% tiñas inguino-crural y 6.6% tiñas cuerpo/crural. Además del 23.3% de la asociación con tiñas de pies.

El 16.6% de los casos uso esteroides tópicos y 20% antimicóticos tópicos.

El grupo estuvo formado por trabajadores que ejercían actividades de tipo manual, o semihabilitados para este tipo de actividades.

Predominó el T. rubrum (63.3% de los casos) como el agente etiológico aislado.

La valoración micológica y clínica del medicamento realizada en varias citas: Al iniciar, a la mitad, al finalizar y 15 días después del tratamiento, se consideraron: muy buenas (46.6 por ciento), buena (36.6%), regular (13.3%) y mala (Intolerancia, 3.3%).

En la mayoría de los casos se observó buena tolerancia local (96%) y excelente absorción. Los casos de intolerancia (3%), se comprobaron por el método del parche. (3).

Concluyendo en este estudio, la gran eficacia y buena tolerancia del medicamento, se vio en comparación con los antimicóticos más comunes, tales como el tolnaftato, en donde el tolciclato demostró ser 3 veces más activo, clotrimazol, imidazol y otros usados en el tratamiento tópico.

COMENTARIOS

- La tolerabilidad tópica fue buena, ya que sólo en 2 pacientes se presentaron efectos secundarios, que se consideraron dermatitis de contacto, confirmado por la prueba del parche.
- La mayoría de los pacientes 70%, tuvieron contacto con animales y 46.6% hicieron uso de baños públicos y piscinas.
- Se comprobó su amplio espectro de acción, al ser comparado con otros antimicóticos y probado en cepas europeas. Curiosamente en los 2 casos de intolerancia, el agente etiológico aislado fue M. canis, el cual se considera -- como un hongo resistente.

APENDICE

Preparación de medios de cultivo:

a) Medio de agar dextrosa (glucosa) de Sabouraud

Fórmula:

Dextrosa (glucosa)	40 gr.
Peptona	10 gr.
Agar	20 gr.
Agua destilada	1000 ml

Se hierve el medio hasta disolución total, distribuyéndose después en tubos de 16 X 150 (con 7 ml cada uno, aproximadamente) los cuales se cubren con tapones de algodón y se esterilizan en autoclave, a 121 °C durante 15 minutos (15 libras de presión), posteriormente se sacan y se inclinan.

b) Medio de agar micosel

La formulación de este medio es semejante a la anterior, con la diferencia de que se le agregan antibióticos en la siguiente proporción:

Actidione (cicloheximida).....	400 ng/lt
Cloranfenicol	50 ng/lt

El primero se disuelve en 5 ml de acetona y el segundo en 5 ml de etanol, una vez que el medio ha hervido se agregan, distribuyendo y esterilizando de la misma forma que en el medio de Sabouraud.

c) Medio de agar papa-zanahoria (PZ)

Fórmula:

Pulpa de papa	20 gr.
Pulpa de zanahoria	20 gr.
Agar-agar	10 gr.
Agua destilada	1000 ml.

Se extraen las pulpas de papa y zanahoria completando el peso indicado, se fragmenta en pequeñas proporciones y se cuelean, se agregan el agar y el agua, hasta ebullición; (se reparte también en tubos como en el inciso (a), se esteriliza en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos.

d) Medio de agar harina de maíz más glucosa al 1%
(corn meal dextrosa 1%)

Fórmula:

Infusión harina de maíz agar	21 gr.
Glucosa (dextrosa)	10 gr.
Agua destilada	1000 ml.

Se suspenden 21 gramos del material deshidratado en un litro de agua destilada, se calienta suavemente (se le agrega la glucosa) hasta ebullición durante 1 ó 2 minutos, o hasta disolución completa. Posteriormente se distribuye en tubos de 16 X 150, y se esterilizan en autoclave de 118 a 121 °C, (no más de 15 libras de presión) durante 15 minutos.

e) Preparación del tapiz para la toma de muestra

Se recortan pedazos de tapiz (alfombra) de 10 X 10 cm. aproximadamente, se lavan y se envuelven en papel estrasa o papel -- copia, después se esterilizan en autoclave a 121 °C, durante -- 15 minutos.

f) Preparación de portaobjetos

Se hacen paquetes de 2 portaobjetos, envueltos en papel de copia de 6 X 12 cm aproximadamente, se esterilizan en autoclave a 121 °C, por 15 minutos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Areves, R., Barba., y cols.: Tolciclato en dermatomicosis. Estudio multicéntrico. Comp. Inv. Clín. Lat. Vol. 2 (2): 39-42, 1982.
- 2.- Ahumada, P.M.: Dermatofitos o tiñas., Desarrollo y estado actual de la Micología Médica en México. Simposio Sintex; México, D.F. 1980.
- 3.- Arenas, R., Fuentes, J.L. y Reynoso, S.: Utilidad del terciopelo sintético en el aislamiento de dermatofitos. Rev. Mex. Derm., 26 (1): 7-11, 1982.
- 4.- Arthur, P.R. and James, M.D.: Common dermatologic disorders. Tinea cruris. Clin. Symp., 19 (20): 61, 1967.
- 5.- Azulav, R.D. y Matos, C.: Resultados del tratamiento de las micosis superficiales por medio del tolciclato(K 9147). Rev. Bras. Clin. Terap., Marzo 1977.
- 6.- Ballard, R.: Tolciclate in the local treatment of vaginal candidiasis pilot study. Dep. Inv. Farma-Italia, Carlo Erba, 1983.
- 7.- Barba, G.J. y Barba, R.M.: Tolciclato en dermatomicosis. Comp. Inv. Clin. Vol. 2 (2): 47-49, 1982.
- 8.- Barrett-Bee, K., Lane, A. and Turner, R.: The mode of antifungal action of tolnaftate. Journ. Med. Vet. Myc. 24: 155-160, 1986.

- 9.- Battaglia, A., Intini, C., et al.: Multicentre clinical study with tolclate in the local treatment of skin mycosis in 1083 patient. Med. Farm. Carlo Erba Vol. 2 (5): 439-450, 1980.
- 10.- Battaglia, A., Intini, C., Sacchetti, G.: Tratamiento local de dermatomycosis con tolclate. Farm. Carlo Erba - S.p.A.- Milán Derez. Med. pp. 1-9, 1980.
- 11.- Battaglia, A., Intini., et al.: Tolclate in the local treatment of skin candidiasis: A double-blind Controlled - Multiclinic trial versus Clotrimazol. J. Int. Med. Res. - Vol. 10 (5): 367-374, 1982.
- 12.- Battaglia, A., et al.: Human skin candidiasis: some Italian epidemiological data and response to topical treatment with tolclate. Med. Dep. Farm. Carlo Erba S.p.A. - Pavia Italy, 1983.
- 13.- Battaglia, A., et al.: Controlled, Double-blind, Multicentre clinical trial, with tolclate lotion and placebo in skin candidiasis. Med. Dep. Farm. Carlo Erba S.p.A. Milano-Italy, 1982.
- 14.- Bianchi, A., Monti, G., and De Carneri, I.: Tolclate :- Further Antimycotic Studies. Ant. Ag. Chem. Vol. 12 (3): 429-439, 1977.
- 15.- Bowman y Rand: Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas. Segunda Edición Ed. Interame-

ricana S.A., México, D.F., pp. 35.1-35.9, 1982.

- 16.- Borgers, M.: Mechanism of action antifungal drugs, with special reference to the imidazole derivatives. Rev. Inf. Dis. 2 (4), 1980.
- 17.- Cardama, J.E., et al.: Estudio abierto randomizado con -- tolclolato versus Clotrimazolo en pacientes con micosis -- cutáneas. La Semana Médica, tomo 164(4): 93-105, 1984.
- 18.- Carlone, N.A.: Alterazioni citoplasmatiche delle ife terminali di dermatofiti indotte dal tolclolato al microscopio elettronico a trasmissione e a scissione in vitro. -- Chem. Antimic. An. 2 (3): 262-269, 1979.
- 19.- Conant, F.N., et al.: Micología. 3a. edición, Ed. Intera -- mericana, S.A. México, D.F., 1972. pp. 426-491.
- 20.- Cucé, L., et al.: Tolclolate versus Miconazole, a Double-blind trial in patients with dermatomycosis. J. Int. Res. Vol. 8 (2): 144-147, 1980.
- 21.- De Angelis, L.: Tolclolato- Tolclolate. Drugs of today.: 17 (3): 93-95, 1981.
- 22.- De Carneri, I., y cols.: Actividad antimicótica del K 9147 crema. Inst. Inv. Ter. Carlo Erba. Dic. 1974.
- 23.- De Carneri, I., et al.: K 9147, a new topical antifungal agent. Abstract 9th International Cong. Chem. (M-125), -- London, 1975.

- 24.- De Carneri, I., y cols.: Tolciclato y Dermatofitos. Inst. Inv. Terap. Carlo Erba- Milán (Italia). Arzn. Forsch.: 26, pp. 769, 1976.
- 25.- De Carneri, I., y cols.: Actividad del tolclclato y de -- otros modernos antimicóticos sobre los dermatofitos. Pren. Med. Mex. Año XLII (7,8): 249-255, 1978.
- 26.- Di Fonzo, E., et al.: Topical use of tolclclate in some superficial mycotic infections. 1th Medit. Cong. Chem. -- Madrid, 1978.
- 27.- Dominguez, C., y cols.: Tratamiento de las dermatofitosis de la piel glabra por medio del tolclclato. Rev. Bras. - Clin. Terap. Febrero 1977.
- 28.- Emons, C.H.W., et al.: Medical Mycology. Third ed. Lea and Fabinger, London, 1977: pp. 117-167.
- 29.- Gatti, J.C., et al.: Conceptos prácticos de farmacología dermatológica externa. Fund. Cass. Buenos Aires, Arg. 1986. pp. 87-95.
- 30.- Gip, L.: Some reasons for therapeutic failiure in the treatment of dermatomycosis. Mykosen, suppl. 1: 171-174, -- 1978.
- 31.- González, I.M.: Panorama de la terapia antifúngica. Rev. de la A.M.B.C. nov. 1986 pp. 345- 358.

- 32.- Goodman y Gilman: Las Bases Farmacológicas de la terapéutica, 6a. ed., Ed. Panamericana, S.A., Méx. D.F., 1981, - pp. 967-970.
- 33.- Hernández, P.E.: Tolnaftato-Terapéutica.
Clin. Derm. Ed. U.C.A., Editores 1978, pp. 43-49.
- 34.- Hojyo, T.M. and Domínguez, S.L.: Treatment of dermatophytosis with tolciolate versus tolnaftate and placebo: a -- double-blind clinical trial. XV Int. Con. Derm. Méx. D.F. pp. 697-701, 1984.
- 35.- Ikeya, T. and Miyazaki, H.: Clinical trial of a new antimicotic agent, tolciolate in dermatophytosis.
Med. Cons. New. Rem.: 17 (16): 333-338, 1980.
- 36.- Jeandidier, P.: Le tolnaftate (Sporiline) nouvel agent - antifungique local, en pratique dermatologique.
Ann. Med. Nan. Tome VI, pp. 88-92, Janvier 1967.
- 37.- Kitamura, K., et al.: Clinical effect of tolciolate -- cream and lotion in dermatomycosis. Med. Cons. & New -- Remedies.: 17 (3): 191-197, 1980.
- 38.- Lasagni, A.: Elementi di diagnostica delle micosi da - dermatofiti e loro epidemiologia.
Chem. antimic. Anno II (3): 163-166, 1979.
- 39.- Lasagni, A., et al.: Micologia: Cuadros Ultramicroscópicos, Farm. Carlo Erba S.p.A. Montedison - Italia, 1982.

- 40.- Latapi, F.: Breve visión histórica de las micosis.
Rev. Mex. Derm. 25 (2): 167-171, 1981.
- 41.- Lavalle, P.: Inmunología de las micosis.
Memorias del 7o. Con. Mex. Derm., 1973 pp. 229-235.
- 42.- Limmongkol, B., et al.: Topical tolcliate in the treatment of superficial mycosis. 6th. Reg. Conf. Derm. 5-9, 1984, Singapore.
- 43.- López, J.M.: Estudio de la acción de un nuevo preparado antimicótico (Tolciclato) en el tratamiento de la pitiriasis versicolor. Dep. Derm. Med-Qui. Sept.-Oct. 1980, -- pp. 373-380.
- 44.- Macotela, E. y Suárez, R.: Tiñas - Terapéutica.
Gac. Med. Mex. 113 (8): 405-408, 1977.
- 45.- Macotela, R.E.: Inmunología en Micología Médica. Alergia e inmunología en la clínica. Ed. Clin. Alerg. S.A. Méx., D.F. 1979, pp. 439-454.
- 46.- Magaña, M.: El tratamiento tópico de las tiñas con tol-naftato. Rev. Mex. Med. Tomo 55 (971): 435-439, 1965.
- 47.- Magaña, M., Hojyo, M.T. y Domínguez, S.: Dermatomicosis, empleo de un nuevo antimicótico (Tolciclato) y resultados terapéuticos. Pren. Med. Mex. (1976) 41, pp. 275.
- 48.- Matsumoto, T. and Kiryu, H.: Clinical trial of tolcliate

- on dermatophytosis and tinea versicolor. Rev. Nishinoh,
J. Derm.: 41 (2): 348-352, 1979.
- 49.- Nolloni, P., Motelli, R., et al.: New antifungal agents.
Eur. J. Med. Chem-Chim. Therap. 9 (1): 25-31, 1974.
- 50.- Monti, G., De Carneri, i. and Mandelli, V.: Tolciclate:
further antimycotic studies. 16th. Intersc. Conf. Antimic.
Agent. Chim. Chicago, Illinois, 1976.
- 51.- Newcomer, V. y Landau, J.: Actualizaciones en el trata-
miento de las dermatosis comunes. Trib. Med. Mex. 19 (4):
11-12, 1971.
- 52.- Orru, A., et al.: Estudio clínico terapéutico de un nue-
vo preparado antimicótico para uso tópico: El tolciclato.
res. Med. Sarda 79, 167: 1976.
- 53.- Ohsato, N., et al.: Clinical trial of tolciclate.
Act. Derm. Vol. 74 (3,4): 239-253, 1979.
- 54.- Rippon, J.W.: Medical Mycology: The pathogenic fungi and
the pathogenic actinomycetes. Ed. W.S. Saunders. Filadei
fia, Londres, Toronto, Tokio, 1982, pp. 154-241.
- 55.- San Martín, J., Di Paola, A., Costa, H.: Estudio multi-
céntrico de la eficacia del tolciclato en la "Dermatomi-
cosis Superficial". Rev. Cir. Ped. Vol. 5, Feb-Mayo, 1986.
- 56.- San Martín, J., Di Paola, A., Costa, H.: Tratamiento de

- la dermatomicosis superficial con tolclolato (Estudio multicéntrico). Rev. Circ. Ped. Vol. 5 (1) Feb-Mayo, 1986.
- 57.- Saravia, J., et al.: El tolnaftato en el tratamiento de las micosis superficiales.
Trib. Med. (206): 1-6, Septiembre 1965.
- 58.- Saúl, A.: Lecciones de Dermatología.
10a. ed. , Ed. Fco. Méndez C. 1978, pp. 103-125.
- 59.- Shaifer, H. and Stüttgen, G.: Biopharmaceutical problems in the treatment of superficial mycosis.
Mykosen, suppl. 1: 164-170, 1978.
- 60.- Segretain, Drouhet y Mariat: Diagnóstico de laboratorio en micología médica. La Pren. Méd. Mex., Méx., D.F., 1977.
- 61.- Srivastava, O., et al.: Experimental ringworm infection in guinea pig for the evaluation of drugs.
Ind. Journ. Exp. Biol. Vol. 16 (6): 700-701, 1978.
- 62.- Talwar, P., et al.: Prevalence of bacteria and fungi in athlete's foot of varying severity and response to topical antibacterial and antifungal therapies.
J. Med. Vet. Myc. (23): 303-312, 1985.
- 63.- Vanbruseghem, R., et al.: Micosis superficiales.
Farm. Carlo Erba S.p.A. 1984, Milano-Italia.
- 64.- Velasco, C.O. y Tay , Z.J.: Nociones de micología

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

2a. ed., Ed. Fco. M6ndez C., pp. 1-54, 1978.

- 65.- V'ita, G., et al.: Estudio micol6gico del producto K 9147.
V. Aplicaci6n de la crema sobre la piel integra del conejo.
Inst. Inv. Ter. Carlo Erba, 5 marzo 1975.
- 66.- Vivas, A.A.: Tratamiento de dermatomicosis con tolcicla-
to. Comp. Inv. Clin. Lat. Vol. 2(2): 43-46, 1982.
- 67.- Wahab, S., et al.: Comparative in vivo & in vitro evalua-
tion of tolciclato, tolnaftato, miconazol, clotrimazol &
undecylenic acid against Trichophyton mentagrophytes.
Derm. Vol. 16 (11): 1200-1202, 1978.
- 68.- Welsh, L.O. y Rodriguez, Q.M.: Toliciclato en dermatomico-
sis. Comp. Inv. Clin. Lat. Vol. 3 (2): 70-73, 1983.
- 69.- Zapater, R.C.: Introducci6n a la Micologia M6dica.
2a. edici6n, Ed. El Ateneo, S.A. 1970, pp. 84-119.
- 70.- Zaror, L., Multizabal, I., Otth, L.: Actividad in vitro
de tolciclato (Tolmicen) sobre 71 cepas de hongos aisla-
dos en Valdivia (Chile).
Bol. Mic. Vol. 1: 205-208, 1983.