

EVALUACION TERAPEUTICA DE NAFTIFINE EN PACIENTES CON DERMATOFITOSIS Y PITIRIASIS VERSICOLOR

F. MONTOYA, H. VELEZ

Se realizó un estudio doble ciego randomizado en 67 pacientes con dermatofitosis y en 70 con pitiriasis versicolor. Se comparó la efectividad clínico-micológica y la tolerancia de un nuevo producto antimicótico de síntesis química, naftifine, frente a clotrimazole y placebo, aplicados tópicamente en forma de cremas al 1% de sustancia activa, dos veces al día en el transcurso de cuatro semanas. Trece de los veintitrés pacientes tratados con naftifine en el grupo de dermatofitosis obtuvieron curación total, resultado discretamente superior al obtenido con clotrimazole (11/24). En el grupo de pacientes con pitiriasis versicolor la cura micológica obtenida con naftifine fue inferior a la del mismo placebo (30.8% v.s. 31.8%). La tolerancia del producto fue magnífica con solo un caso, en el grupo de pitiriasis, que tuvo que suspender el tratamiento. Los resultados señalan al naftifine como una alternativa importante en el manejo de las dermatofitias pero no así de la pitiriasis.

INTRODUCCION

El naftifine* es un nuevo agente antimicótico de uso tópico y de amplio espectro. Químicamente corresponde a (E)-N-Metil-N-(1-Naftilametil)-3-fenil-2 propen-1 amina-clorhidrato, compuesto que por primera vez se utiliza en terapia antifúngica (1). Resulta altamente activo contra dermatofitos con poder fungicida a concentraciones que oscilan entre 0.1 Ug/ml y 3.13 Ug/ml; para *Malassezia furfur* la concentración fungicida oscila entre 1.56 Ug/ml y 50 Ug/ml y para *Candida albi-*

cans es de aproximadamente 50 Ug/ml (2, 3). Otros hongos como *Aspergillus sp* y *Sporothrix schenkii*, pueden ser inhibidos por esta sustancia (1). Su actividad antifúngica *in vivo* se confirmó después de aplicación tópica en la tricofitosis experimental del curí (4). Su absorción cutánea alcanza como máximo un 4.2%, lo cual permite una apropiada aplicación tópica (geles o cremas al 1%), sin riesgos de efectos secundarios sistémicos (2).

La toxicidad aguda del producto no se ha podido determinar dados sus muy bajos niveles sanguíneos bien sea luego de la administración oral, subcutánea o epicutánea. En conejos blancos de Nueva Zelandia después de seis meses de aplicación tópica no se detectaron efectos indeseables. Así mismo, no se han comprobado efectos embriotóxicos luego de la administración subcutánea a ratas o conejas gravidas, aun a altas dosis (5).

En un estudio para evaluar la tolerancia del producto en humanos, diez y nueve adultos voluntarios se sometieron a un estudio doble ciego frente a placebo. Sólo tres sujetos mostraron reacciones locales indeseables (sensación de quemadura, irritación o enrojecimiento). No hubo efectos sistémicos ni anomalías detectadas por el laboratorio (6).

En una evaluación multicéntrica de 204 pacientes con dermatofitosis, candidiasis cutánea y pitiriasis versicolor, la rata de curación fue de 86% a las dos semanas de tratamiento y de 96% después de 4 semanas. El naftifine se aplicó tanto en la forma de gel como de crema, con resultados similares con ambos preparados a la concentración del 1%. La tolerancia fue excelente (6).

En la fase B de la evaluación se estudiaron 488 individuos de nueve diferentes países; en 384 la indicación fue dermatofitosis simples, 64 dermatofitosis hiperqueratóticas y 40 candidiasis cutáneas. Se demostró un efecto igual o ligeramente superior a las drogas anti-

Dr. Fernando Montoya M., Licenciada Herta Vélez A.: Profesores, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Solicitud de separatas al Dr. Montoya.

* SN-10-107-843 Sandoz.

micóticas de uso corriente, incluidos los imidazoles. En esta misma fase sólo se han reportado los resultados terapéuticos de naftifine sobre 9 pacientes con pitiriasis versicolor. Después de dos semanas de terapia se obtuvo cura micológica en cinco de ellos y todos se curaron al término de cuatro semanas. Los efectos secundarios fueron escasos y tolerables (3).

Se desconoce el mecanismo de acción antimicótica de naftifine pero algunos estudios apuntan sobre posibles alteraciones del metabolismo lipídico de la célula micótica y de la biosíntesis de la pared celular del hongo (7).

Ya que las dermatofitosis y la pitiriasis son enfermedades de relativa frecuencia en nuestro medio (8) y por ser el arsenal terapéutico antimicótico limitado, se justifica el ensayo de un producto que como el descrito presenta una baja toxicidad y una acción antimicótica promisoriosa.

MATERIAL Y METODOS

Entre julio de 1981 y agosto de 1983 se seleccionaron en el laboratorio de Micología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia 150 pacientes con dermatomycosis, con el objeto de evaluar la efectividad clínico-micológica y la tolerancia de naftifine en individuos con dermatofitosis y pitiriasis versicolor, aplicado dos veces al día en forma tópica durante un periodo de cuatro semanas. El estudio fue doble ciego contra clotrimazol y placebo con asignación al azar de los pacientes a cada régimen terapéutico. El naftifine se suministró en crema al 1% de sustancia activa; el clotrimazol como crema al 1% y el placebo en crema compuesta por el mismo vehículo utilizado en los dos productos anteriores.

La evaluación clínico-micológica de los individuos con dermatofitosis se hizo de acuerdo con el siguiente calendario: Semana 0 o de iniciación y semanas 1, 2, 4 y 6. Los pacientes que después de dos semanas de tratamiento no obtenían mejoría clínica (al menos parcial), se consideraban fracasos terapéuticos y el tratamiento se interrumpió. Los pacientes con pitiriasis fueron evaluados

clínica y micológicamente de acuerdo al siguiente calendario: Semana 0 o de iniciación y semanas 1, 5, 9 y 13. La información recolectada de cada paciente se consignó en protocolos de historia diseñados para tal fin. En los casos de dermatofitosis se evaluaron los siguientes síntomas: eritema, descamación, maceración, prurito, supuración y vesiculación. En los casos de pitiriasis los síntomas a evaluar fueron descamación, hiperpigmentación, hipopigmentación y prurito. Los casos de pitiriasis incluidos comprendieron casos severos con lesiones mapiformes muy extendidas que comprometían varias zonas corporales.

A los pacientes que presentaron intolerancia severa a la medicación se les suspendió el tratamiento, pero se incluyeron en la evaluación final. Los estudios micológicos fueron realizados de acuerdo con técnicas estándar (9). Los análisis de significancia de las diferentes frecuencias observadas se realizaron mediante X^2 (chi cuadrado).

RESULTADOS

De los 150 pacientes incluidos en un principio, 137 se seleccionaron para el análisis final ya que se ciñeron estrictamente al protocolo propuesto. De éstos, 67 fueron casos de dermatofitosis y 70 de pitiriasis. Las características generales de los pacientes con dermatofitosis y pitiriasis, en los diferentes grupos terapéuticos, se aprecian en la Tabla 1. Es de resaltar el predominio de los hombres, la cronicidad de las lesiones y en general el compro-

Tabla 1. Características generales de 67 pacientes con dermatofitosis (D) y de 70 pacientes con pitiriasis versicolor (PV)

	Medicación administrada					
	Clotrimazole		Naftifine		Placebo	
	D 24	PV 22	D 23	PV 26	D 20	PV 22
Hombres	14	15	20	15	19	13
Mujeres	10	7	3	11	1	9
Edad (x años)	26.8	27.2	27.6	26.7	33.1	26.5

miso mayoritario de individuos en la tercera década de la vida. Con respecto a la localización de las lesiones por dermatofitos sobresalen en su orden la *Tiña Pedis* y la *Cruris* (Tabla 2). En la Tabla 3 se aprecian los agentes etiológicos de las dermatofitosis; en orden decreciente tenemos al *E. Floccosum*, al *T. rubrum* y al *T. mentagrophytes*.

Con respecto a la sintomatología, en más de un 60% de los casos se presentaron eritema, descamación, prurito y en menos del 40% maceración, supuración y vesiculación al inicio del tratamiento. La frecuencia de los síntomas decayó en el transcurso del tratamiento (Tabla 4). Hubo diferencias significa-

Tabla 2. Distribución de 67 pacientes con dermatofitosis de acuerdo con la localización de las lesiones y con la sustancia administrada

Tipo de Tiña	Medicación administrada			Totales
	Clotrimazole No. 24	Naftifine No. 23	Placebo No. 20	
T. pedis	10	12	10	32
T. cruris	10	6	8	24
T. corporis	1	2	—	3
T. barbae	—	1	—	1
T. mixta	3	2	2	7

Tabla 3. Distribución de 67 pacientes con dermatofitosis de acuerdo con el hongo aislado y con la medicación administrada

Hongo aislado	Medicación administrada			Totales
	Clotrimazole No. 24	Naftifine No. 23	Placebo No. 20	
<i>E. floccosum</i>	10	12	4	26
<i>T. mentagrophytes</i>	6	5	4	15
<i>T. rubrum</i>	7	2	10	19
<i>M. gypseum</i>	1	2	—	3
Mixto	—	2	2	4

Tabla 4. Comportamiento de los puntajes de síntoma en los pacientes con dermatoficias tratadas con naftifine, clotrimazole y placebo

Semana evaluada	Medicación administrada					
	Clotrimazole No. 21		Naftifine No. 23		Placebo No. 19	
	PUNTAJES					
	T*	P**	T	P	T	P
1	62	2.95	62	2.69	61	3.21
2	37	1.76	47	2.04	43	2.26
4	14	0.7	32	1.39	43	2.26

T* = Puntajes totales; se obtienen como sumatoria de la frecuencia de cada uno de los síntomas.
 P** = Puntaje promedio; producto de la división de T por el N correspondiente.

tivas ($p < 0.05$) en la disminución de los síntomas entre las sustancias activas y el placebo. Sin embargo, el efecto del naftifine no fue significativamente superior al del clotrimazole. El examen microscópico directo (Tabla 5) disminuyó sustancialmente su positividad a partir de la segunda semana de tratamiento con significancia estadística para las sustancias activas ($p < 0.05$). La negativización con naftifine fue más marcada que con

Tabla 5. Evolución de la microscopia directa en los pacientes con dermatoficias tratadas con naftifine, clotrimazole y placebo

Semana evaluada	Medicación administrada					
	Clotrimazole No. 21		Naftifine No. 23		Placebo No. 19	
	MICROSCOPIA POSITIVA					
	T*	P**	T	P	T	P
1	21	100 %	23	100 %	19	100 %
2	10	47.6 %	7	30.4 %	11	57.9 %
4	7	33.3 %	8	34.8 %	14	73.7 %
6	3	14.3 %	1	4.3 %	5	26.3 %

T* = Total en número absoluto.
 P** y Porcentaje.

clotrimazole ($p > 0.05$). La positividad de los cultivos (Tabla 6) fue paradójicamente menor en el control de la primera semana que en el de la segunda. A partir de esta semana

Tabla 6. Evolución de los cultivos micológicos en pacientes tratadas con naftifine, clotrimazole y placebo

Semana evaluada	Medicación administrada					
	Clotrimazole No. 21		Naftifine No. 23		Placebo No. 19	
	CULTIVOS POSITIVOS					
	T*	P**	T	P	T	P
1	8	38.1%	7	30.4%	5	26.3%
2	18	85.7%	21	91.3%	17	89.5%
4	8	38.1%	8	34.8%	14	73.7%
6	2	9.5%	1	4.3%	4	21.0%

T* = Total en número absoluto.
P** = Porcentaje.

se obtiene una negativización significativa ($p < 0.05$) al comparar las sustancias activas con el placebo. No hay diferencias significativas entre naftifine y clotrimazole.

La acción del naftifine sobre los diferentes agentes aislados se muestra en la Tabla 7. El mejor efecto se tuvo sobre el *M. gypseum* y luego sobre *E. floccosum* y *T. mentagrophytes*. Los dos únicos *T. rubrum* tratados no respondieron favorablemente, así como los dos casos de aislamientos mixtos. El espectro de acción del clotrimazole fue muy similar al del naftifine, con la única diferencia de que sí fue activo sobre un 50% de los *T. rubrum* aislados (Tabla 7). El placebo se mostró activo sobre un *E. floccosum* y sobre dos *T. mentagrophytes* (Tabla 7).

Los resultados globales de la terapia antimicótica se observan en la Tabla 8. Hubo diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las sustancias activas y el placebo. El efecto del naftifine no fue significativamente superior ($p > 0.05$) al del clotrimazole. No se presentaron cuadros de intolerancia con naftifine;

Tabla 7. Distribución de 67 pacientes con dermatofitias de acuerdo con el agente aislado y resultados terapéuticos

Agente aislado	Resultados terapéuticos					
	Clotrimazole		Naftifine		Placebo	
	C*	F**	C	F	C	F
<i>Efloccosum</i>	5	4	9	3	1	2
<i>M. gypseum</i>	1	0	2	—	—	—
<i>T. mentagrophytes</i>	3	2	2	3	2	2
<i>T. rubrum</i>	2	4	—	2	—	10
Mixto	—	—	—	2	—	2

C* Curación.
F** Fracaso.

Tabla 8. Resultados globales de la terapia con naftifine, clotrimazole y placebo en 67 pacientes con dermatofitosis

Resultados	Medicación administrada			Totales No. 67
	Clotrimazole No. 24	Naftifine No. 23	Placebo No. 20	
Mejoría clínica y micológica	11	13	3	27
Sin cambio clínico ni micológico	10	10	16	36
Intolerancia*	3	—	1	4

* Obligó a suspender terapia.

fueron en cambio frecuentes con clotrimazole, aunque sin diferencias significativas.

En el caso de los pacientes con pitiriasis versicolor la frecuencia de los síntomas decayó en el transcurso del tratamiento según se observa en la Tabla 9. Hay diferencias significativas ($p < 0.05$) en la disminución sintomá-

Tabla 9. Evolución de los puntajes totales promedio de los síntomas de los pacientes con pitiriasis tratados con naftifine, clotrimazole y placebo. (Descamación, hiperpigmentación y punto).

Semana evaluada	Medicación administrada		
	Clotrimazole No. 22	Naftifine No. 26	Placebo No. 22
	Puntajes*		
0	6.8	6.6	6.5
5	2.4	4.5	5.0
9	2.0	4.3	5.0
13	2.3	4.2	4.4

* Puntajes: Calculados como la sumatoria de los puntajes parciales.

acá del clotrimazole, no así en el caso del naftifine y del placebo. El síntoma más difícil de mejorar correspondió a la hipopigmentación, aun con clotrimazol. Un comportamiento similar se obtuvo en la negativización del examen microscópico y de la fluorescencia bajo la luz de Wood (Tabla 10), sólo el clotrimazole presentó un efecto benéfico significativo ($p < 0.05$).

Tabla 10. Evolución de los exámenes micológicos directos y de fluorescencia característica bajo la luz de Wood en los pacientes con pitiriasis con naftifine, clotrimazole y placebo

Semana evaluada	Medicación administrada					
	Clotrimazole No. 22		Naftifine No. 26		Placebo No. 22	
	DIRECTO Y FLUORESCENCIA POSITIVOS					
	T*	P**	T	P	T	P
0	22	100 %	26	100 %	22	100 %
5	2	9.1 %	12	48 %	14	63.6 %
9	6	27.2 %	16	64 %	15	63.2 %
13	6	27.2 %	17	68 %	15	68.2 %

T* y Total en número absoluto.
P** = Porcentaje.

Los resultados globales de la terapia antimicótica se observan en la Tabla 11. Se encontraron diferencias significativas con respecto a la acción del clotrimazole ($p < 0.05$), no así con naftifine { placebo. Un 12.1% (16/22) de los casos tratados con clotrimazole se negativizaron en el estudio micológico; 31.8% (7/22) de los casos tratados con el placebo se negativizaron y sólo 30.8% (8/26) lograron la negativización con naftifine. La tolerancia de los productos fue excelente, con sólo un caso de intolerancia al naftifine.

Tabla 11. Resultados globales de la terapia con naftifine, clotrimazole y placebo en 70 pacientes con pitiriasis versicolor.

Resultados	Medicación administrada			Totales No. 70
	Clotrimazole No. 22	Naftifine No. 26	Placebo No. 22	
Mejoría clínica y micológica	10	5	1	16
Mejoría clínica parcial y negativización micológica	6	3	6	15
Mejoría clínica parcial sin negativización micológica	—	1	—	1
Sin cambio clínico ni micológico	1	11	15	27
Intolerancia	—	1	—	1
Recidiva 9 sem.	4	4	—	8
Recidiva 13 sem.	—	1	—	1
Deterioración	1	—	—	1

DISCUSION

Los resultados de este estudio señalan que naftifine representa una alternativa importante o incluso superior a los derivados imidazólicos en el manejo de dermatofitiasis cuyo agente etiológico no sea *Trichophyton rubrum*. Para obtener el máximo efecto se requiere de cuatro semanas de tratamiento, puesto que antes sólo un 9.7% de los pacientes negativiza su cultivo. Lo anterior contrasta

con los resultados referidos en el informe de la fase B de la investigación, donde se reportan negativizaciones de 80% o superiores al término de dos semanas de tratamiento (3). La falta de éxito en la erradicación de *T. rubrum* igualmente contrasta con el trabajo anterior donde se mencionan éxitos hasta de un 100% (3). Hay concordancia completa en lo referente a la buena tolerancia del producto.

En lo referente a la efectividad de naftifine en pitiriasis versicolor, es prácticamente nula e incluso el placebo se mostró un poco más activo en este grupo de pacientes. Estos resultados difieren notoriamente de los reportados por Larsonneur y colaboradores (3) donde un 100% de los casos tratados curaron micológicamente. Quizás la población seleccionada pudo influir en estos resultados, debido a lo extenso de las lesiones; sin embargo, el clotrimazole se mostró definitivamente más eficaz.

En resumen, aconsejaríamos el uso de naftifine en dermatofitosis donde *T. rubrum* no sea el agente causal y no recomendamos su aplicación en pacientes con pitiriasis versicolor, a no ser que se trate de lesiones muy localizadas.

SUMMARY

In this study the anti-mycotic efficacy and clinical tolerance of naftifine are compared in a randomized double blind fashion with clotrimazole and placebo. Sixty seven patients with dermatophytosis and 70 with tinea versicolor were included.

Thirteen of 23 patients with dermatophytosis treated with naftifine were cured; this result is comparable to that obtained with clotrimazole (11/24). Among the group of

patients with tinea versicolor the cure rate with naftifine was 30.8% vs 31.8% with placebo.

In only one case of the forty nine instances in which naftifine was used the drug had to be discontinued because of intolerance.

These results confirm that naftifine is an important alternative for the management of dermatophytosis.

AGRADECIMIENTOS

A la compañía Sandoz Colombiana S. A. y muy especialmente al Doctor Guillermo Cano Puerta, por su colaboración.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- GEORGOPOULOS A, PETRANYI G, MIETH H, DREWS J, *in vitro* activity of naftifine, a new antifungal agent. *Antimicrob agents Chemother* 1981; 19: 386-389.
- 2.- MIETH H. SN 105-843 (Naftifine) Experimental chemotherapeutic results. Sandoz Forschungs Institut Gesellschaft M.B.H. A-1235 Vienna Austria. 9th January, 1980.
- 3.- LAISONNEUR B, MARTENSSON K, and CRAPS L. SN 105-843 Naftifine tropical antimycotic. Phase B. Studies Final Report. Sandoz Ltd Medical Research Department. CH-4002 Basle/ Switzerland. November. 1980.
- 4.- PETRANYI G, GEORGOPOULOS A, MIETH H. "*in vitro*" antimycotic activity of naftifine. *Antimicrob agents Chemother* 1981; 19: 390-392.
- 5.- OBENAU H, and SCHON H. N 105-843 (Naftifine) Summary of toxicity data. Sandoz Ltd. Biological and medical Research Division CH - 4.000 basle/Switzerland. 8th May, 1978.
- 6.- MORITZ AJ. Concluding report on the phase A clinical therapeutic testing of the antimycotic agent SN 105-843 ch with topical application. Sandoz Forschungs Institut Gesellschaft M.B.H. A-1 235 Vienna Austria. 15 September 1978.
- 7.- MEINGASSNER J, SLEYTR U, PETRANYI G. Morphological changes induced by naftifine, a new antifungal agent, in *Trichophyton mentagrophytes*. *J Invest Dermatol* 1981; 77: 444-451.
- 8.- SANTAMARIA L, VELEZ H, GUZMAN G. Dermatomycosis. Análisis retrospectivo de 2336 pacientes, 1976-1980. *Acta Med Col* 1982; 7: 453-459.
- 9.- RIPPON JW. *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. 2nd Ed. Saunders, 1982. pp. 190-194.