

Tratamiento tópico de la candidosis cutánea experimental del cobayo con eberconazol

Josep M. Torres-Rodríguez, Neus Madrenys-Brunet y Lourdes Montsant.

Grup de Recerca en Micologia Experimental i Clínica, IMIM/Universitat Autònoma de Barcelona, España

Resumen

Dentro del estudio experimental del nuevo antifúngico azólico tópico eberconazol, se ha evaluado su acción terapéutica experimental en un modelo de candidosis cutánea desarrollado en el cobayo, comparándolo con el antifúngico clásico clotrimazol.

Un total de 20 animales que desarrollaron una candidosis cutánea en dos áreas del dorso escarificadas e inoculadas con una suspensión de *Candida albicans* fueron tratados siguiendo un sistema de simple ciego con excipiente, clotrimazol o eberconazol, ambos en forma de crema al 1%. Los resultados obtenidos demuestran que después del quinto día de tratamiento la gran mayoría de las lesiones habían mejorado o curado cuando se trataron con clotrimazol o eberconazol. Un número importante de lesiones también mejoraron clínicamente con el excipiente aunque los cultivos eran positivos para *Candida* en el 85% de los casos.

La eficacia terapéutica del eberconazol ha resultado similar a la del clotrimazol en el modelo ensayado, lo que sugiere su utilidad en clínica humana para el tratamiento de la candidosis cutánea producida por *C. albicans*.

Eberconazol, Clotrimazol, Candidosis cutánea, Modelo experimental

Topical treatment with eberconazole of the experimental guinea pig cutaneous candidosis

Summary

Eberconazole is a new azole antifungal drug for topical treatment of superficial mycoses. The usefulness of this drug was evaluated in an experimental model of cutaneous candidosis in guinea pigs comparing with the classical clotrimazole in a single blind trial.

Twenty-five animals were inoculated in two symmetrical areas of the back with *Candida albicans* developing skin infection. One group of 10 animals were treated once per day with clotrimazole 1% cream in one side and with excipient in the other. Other group of 10 guinea pigs received eberconazole 1% cream and excipient. Five animals did not receive any treatment and were used as controls. After five days of treatment most lesions cured or improved and cultures were negative when clotrimazole or eberconazole were applied. Seventy per cent of lesions treated with excipient were clinically improved and 10% cured, but 85% of cultures remained positive for *C. albicans*.

The therapeutic efficacy of eberconazole 1% cream was similar to clotrimazole 1% cream in the guinea pig model of cutaneous candidosis. Tolerance of both drugs was excellent. These results suggest the usefulness of eberconazole in human cutaneous infections due to *C. albicans*.

Key words

Eberconazole, Clotrimazole, Cutaneous candidosis, Experimental model

Dirección para correspondencia:

Dr. Josep M. Torres-Rodríguez
IMIM, Avda. del Dr. Aiguader 80, 08003-Barcelona, España
Fax: +34 93 221 3237; E-mail: jmtorres@imim.es

Aceptado para publicación el 22 de enero de 1999

Entre los nuevos derivados azólicos de aplicación tópica para el tratamiento de las micosis superficiales sintetizados por laboratorios españoles, el eberconazol se encuentra actualmente en estudios clínicos de fase III, para lo cual previamente se han realizado ensayos experimentales referidos a su actividad antifúngica *in vitro* [1] y a su efecto terapéutico en modelos experimentales desarrollados en animales. Este trabajo presenta los resultados de un estudio realizado en cobayos infectados experimentalmente en la piel con *Candida albicans* y tratados con eberconazol o clotrimazol.

Un total de 25 cobayos albinos machos de unos dos meses de edad y de 250-300 gramos de peso fueron separados en tres lotes diferentes, dos de 10 animales y uno de cinco. Los animales se mantuvieron en jaulas separadas recibiendo el mismo tipo de alimentación y agua *ad libitum*. Los animales fueron afeitados en dos áreas simétricas del dorso de unos 2 x 3 cm de diámetro realizándose a continuación la erosión de las mismas con una lanceta estéril. A continuación siguiendo la técnica descrita por Petranyi [2] se inocularon con una suspensión de levaduras en solución salina estéril de 10^7 células/ml. La cepa utilizada fue *C. albicans* MR 19/86 aislada de una candidosis vaginal. A continuación se les aplicó un tratamiento oclusivo con una gasa cubierta con una hoja de plástico y esparadrado. Esta oclusión se mantuvo durante tres días después de los cuales se observó que todos los animales presentaban lesiones consistentes en eritema, descamación y costras. El cultivo de las escamas demostró la presencia de *C. albicans* en todos los animales. La observación microscópica permitió visualizar blastoconidios en todas las muestras.

Se realizó un tratamiento con eberconazol crema al 1% y clotrimazol, crema al 1%; utilizando un sistema de ciego simple, de forma que en el área izquierda todos los animales recibieron el excipiente utilizado para el eberconazol mientras que 10 animales recibieron en el lado derecho una aplicación diaria de la crema A (que una vez abierta la plica correspondió a eberconazol) y los otros 10 la crema B (clotrimazol). Los cinco animales restantes no fueron tratados, dejando que evolucionaran espontáneamente. El tratamiento tópico se continuó diariamente durante cinco días y a las 48 h se efectuaron controles clínicos y micológicos, prosiguiéndose con el mismo esquema otra semana más.

La evolución clínica se valoró de 0 (ausencia de lesiones) a 4 (persistencia o empeoramiento de las lesiones con relación a la fase anterior al tratamiento y a los animales control). Los resultados del estudio micológico se valoraron teniendo en cuenta si en el cultivo crecían levaduras considerándose el número de colonias con relación a los puntos de inóculo que siempre fueron 10 o más por muestra (+++ cuando en todos los puntos de inóculo desarrollaban colonias, ++ del 20 al 50% de los puntos sembrados, + hasta el 20% de los puntos inoculados y 0 ausencia de crecimiento). Se verificó que la cepa aislada era *C. albicans* realizándose un estudio morfológico por determinación de tubos germinativos y clamidosporas.

Se consideró que el tratamiento había sido exitoso si las lesiones habían desaparecido y los cultivos eran negativos; se consideró como mejoría la persistencia de algún tipo de lesión, menor que la inicial y/o el cultivo de *Candida* hasta en un 20% de los puntos inoculados. Se consideró un fracaso la ausencia de mejoría de las lesiones y/o el cultivo de levaduras se producía en un porcentaje igual o superior al 20% de los puntos inoculados.

A los cinco días de tratamiento se apreció que las lesiones cutáneas tratadas habían mejorado considerablemente, de forma claramente superior a las que habían recibido el excipiente. No se observaron diferencias entre la crema A y la B

El cultivo de las escamas obtenidas mostró que el 85% de las muestras procedentes de las 20 lesiones tratadas con excipiente producían cultivos positivos para *C. albicans*, así como las muestras de los animales controles. Solamente un animal tratado con la crema A, que posteriormente se comprobó que correspondía al eberconazol originó un cultivo positivo con un 20% de los puntos de inóculo positivos.

A las dos semanas de tratamiento se apreció que todas las lesiones, tratadas o no, de los 25 animales habían mejorado o desaparecido por completo. Los cultivos resultaron todavía positivos en los animales no tratados y en el 25% de las muestras procedentes de las lesiones que recibieron excipiente. En un 35% de los animales no fue posible obtener muestra ya que no se producía descamación. En la tabla 1 se presentan los resultados obtenidos después de los cinco días de tratamiento.

Tabla 1. Resultados clínicos y micológicos del tratamiento de la candidosis cutánea experimental del cobayo en 25 animales tratados con eberconazol 1%, clotrimazol 1% o controles.

Producto aplicado	Curación	Mejoría	Fracaso
Controles*	0	2	3
Eberconazol	2	7	1
Clotrimazol	1	9	0
Excipiente	2	14	4

*No tratados

La tolerancia a todos los preparados aplicados fue excelente y ningún animal mostró ningún efecto sistémico o empeoramiento de las lesiones atribuibles al tratamiento efectuado.

La técnica para inducir una candidosis cutánea experimental en el cobayo propuesta por Petranyi *et al.* [2] ha demostrado ser eficaz ya que todos los animales desarrollaron lesiones en las áreas inoculadas; sin embargo este modelo tiene una evolución espontánea a la curación y transcurrida la primera semana es difícil observar diferencias clínicas entre los animales que reciben productos activos y a los que solamente se les aplica el excipiente; sin embargo los cultivos sí que persisten positivos en un número considerable de animales. Por estas razones parece indicado que la respuesta terapéutica se evalúe solamente en la primera semana. Una involución espontánea de las lesiones también se ha descrito en la dermatofitosis experimental del cobayo [3]

No se han observado diferencias significativas entre las respuestas clínicas y los resultados del cultivo en los animales tratados con clotrimazol, antifúngico tópico utilizado frecuentemente como fármaco de referencia por su eficacia y la larga experiencia que existe en tratamientos experimentales y clínicos y el eberconazol, antifúngico que se encuentra todavía pendiente de comercialización.

El eberconazol posee además de su actividad antifúngica cierto efecto antiinflamatorio [4] de manera que a la demostrada actividad *in vitro* sobre levaduras del género *Candida* incluyendo *C. albicans* que se ha mostrado

similar a la del clotrimazol [1], se sumaría este efecto complementario.

De los resultados de este ensayo terapéutico experimental con una sola aplicación diaria de eberconazol que ha producido una rápida respuesta clínica y micológica similar a la del clotrimazol, cabe suponer que los ensayos terapéuticos en fase III [5] confirmarán esta eficacia en la infección cutánea por *Candida* en el hombre.

Bibliografía

1. Torres-Rodríguez JM, Carrillo A, Gallach C, Madrenys N, Julve J. *In vitro* activity of WAS 2160 and WAS 2163, two new antifungal agents compared with clotrimazole for yeasts and dermatophytes. *Rev Iber Micol* 1988, 5 (Supl 1):84.
2. Petranyi G, Ryder NS, Stiuta A. Allylamine derivatives: new class of synthetic antifungal agents, inhibiting fungal squalene epoxidase. *Science* 1984;224:1239-41.
3. Torres-Rodríguez JM, Madrenys N, Nicolás MC. Treatment of guinea pig dermatophytosis with flutrimazole and clotrimazole. *Rev Iberoam Micol* 1992; 9:91-93
4. Font E, Freixes J, Llauradó X, Julve J, Andreoli R. Actividades complementarias del nuevo antifúngico tópico eberconazol. *Rev Farmacol Clin Exp* 1993; (Supl. 1): 161 (Abstract 26A).
5. Font E, Freixes J, Julve J. Perfil del nuevo antimicótico tópico eberconazol. *Rev Iberoam Micol* 1995; 12:16-17.