



# Comparación de la eficacia de flutrimazol crema 1% dos veces al día frente a flutrimazol crema 1% una vez al día en el tratamiento de las dermatofitosis superficiales

Agustín Velasco<sup>1</sup>, Concepción Román<sup>2</sup>, Maximiliano Aragüés<sup>3</sup>,  
Xavier Noguera<sup>4</sup>, Carmen Ventura<sup>4</sup> y Ester Lerís<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Clínico de Salamanca; <sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Avila; <sup>3</sup>Servicio de Dermatología, Hospital de La Princesa, Madrid; <sup>4</sup>Servicio de Dermatología, Instituto Dexeus, Barcelona y <sup>5</sup>Laboratorios J.Uriach & Cía Departamento Médico, Barcelona, España

## Resumen

Diferentes estudios clínicos han demostrado la eficacia de flutrimazol en el tratamiento de las dermatomycosis superficiales con un régimen posológico de una o dos aplicaciones diarias durante cuatro semanas. El objetivo de este estudio fue comparar directamente ambas posologías en el tratamiento de las dermatofitosis superficiales. Se realizó un estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego en el que se incluyeron 84 pacientes con diagnóstico clínico de dermatofitosis superficial susceptible de ser tratada exclusivamente por vía tópica. Cuarenta y un pacientes recibieron flutrimazol al 1% dos veces al día (2VD) y cuarenta y tres una vez al día durante cuatro semanas (1VD). La eficacia del tratamiento se evaluó mediante criterios clínicos y/o micológicos al finalizar el tratamiento (D28) y tras cuatro semanas sin medicación (D56). Las tasas de curación clínica y micológica a D28 fueron del 50% con el tratamiento 2VD y del 65% con el tratamiento 1VD. Únicamente considerando la valoración clínica, las tasas de curación clínica a D28 fueron del 63% con el tratamiento 2VD y del 70% con el tratamiento 1VD. Asimismo, las tasas de curación clínica y micológica a D56 fueron del 65% con el tratamiento 2VD y del 72% con el tratamiento 1VD. Únicamente considerando la valoración clínica, las tasas de curación clínica a D56 fueron del 68% con el tratamiento 2VD y del 72% con el tratamiento 1VD. La tolerabilidad global a la medicación fue similar en ambos grupos de tratamiento. Tanto la valoración de la eficacia al final del tratamiento (D28) como la realizada cuatro semanas después de la suspensión del tratamiento mostraron que la eficacia del tratamiento 1VD no fue inferior a la del tratamiento 2VD, con unas tasas de curación clínica y micológica y de curación clínica similares en ambos casos. La administración de flutrimazol crema 1% 1VD es la pauta más adecuada ya que proporciona la misma eficacia clínica, mejora el cumplimiento de los pacientes y reduce el coste por día de tratamiento.

## Palabras clave

Flutrimazol, Dermatofitosis, Tratamiento antifúngico

## Comparison of the efficacy of 1% flutrimazole cream twice a day with 1% flutrimazole cream once a day for the treatment of superficial dermatophytoses

## Summary

Different clinical studies have demonstrated flutrimazole's efficacy in the treatment of superficial dermatomycoses when administered either twice daily or once daily for four weeks. The aim of the present study was to compare both dosing schedules for the treatment of superficial dermatomycoses. In this randomized, controlled, double blind study, we included 84 patients suffering superficial dermatophytosis (confirmed by microscopic examination (KOH) and culture) susceptible for topical monotherapy. Forty-one patients received flutrimazole 1% twice daily (TD) and forty-three once daily (OD) for four weeks. The efficacy of treatment was evaluated by clinical and mycological criteria at the end of treatment (D28) and after four weeks without treatment (D58). Clinical and mycologi-

### Dirección para correspondencia:

Dra. Ester Lerís  
Laboratorios Uriach & Cía, S.A.  
C/ Degà Bahí 59-67,  
08026 Barcelona, España  
Tel.: +34 93 3471511  
Fax: +34 93 4560639  
E-mail: medico-eleris@uriach.com

Aceptado para publicación el 3 de Septiembre de 2002

cal cure rates on D28 were 50% with TD and 65% with OD treatment. Only considering clinical evaluation, clinical cure rates on D28 were 63% (TD) and 70% (OD). Also, clinical and mycological cure rates on D56 were 65% with TD and 72% with OD treatment. Only considering clinical evaluation, clinical cure rates on D56 were of 68% (TD) and 72% (OD). The overall tolerability was similar in both treatment groups. The efficacy assessment at the end of treatment (D28) and four weeks after treatment discontinuation (D56) showed that the OD treatment is not inferior to the TD treatment, with similar clinical and mycological cure rates and clinical cure rates in both cases. The OD administration of flutrimazole cream 1% is the most appropriate dosing schedule as it provides the same efficacy, it improves patient's compliance and the cost per day of treatment.

**Key words** Flutrimazole, Dermatophytosis, Antifungal therapy

Flutrimazol es un antifúngico sintetizado y desarrollado por J. Uriach & Cía., S.A. [1], actualmente comercializado con el nombre de Micetal®. Al igual que otros fármacos azólicos, inhibe la lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilasa fúngica, la enzima que favorece la síntesis de ergosterol, un componente esencial de la membrana celular [2].

Flutrimazol ha demostrado una importante acción antifúngica tanto en modelos de actividad *in vitro* como *in vivo*, comparable a la de clotrimazol o superior a la de bifonazol en determinadas cepas patógenas, así como actividad antiinflamatoria *in vivo* similar a la de clotrimazol y superior a la de ketoconazol [3,4]. La seguridad y tolerabilidad local de flutrimazol se ha constatado tanto en estudios preclínicos [2,5] como clínicos [6-8]. Tanto en animales como en voluntarios sanos, la aplicación tópica de <sup>14</sup>C-flutrimazol en piel íntegra y escarificada ha puesto de manifiesto que la absorción cutánea del producto es mínima, no detectándose en plasma ni heces y observándose porcentajes mínimos en orina [9-11].

La eficacia y la seguridad clínicas de flutrimazol se han objetivado en numerosos ensayos clínicos realizados en pacientes con pitiriasis versicolor, dermatofitosis, candidiasis superficial, pitiriasis capitis, dermatitis seborreica del cuero cabelludo, candidiasis vulvovaginal y *tinea pedis*. Flutrimazol ha obtenido curaciones superiores a bifonazol y similares a ketoconazol y clotrimazol [2,6-8,12-14].

En estudios distintos, flutrimazol crema 1% ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la dermatofitosis tanto a la dosis de dos aplicaciones al día [6], como a la dosis de una aplicación al día [7] durante cuatro semanas de tratamiento. No obstante, nunca se ha realizado una comparación directa de ambas posologías. El presente estudio se diseñó con el fin de comparar la eficacia de ambas posologías en el tratamiento de las dermatofitosis.

## Material y métodos

**Pacientes.** Se incluyeron pacientes de ambos sexos, raza caucásica, mayores de 18 años, con diagnóstico clínico de dermatofitosis superficial, confirmado mediante examen microscópico (KOH), susceptible de ser tratada exclusivamente por vía tópica. Se excluyeron los pacientes con lesiones localizadas en cuero cabelludo, aquellos tratados con un antifúngico local o corticosteroides tópicos en la semana precedente o con un antifúngico por vía oral en las cuatro semanas previas al estudio, sujetos con antecedentes de hipersensibilidad a productos administrados por vía tópica, en especial derivados imidazólicos, así como pacientes inmunodeprimidos y los pacientes afectados de patología hepática y/o renal crónica y grave o con una patología sistémica severa. Se excluyeron

del estudio las mujeres en período de gestación o lactancia o las mujeres fértiles que no se comprometieran a no quedar embarazadas durante el estudio.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente y en condiciones de doble ciego a una pauta durante cuatro semanas de flutrimazol al 1% dos veces al día (2VD) o a una pauta de flutrimazol al 1% una vez al día (1VD) y un placebo idéntico de flutrimazol 1% una vez al día. Para preservar el carácter doble ciego, se entregaron a los pacientes dos tubos de crema identificados como "mañana" o "noche", con la indicación expresa de no intercambiar los envases. En la pauta de 1VD un tubo contenía flutrimazol 1% y el otro placebo; en la pauta de 2VD ambos tubos contenían la medicación activa al 1%. El análisis de eficacia se llevó a cabo por intención de tratar e incluyó los pacientes que recibieron al menos una dosis de los respectivos tratamientos y tuvieron una medida (post-aleatorización).

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las normativas nacionales e internacionales sobre ensayos clínicos tras obtener la autorización de los Comités Éticos de Investigación Clínica locales de cada centro participante y la correspondiente autorización del Ministerio de Sanidad Español. Todos los participantes otorgaron su consentimiento por escrito antes del inicio del estudio.

**Evaluaciones del estudio.** Los pacientes fueron evaluados en cuatro ocasiones: en el momento de la inclusión (D0), a los 14 días de tratamiento (D14), al final de la fase activa de tratamiento (D28) y cuatro semanas después de haber finalizado el tratamiento activo (D56). En cada visita se llevó a cabo una valoración clínica, en la que se evaluaron los signos y síntomas de las lesiones (eritema, descamación, vesículas, pústulas, costras, fisuración, dolor y prurito), puntuándose cada uno según la siguiente escala: 0 = ausente, 1 = leve o ligero, 2 = moderado o importante y 3 = severo. También en cada visita se realizó una valoración micológica consistente en un examen microscópico directo con KOH y toma de muestra para cultivo. Las muestras se recogieron mediante raspado de los márgenes de la lesión sobre una placa de Petri en el caso de lesiones secas y mediante un escobillón estéril y posterior transporte en un medio húmedo en caso de lesiones húmedas. La seguridad del tratamiento estudiado se evaluó mediante la notificación espontánea por el paciente o mediante interrogatorio sobre la aparición de acontecimientos adversos en cada visita.

**Análisis estadístico.** La variable principal de eficacia fue la tasa de curación completa a D28, definida como una puntuación total de síntomas y signos  $\leq 2$  y estudio micológico (KOH y/o cultivo) negativo (si fue posible la obtención de muestra). También se valoró tasa de curación completa a D56 (cuatro semanas después de la suspensión del tratamiento), definida como una puntuación

ción total de síntomas y signos < 2 y estudio micológico (KOH y/o cultivo) negativo (si fue posible la obtención de muestra). Los acontecimientos adversos, la toma de medicación prohibida y los abandonos por ineficacia del tratamiento se consideraron como fracaso terapéutico.

Las variables secundarias de eficacia fueron la evolución de los signos y síntomas, la valoración subjetiva de la eficacia y la tasa de recaídas a D56. Como variable de seguridad se utilizó la incidencia de acontecimientos adversos.

El análisis de la variable principal de eficacia se planteó como un análisis de no inferioridad tomando como referencia la pauta más conservadora (2VD) y como tratamiento experimental la pauta más reducida (1VD) y considerando un margen de no inferioridad clínica de -15%, deducido a partir de estudios similares realizados previamente [6,7]. Dicho análisis se llevó a cabo mediante la estimación de intervalos de confianza al 95%, de tal forma que si el intervalo de confianza al 95% para la tasa de curación queda completamente por encima del margen de no inferioridad clínica (-15%) se podría concluir que el tratamiento 1VD no es inferior al tratamiento 2VD. En cuanto a las variables secundarias de eficacia, los métodos utilizados fueron pruebas ANOVA para las variables cuantitativas y pruebas de chi al cuadrado o de Fisher para las variables cualitativas.

## Resultados

**Características demográficas y basales.** Se incluyeron en el estudio un total de 84 pacientes en cinco centros españoles (41 flutrimazol 2VD, 43 flutrimazol 1VD). El análisis de eficacia por intención de tratar incluyó 40 pacientes con la pauta de 2VD y 43 pacientes con la pauta 1VD de la variable principal de eficacia. El paciente con la pauta 2VD que no se incluyó fue debido a que abandonó antes de la visita D1. En la tabla 1 se muestran los datos demográficos de los pacientes. Los dos grupos de tratamiento resultaron homogéneos en lo referente a la edad, talla y sexo. Respecto al peso, el valor obtenido en el grupo de tratamiento 2VD fue ligeramente superior al del grupo de tratamiento 1VD, pero en cualquier caso, esta diferencia se interpretó como clínicamente no relevante.

**Tabla 1.** Datos demográficos.

	2VD (n = 40)	1VD (n = 43)	Total (n = 83)	p
Edad (años) <sup>a</sup>	41 (16,30)	43 (16,11)	42 (16,13)	0,606*
Peso (kg) <sup>a</sup>	76,46 (12,54)	70,98 (12,21)	73,59 (12,60)	0,048*
Talla (cm) <sup>a</sup>	161,48 (39,14)	167,62 (9,90)	164,70 (27,89)	0,329*
Sexo masculino <sup>b</sup>	28 (70,0)	25 (58,1)	53 (63,9)	0,261 <sup>^</sup>

a: Media (DE)  
b: N (%)  
\* Anova test  
<sup>^</sup> Chi-square test

La duración media del episodio actual de dermatofitosis en la visita basal fue de 31,8 semanas, siendo ésta discretamente superior en el grupo de tratamiento 1VD (39,9 semanas) que en el grupo de tratamiento 2VD (22,9 semanas), aunque sin diferencias significativas entre ambos grupos (p = 0,27). Los dos grupos de tratamiento fueron también homogéneos en cuanto a la puntuación total de síntomas y signos basales, con un valor de 9,5 puntos en los pacientes asignados al tratamiento 1VD frente a 8,8 puntos en el grupo de tratamiento 2VD.

En 39 pacientes del grupo de tratamiento 2VD y en 42 pacientes del grupo de tratamiento 1VD se realizó

examen microscópico directo de las lesiones, con resultado positivo en todos ellos. En dos pacientes del grupo de tratamiento 2VD y 1 paciente del grupo de tratamiento 1VD esta exploración no pudo realizarse por no disponer de muestra suficiente. A todos los pacientes se les realizó un cultivo, siendo éste positivo en 21 pacientes del grupo de tratamiento 2VD (51,2%) y 18 pacientes del grupo de tratamiento 1VD (41,8%). El dermatofito más frecuentemente hallado en el cultivo fue *Trichophyton mentagrophytes* en ambos grupos (Tabla 2). En 19 casos asignados a tratamiento 2VD y en 15 del tratamiento 1VD no pudo identificarse el hongo. En los dos grupos los diagnósticos más prevalentes fueron de *tinea pedis* y *tinea corporis*.

**Tabla 2.** Dermatofitos aislados en el cultivo de las muestras clínicas de pacientes tratados con flutrimazol 1%.

	2VD n = 21	1VD n = 28	Total n = 49
<i>Microsporum audouinii</i>	1 (4,8)*	0 (0,0)	1 (2)
<i>Microsporum gypseum</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (2)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	13 (61,9)	21 (75,0)	34 (69,4)
<i>Trichophyton rubrum</i>	5 (23,8)	7 (25,0)	12 (24,5)
<i>Trichophyton verrucosum</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (2)

2VD: 2 veces al día  
1VD: 1 vez al día  
\*: n (%)

**Resultados de eficacia.** Las tasas de curación clínica y micológica a D28 fueron del 50% con el tratamiento 2VD y del 65% con el tratamiento 1VD. Considerando únicamente la valoración clínica, las tasas de curación clínica a D28 fueron del 63% con el tratamiento 2VD y del 70% con el tratamiento 1VD (Tabla 3). Los intervalos de confianza de la diferencia entre ambos tratamientos tanto en la tasa de curación clínica y micológica (-6%, 36%) como en la tasa de curación clínica a D28 (-13%, 28%) quedan por encima del margen de no inferioridad clínica (-15%).

En la tabla 3 se muestran las tasas de curación clínica y micológica y las tasas de curación clínica a D56. Los intervalos de confianza de la diferencia entre ambos tratamientos tanto en la tasa de curación clínica y micológica (-13%, 27%) como en la tasa de curación clínica a D56 (-15%, 24%) quedan por encima o en el límite del margen de no inferioridad clínica (-15%).

**Tabla 3.** Tasas de curación al final del tratamiento con flutrimazol 1% (D28) y cuatro semanas tras la suspensión del tratamiento (D56).

	D28		D56	
	2VD (n = 40)	1VD (n = 43)	2VD (n = 40)	1VD (n = 43)
Curación clínica y micológica	50 %	65 %	65 %	72 %
Curación clínica	63 %	70 %	68 %	72 %

En la tabla 4 se resumen las tasas de curación y de recaídas a D56 en los pacientes que presentaron curación a D28, tanto desde el punto de vista clínico y micológico como considerando solamente la valoración clínica.

**Tabla 4.** Tasas de curación y de recaída clínica y micológica y tasas de curación y recaída clínica cuatro semanas tras la suspensión del tratamiento con flutrimazol 1% (D56) en pacientes que presentaron curación clínica y micológica o curación clínica al final del tratamiento (D28).

	2VD (n = 20)	1VD (n = 28)
Curación clínica y micológica	85 %	86 %
Recaída clínica y micológica	0,05 %	0 %
Curación clínica	76 %	83 %
Recaída clínica	0,1 %	0 %

En cuanto a la evolución de los síntomas y signos clínicos, se produjo una disminución de la puntuación total de síntomas y signos a lo largo de las visitas en los dos grupos de tratamiento, no detectándose diferencias estadísticas entre los mismos. Ambos tratamientos obtuvieron una valoración subjetiva similar, no existiendo diferencias significativas en cuanto a la latencia entre comienzo de tratamiento y mejoría, la tolerancia local del producto y la aceptabilidad.

**Resultados de seguridad.** El análisis se llevó a cabo en la población de seguridad, constituida por 41 pacientes en el grupo de tratamiento 2VD y 43 pacientes en el grupo de tratamiento 1VD (los pacientes que recibieron al menos una dosis de los respectivos tratamientos).

Un total de 14 pacientes experimentaron algún acontecimiento adverso, ocho en el grupo de tratamiento 2VD y seis en el grupo de tratamiento 1VD, siendo los más frecuentes escozor o quemazón en el punto de aplicación (cinco en el grupo de tratamiento 2VD y tres en el grupo de tratamiento 1VD). Sólo en un caso un acontecimiento adverso en el grupo de tratamiento 2VD obligó a la interrupción del tratamiento. No se observó ningún acontecimiento adverso grave. La tolerabilidad global a la medicación fue similar en ambos grupos de tratamiento.

## Discusión

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población 'por intención de tratar'. Tanto la valoración de la eficacia al final del tratamiento (D28) como la valoración de la eficacia cuatro semanas después de la suspensión del tratamiento (D56) mostraron que la eficacia del tratamien-

to 1VD no es inferior a la del tratamiento 2VD, con unas tasas de curación clínica y micológica y de curación clínica similares en ambos casos. Cuatro semanas tras la suspensión del tratamiento (D56), en los pacientes que habían curado a D28, las tasas de curación clínica y micológica y de curación clínica fueron más elevadas y las recaídas fueron mínimas. La evolución de los síntomas y signos fue similar en los dos grupos de tratamiento, así como la valoración subjetiva del tratamiento por parte de los pacientes. La tolerabilidad global a la medicación fue similar en ambos grupos de tratamiento.

La equivalencia terapéutica entre las dos pautas posológicas demostrada en el presente trabajo es coherente con los resultados de los trabajos previos [6,7], en los que tanto una como dos administraciones diarias del producto demostraron ser eficaces y bien toleradas en micosis cutáneas. Generalmente, las pautas de administración sencillas son preferidas, tanto por los médicos como por los pacientes, puesto que aportan comodidad, mejor cumplimiento terapéutico, y suelen resultar en una reducción del coste económico del tratamiento.

Por lo tanto, puede concluirse que la eficacia de flutrimazol crema 1% una vez al día no resulta inferior a la administración dos veces al día, tanto en la eficacia antifúngica (tasa de curación y tasa de recaídas) como en la seguridad. Esto supone una ventaja, pues la posibilidad de administración una vez al día puede facilitar el cumplimiento de los pacientes y reducir el coste por día de tratamiento.

*Al Dr. Alfonso González Morán, Dra. Manuela Yuste Chaves y Dra. Paz Gonzalez Asensio del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles por su inestimable participación en el reclutamiento de pacientes de dicho centro y asimismo al Dr. Juan Luis Muñoz (Servicio de Microbiología del Hospital Clínico de Salamanca), Dras. Mònica Algueró y Eulàlia Boncompte (Departamento Microbiología, J.Uriach & Cía) por su valiosa colaboración en la realización de los cultivos microbiológicos pertenecientes a este ensayo.*

## Bibliografía

- Bartrolí J, García-Rafanell J. Flutrimazole. *Drugs Fut* 1990; 15: 891-894.
- Izquierdo I, García-Rafanell J. Flutrimazole. *Drugs Fut* 1994; 19 (Suppl. 1): 1-35.
- García Rafanell J, Dronda MA, Merlos M, Forn J, Torres JM, Zapatero MI, Basí N. In vitro and in vivo studies with flutrimazole, a new imidazole derivative with antifungal activity. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 836-840.
- Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Nicolás MC. Treatment of experimental guinea pig dermatophytosis with flutrimazole and clotrimazole. *Rev Iberoam Micol* 1992; 9: 91-93.
- Vericat ML, García-Rafanell J, Forn J, Casadesús A, Alumá J, Zapatero MI. Toxicity studies with flutrimazole. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 841-846.
- Binet O, Soto-Melo J, Delgadillo J, Videla S, Izquierdo I, Forn J. Flutrimazole Study Group. Flutrimazole 1% dermal cream in the treatment of dermatomycoses: a randomized, multicenter, double-blind, comparative clinical trial with 1% clotrimazole cream. *Mycoses* 1994; 37: 455-459.
- Alomar A, Videla S, Delgadillo J, Gich I, Izquierdo I, Forn J, Catalan Flutrimazole Study Group. Flutrimazole 1% dermal cream in the treatment of dermatomycoses: a multicenter, double-blind, randomized, comparative clinical trial with bifonazole 1% cream. *Dermatology* 1995; 190: 295-300.
- Del Palacio A, Cuétara S, Pérez A, Garau M, Calvo T, Sánchez-Alor G. Topical treatment of dermatophytosis and cutaneous candidosis with flutrimazole 1% cream: double-blind, randomized comparative trial with ketoconazole 2% cream. *Mycoses* 1999; 42: 649-655.
- Conte L, Ramis J, Mis R, *et al*. Percutaneous absorption and skin distribution of <sup>14</sup>C-flutrimazole in mini-pigs. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 847-853.
- Dùchenne P, Papalexioi Ph, Ramis J, Izquierdo I, Houin G. Pharmacokinetic profile of (<sup>14</sup>C)-UR-4056 following a single topical application in normal and scarified skin of healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 861-863.
- Izquierdo I, Bayes M, Jané F, Alomar A, Forn J. Local and systemic tolerance of flutrimazol skin creams following single and repeated topical application in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 859-860.
- Del Palacio A, Cuétara S, Izquierdo I, *et al*. A double-blind, randomized comparative trial: flutrimazole 1% solution versus bifonazole 1% solution once daily in dermatomycoses. *Mycoses* 1995; 38: 395-403.
- Noguera J, Lerís E, Algueró E, Boncompte E, Izquierdo I, Grupo de trabajo flutrimazol gel. Revisión de la eficacia clínica del flutrimazol gel en el tratamiento de la pitiriasis capitis y/o dermatitis seborreica. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 28-32.
- Vallés J, Noguera X, Alomar A, Pontes C, Izquierdo I y Grupo de Estudio de Flutrimazol. Eficacia de flutrimazol al 1% en el tratamiento de la tinea pedis. Poster presentado en el XXIX Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Barcelona, 20-23 Junio 2001