

## Butenafina. Revisión

Butenafine. A review

INGRID LÓPEZ GEHRKE,\* ALEXANDRO BONIFAZ\*

\*Servicio de Dermatología y Departamento de Micología, Hospital General de México OD.

### RESUMEN

**L**A BUTENAFINA, UN DERIVADO DE LAS BENCILAMINAS, COMPARTE SU MECANISMO DE ACCIÓN CON LAS ALILAMINAS EN EL PROCESO DE FORMACIÓN DE ERGOSTEROL A NIVEL DE CONVERSIÓN DE LA 2,3-ÓXIDOESCUALENO. SE LE HA COMPROBADO UNA PERDURABILIDAD EN EL ESTRATO CÓRNEO DE HASTA 72 HORAS Y UNA IMPORTANTE ACTIVIDAD ANTINFLAMATORIA. TIENE UN MECANISMO DE ACCIÓN FUNGICIDA FRENTE A LOS PRINCIPALES DERMATOFITOS Y OTROS HONGOS FILAMENTOSOS Y ES FUNGISTÁTICA EN LEVADURAS COMO *CANDIDA ALBICANS* Y *MALASSEZIA FURFUR*. PRESENTA UNA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI) MUY BAJA SI ES COMPARADA CON LOS PRINCIPALES ANTIMICÓTICOS TÓPICOS. SU PRESENTACIÓN ES TÓPICA, EN CREMA AL 1%. EN LA MAYORÍA DE ESTUDIOS EN TIÑAS DE PIES, CUERPO E INGLE FUE SUPERIOR CONTRA PLACEBO, CLOTRIMAZOL Y TERBINAFINA TÓPICAS. PRESENTÓ TAMBIÉN BUENOS RESULTADOS EN DERMATITIS SEBORREICA ASOCIADA A *MALASSEZIA*.

EN NUESTRA EXPERIENCIA DE 20 CASOS DE DERMATOFITOSIS SE OBTUVO CURACIÓN CLÍNICA Y MICOLÓGICA EN 19/20 CASOS (95%) Y NO SE PRESENTÓ NINGÚN EFECTO COLATERAL.

**PALABRAS CLAVE:** BUTENAFINA, BENCILAMINA, FUNGICIDA, FUNGISTÁTICA, DERMATOFITOSIS, TIÑAS

### ABSTRACT

**B**UTENAFINE IS A BENZYLAMINE DERIVATIVE AND SIMILAR TO ALLYLAMINES, IT INHIBITS BIOSYNTHESIS OF ERGOSTEROL, BLOCKING THE SQUALENE EPOXIDATION. IT REMAINS AT THE STRATUM CORNEUM FOR 72 HOURS AND HAS ANTI-INFLAMMATORY AS WELL AS ANTIFUNGAL ACTIVITY AGAINST DERMATOPHYTES AND OTHER FILAMENTOUS FUNGI. IT IS FUNGISTATIC AGAINST *CANDIDA ALBICANS* AND *MALASSEZIA FURFUR* WITH A LOW MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION (MIC), COMPARED TO OTHER TOPICAL ANTIMYCOTICS. BUTENAFINE IS AVAILABLE FOR TOPICAL ADMINISTRATION IN 1% CREAM FORMULATION. IT HAS SHOWN TO HAVE SUPERIOR ANTIFUNGAL ACTIVITY IN TINEA PEDIS, CORPORIS, AND CRURIS COMPARED WITH TOPICAL CLOTRIMAZOLE AND TERBINAFINE. IT ALSO HAS PROVED TO BE EFFECTIVE IN SEBORRHEIC DERMATITIS CAUSED BY *MALASSEZIA SP.*

OUR EXPERIENCE DERMATOPHYTOSES TREATED WITH TOPICAL BUTENAFINE, A CLINICAL AND MYCOLOGICAL CURE WAS ACHIEVED IN 19/20 CASES (95%) WITH NO ADVERSE REACTIONS.

**KEY WORDS:** BUTENAFINE, BENZYLAMINE, FUNGICIDE, FUNGISTATIC, DERMATOPHYTOSES, TINEA

### Introducción

Las micosis superficiales siguen siendo los padecimientos micóticos más frecuentes, de aquí la importancia de contar con un mayor arsenal de productos antimicóticos, sobre todo por la frecuencia tan alta de estos padecimientos, así como por la resistencia que se puede adquirir a los hongos causantes. Recientemente ha entrado al mercado mexicano

un nuevo antifúngico, que es la butenafina<sup>1</sup>, un derivado de una nueva clase de moléculas que tienen franca actividad antimicótica, por eso nuestro objetivo es hacer una revisión general del fármaco, sus propiedades, mecanismo de acción, indicaciones, diversos estudios publicados y mostrar nuestra propia experiencia.

### Antecedentes

La butenafina, es un derivado de las bencilaminas que comparte estructura y mecanismo de acción con las alilaminas, siendo este grupo químico sustituido por el grupo butilbencil.<sup>1</sup> Utilizada en Japón desde 1992 y aprobada por la FDA a

### CORRESPONDENCIA:

A. Bonifaz. Sánchez Azcona 317 int 202, Col. Del Valle, México D. F., CP 03020. Tel y Fax: 5761 3923.  
E-mail a\_bonifaz@yaoo.com.mx

partir de 1997 para su uso tópico en pitiriasis versicolor y dermatofitosis superficiales, la butenafina es el único derivado bencilamínico disponible hasta el momento. Su principal característica de espectro, es la efectividad *in vitro* e *in vivo* contra los principales dermatofitos como: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, y *Microsporum canis*, agentes causales de la mayoría de las infecciones micóticas superficiales en nuestro medio y tiene menor actividad *in vivo* que otros agentes, especialmente *Candida albicans* y algunas especies de *Malassezia*.<sup>1,2</sup>

Al ser el primero en su clase (bencilaminas), se le han atribuido diversas propiedades benéficas que podrían representar una ventaja, comparándolo con otros antimicóticos tópicos similares. Estudios en animales demuestran que su aplicación tópica produce concentraciones en piel que se mantienen en el estrato córneo por lo menos 72 horas.<sup>1,3-5</sup> Se piensa que la inserción estable de la butenafina en los diferentes lípidos de membrana podría explicar el tiempo prolongado de acción de esta droga<sup>6</sup> y que su actividad antifúngica se lleva a cabo por dos mecanismos, siendo fungistático pero sobre todo fungicida, esto, dependiendo de sus concentraciones y de la especie fúngica en que actúe. Tiene además acción con lípidos de membrana fúngica causando alteraciones en la permeabilidad de sus células.<sup>7,8</sup>

Se le han atribuido también propiedades anti-inflamatorias independientes de su actividad antifúngica,<sup>9</sup> aspecto atractivo, médica y farmacológicamente, por el proceso inflamatorio que suele acompañar a las micosis superficiales. Además de otras cualidades interesantes como la posibilidad de su utilización como alternativa por sí misma o incluso, en un futuro, en los casos aislados de resistencia a la terbinafina.<sup>10</sup>

Por otra parte, la rápida mejoría clínica (desde una semana) en una sola aplicación diaria, podría traducirse en menor tiempo de tratamiento, confiriéndole otra ventaja importante.

### Clasificación química

El clorhidrato de butenafina (N-4-butilbencil-N-metil-1-naftalenmetanamida o KP363), es un derivado de las bencilaminas, que comparte estructura y mecanismo de acción con las alilaminas,<sup>11</sup> siendo en este caso, el grupo alilamina sustituido por el grupo butilbencil.<sup>7,12-15</sup>

Su peso molecular es de 317.467 g/mol. Su fórmula química se presenta en la Figura 1. Se emplea de manera tópica en crema al 1%. Es poco soluble en agua y muy soluble en metanol, etanol, diclorometano y cloroformo. Se incorpora

adecuadamente en preparaciones semisólidas y con un vehículo adecuado puede ser un agente tópico eficaz.<sup>3</sup>

### Mecanismo de acción

Al igual que las alilaminas, las bencilaminas actúan varios pasos antes que los imidazoles durante el proceso de biosíntesis de ergosterol.<sup>8,11,16</sup> Este hecho es favorable ya que no interfieren con enzimas dependientes de la vía del citocromo P-450 y con esto la posibilidad de interacciones medicamentosas disminuye considerablemente.<sup>5,7,14,15,17</sup>

Las primeras investigaciones sobre su mecanismo de acción fueron realizadas en 1991 por Hiratani *et al.* utilizando un hongo dimórfico susceptible, como es *Sporotrichum schenckii*, demostrando inhibición enzimática específica y daño en membranas celulares.<sup>18-21</sup>

La eficacia de la butenafina podría explicarse gracias a su doble mecanismo de acción.<sup>21</sup> Por una parte a través de la enzima escualeno-epoxidasa se impide la conversión de escualeno en 2,3-óxidoescualeno y de éste a lanosterol; pasos necesarios para la síntesis de ergosterol (componente esencial de las membranas fúngicas).<sup>11,16,21</sup> Es así como se impide la replicación celular fúngica y su acción fungistática se manifiesta.<sup>5,22</sup>

Estudios experimentales<sup>6,23</sup> para investigar la interacción de este fármaco con lípidos de membrana, concluyen que la "inserción" estable de la butenafina en los diversos lípidos, podría proveer la explicación de su prolongada vida media, actuando así los lípidos cutáneos como reservorios de lenta eliminación del medicamento. La actividad fungistática también es secundaria a esta interacción ya comentada con lípidos de membrana y consecuentemente a alteraciones de la permeabilidad celular.

Se ha visto que para *Candida albicans* dicha inhibición enzimática, condiciona daño a su pared celular, posiblemente por la liberación de ortofosfato inorgánico.<sup>24</sup>

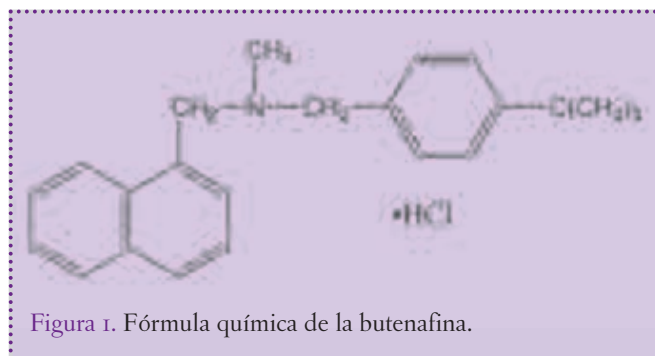


Figura 1. Fórmula química de la butenafina.

De mayor relevancia es su acción fungicida, misma que se lleva a cabo como consecuencia de la acumulación intracelular y transmembrana de escualeno. Esta toxicidad es dada primordialmente al formarse vesículas de escualeno que actúan como “esponjas” lipídicas, extrayéndose componentes esenciales de las membranas celulares, debilitándolas y haciéndolas susceptibles a la destrucción; pero sobre todo, la desintegración de membranas vacuolares permite la liberación de diversas enzimas que son líticas para las células fúngicas.<sup>4-6, 15, 19, 20, 24-26</sup>

Dependiendo de la concentración del fármaco y de la especie fúngica, la butenafina puede entonces tener actividad fungistática o fungicida. Contra algunos patógenos como los dermatofitos, *Aspergillus* y algunos hongos dimórficos, su acción fungicida es igual o mayor que la presentada por naftifina o terbinafina.<sup>22</sup>

Mediante un mecanismo hasta el momento no bien dilucidado, pero probablemente relacionado con inhibición de la adhesión endotelial de leucocitos polimorfonucleares y quimiotaxis de neutrófilos, se ha demostrado *in vivo* por Nahm *et al.* que la butenafina posee propiedades anti-inflamatorias, que son independientes de su actividad antifúngica.<sup>3-9</sup>

En los estudios de investigación de butenafina frente a *Candida albicans*, el primer reporte fue de Iwatani *et al.*<sup>24</sup> sobre los efectos de la butenafina y tolnaftato en el crecimiento en medios de cultivo de *C. albicans* y sus diversos mecanismos de acción. En este artículo, los autores concluyen que la butenafina tiene actividad *in vivo* e *in vitro* contra *C. albicans* y otras de sus especies. Siendo esta menor que la que presentan contra dermatofitos. Los hallazgos sugieren que la actividad contra *Candida* presenta mayor relación con sus propiedades de acción sobre la membrana fúngica que contra la síntesis de ergosterol *per se*.<sup>8, 24</sup>

### Estudios *in vitro*

Butenafina posee actividad antifúngica contra dermatofitos, incluyendo *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, y *M. canis*. En 1990, Arika *et al.*<sup>28</sup> determinaron que la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) y la CMF (Concentración Mínima Fungicida) contra *T. mentagrophytes* son similares (0.012 µg/L). La CMI contra *M. canis* fue de 0.025 µg/L mientras que la CMF fue de 0.05 µg/L.

La CMI se define como la mínima concentración que inhibe totalmente el crecimiento *in vitro* de los dermatofitos, a su vez la CMF es la mínima concentración que impide su crecimiento visible cuando estos son subcultivados en cajas o

platos de agar. Estos valores resultaron desde 4 y hasta 130 veces menores en la butenafina, comparados con otros antifúngicos tópicos; entre ellos naftifina, tolnaftato, clotrimazol y bifonazol; demostraron además que posee una mayor actividad contra *T. rubrum*, *Microsporium gypseum* y *Epidermophyton floccosum* si es comparada con dichos antimicóticos.<sup>29</sup>

En otro tipo de estudio, Gupta *et al.*,<sup>30</sup> estudiaron la efectividad de la butenafina *in vitro* e *in vivo* contra *Malassezia furfur*. Para el estudio *in vitro* utilizaron medios de cultivo especiales (con lípidos) para mejorar su crecimiento y determinaron la actividad de butenafina comparada con naftifina, tolnaftato y clotrimazol, reportando que butenafina presenta por lo menos la misma actividad que clotrimazol contra *Malassezia furfur* mientras que naftifina presentó una actividad ocho veces más débil contra este agente. Tolnaftato no demostró ninguna actividad. A su vez Syed *et al.*<sup>3</sup> reportaron que la actividad fungistática de butenafina contra *C. albicans* fue superior comparada con naftifina o terbinafina. Sin embargo, Kokjohn *et al.*<sup>31</sup> posteriormente evaluaron la actividad *in vitro* de ciclopiroxolamia, clorhidrato de butenafina y nitrato de econazol contra dermatofitos, levaduras y bacterias, determinando para ello sus CMI. Reportaron así una actividad comparable de los tres agentes estudiados contra dermatofitos, con rangos de CMI equiparables.

Para levaduras, en cambio, ciclopiroxolamina mostró más efectividad contra todas ellas mientras que butenafina sólo presentó actividad limitada contra *Candida albicans* y ninguna acción contra *Malassezia furfur*.<sup>31</sup> La investigación contra bacterias demostró actividad limitada de butenafina contra *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A y contra *Corynebacterium* sp.<sup>31</sup>

Comparando con los trabajos anteriores, Nimura *et al.*<sup>32</sup> en su estudio comparativo (amorolfina, terbinafina, butenafina, neticonazol y ketoconazol) en relación con la actividad contra levaduras, indican que las alilaminas y bencilaminas poseen poca eficacia contra *C. albicans* y *M. furfur* comparada con la de los azólicos.

### Estudios en animales (*in vivo*)

En 1992, Arika *et al.*<sup>1</sup> demostraron en cobayos con *tinea pedis* experimental causada por *T. mentagrophytes* que la butenafina en crema al 1% posee actividad antifúngica superior a la comparada con tolnaftato, clotrimazol y bifonazol a las concentraciones equivalentes. La CMI de butenafina fue de 0.025 µg/mL comparada con 0.39 µg/dL de bifonazol. Se demostró además, que su aplicación tópica provee concentraciones fungicidas en piel con una permanencia y persis-

tencia en estrato córneo superior a las 72 horas.<sup>1-5</sup> A su vez encontraron menor índice de recaídas comparado con bifonazol, efecto relacionado por los autores con su actividad fungicida, alta afinidad por los lípidos y mayor permanencia en estrato córneo.<sup>1, 29</sup>

Como se ha referido, Nahm *et al.* demostraron que la butenafina posee propiedades antiinflamatorias que son independientes de su actividad antifúngica.<sup>9</sup> En este estudio, simple ciego, realizado en una pequeña muestra de pacientes, se demostró menor respuesta inflamatoria (medida como el eritema que resulta de la exposición a rayos UVB) posterior a la aplicación tópica de butenafina en crema al 1%. Este hallazgo sugiere que el empleo de este fármaco podría ser una mejor elección para el manejo de las micosis superficiales, sobre todo aquellas que se acompañan de mayor inflamación, por dicho beneficio adicional y sus altos índices de curación.<sup>9, 29</sup>

Múltiples reportes clínicos se han realizado para comparar la efectividad de butenafina en el tratamiento de tiña de pies, tiña del cuerpo y tiña inguinal. Dichos trabajos se han realizado para comparar la respuesta contra placebo y contra otros medicamentos tópicos, principalmente clotrimazol y terbinafina.<sup>33-35</sup> Otras investigaciones tratan de demostrar buena acción contra algunas levaduras y eficacia en el tratamiento de otras entidades comunes producidas de manera directa o indirecta por hongos, tal es el caso de dermatitis seborreica asociada a *Malassezia sp.*<sup>24, 30, 36</sup>

Por ejemplo Gupta *et al.*<sup>30</sup> en un trabajo sobre la eficacia de butenafina contra *Malassezia furfur*, estudiaron la eliminación de esta levadura en los microcomedones de mujeres caucásicas, adultas y sanas con piel seborreica y antecedentes de acné durante la adolescencia, mediante la aplicación tópica de butenafina dos veces al día por dos semanas consecutivas. Reportaron que a la primera semana de aplicación el crecimiento de *Malassezia* se encontraba prácticamente suprimido en su totalidad en todas las pacientes y completamente al término de las dos semanas de estudio. Ellos atribuyen una gran importancia al efecto antiinflamatorio que tienen las bencilaminas por la buena respuesta encontrada.<sup>4, 9, 19, 20, 29, 30, 36</sup>

## Experiencia clínica

### a) Estudios comparativos

Algunos estudios multicéntricos, al azar, doble ciego y controlados se han realizado para demostrar la seguridad y eficacia de butenafina al 1% en crema comparada contra: su pro-

pio vehículo, con placebo y con diversos fármacos.<sup>2, 23, 27, 33, 37-39</sup> En la mayoría se la ha utilizado en el tratamiento de tiña de los pies, tiña de cuerpo, tiña inguinal e incluso onicomicosis.<sup>40</sup> En general se ha reportado rápida resolución de los signos y síntomas y buena aceptabilidad al tratamiento en el caso de micosis superficiales.<sup>2, 23, 24, 27, 37, 41</sup> Los estudios más importantes son los siguientes.

### Butenafina vs placebo

Savin *et al.*<sup>6</sup> demostraron en su estudio de 402 pacientes con tiña de pies interdigital, que el tratamiento con butenafina fue altamente efectivo, con un esquema de aplicación de dos veces al día por una semana, comparado contra su vehículo ( $p = 0.0021$ ). Por otra parte Tschén *et al.*<sup>27</sup> obtuvieron resultados similares, con curación micológica y adecuada respuesta clínica en el tratamiento de tiña de pies interdigital tratados con butenafina en crema, con esquema de cuatro semanas de tratamiento con una sola aplicación diaria ( $p < 0.001$ ). Respuestas similares fueron obtenidas por Reyes *et al.*<sup>42</sup> en su estudio multicéntrico realizado en 150 pacientes con tiña de pies interdigital, tratada con butenafina tópica y comparada contra vehículo de la misma. Los resultados obtenidos fueron: curación clínica-micológica estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) después de cuatro semanas.

Por su parte Noguchi *et al.*<sup>38</sup> estudiaron la efectividad del fármaco en tiña de los pies severa, en miembros de las fuerzas armadas japonesas, reportando tasas de curación clínica de hasta 95.2% y micológica de 81.0%.

Se han realizado otros estudios para comparar la actividad de este medicamento utilizado como monoterapia o combinado con queratolíticos tales como urea al 20% y han arrojado buenos resultados, por ejemplo Tanuma *et al.*<sup>23</sup> reportaron que la aplicación de butenafina sola fue extremadamente efectiva en el tratamiento de tiña de pies hiperqueratósica, y que la combinación con urea resultó favorable, tanto para respuesta clínica en menor tiempo como en permanencia en estrato córneo. También para los casos de onicomicosis se reportaron beneficios parciales en el uso de butenafina al 2% sola o combinada con urea al 20%.<sup>40</sup> Esto es importante, porque puede tener utilidad en los casos que el tratamiento sistémico esté contraindicado, o para terapia concomitante.

En tiña del cuerpo se han realizado algunos estudios, Greer *et al.*<sup>43</sup> evaluaron la utilización de esquemas cortos de tratamiento con butenafina tópica (14 días) obteniendo rápida y persistente actividad antifúngica y pronto alivio de los síntomas, encontrando mejoría notoria desde el día 7 de tra-

tamiento y obteniendo la mayor respuesta clínica después de las 4 semanas de iniciada la terapia ( $p < 0.0001$ ); de la misma manera Nadalo *et al.*<sup>44</sup> y Leshner *et al.*<sup>37</sup> también obtuvieron resultados muy similares y recomiendan su uso tópico en estos casos, en ambos estudios se dio un esquema de aplicación diaria por 4 semanas. Los resultados de curación clínica y micológica contra el vehículo fueron significativamente superiores ( $p < 0.0001$ ).<sup>37</sup>

### Butenafina vs Clotrimazol

En un estudio prospectivo, doble ciego, al azar; realizado en la India<sup>33</sup> se comparó la eficacia de la butenafina tópica 1% contra clotrimazol 1% en el tratamiento de tiña corporal y crural. Se estudiaron 80 pacientes divididos en dos grupos; el primero recibió tratamiento con butenafina al 1% en aplicación diaria por 2 semanas y el segundo con clotrimazol a la misma concentración en aplicación dos veces al día por 4 semanas. Se realizaron valoraciones a las semanas 1, 2, 4 y 8. Los resultados obtenidos demostraron que la butenafina fue superior al clotrimazol, con un resultado estadísticamente significativo ( $p < 0.006$ ), en la respuesta clínica y mayores índices de curación micológica, esto durante las dos primeras semanas de inicio del tratamiento, sin embargo, a las 4 semanas el grupo tratado con clotrimazol alcanzó una respuesta similar.<sup>33</sup> Esta rápida mejoría en el grupo tratado con butenafina podría explicarse por su actividad fungicida comparada con la actividad fungistática del clotrimazol, el cual requiere mayor tiempo de administración del fármaco para obtener la respuesta deseada.

### Butenafina vs Terbinafina

Estudios previos han demostrado la eficacia de la terbinafina tópica para el tratamiento de micosis superficiales.<sup>46</sup> Para determinar la eficacia en el tratamiento de tiña de los pies manejada con butenafina contra terbinafina, se realizó un estudio comparativo<sup>40</sup>, doble ciego, controlado en 60 pacientes, que fueron divididos en tres grupos: butenafina 1% crema, terbinafina 1% crema y placebo en crema (vehículo). Todos los pacientes recibieron tratamiento tópico una vez al día por una semana, continuándolo hasta concluir catorce días. Los resultados fueron los siguientes: el grupo tratado con butenafina obtuvo resultados clínicos significativos ( $p < 0.0001$ ) ya que el 90% de los pacientes tuvieron curación a los siete días de tratamiento y el 100% a las dos semanas. Por su parte, en el grupo de terbinafina la curación clínica fue de 80% a las dos semanas, mientras que el grupo placebo sólo en un 14%. Concluyen así, que la butenafina en

crema al 1% es bien tolerada y comparativamente más efectiva que la terbinafina usada a una misma concentración e igual respuesta fue obtenida contra placebo.<sup>34</sup>

### Butenafina en dermatitis seborreica (*Malassezia furfur*)

Algunos estudios se han encaminado a determinar la actividad de butenafina tópica contra *Malassezia furfur*. Los resultados son contradictorios, por ejemplo Gupta<sup>30</sup> y su grupo reportan en por lo menos dos estudios, buena actividad de este fármaco para el tratamiento de entidades relacionadas a *Malassezia sp.*

Comparada con otros antimicóticos tópicos ante estas levaduras, la butenafina resultó ser tan eficaz como el clotrimazol y muy superior al resto de agentes estudiados.<sup>30</sup> Estos hallazgos son reportados tanto en estudios *in vitro* como en ensayos clínicos. Por otra parte, Kokjohn *et al.*<sup>31</sup> reportaron no haber encontrado actividad *in vitro* alguna en estos casos.

### b) Nuevos desarrollos a partir de la molécula de butenafina

En un trabajo experimental reciente, Gao *et al.*<sup>47</sup> publicaron su experiencia *in vitro* de un nuevo agente triazólico denominado ZJ-522, este producto creado experimentalmente de dos fracciones: una parte de la molécula del fluconazol (triazol) y la segunda de la butenafina (bencilamina). De manera que se obtiene un producto híbrido, el cual lo comparan con los dos que le dieron origen. El resultado obtenido fue que el nuevo compuesto (ZJ-522) resultó ser hasta 50 veces más potente que fluconazol contra levaduras y 16 veces más potente ante hongos filamentosos, mientras que comparado con la butenafina, fue menos potente que butenafina en el caso de los hongos filamentosos y no comparable para las levaduras, ya que butenafina se reportó inactiva contra ellas. Este estudio es realmente interesante, pues toma dos partes de antimicóticos conocidos, los cuales pueden incrementar sus propiedades de espectro, sin embargo, no hay estudios suficientes como para indicar que este nuevo producto se pueda utilizar con éxito, debido a que no se han evaluado otras características, como son seguridad, absorción, farmacocinética, etcétera, sin embargo, este tipo de investigaciones dan la posibilidad de sintetizar nuevos fármacos con un espectro ideal.

### Nuestra experiencia

En nuestra experiencia hemos utilizado la butenafina crema al 1%, en dermatofitosis. En todos los casos estudiados se

comprobó clínica y micológicamente (exámenes directos y cultivos) la dermatofitosis. Los esquemas de tratamiento utilizados fueron dos: para los casos de tiña del cuerpo e inglete se dió una sola aplicación por 2 semanas y para las tiñas de los pies 2 aplicaciones por 15 días. Los resultados se resumen en el Cuadro 1. Los resultados que se presentan son con un seguimiento posterior a dos meses. La curación fue evaluada por la ausencia de signos y síntomas clínicos y el estudio micológico negativo (examen directo y cultivo). Ningún paciente presentó efectos colaterales y todos, al interrogatorio, consideraron a la crema de butenafina como cosméticamente adecuada. En el estudio se obtuvo curación de 19/20 casos (95%), teniendo un solo fracaso en una tiña de los pies hiperqueratósica por *T. rubrum* (Foto 1).

### Agradecimientos

A la Dra. Yvette Fernandez. Directora Médica de los Laboratorios Serral de México S.A., por su colaboración en este trabajo.

### REFERENCIAS

1. McNeely W, Spencer CM. *Butenafine*. *Drugs* 1998; 55: 405-412.
2. Mingeot-Leclercq MP, Gallet X, Flore Ch, Bambeke F, Peuvot J, Brasseur R. *Experimental and Conformational Analyses of Interactions between Butenafine and Lipids*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3347-3354.
3. Syed TA, Maibach HI. *Butenafine hydrochloride: for the treatment of interdigital tinea pedis*. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 467-473.
4. Arika T, Yokoo M, Yamaguchi H. *Topical Treatment with Butenafine Significantly Lowers Relapse Rate in an Interdigital Tinea Pedis Model in Guinea Pigs*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2523-2525.

CUADRO 1				
Experiencia de Butenafina en dermatofitosis				
Dermatofitosis	Esquema tratamiento	Número de casos	Etiología	Respuesta al tratamiento
Tiña de cuerpo	1 aplicación por 15 días	6	4 <i>T. rubrum</i> 1 <i>T. mentagrophytes</i> 1 <i>M. canis</i>	6 curación
Tiña de inglete	1 aplicación por 15 días	6	6 <i>T. rubrum</i>	6 curación
Tiña de pies	2 aplicaciones por 15 días	8 casos (5 interdigitales y 3 hiperqueratósicos)	5 <i>T. rubrum</i> 1 <i>T. interdigitale</i>	5 curación 1 mejoría*
				20 casos
				19/20 (95%)

\* Mejoría clínica y persiste actividad micológica. Fracaso en tiña hiperqueratósica por *T. rubrum*.



Foto 1. Izquierda, tiña del cuerpo por *T. mentagrophytes* (basal). Derecha, tiña del cuerpo después de tratamiento y seguimiento con butenafina.

5. Odom RB. *Update on topical therapy for superficial fungal infections: focus butenafine*. J Am Acad Dermatol 1997; 36: S1-2.
6. Savin R, De Villez RL, Elewski B, Hong S, Jones T, Lowe N et al. *One-week therapy with twice-daily butenafine 1% cream versus vehicle in the treatment of tinea pedis: a multicenter, double-blind trial*. J Am Acad Dermatol 1997; 36: S15-19.
7. Del Palacio A, Garau M, Tena D, Sánchez G. *Tratamiento antifúngico: nuevos avances en dermatología*. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 86-91.
8. Ryder NS, Seidl G, Troke PF. *Effect of the antimycotic drug naftifine on growth of and sterol biosynthesis in Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 1984;25: 483-487.
9. Nahm W, Orengo I, Rosen T. *The antifungal agent butenafine manifests anti-inflammatory activity in vivo*. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 203-206.
10. Mukherjee PK, Leidich SD, Isham N, Leitner I, Ryder NS, Ghannoum A. *Clinical Trichophyton rubrum strain exhibiting primary resistance to terbinafine*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 82-86.
11. Ryder NS, Dupont MC. *Inhibition of squalene epoxidase by allylamine antimycotic compounds*. Biochem J 1985; 230: 765-770.
12. Castellano S, La Colla P, Musiu C. *Azole antifungal agents related to naftifine and butenafine*. Arch Pharm 2000; 333: 162-166.
13. Salmoiraghi I, Rossi M, Valenti P. *Allylamine type xanthone antimycotics*. Arch Pharm 1998; 331: 225-227.
14. Elewski BE. *Mechanisms of action of systemic antifungal agents*. J Am Acad Dermatol 1993; 28: S28-34.
15. Nussbaumer P, Dorfstetter G, Grassberger MA, Leitner I, Meingassner JG, Thirring K et al. *Synthesis and structure-activity relationships of phenyl-substituted bezylamine antimycotics: a novel benzyl-benzylamine antifungal agents for systemic treatment*. J Med Chem 1993; 36: 2115-2120.
16. Morita T, Nozawa Y. *Effects of antifungal agents on ergosterol biosynthesis in Candida albicans and Trichophyton mentagrophytes: differential inhibitory site of naptiomate and miconazol*. J Invest Dermatol 1985; 85: 434-437.
17. Schuster I. *The interaction of representative members from two classes of antimycotics – the azoles and the allylamines with cytochromes P-450 in steroidogenic tissues and liver*. Xenobiotica 1985; 15: 529-546.
18. Hiratani T, Asagi Y, Yamaguchi H. *Studies on antifungal mechanism of butenafine hydrochloride. Inhibition of squalene epoxidation and damaging of cell membranes in Sporobolus schenckii cells*. Jpn J Med Mycol 1991; 32: 139-149.
19. Gupta AK. *Butenafine: an update of its use in superficial mycoses*. Skin Therapy Lett 2002; 7: 1-5.
20. Gupta AK, Einarson TR, Summerbell RC. *An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective*. Drugs 1998; 55: 645-674.
21. Paltauf F, Daum G, Zuder G, Hogenauer G, Schulz G. *Squalene and ergosterol biosynthesis in fungi treated with naftifine, a new antimycotic agent*. Biochim Biophys Acta 1982; 712: 268-273.
22. Stuts A. *Synthesis and structure-activity correlations within allylamine antimycotics*. Ann N Y Acad Sci 1988; 544: 46-62.
23. Tanuma H, Doi M, Ohta, Abe M, Kume H, Mukai H. *Butenafine hydrochloride (Mentax) cream for the treatment of hyperkeratotic type tinea pedis and its transfer into the horny layer, with or without concomitant application of 20% urea ointment (Keratinamin)*. Mycoses 2001; 44: 287-299.
24. Iwatani W, Arika T, Yamaguchi H. *Two Mechanisms of Butenafine Action in Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 4: 785-788.
25. Bialecki J, Ruzicka J, Attygalle AB. *An unprecedented rearrangement in collision-induced mass spectrometric fragmentation of protonated benzylamines*. J Mass Spectrom 2006; 41: 1195-1204.
26. Kyle AA, Dahl MV. *Topical therapy for fungal infections*. Am J Clin Dermatol 2004; 5: 443-451.
27. Tschen E, Elewski B, Gorsulowsky DC, Pariser DM. *Treatment of interdigital tinea pedis with a 4- week once-daily regimen of butenafine hydrochloride 1% cream*. J Am Acad Dermatol 1997; 36: S9-14.
28. Arika T, Yokoo M, Hase T, Maeda T, Amemiya K, Yamaguchi H. *Effects of butenafine hydrochloride, a new benzylamine derivative, on experimental dermatophytosis in guinea pigs*. Atimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2250-2253.
29. Rubin AI, Bagheri B, Scher RK. *Six Novel Antimycotics*. Am J Clin Dermatol 2002; 2: 71-81.
30. Gupta AK, Yokou M, Arika T, Bucks D. *Evaluation of the in vitro and in vivo efficacy of butenafine hydrochloride cream 1% against Malassezia furfur species and seborrheic dermatitis*. J Dermatol Treat 2000; 11: 79-83.
31. Kokjohn K, Bradley M, Griffiths B, Ghannoum M. *Evaluation of in vitro of ciclopirox olamine, butenafine HCl and econazole nitrate against dermatophytes, yeasts and bacteria*. Inter J Dermatol 2003; 42: 11-17.
32. Nimura K, Niwano Y, Ishiduka S, Fukumoto R. *Comparison of in vitro antifungal activities of topical antimycotics launched in 1990s in Japan*. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 173-178.
33. Singal A, Pandhi D, Agrawal S, Shukla D. *Comparative efficacy of topical 1% butenafine and 1% clotrimazole in tinea cruris and tinea corporis: A randomized, double-blind trial*. Journal of Dermatological Treatment 2005; 16: 331-335.
34. Syed T, Hadi SM, Qureshi ZA, Ali SM, Ahmad SA. *Butenafine 1% versus Terbinafine 1% in Cream for the Treatment of Tinea Pedis. A placebo-Controlled, Double-Blind, Comparative Study*. Clin Drug Invest 2000; 19: 393-397.
35. Zaias N, Berman B, Cordero CN, Hernandez A, Jacobson C, Millikan L et al. *Efficacy of a 1-week, once-daily regimen of terbinafine 1% cream in the treatment of tinea cruris and tinea corporis*. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 646-648.
36. Gupta AK, Nicol K, Batra R. *Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis*. Am J Clin Dermatol 2004; 5: 417-422.
37. Leshner JL, Babel DE, Stewart DO, Jones TM. *Butenafine 1% cream in the treatment of tinea cruris: a multicenter, vehicle-controlled, double-blind trial*. J Am Acad Dermatol 1997; 36: S20-24.
38. Noguchi H, Hiruma M, Kawada A. *Effectiveness of treatment of severe tinea pedis with 1% terbinafine cream in members of the Japanese Self-Defense Forces*. Mycoses 2004; 7: 479-484.
39. Syed TA, Qureshi ZA, Ali SM, Ahmad S, Ahmad SA. *Treatment of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 5% Malaleuca alternifolia (tea tree) oil in cream*. Trop Med Int Health 1999; 4: 284-287.
40. Syed TA, Ahmadpour OA, Ahmad SA. *Management of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 20% urea cream: a placebo-controlled, double-blind study*. J Dermatol 1998; 25: 648-652.
41. Saple DG, Amar AK, Ravichandran G, Korde KM, Desai A. *Efficacy and safety of butenafine in superficial dermatophytes (tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis)*. J Indian Med Assoc 2001; 99: 274-275.
42. Reyes AB, Beutner K, Cullen SI, Rosen T, Shupack JL, Weinstein MB. *Butenafine, a fungicidal benzylamine derivative, used once daily for the treatment of interdigital tinea pedis*. Int J Dermatol 1997; 37: 450-453.
43. Greer DL, Weiss J, Rodríguez DA, Hebert AA, Swinehart JM. *A randomized trial to assess once-daily topical treatment fo tinea corporis with butenafine, a new antifungal agent*. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 231-235.
44. Nadalo D, Montoya C, Hunter-Smith D. *What is the best way to treat tinea cruris?* J Fam Pract 2006; 55: 256-258.
45. Berman B, Ellis C, Leyden J, Lowe N, Savin R, Shupack J et al. *Efficacy of a 1-week, twice-daily regimen of terbinafine 1% cream in the treatment of interdigital tinea pedis: results of placebo-controlled, double-blind, multicenter trials*. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 956-60.
46. Tsuyuki S, Ito M, Unno. *Clinical usefulness of butenafine hydrochloride (KP-363) on T. Pedis; comparative study with clotrimazole*. Acta Dermatol 1990; 85: 299-306.
47. Gao PH, Cao YB, Xu Z, Zhang JD, Zhang WN, Wang Y. *In vitro antifungal activity of ZJ-522, a new triazole restructured from fluconazole and butenafine, against clinically important fungi in comparison with fluconazole and butenafine*. Biol Pharm Bull 2005; 28: 1414-1417.