

**CONTRIBUCIÓ
A LA TERAPÈUTICA ANTIMICÒTICA LOCAL:
ALFABROCINA**

Comunicació presentada el dia 9 de desembre de 1965 pel doctor

FRANCESC JANÉ i CARRENCÀ

Professor ajudant de Farmacologia a la Facultat de Medicina
de Barcelona

Les afeccions dermatològiques produïdes pels microorganismes englobats dins l'extens grup dels fongs són en l'actualitat molt freqüents. Malgrat que les condicions higièniques són en general molt millors que temps enrera, la freqüència d'aparició de les dermatomicosis no solament no ha minvat gens, sinó que, al contrari, sembla que algunes d'elles s'han vist afavorides precisament per la millora d'aquelles condicions, especialment per la concurrència a determinats llocs tals com gimnasos, piscines, etc. No és estrany, doncs, que paral·lelament a l'augment de la incidència s'hagi intensificat la investigació per tal d'obtenir nous medicaments per a combatre aquestes parasitosis. Bé que les drogues existents amb aquesta finalitat són nombroses, no s'ha arribat, fins al moment, a aconseguir-ne cap que reunís les condicions «ideals» assenyalades per diversos autors (KEENEY i cols.¹, OSTER², etc.) i que podríem resumir així:

1. La droga hauria d'ésser fungistàtica efectiva i, millor també, fungicida.
2. Hauria de penetrar dins la capa còrnia de la pell per a poder-se posar en contacte amb el fong paràsit.
3. Si fos possible, hauria d'ésser, almenys lleugerament, bactericida, per la gran freqüència d'infeccions secundàries o acompanyants a les dermatomicosis.
4. No hauria d'irritar la pell.
5. No hauria de sensibilitzar-la.
6. No hauria d'ésser absorbible ni capaç de produir fenòmens tòxics generals.

En aquesta comunicació s'estudien les característiques antifúngiques *in vitro* i en clínica humana d'una substància de síntesi, que creiem que reuneix de manera notable les particularitats esmentades.

I. PART EXPERIMENTAL

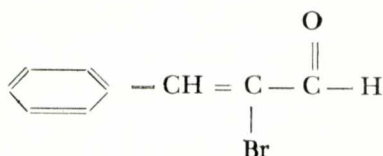
Des dels estudis d'AFFONSO i KHORANA³ el 1951, es coneix l'acció bactericida d'un grup de derivats del cinamaldehyd i de l'àcid cinàmic. TAGO

i NISHIMURA ⁴ comprovaren el 1954 que l'acció tuberculostàtica del p-nitrocinamaldehyd i de la p-nitrobenzalacetona augmentava considerablement en substituir un àtom d'hidrogen per un altre de brom en la posició alfa dels compostos carbonílics alfa, beta-insaturats. CARRARA i cols. ⁵ han sintetitzat i assajat un gran nombre de compostos semblants de la sèrie tiofènica, demostrant tanmateix una major activitat dels alfa-bromo derivats. Més recentment, TAGO, NISHIMURA i KIKUI ⁶ han estudiat les propietats bactericides de diversos cinamaldehyds, benzalacetones, i han corroborat l'efecte positiu de l'alfa-bromo substitució.

En el curs de la síntesi de nous compostos dotats d'acció antifúngica i antibacteriana, BASTÚS ⁷ realitza la síntesi del 2-brom-3-fenil-2-propenal, denominat *Alfabrocina*, l'activitat del qual enfront de fongs i bacteries estudiem en la present comunicació. Les seves propietats antimicòtiques i antimicrobianes són degudes probablement a tres factors:

1. Ésser un compost orgànic altament reaccionable.
2. Ésser un compost carbonílic conjugat amb un anell benzènic, i
3. Disposar, en la posició alfa del grup carbonílic, d'un àtom de brom que deslocalitza la càrrega electrònica del sistema conjugat grup carbonílic-nucli benzènic.

La fórmula empírica és C_9H_7BrO , i l'estructural:



És un sòlid microcristallí blanc o lleugerament groc, d'olor aromàtica. És insoluble en aigua i soluble en dissolvents com acetona i dimetilformamida.

En els nostres assaigs, que ja han estat objecte d'algunes publicacions (RODRÍGUEZ TORRES ⁸, RODRÍGUEZ TORRES, SALVÀ i JANÉ ⁹) hem estudiat l'acció fungistàtica i fungicida enfront de diversos fongs patògens i sapròfits, i llur acció bacteriostàtica enfront de diverses bacteries.

MATERIAL I MÈTODES

L'activitat fungistàtica i fungicida de l'Alfabrocina fou determinada pel procediment de les dilucions progressives del producte en medi líquid

glucosat de Sabouraud. Els resultats foren comparats amb els obtinguts en una prova idèntica amb Nistatina i Griseofulvina. Essent Alfabrocina, Nistatina i Griseofulvina altament insolubles en aigua, es va sortir d'una dilució de cadascuna d'aquestes substàncies a l'1 $\frac{0}{100}$ (1000 mcg/cc) en dimetilformamida al 40 %. Les següents dilucions del producte a assajar es realitzaren en dimetilformamida al 10 %. Les concentracions assajades foren: 100, 40, 20, 13, 10, 8, 6, 5, 5, 5, 5, 4, 3, 5, 2, 5, 2, 1, 5, i 1 mcg per cc. En qualsevol cas la concentració de dimetilformamida present en el medi mai no fou superior al 4 %. Prèviament hom determinà que el dissolvent solament té acció sobre el creixement micòtic a concentracions superiors al 10 %, i en totes les sèries d'assaig hom va incloure un tub control contenint tan sols el dissolvent a la màxima concentració utilitzada en la sèrie. L'inòcul fou preparat per creixement dels cultius en medi líquid glucosat de Sabouraud a 30° C. Per a les espècies *Candida*, *Cryptococcus* i *Saccharomyces* utilitzàrem com a inòcul 0,1 cc d'una dilució a l'1/10 del cultiu anterior incubat durant 3 dies. Per a les altres espècies assajades empràrem com a inòcul 0,1 cc d'una solució a l'1/10 del cultiu prèviament homogenitzat, per agitació amb perles de vidre, fins a obtenir una fina suspensió; en aquest cas el temps d'incubació oscil·là entre 3 i 20 dies, segons l'espècie.

Després de la sembra els tubs foren incubats a l'estufa a 30° C i examinats periòdicament durant 20 dies. Atès que el creixement de les diferents espècies és variable, la lectura final de la prova es realitzà quan el creixement era evident en el tub de control. Considerem concentració mínima inhibidora la més baixa concentració del producte que suprimia completament el desenvolupament micòtic.

L'activitat fungicida fou valorada per a re-sembra de 0,1 cc dels tubs contenint la concentració mínima inhibidora, en nous tubs de medi líquid glucosat de Sabouraud, incubació durant 20 dies, a 30° C, i examen periòdic corresponent. Considerem concentració fungicida la més baixa concentració del producte que no permeté el desenvolupament micòtic en aquests subcultius.

Per tal de comprovar el possible efecte de la presència de sèrum en l'activitat de l'Alfabrocina foren realitzades dues sèries d'assaigs amb *Candida albicans* i *Trichophyton mentagrophytes*, de la mateixa forma, però utilitzant medi líquid glucosat de Sabouraud amb un 10 % de sèrum de cavall.

L'assaig de l'activitat bacteriostàtica es realitzà en experiències similars utilitzant com a medi, brou triptosat.

TAULA NÚM. 1

ACTIVITAT FUNGISTÀTICA D'ALFABROCINA, NISTATINA I GRISEOFULVINA
ENFRONT DE DIVERSES VARIETATS DE CANDIDA

<i>Varietat</i>	<i>Concentració inhibidora mínima (mcg/cc)</i>		
	<i>Alfabrocina</i>	<i>Nistatina</i>	<i>Griseofulvina</i>
<i>Candida albicans</i> L.M.C. - 10	2,5	13	>100
<i>Candida albicans</i> I.J. F.M. - 1001	5	10	>100
<i>Candida albicans</i> L.M.C. - 32	2	6,5	>100
<i>Candida albicans</i> L.M.C. - 33	2	8	>100
<i>Candida albicans</i> L.M.C. - 34	2,5	8	>100
<i>Candida albicans</i> var. <i>isabellinus</i> I.J.F.M. - 1002	1	10	>100
<i>Candida tropicalis</i> I.J.F.M. - 1060	2,5	100	>100
<i>Candida pseudotropicalis</i> I.J.F.M. - 1043	2	3,5	>100
<i>Candida Krusei</i> I.J.F.M. - 1020	2	>100	>100
<i>Candida guilliermondi</i> I.J.F.M. - 1012	4	20	>100
<i>Candida parapsilopsis</i> I.J.F.M. - 1040	13	>100	>100

Assaig en medi líquid glucosat de Sabouraud

TAULA NÚM. 2

ACTIVITAT FUNGICIDA D'ALFABROCINA I NISTATINA ENFRONT
DE DIVERSES VARIETATS DE CANDIDA

<i>Varietat</i>	<i>Concentració fungicida (mcg/cc)</i>	
	<i>Alfabrocina</i>	<i>Nistatina</i>
<i>Candida albicans</i> L.M.C. - 10	4	13
<i>Candida albicans</i> I.J.F.M. - 1001	5	10
<i>Candida albicans</i> L.M.C. - 32	4	6,5
<i>Candida albicans</i> L.M.C. - 33	2	13
<i>Candida albicans</i> L.M.C. - 34	3,5	10
<i>Candida albicans</i> var. <i>isabellinus</i> I.J.F.M. - 1002	1	10
<i>Candida tropicalis</i> I.J.F.M. - 1060	3,5	100
<i>Candida pseudotropicalis</i> I.J.F.M. - 1043	2	5,5
<i>Candida Krusei</i> I.J.F.M. - 1020	2	>100
<i>Candida guilliermondi</i> I.J.F.M. - 1012	4	20
<i>Candida parapsilopsis</i> I.J.F.M. - 1040	13	>100

Assaig en medi líquid de Sabouraud

RESULTATS

Activitat fungistàtica i fungicida de l'Alfabrocina, Nistatina i Griseofulvina enfront de diverses varietats de candida

Tal com podem veure a les taules 1 i 2, per a la majoria de les 11 varietats assajades, els resultats de les proves del poder fungistàtic i fungicida han estat idèntics. L'Alfabrocina ha demostrat un poder fungicida quelcom menor que el fungistàtic en quatre casos, i Nistatina en tres; les diferències entre ambdós efectes són, això no obstant, molt petites.

L'Alfabrocina es mostra en aquestes experiències extraordinàriament activa enfront de *Candida*. L'activitat fungistàtica i fungicida es manifesta en concentracions d'1 a 13 mcg/cc. Les sis varietats de *Candida albicans* són inhibides per concentracions inferiors a 5 mcg/cc. L'eficàcia de l'Alfabrocina resulta superior a la de la Nistatina. Com ja era conegut, cap dels cultius de *Candida* no fou afectat per la Griseofulvina. La Nistatina es mostrà comparativament poc activa enfront de *C. tropicalis*, *C. Kru-*

TAULA NÚM. 3

ACCIÓ FUNGISTÀTICA D'ALFABROCINA, NISTATINA I GRISEOFULVINA
SOBRE DIVERSOS FONGS PATÒGENS I SAPRÒFITS

Varietat	Concentració inhibidora mínima (mcg/cc)		
	Alfabrocina	Nistatina	Griseofulvina
<i>Cryptococcus neoformans</i> I.J.F.M. - 1075	1	5,5	100
<i>Nocardia asteroides</i> I.J.F.M. - 3096	2	>100	>100
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> L.M.C. - 14	1	13	2,5
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> I.J.F.M. - 2361	1	40	2,5
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> I.J.F.M. - 2362	2	13	10
<i>Trichophyton granulosum</i> I.J.F.M. - 1301	5	40	5
<i>Trichosporum capitatum</i> I.J.F.M. - 1302	4	100	100
<i>Trichosporum cutaneum</i> I.J.F.M. - 1302	5	100	100
<i>Penicillium</i> sp. L.M.C. - 59	5	100	40
<i>Aspergillus niger</i> L.M.C. - 11	10	100	>100
<i>Aspergillus orizae</i> L.M.C. - 12	3,5	>100	>100
<i>Aspergillus fumigatus</i> L.M.C. - 13	2	100	>100
<i>Fusarium culmorum</i> L.M.C. - 57	2,5	40	100
<i>Fusarium avanaceum</i> I.J.F.M. - 2148	8	100	>100
<i>Mucor sphaerosporum</i> I.J.F.M. - 2253	100	100	>100
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> R. 25	1	10	>100

Assaig en medi líquid glucosat de Sabouraud

sei i *C. parapsilopsis*. Enfront de les altres varietats l'Alfabrocina fou també més eficaç.

Activitat fungistàtica i fungicida de l'Alfabrocina enfront d'altres fongs patògens i sapròfits

Els resultats obtinguts amb diversos dermatòfits, *Cryptococcus*, *Nocardia* i fongs sapròfits, són exposats a les taules 3 i 4.

TAULA NÚM. 4

ACCIÓ FUNGICIDA D'ALFABROCINA, NISTATINA I GRISEOFULVINA
SOBRE DIVERSOS FONGS PATÒGENS I SAPRÒFITS

Varietat	Concentració fungicida (mcg/cc)		
	Alfabrocina	Nistatina	Griseofulvina
<i>Cryptococcus neoformans</i> I.J.F.M. - 1075	1	13	100
<i>Nocardia asteroides</i> I.J.F.M. 3096	2	>100	>100
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> L.M.C. - 14	1,5	20	2,5
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> I.J.F.M. - 2361	2	40	2,5
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> I.J.F.M. - 2362	4	13	10
<i>Trichophyton granulosum</i> I.J.F.M. - 1301	5	40	10
<i>Trichosporum capitatum</i> I.J.F.M. - 1302	4	100	>100
<i>Trichosporum cutaneum</i> I.J.F.M. - 1305	5	100	100
<i>Penicillium</i> sp. L.M.C. - 59	5	100	40
<i>Aspergillus niger</i> L.M.C. - 11	20	>100	>100
<i>Aspergillus orizae</i> L.M.C. - 12	3,5	>100	>100
<i>Aspergillus fumigatus</i> L.M.C. - 13	4	100	>100
<i>Fusarium culmorum</i> L.M.C. - 57	5	100	>100
<i>Fusarium avenaceum</i> I.J.F.M. - 2148	10	100	>100
<i>Mucor sphaerosporum</i> I.J.F.M. - 2253	100	>100	>100
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> R. 25	1	10	>100

Assaig en medi líquid glucosat de Sabouraud

L'Alfabrocina ha demostrat un poder fungicida quelcom menor que el fungistàtic en vuit de les setze varietats estudiades, però les diferències entre ambdues proves són lleugeres. La Nistatina i la Griseofulvina donen resultats gairebé idèntics amb tan sols tres diferències entre el poder fungistàtic i el fungicida.

L'Alfabrocina és particularment activa enfront del *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Trichophyton*, *Trichosporum*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*

i *Saccharomyces*. La seva activitat fungistàtica es manifesta en concentracions inferiors a 10 mcg/cc, i la seva acció fungicida, en concentracions no superiors a 20 mcg/cc. Sobre quatre cultius de *Trichophyton* és eficaç per sota dels 5 mcg/cc. El cultiu de *Mucor* estudiat és moderadament resistent a la seva acció.

La comparació amb els resultats obtinguts amb els altres dos antibiòtics antifúngics estudiats demostra que l'Alfabrocina és francament superior a la Nistatina, que resulta poc activa, a la màxima concentració assajada, enfront de *Nocardia*, *Trichosporum*, i fongs sapròfits, amb excepció del *Saccharomyces*. Enfront dels altres microorganismes, Nistatina és efectiva, però a més altes concentracions que l'Alfabrocina.

Entre els gèrmens assajats, la Griseofulvina mostra la seva elevada acció fungistàtica i fungicida enfront dels cultius de *Trichophyton*, en concentracions lleugerament superiors a les d'Alfabrocina.

En unes experiències posteriors (taula núm. 5) hom completà l'estudi de l'acció fungistàtica de l'Alfabrocina, en comparació de la Griseofulvina

TAULA NÚM. 5

ACTIVITAT FUNGISTÀTICA D'ALFABROCINA I GRISEOFULVINA
ENFRONT DE DIVERSOS DERMATÒFITS

Varietat	Concentració inhibidora mínima (mcg/cc)	
	Alfabrocina	Griseofulvina
Trichophyton mentagrophytes L.M.C. - 14	1	2,5
Trichophyton mentagrophytes I.J.F.M. - 2361	1	2,5
Trichophyton mentagrophytes I.J.F.M. - 2362	2	10
Trichophyton granulosum I.J.F.M. - 1301	5	5
Trichophyton rubrum C.B.S. - Voet	1,5	2,5
Trichophyton rubrum L.M.C. - 31	1	4
Trichophyton tonsurans C.B.S. - Georg	2	2,5
Trichophyton schoenleini C.B.S. - 52	10	40
Trichophyton violaceum C.B.S. - Bulq.	5,5	8
Trichophyton verrucosum, var. discoides C.B.S. - A-294	2,5	5
Microsporum audouini C.B.S. - Cast	1	2,5
Microsporum canis C.B.S. - Saver	1,5	4
Microsporum gypseum C.B.S. - Kas	3,5	4
Epidermophyton floccosum C.B.S. - 219	1	1,5

Assaig en medi líquid glucosat de Sabouraud

sobre altres espècies de *Trichophyton* que no havien estat estudiades, *Microsporum* i *Epidermophyton*. Totes elles resultaven de l'ordre d'1 a 5,5 mcg/cc, llevat del *T. Schoenleini*, que és inhibit per 10 mcg/cc. L'activitat fungistàtica de la Griseofulvina enfront de les mateixes espècies és també elevada, però les concentracions inhibidores mínimes són superiors a les de l'Alfabrocina, i en alguns casos arribem al doble.

Efecte de la presència de sèrum en l'acció fungistàtica de l'Alfabrocina

Tal com s'observa a la taula núm. 6, la presència d'un 10 % de sèrum en el medi eleva discretament la concentració eficaç del producte, que continua extraordinàriament actiu.

TAULA NÚM. 6

ACCIÓ FUNGISTÀTICA D'ALFABROCINA AMB SÈRUM I SENSE.
EN EL MEDI D'ASSAIG

Varietat	Concentració inhibidora mínima (mcg/cc)	
	Sabouraud glucosat sense sèrum	Sabouraud glucosat amb 10 % de sèrum
<i>Candida albicans</i> L.M.C. - 10	2,5	10
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> L.M.C. - 14	1	3,5

Acció bacteriostàtica de l'Alfabrocina

L'assaig del poder bacteriostàtic del producte estudiat enfront de diverses bactèries gram-positives i gram-negatives ens proporciona els resultats que recopilem a la taula núm. 7. L'Alfabrocina inhibeix el desenvolupament bacterià a concentracions de l'ordre de 10 a 20 mcg/cc.

DISCUSSIÓ

Dels resultats assenyalats es dedueix que el 2-brom-3-fenil-2-propenal o Alfabrocina es comporta *in vitro* com un potent agent antimicrobià, i el seu espectre d'acció s'estén a les bactèries, fongs unicel·lulars, fongs dotats de pseudomiceli i fongs proveïts de miceli veritable. La seva acció sem-

TAULA NÚM. 7

ACTIVITAT BACTERIOSTÀTICA D'ALFABROCINA

Varietat	Concentració inhibidora mínima (mcg/cc)
Escherichia coli L.M.C.	20
Klebsiella pneumoniae	10
Pseudomonas aeruginosa L.M.C.	20
Pseudomonas aeruginosa L.M.C.	20
Bacillus subtilis ATCC - 6633	10
Micrococcus pyogenes aureus ATCC 6538	10
Micrococcus pyogenes aureus L.M.C. - 1	10
Micrococcus pyogenes aureus L.M.C. - 3	10
Micrococcus pyogenes aureus L.M.C. - 5	10
Micrococcus pyogenes aureus L.M.C. - 6	10
Micrococcus pyogenes albus L.M.C. - 9	10

Assaig en medi brou triptosat

bla ésser fungistàtica i fungicida, i es manifesta a dilucions tan altes com 1 mcg/cc. Llevat un cultiu de mucor que es manifesta com a moderadament resistent a la seva acció, tots els fongs assajats són inhibits en llur desenvolupament per concentracions inferiors a 20 mcg/cc, i en la majoria dels casos la concentració eficaç *in vitro* és de l'ordre d'1 a 10 mcg/cc. L'acció fungistàtica del producte solament és interferida lleugerament per la presència de sèrum, tot i que, malgrat aquesta circumstància, l'Alfabrocina resulta molt activa.

La comparança de la seva acció fungistàtica i fungicida amb els dos antibiòtics antifúngics Nistatina i Griseofulvina permet d'assegurar la seva major eficàcia *in vitro*, bé que aquesta circumstància ha d'ésser considerada tenint en compte que la Griseofulvina és extraordinàriament efectiva *in vivo* per via oral, mentre que cal reservar l'Alfabrocina per a l'aplicació tòpica.

II. PART CLÍNICA

A la vista de les característiques assenyalades en la part experimental, foren realitzats, per tres autors diferents (GIMÉNEZ CAMARASA ¹⁰, MORAGAS I SALVÀ), diversos estudis encaminats a comprovar l'eficàcia terapèutica de l'Alfabrocina en diverses afeccions dermatològiques produïdes per fongs.

MATERIAL I MÈTODES

Foren estudiats un conjunt de 98 malalts, elegits a l'atzar sense tenir en compte l'edat, el sexe, el treball o la condició social, amb diverses dermatomycosis, que foren classificades així: Intertrigen de diferents llocs, epidermofícia plantar (peu d'atleta), èczema marginat, pitiriasi versicolor, herpes circinat, cèrion, eritrasma, moniliasi cutània, perionixis i onicolisi. El tractament oscil·là entre 1 setmana i 8 setmanes segons els casos, i es realitzà mitjançant l'aplicació, a la zona afecta, d'una solució d'Alfabrocina a l'1 per mil en dimetilformamida, amb pinzell o bé amb un tros de cotó xopat amb la solució. Com a norma general, el medicament era aplicat dues vegades el dia, amb un interval de 12 hores entre cada aplicació. En cap cas el malalt no fou tractat amb cap altra medicació tòpica o general mentre durà l'assaig. En determinats casos, especialment en la perionixis, hom demostrà personalment al malalt la manera de procedir per a la correcta aplicació de la substància, això és, eliminant els factors locals que podien interferir l'acció del medicament. Els malalts foren aconsellats sobre les normes higièniques comunes en aquests casos. Un autor (GIMÉNEZ CAMARASA ¹⁰) realitzà proves epicutànies a la pell sana de l'espatlla en tots els seus malalts, però no exàmens micològics, car hom procurà que en els seus assaigs el diagnòstic clínic de l'afecció micòtica fos prou evident per a tractar-la com a tal (cosa que, d'altra banda, és l'habitual en la pràctica clínica corrent). Els altres dos autors (MORAGAS i SALVÀ) practicaren en la majoria de llurs malalts assaigs micològics sistemàtics per a determinar els agents causals.

RESULTATS

Els resultats obtinguts en aquestes proves vénen expressats a la taula núm. 8, i són qualificats d'una manera convencional en excel·lents, bons, regulars i nuls, segons la resposta terapèutica assolida. Entre un total de 98 malalts s'ha aconseguit un resultat terapèutic qualificat d'excel·lent en 69 (70,4 %), bo en 14 (14,2 %), regular en 5 (5,1 %), i nul en 10 (10,2 %). Durant el temps que hom pogué controlar els malalts, les recidives foren rares; només es presentaren en 6 casos (6,1 %), distribuïdes així: 1 intertrigen, 2 moniliasis vulvars, 1 epidermofícia plantar, 1 tinya corporal i 1 pitiriasi versicolor. Hem d'assenyalar, però, que en els dos casos de moniliasis vulvars esmentats es tractava de malaltes amb xifres de glicèmia altes, en les quals el tractament era efectiu mentre durava, però

RESULTATS CLÍNICIS OBTINGUTS AMB ALFABROCINA, PER DIVERSOS AUTORS

(1) GIMÉNEZ CAMARASA
(2) MORAGAS VIÑAS
(3) SALVÀ MIQUEL

Afecció	Casos tractats				Resultats			
	(1)	(2)	(3)	Total	Excellents	Bons	Regulars	Nuls
Intertigen (engonals, aixelles, intergluti, submamari, perianal)	9	—	6	15	10	5	—	—
Epidermofícia plantar (peu d'atleta)	5	7	4	16	7	3	1	5
Eczema marginat	6	3	4	13	8	3	—	2
Pitiriasi versicolor	5	—	3	8	4	2	1	1
Herpes circinat	4	—	1	5	3	—	1	1
Cèrion	—	1	—	1	1	—	—	—
Eritrasma	4	—	2	6	4	1	—	1
Moniliasi cutània	2	—	12	14	14	—	—	—
Perionixis	1	7	5	13	13	—	—	—
Onicolisi	—	3	4	7	5	—	2	—
TOTALS	36	21	41	98	69	14	5	10

un quant temps després de parar-lo es reproduïa la malaltia originària. En 2 malalts es presentaren intoleràncies, en un d'ells a distància, en forma d'eritema facial, que desaparegué en suspendre la medicació, i en l'altre en forma d'una eczematització en el lloc d'aplicació del medicament (engonal) que obligà a suspendre el tractament. En alguns malalts les primeres aplicacions produïen una lleugera coïssor que desapareixia en les successives, àdhuc en els casos en què l'aplicació tenia lloc en zones tan delicades com engonals, vulva i regió perianal. Les proves epicutànies demostraren una capacitat d'irritació primària, que és la que produeix la coïssor abans esmentada, però això no impedeix l'aplicació del medicament àdhuc en llocs amb vesiculació o en zones delicades.

DISCUSSIÓ

Els resultats clínics obtinguts amb l'Alfabrocina demostren que es tracta d'una substància de gran utilitat en el tractament de les diverses afecions dermatològiques produïdes per bolets. El nombre de resultats qualificats d'excel·lents, un 70,4 % sobre 98 malalts tractats, és notablement alt, sobretot tenint en compte que en aquest tipus de medicació el percentatge de guaricions no ho és gaire. És de remarcar l'eficàcia d'Alfabrocina, especialment en els casos d'intertrigen, en les moniliasis cutànies i en les perionixis. En aquesta última afecció l'Alfabrocina ha demostrat ésser molt efectiva, probablement pel fet que és efectiva sobre tots els microorganismes productors (*Candidas* i altres fongs i bacteries patògenes). Els resultats menys brillants s'han obtingut en les epidermofícies plantars, la qual cosa podem comprendre si considerem l'existència d'altres factors locals, com la hiperqueratosi, que poden interferir l'activitat del medicament. Només s'han observat 2 casos d'intolerància al medicament, la qual ha desaparegut en interrompre la medicació. Les proves epicutànies han demostrat que Alfabrocina pot actuar com a irritant primari, bé que això no impedeixi l'aplicació del medicament a llocs on hi ha vesiculació o en zones delicades.

RESUM

S'estudien les característiques antifúngiques i antimicrobianes, tant *in vitro* com en clínica humana, d'una substància original, el 2-brom-3-fenil-2-propenal (Alfabrocina).

Els estudis *in vitro* han permès de demostrar que l'Alfabrocina es comporta com un potent agent antimicrobià, i el seu espectre d'acció s'estén

a les bactèries, fongs unicel·lulars, fongs dotats de pseudomiceli i fongs proveïts de miceli veritable. La seva acció sembla fungistàtica i fungicida i es manifesta a dilucions tan altes com 1 mcg/cc. Llevat un cultiu de *Mucor* que es manifesta com a moderadament resistent a la seva acció, tots els fongs assajats són inhibits en llur desenvolupament per concentracions inferiors a 20 mcg/cc, i en la majoria dels casos la concentració eficaç *in vitro* és de l'ordre d'1 a 10 mcg/cc. L'acció fungistàtica del producte solament és interferida lleugerament per la presència de sèrum, tot i que, malgrat aquesta circumstància, l'Alfabrocina resulta molt activa. També és remarcable la seva acció bacteriostàtica enfront de diverses bactèries: la seva concentració inhibidora mínima ha estat sempre igual o inferior a 20 mcg/cc.

Els assaigs clínics, realitzats per tres autors diferents en un total de 98 malalts amb diversos tipus d'afeccions micòtiques de la pell, obtingueren resultats qualificats com a excel·lents en 69 casos (70,4 %), bons en 14 (14,2 %), regulars en 5 (5,1 %) i nuls en 10 (10,2 %). Són d'assenyalar especialment els resultats obtinguts en les moniliasis cutànies i en la perionixis.

BIBLIOGRAFIA

1. KEENEY, E. L., ALEJO, L., BROYLES, E., i LANKFORD, E. — *Propionate and undecylenate ointments in the treatment of tinea pedis and in vitro comparison of their fungistatic and antibacterial effects with other ointments*. «Bull. Johns Hopkins Hosp.», 75, 417 (1944).
2. OSTER, F. A. — *Fungistatic and fungicidal compounds*. In REDDISH, G. F. «Antiseptics, Disinfectants, Fungicides, and Chemical and Physical Sterilization» (2.^a edició), Lea & Febiger, Philadelphia, 1957.
3. AFFONSO, A. i KHORANA, M. L. — *Cinnamic aldehyde derivatives as antibacterials*. «Indian J. Pharm.», 14, 3 (1951).
4. TAGO, K. i NISHIMURA, T. — *Chemotherapy of tuberculosis. Part. I. In vitro activity of thiosemicarbazones and related compounds*. «Chemotherapy», 2, 157 (1954).
5. CARRARA, G.; EFFORRE, R.; FAVA, F.; ROLLAND, G.; TESTA, E. i VECCHI, A. — *4-Nitrocinnamic and β -(5-nitro-2-thienyl)-acrylic derivatives*. «J. Am. Chem. Soc.», 76, 4391 (1954).
6. TAGO, K.; NISHIMURA, T., i KIKUI, S. — *The mechanism of antibacterial action of α , β -unsaturated carbonyl compounds. Part I. Effect of sulphhydryl compounds on antibacterial activity of α -bromo- α , β -unsaturated carbonyl compounds*. «Kitasato Arch. Exptl. Med.», 29, 43 (1956).
7. BASTÚS, J. B. — Comunicació personal.
8. RODRÍGUEZ TORRES, A. — *Activité antifongique et antibactérienne de l'Alphabrocine*. «Thérapie» (en premsa).
9. RODRÍGUEZ TORRES, A., SALVÀ, J. A., i JANÉ, F. — Comunicació a la IX Reunió Anual de la Societat Espanyola de Ciències Fisiològiques, Pamplona, maig-juny 1963 (en premsa).
10. GIMÉNEZ CAMARASA, J. M. — *Ensayo clínico de Alfabrocina*. «Medicina Clínica» (en premsa).