

ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA PITIRIASIS VERSICOLOR CON BIFONAZOL SOLUCION AL 1%

Dra. María Antonieta Mejía de Alejos*
Dra. Houda Drikha de Chami*
Dra. María Herminia Araujo*

RESUMEN

95 pacientes fueron asignados al azar a uno de tres regímenes de tratamiento para la pitiriasis versicolor, consistiendo en una aplicación al día de bifonazol solución al 1% por un día (Grupo A), por tres días (Grupo B) o por seis días (Grupo C). La tasa global de curación a las 8 semanas de haber comenzado el tratamiento, osciló entre 57,6% y 90%.

El análisis estadístico demostró diferencia significativa ($p < 0,05$) a favor del esquema de 6 días de tratamiento al momento de la evaluación a las cuatro y ocho semanas después de haber comenzado el tratamiento. El tratamiento a corto plazo de seis días con bifonazol solución al 1% parece ser efectivo en la mayoría de los casos de pitiriasis versicolor y debe ser comparado al régimen convencional de tratamiento antimicótico.

SUMMARY

Ninety five patients were randomly assigned to one of three treatment regimens for pityriasis versicolor, consisting of a once daily application of Bifonazole 1% solution for a single day (Group A), three days (Group B) or six days (Group C). Overall clinical cure rate 8 weeks after the beginning of therapy ranged from 57.6% to 90%.

Statistical analysis showed a significant differences ($p < 0.05$) in favour of six days therapy at the assessment four and eight weeks after the beginning of therapy. Short-term therapy with six applications of bifonazole seems to be effective in most cases of pityriasis versicolor, needs to be compared against alternative forms of antifungal therapy.

INTRODUCCION

La pitiriasis versicolor es una micosis cosmopolita de distribución mundial; observada en todas las razas y edades. Se caracteriza clínicamente, como su nombre lo indica, por producir manchas de diferentes colores (rosadas o eritematosas, pardas o hipocrómicas) localizadas primariamente en zonas seboreicas. Por lo general, el cuadro clínico es asintomático, pero desde el punto de vista estético, ocasiona serios trastornos al paciente, por el aspecto que confieren dichas manchas.

Estudiada desde hace muchos años, cada día se conoce más acerca de sus agentes y su etiopatogenia. El agente causal es una levadura dimorfa lipofágica que en su forma patógena constituye hifas y es llamada *Malassezia* con sus dos especies: orbiculares (forma levadura redonda) y ovale (forma levadura oval).

Estas levaduras forman parte de la flora normal, especialmente en áreas seboreicas, pero bajo ciertas condiciones especiales bien sea sistémicas o locales germinan formando hifas (2). Entre los factores predisponentes se mencionan los siguientes: a) Se ha descrito una susceptibilidad genética que puede transferirse (1). Faergemann y Fredriksson (3) encontraron una prevalencia familiar del 18,8% en 232 pacientes estudiados. b) Trastornos endocrinos. c) Tratamiento esteroideo. d) Factores climáticos (calor, humedad, perspiración en exceso). e) Factores endógenos, se reportaron defectos en la producción de linfoquinas en pacientes que producen cantidades subnormales del mediador linfocitario llamado factor inhibidor de la migración (MIF) (4), inmunodepresión, desnutrición, entre otros.

Burke (1) examinó los aminoácidos de la piel no afectada en pacientes con conocida predisposición a la in-

fección, encontró aumento de la fenilalanina y asparagina y se ha comprobado en medios de cultivos que la adición del aminoácido de ácido aspargámico estimula el crecimiento in vitro.

Fisiopatológicamente la *Malassezia furfur* tiene la particularidad de producir manchas hipocrómicas, debido a que el hongo disminuye la transferencia de melanosomas y una restricción en la formación de los paquetes de melanina en el interior de los mismos, lo cual hace que los melanosomas sean fagocitados rápidamente por los queratinocitos; estos cambios en el melanosoma ocurren como resultado de la acción enzimática del hongo sobre los ácidos, formando por oxidación dobles enlaces en los carbonos 9 y 11 y probablemente en los carbonos 8 y 10, normalmente presentes en la piel. El ácido dicarboxílico C9, ácido azelaico producido por el hongo es un inhibidor de la tirosi-

* Servicio de Dermatología. Hospital Central "Antonio María Pineda". Barquisimeto, Estado Lara.

nasa (5). Las lesiones activas de Pitiriasis Versicolor fluorescen a la luz de Wood de un amarillo dorado a un anaranjado cobrizo o algunas veces blanco azulado. El producto metabólico fluorescente de la *M. furfur* es la coproporfirina como ha sido demostrado por Poh-Fitzpatrick y Freeman.

Todos estos hallazgos en relación al agente causal, hacen difícil su tratamiento. En nuestra investigación utilizamos Bifonazol en solución al 1%, sustancia muy lipofílica que se disuelve en agua a un pH neutro. Estudios "in vitro" confirman que el Bifonazol presenta el típico amplio espectro de acción de los derivados azólicos, pero con diferencias importantes que lo destacan de otros miembros del grupo, y es que dentro de su capacidad inhibidora de síntesis citoplasmática del ergosterol, no solamente inhibe el paso de la desmetilación del metilendihidrolanosterol a demetilesterol, sino que también inhibe la conversión enzimática del ácido glutárico en ácido mevalónico (7).

Los cambios observados a la microscopia electrónica en el tratamiento de la pitiriasis versicolor, fueron de muestras obtenidas a los 7 días de aplicado el medicamento, describiéndose los siguientes cambios: irregular agrandamiento y vacuolización del citoplasma, desorganización intracelular. A los 14 días del tratamiento no se observan estructuras intracitoplasmáticas, presentándose el citoplasma fúngico completamente necrótico evidenciando la capacidad fungicida del Bifonazol (8).

MATERIAL Y METODOS

Al estudio ingresaron 120 pacientes con el diagnóstico de Pitiriasis versicolor, provenientes de la Consulta Externa del Servicio de Dermatología "Humberto Campíns" del Hospital Universitario "Antonio María Pineda" de Barquisimeto, de los cuales 95 cumplieron a cabalidad con el tratamiento y controles posteriores.

Criterios de inclusión y exclusión:

Se admitieron los pacientes para estudio, independientemente de la edad, sexo y raza según los criterios siguientes:

- Hallazgos clínicos positivos de la infección.
- Examen micológico positivo con cinta adhesiva transparente de material obtenido de las áreas afectadas de la piel antes de comenzar el tratamiento.
- Confirmación de los hallazgos por la Luz de Wood.
- Compromiso a cumplir el tratamiento y asistir a los controles indicados.

Se excluyeron aquellos pacientes:

- Con examen micológico dudoso a pesar de hallazgos clínicos positivos.
- Tratamiento antimicótico en las dos semanas previas al estudio.
- Pacientes que requieran de otra medicación antimicótica local en las cuatro semanas previas al estudio.
- Pacientes que utilicen otros anti micóticos, tópicos o sistémicos, en el transcurso del estudio.

El uso de corticoesteroides, por otras razones, debía ser consignado con la ficha clínica del paciente.

Procedimiento: Cada paciente fue incluido según la lista de asignación randomizada. La aplicación del Bifonazol en solución al 1% se indicó una vez al día, después del baño o antes de acostarse, esparciéndolo y friccionando suavemente la zona afectada, y se asignaron al azar a los siguientes esquemas de tratamiento.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Grupo A: Una sola aplicación (un día de tratamiento).

Grupo B: Una aplicación diaria por tres días.

Grupo C: Una aplicación diaria por seis días.

EXAMENES MICOLOGICOS Y SEGUIMIENTO

En cada caso se exigieron los siguientes hallazgos:

- Antes de comenzar el tratamiento, se tomó de área afectada una

muestra de la descamación con cinta adhesiva transparente para examinar al microscopio, coloreadas con azul de metileno y observadas con objetivo de 40 x, la fluorescencia se realizó en cuarto oscuro para apreciar el aspecto dorado de las lesiones a la luz Wood.

- Este procedimiento se repitió a la 1, 2, 4 y 8 semanas posteriores al tratamiento.
- La toma de muestra siempre se practicó en la misma área del primer examen.

Criterios de Evaluación terapéutica: un mes después de comenzar el tratamiento, se evaluó cada paciente haciendo correlación clínico-micológica de los hallazgos.

Los resultados se evaluaron de acuerdo a los siguientes parámetros:

- Muy bueno: cura clínica y cura micológica (examen microscópico y luz de Wood negativos).
- Bueno: mejoría clínica y cura micológica (examen microscópico luz de Wood negativos).
- Moderado: mejoría clínica y falla micológica (examen microscópico y luz de Wood positivos).
- Falla: sin cambios clínicos ni micológicos.

Seguimiento de la evaluación: Los pacientes fueron controlados durante 8 semanas después de haber comenzado el tratamiento usando los mismos parámetros. Esta evaluación nos dio la información concerniente a recaídas y reinfecciones de la enfermedad.

Tanto las respuestas muy buena como buena fueron consideradas como satisfactoria, la moderada como indeterminada y la falla como fracaso terapéutico.

Reacciones adversas: fueron interrogadas en los controles al finalizar el tratamiento sobre posibles efectos en relación al bifonazol.

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes eran menores de 30 años (75%), la distribución por sexo correspondió 54% masculino y 46% femenino.

Tabla Nº 1
RESPUESTA MICOLOGICA AL TRATAMIENTO
EN EL GRUPO A (N =35 PACIENTES)

Semanas post-trat.	Examen microscópico		Luz de Wood	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Primera	16	19	16	19
Segunda	12	23	12	23
Cuarta	13	22	12	22
Octava	15	20	15	20

Tabla Nº 2
RESPUESTA MICOLOGICA AL TRATAMIENTO
EN EL GRUPO B (N =30 PACIENTES)

Semanas post-trat.	Examen microscópico		Luz de Wood	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Primera	12	18	13	17
Segunda	10	20	10	20
Cuarta	11	19	10	20
Octava	11	19	11	19

Tabla Nº 3
RESPUESTA MICOLOGICA AL TRATAMIENTO
EN EL GRUPO C (N =30 PACIENTES)

Semanas post-trat.	Examen microscópico		Luz de Wood	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Primera	03	27	03	27
Segunda	03	27	03	27
Cuarta	03	27	03	27
Octava	03	27	03	27

Tabla Nº 4
EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO
CON BIFONAZOL AL 1% EN SOLUCION EN LOS
TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO

Grupos	Satisfactoria		Indeterminada		Falla N	%
	N	%	N	%		
A	21	60	--	--	14	40
B	17	56,7	--	--	13	43
C	27	90	--	--	3	10

Grupo A: Una sola aplicación.

Grupo B: Una aplicación diaria por tres días

Grupo C: Una aplicación diaria por seis días.

De los 120 pacientes que ingresaron al estudio, sólo 95 (79,1%) cumplieron con las consultas asignadas y la distribución según los grupos de tratamiento, A, B y C, fue 35,30 y 30 respectivamente.

Para el grupo que recibió el tratamiento por mayor tiempo (6 días Grupo C), la tasa de respuesta fue superior y estadísticamente significativa ($p < 0,01$) a la observada en el grupo A y B.

La tasa de respuesta global consideradas como satisfactorias, indeterminada o falla (Tabla NO 4) se expresa con un 90% de curación para el grupo C, con tres fallas (10%); mientras que los Grupos A y B demostraron una efectividad similar entre sí, 60% y 56,7% respectivamente.

Pudimos observar al examen micológico directo, persistencia del Pityrosporum, a los grupos A y B pero desaparecieron las hifas, mientras que con el grupo C (6 aplicaciones), desaparecieron hifas y levaduras.

Tres pacientes del grupo A y un paciente del grupo B, se les observó reactivación de las lesiones entre las 4 a 8 semanas después del tratamiento, no hubo recaídas en el grupo C (6 aplicaciones).

Ningún paciente presentó efectos colaterales a la medicación.

DISCUSION

En esta investigación se evidenció la efectividad del Bifonazol en solución al 1% , en pitiriasis versicolor, especialmente cuando éste es aplicado durante 6 días, donde se obtuvo un resultado satisfactorio en el 90% de los pacientes, en los grupos A y B los resultados fueron similares (60 y 56,7%). Las diferencias observadas entre los tres grupos de pacientes resultaron significativas ($p < 0,01$).

En otros trabajos realizados (9, 10), donde se usó Bifonazol en solución al 1%, pero con aplicaciones durante 1 y 2 semanas. Se obtuvieron resultados similares a los que se observaron en el grupo C (con 6 aplicaciones).

De los 95 pacientes controlados, únicamente 10 de ellos tenían exten-

sas áreas de superficie corporal atacadas, los demás pacientes tenían menos de la mitad de superficie corporal afectada, incluso algunos con lesiones aisladas y escasas, esto hace que el tratamiento tópico sea una alternativa excelente en comparación al tratamiento sistémico como el Ketoconazol.

Las recientes observaciones; llevan a la conclusión de que con los efectos terapéuticos antimicóticos del Bifonazol intervienen una amplia gama de complejos factores, entre los cuales se mencionan: a) actividad microbiana primaria sobre los hongos patógenos, b) efecto directo sobre el crecimiento de los hongos y su capacidad de síntesis del ergosterol, c) efecto anti-inflamatorio.

CONCLUSIONES

De los tres regímenes de tratamiento

empleados con Bifonazol en solución al 1%, el más efectivo fue el de seis aplicaciones (grupo C).

El Bifonazol solución al 1%, fue bien tolerada en todos los pacientes y ninguno observó reacciones adversas. Resulta una alternativa útil y efectiva en el tratamiento tópico de la pitiriasis versicolor, especialmente cuando hay escasas lesiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Burke R.C. Tinea versicolor. Susceptibility factors and experimental infection in human beings. *J. Invest. Dermat.* 36: 389-401, 1961.
2. Roberts S.O.B. Pytiriasis. A clinical and mycological investigation. *Br. J. Dermatol.* 81: 315-326, 1969.
3. Faergemann J. Fredrikson. T. Tinea versicolor with regard to seborreic dermatitis. *Arch.* 115: 966, 1979.
4. Bohle P.G. and Collins-Lech. C. cell

mediate immunity to *Pityrosporum orbiculare* in tinea versicolor. *J. Clin. Invest.* 62: 4553, 1978.

5. Nazzaro Porro M., and Passi S. Cell mediated immunity to *Pityrosporum orbiculare* in tinea versicolor. *J. Clin. Invest.* 62: 4553, 1978.

6. Karaoni R., Bou Resli M. and Al Zaid N.S. et al. Tinea versicolor. Ultrastructural studies in hypopigmented skin. *Dermatologica*; 162: 6955, 1981.

7. Plempel M. Bifonazol un antimicótico de característica peculiar; *Med. cut. I.L.A. Vol. XV. Suplemento N° 1*, págs. 13-14, 1987.

8. Galimberti A.L. y col. Cambios estructurales producidos por el Bifonazol y en hongos productores de micosis superficiales. *Med. cut. I.L.A. Vol. XV. Suplemento N° 1*, págs. 25-34, 1978.

9. Stettendorf S. Bifonazol, un nuevo antimicótico tópico. Puesta al día de los estudios clínicos internacionales. *Med. cut. I.L.A. Vol. XV, Suplemento N° 1/1987.*

FICHA RESUMEN

TOPICAL METRONIDAZOLE THERAPY FOR PRESSURE SORES OF GERIATRIC PATIENTS. Gomolin H., Brandt. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1983;31: 710-2.

Las úlceras de decúbito especialmente cuando están infectadas es una causa de morbilidad importante en ancianos. La contaminación por orina y materia fecal predispone a infecciones polimicrobianas incluyendo los anaeróbicos. Se usó Metronidazol tópico en solución acuosa al 1% con buenos resultados.

Dra. Lina Fernández

CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN AN AIDS PATIENT: CURE WITH ITRACONAZOLE. Pialoux G., Hennequin C., Dupont B., Ravisse P.J. *Infect. Dis.* 1990, 162(5): 1221-1222.

Se presenta el caso de un paciente con infección por HIV del grupo IV C-1 de la CDC quien consultó por dos lesiones en piel de dos meses de

evolución, tipo papulo eritematosas, no ulceradas, en cara posterior del antebrazo derecho; sin otras infecciones oportunistas. Presentaba anergia a la tuberculina y a la candidina. La subpoblación de T4 en 65 y T8 en 608 linfocitos/mm³ y la p24 antigenemia en 400 pg/ml. La biopsia de las lesiones reportó reacción granulomatosa significativa con infiltrado inflamatorio y macrófagos con múltiples amastigotes de leishmania en su interior. Cultivo: negativo; la punción esternal, la serología antileishmania negativos. Fue tratado con Zidovudine (Retrovir) e Itraconazole (400 mgr/día) presentando desaparición de las lesiones en tres meses.

Los autores plantean que la Leishmaniasis al sur de Francia es relativamente frecuente, tanto en su forma visceral como la cutánea y que el agente causal es la *Leishmania Donovanii* (L.D. infantum). Lo presentan como el primer caso de L. Tegumentaria asociada a HIV. Los casos anteriores reportados, según estos autores, fueron formas viscerales con localización cutánea.

Dra. Paola Pasquali