

## Reporte

# CASO DE PITIRIASIS VERSICOLOR RESISTENTE A IMIDAZOLICOS

Dr. Dante Borelli\*  
Dra. Carmen Marcano\*

## RESUMEN

Un hombre con pitiriasis versicolor por *Malassezia ovalis* no curó después de toma: 4110 mg de ketoconazol vez; no curó después de aplicarse crema de tioconazol 1%; una vez al día por 3 semanas y tampoco curó después de tomar 100 mg al día de itraconazol por 5 días consecutivos; sí curó después de aplicarse champú de disulfuro de selenio y antevertlo puesto durante la noche por días en 3 semanas sucesivas.

## SUMMARY

A 58 year old man with pitiriasis versicolor due to *Malassezia ovalis*, infection did not get cured after taking once 400 mg ketoconazole or applying once a day tioconazole 1% cream for 3 weeks or taking 100 mg itraconazole once a day for 5 days, but did cure after applying selenium disulfide shampoo over night for 3 nights. A unique mechanism of resistance is endeavored corresponding to the unique (already guessed) mechanism of sensibility to the three differentazole-derivatives. Its assessment would require the isolation of the parasite in pure culture, that is currently not feasible, owing to the inadequate technique available for culturing, *Malassezia*. A case of secondary, progressive resistance of paracoccidioidosis to ketoconazole and itraconazole is mentioned.

**PALABRAS CLAVES:** Pitiriasis versicolor - Imidazólicos.

## INTRODUCCION

La eficacia de la administración oral de los derivados imidazólicos en el tratamiento de la pitiriasis versicolor es conocida desde 1979 (1, 2). El primero de nosotros comunicó en enero de 1985 los resultados del tratamiento de 100 casos producidos por *Malassezia furfur* o *Malassezia ovalis* (3) a un simposio en Frankfurt. En esa serie la droga fue el ketoconazol, por vía oral en dosis única de 400 mg, tomada en ayunas con zumo de limón, seguida a las 2 horas por el desayuno habitual, la provisión necesaria para sudar brevemente y la renuncia a cambiarse de ropa y lavarse por 24 horas. Al mes, se evaluó el resultado, practicando fluoroscopia y tomando con cinta adhesiva dos improntas de lesiones hipocrómicas residuales y sometiéndolas a microscopía (previo aclaramiento con KOH y tinción con tinta Parker) durante 5 minutos. La fluorescencia resultó negativa en 97 pacientes. La micros-

copia resultó negativa en 78 pacientes, positiva en diferentes proporciones en 21 pacientes, enteramente positiva en 1 paciente. Los pacientes más resistentes confesaron que no habían podido sudar. Dos de ellos aseguraron que ni en sauna lograban sudar.

Borelli & al. (4) consideran que el itraconazol debe ser administrado durante 4 ó 5 días a la dosis diaria de 100 mg para obtener la supresión de la pitiriasis versicolor.

La segunda de nosotros viene encontrando que el tioconazol en crema al 1 % logra mejorar o curar todos los casos de esta enfermedad en el curso de 2 ó 3 semanas. Ella ha estudiado hasta ahora 26 pacientes.

El caso que reportamos en esta nota llama la atención por haberse comprobado en él resistencia total al uso de los 3 azólicos arriba mencionados, haciendo necesario finalmente la aplicación de remedio tradicional, antiséptico y queratolítico.

## EL CASO

Chofer de carro, trigueño, de 58 años, residente en Caracas, 180 cm de estatura, 83 kg de peso, diabético desde hace 12 años, consulta en febrero de 1985 por extensa erupción discromizante.

Informa que sus padres, los 3 hermanos y las 2 hermanas no han padecido de la misma dermatosis. Una tía materna y sus 2 hijos también son diabéticos. No ha padecido de otras enfermedades constitucionales ni toma drogas habitualmente. Suda poco.

Hace 8 años, cuando él tenía 50, aparecieron en la piel de brazos las primeras lesiones de la enfermedad actual. La erupción fue incrementándose en los últimos 3 años. Sufre prurito al acalorarse, en la piel alterada.

A la inspección notamos erupción densa, en parte confluyente, de lesiones circulares, hipocrómicas en su mayoría, pitiriásicas, de 5 a 30 mm en diámetro, distribuida en tórax (no en

\* Sección de Micología, Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela, Apartado 2109. Caracas, Venezuela. Trabajo presentado en la Reunión Anual de la Sociedad Venezolana de Dermatología, Valencia, noviembre 1987.

cara, cuello u hombros), miembros superiores, parte inferior del tronco, nalgas, muslos y piernas, incluyendo codos.

Las lesiones fluorescen doradas a la luz de Wood.

La microscopia de 3 muestras permite observar *Malassezia ovalis* en las escamas adheridas a la cinta.

Se le entregan 2 pastillas de *quetoconazol* (= 400 mg), instruyéndolo para que las tome en ayunas con una copita de zumo de limón, espere 2 horas, se desayune, procure sudar por 5 minutos, no se lave ni se cambie por 24 horas.

Al mes, vuelve para control; informa que el medicamento fue bien tolerado; cesó el prurito, pero la erupción sigue intacta. Persisten la descamación, la fluorescencia y la microscopia positivas, como antes de la toma del *quetoconazol*.

Sospechamos que el paciente no haya tomado el medicamento, como afirma. Le indicamos entonces un medicamento más tradicional y menos exigente respecto a la precisión de la administración: le indicamos aplicar crema de *tioconazol* 1 % una vez al día por 3 semanas. Cada semana durante el tratamiento y una semana después de terminado el tratamiento se controlan los resultados. La inspección, la fluoroscopia y la microscopia siguen dando el mismo resultado que antes del tratamiento.

La aparente sinceridad del paciente y su disciplina en presentarse a los controles nos obligan a tomar como válida la experiencia que estamos ganando. Volvemos al tratamiento oral, esta vez con *itraconazol* (Janssel R. 59.211). Le entregamos 10 cápsulas de 50 mg c/u y le indicamos tomar 2 cápsulas (100 mg) con el desayuno durante 5 días seguidos. Al mes, vuelve el paciente; informa que pudo tolerar perfectamente bien el remedio, pero la erupción mantiene el mismo aspecto: descamación, fluorescencia y microscopia se mantienen positivas, aunque el prurito no ha reaparecido. En muestra tomada de la piel del dorso vemos una docena de elementos de *Pityrosporum orbicu/are* entremezclados con elementos de *P. ovale*, entre lesiones de *M. ovalis*.

A este punto, abandonamos los ensayos con azólicos e indicamos aplicar champú de disulfuro de selenio, después del baño, las noches de los días viernes y sábados, dejarlo secar,

quitarlo la mañana siguiente y volver a control en la mañana de cada lunes.

El paciente toleró bien la acción del remedio, aunque tuvo que dormir fuera del cuarto matrimonial bajo la protesta de la mujer que lo llamaba "zorrillo" por la emanación pestífera del medicamento. En el control sucesivo a las 2 primeras aplicaciones no se vio descamación; la fluorescencia persistía en algunas lesiones y la microscopia era todavía positiva en todas las muestras. En el control sucesivo a la cuarta aplicación, la fluorescencia resultó negativa y la microscopia reveló la presencia de muy escasas hifas. En el control sucesivo a la sexta aplicación de disulfuro de selenio, el examen resultó enteramente negativo, excepto por la presencia de las máculas hipocrómicas residuales.

Al final, hemos quedado con la convicción de que el paciente había realizado correcta y diligentemente todas las modalidades del tratamiento, aunque solamente el disulfuro de selenio hubiera actuado.

## COMENTARIO

En nuestra experiencia la pitiriasis versicolor cura, o por lo menos, mejora con la aplicación de los antifúngicos derivados del imidazol como el *clotrimazol*, el *miconazol*, el *econazol*, el *isoconazol*, el *tioconazol* y también los azólicos de administración oral como el *quetoconazol*, el *itraconazol* y el *fluconazol*. Consideramos relevante el hallazgo del caso reportado, aparentemente resistente a 3 de estos azólicos.

El hecho que el agente fuera en nuestro caso *Malassezia ovalis* no cambia el problema, porque en nuestra experiencia los enfermos *ovalis* curan tan bien como los enfermos *furfur*.

Lamentablemente, nosotros no practicamos cultivos de *Malassezia*, porque pensamos que en general la técnica de estos cultivos es tan inepta que genera confusión. Efectivamente, en uno de los exámenes de control, descubrimos por microscopia *Pityrosporum orbicu/are* mezclado con *P. ovale* dentro de una lesión por *Malassezia ovalis*. El cultivo de esa área posiblemente hubiera dado una población mixta.

Si se hubiera podido obtener cultivo puro de *M. ovalis* de nuestro pa-

ciente, posiblemente se hubiera podido estudiar in vitro la resistencia a los imidazólicos. Por otro lado, es posible que el mecanismo bioquímico de la resistencia como el de la sensibilidad sea uno solo para todos ellos, cuando existe.

En la literatura a nuestro alcance, hemos encontrado sólo el trabajo por Smith & al. (5), quienes estudiaron una cepa propia y otras de *Candida albicans*, aisladas de pacientes tratados largamente con *quetoconazol*, los cuales recayeron durante el tratamiento. Tales cepas resistieron a varios azólicos in vitro; dos de ellas en modelos animales resistieron a *miconazol*, *quetoconazol*, *itraconazol* y *fluconazol*.

Hacemos notar que, en nuestro caso, se trató de resistencia *d'emblee* de *M. ovalis* a 3 azólicos. En cambio, en casi 1.400 otros pacientes tratados de una a diez veces cada uno por pitiriasis versicolor, no hemos observado resistencia total, primitiva o secundaria, al *quetoconazol*.

Resistencia secundaria y progresiva al *quetoconazol* y al *itraconazol* hemos observado, nosotros y Homagdy Rodríguez, en un paciente de *paracoccidioidosis*, indisciplinado, que dejaba frecuentemente el tratamiento. Esta observación será publicada en otra parte. Al emplear el *itraconazol*, observamos la usual respuesta curativa con 50 mg/día; pero más tarde necesitamos 100 mg/día para obtener la remisión de los signos y, finalmente, tuvimos que administrarle 200 mg/día, que él viene tomando (con aparente regularidad) desde hace 6 meses.

## REFERENCIAS

1. Borelli, D., Rodríguez, H., Marcano, C. Pitiriasis versicolor: tratamiento per os con *quetoconazol*. Revista Fundación J.M. Vargas (Caracas) 3: 31-37, 1979.
2. Borelli, D. Treatment of pityriasis versicolor with *quetoconazole*. Rev. Inf. Dis., 2: 592-595, 1980.
3. Borelli, D. Epidemiology, ecology and treatment of pityriasis versicolor in Latin America (Venezuela). In Meinhof, W. (ed.). Oral Therapy in Dermatomycoses: A Step Forward. Proc. Symp. Frankfurt. The Medicine Publishing Foundation, Oxford, 1985.
4. Borelli, D., Rodríguez, H., Marcano, C. Ensayo clínico del *itraconazol* R 51211 Janssen. Informe preliminar. Bol. Micol. (Valparaíso), 2: 67-72, 1984.
5. Smith, K.J., Warnock, D.W., Kennedy, C.T., Johnson, E.M., Hopwo\*J, V., Van Cutsem, J. & Vanden Bossche, H. Azole. Resistance in *Candida albicans*. J. Med. Veter. Mycol. 24: 133-144, 1986.