

# Etiopatogenia y tratamiento de la pitiriasis versicolor

José Manuel Fernández-Vozmediano y José Carlos Armario-Hita

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz. Cádiz. España.

La pitiriasis versicolor es una infección fúngica superficial de la piel producida por hongos lipofílicos dimórficos pertenecientes al género *Malassezia* spp., que forman parte de la flora normal de la piel. De las especies descritas, las responsables más frecuentes de la clínica son *M. globosa*, *M. sympodialis* y *M. furfur*. En España, el agente patógeno más frecuente es *M. globosa*. Se presenta en forma de máculas redondas u ovals de pequeño a mediano tamaño y coloración, eritematosas, hiperpigmentadas o hipopigmentadas. Su superficie suele estar cubierta por una fina descamación. Son más frecuentes en las áreas de distribución de las glándulas sebáceas, sobre todo en el tercio superior del tronco, de forma especial en la espalda, la raíz de los miembros superiores, el cuello y con menor frecuencia en la cara. En su tratamiento se han utilizado diferentes agentes terapéuticos tópicos (ciclopiroxolamina, azoles, griseofulvina, terbinafina, succinato de litio) o sistémicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol).

**Palabras clave:** Pitiriasis versicolor. Tinea versicolor. Micosis superficiales cutáneas. *Malassezia* spp.

Etiology, pathogenesis and treatment of pityriasis versicolor

Pityriasis versicolor is a superficial fungal infection of the skin produced by lipophilic dimorphic fungi belonging to the genus *Malassezia* spp, which form part of the normal skin flora. Of the species described, those most frequently producing symptoms are *M. globosa*, *M. sympodialis* and *M. furfur*. In Spain, the most frequent pathogenic agent is *M. globosa*. It most frequently presents as small or medium-sized circular or oval, erythematous, hyperpigmented or hypopigmented macules. The surface is usually covered by fine desquamation. The most frequently affected areas are those supplied by the sebaceous glands, mainly the upper third of the trunk, especially the shoulder, proximal upper extremities, the neck, and less frequently, the face. Various topical agents (ciclopirox olamine, azoles, griseofulvin, terbinafine, lithium succinate) and systemic agents (ketoconazole, itraconazole, fluconazole) have been used in the treatment of pityriasis versicolor.

**Key words:** Pityriasis versicolor. Tinea versicolor. Superficial cutaneous mycoses. *Malassezia* spp.

## Concepto

La pitiriasis versicolor, o tinea versicolor, es una infección fúngica superficial de la piel que se caracteriza por cursar con cambios en la pigmentación cutánea, debidos a la colonización del estrato córneo por hongos lipofílicos dimórficos pertenecientes al género *Malassezia* spp., que forman parte de la flora normal de la piel. Su nombre se debe a que la enfermedad se puede manifestar con diferentes colores, desde el rosado o eritematoso a marrón claro u oscuro, e incluso puede dar lugar a la aparición de manchas hipopigmentadas<sup>1</sup>.

Correspondencia: Dr. J.M. Fernández Vozmediano.  
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real.  
Ctra. Nacional IV, km 665. 11510 Puerto Real. Cádiz. España.  
Correo electrónico: fdezvozmediano@dermasur.com

Aunque aún no se conocen bien los factores que favorecen la infección y el desarrollo de clínica, *Malassezia* spp. se comporta como un agente patógeno oportunista y se ha relacionado con otras enfermedades dermatológicas, como la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica y la papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot-Carteaud<sup>2</sup>. Además, es la responsable de la folliculitis por *Malassezia* (*pityrosporum*)<sup>3</sup>, de algunos casos de septicemia<sup>4</sup> y de algunos cuadros de onicomiosis<sup>5</sup>.

## Epidemiología

La pitiriasis versicolor es una enfermedad muy frecuente y se han descrito casos en todas las partes del mundo, aunque su prevalencia es mucho mayor en las regiones tropicales (40%) o en áreas de altas temperaturas. De hecho, en las partes del mundo en las que las estaciones están bien diferenciadas, es mucho más frecuente en verano que en invierno, lo que hace que sea conocida con el nombre erróneo de «hongos de la playa»<sup>6</sup>.

Aunque es más frecuente en la adolescencia y en la edad adulta, lo que puede estar en relación con una mayor actividad de las glándulas sebáceas, se han detectado casos en cualquier época de la vida. No se han encontrado diferencias epidemiológicas en función del sexo o el fototipo cutáneo.

## Patogenia

El aislamiento de levaduras en los frotis procedentes de lesiones de pitiriasis versicolor fue comunicado por Eichstedt por primera vez en 1835. Más tarde, en 1853, Robin aisló un hongo en las escamas de las lesiones de pitiriasis versicolor que fue denominado *Microsporum furfur*. En 1874, Malassez describió las formas celulares redondas y ovals. Más adelante, Bizzozero describió estas formas como esféricas y ovals, y acuñó el término de *Saccharomyces sphaericus* y *S. ovalis*, respectivamente<sup>7</sup>. Sabouraud puso de manifiesto que ambas formas representaban variaciones morfológicas de un mismo organismo y propuso el término de *Pityrosporum malassez*<sup>8</sup>. El organismo se cultivó por primera vez en 1913 por Castellani y Chalmers, y lo denominaron *Pityrosporum ovale*<sup>9</sup>. En 1951, Gordon describió una segunda forma de la levadura, denominada *Pityrosporum orbiculare*, y consiguió el aislamiento de ambas de piel afectada y en la que no lo está. Era la primera vez que se ponía de manifiesto que el organismo patógeno de la pitiriasis versicolor formaba parte de la flora cutánea humana<sup>10</sup>.

Durante mucho tiempo no estuvo claro si *P. orbiculare* y *P. ovale* eran entidades diferentes o formas morfológicas diferentes de un mismo organismo. De hecho, Borelli, trabajando en climas tropicales, demostró que en un mismo paciente se podían aislar las 2 formas de *Pityrosporum*. *P. orbiculare* era más frecuente en el pecho, el cuello, la cara y los miembros superiores, mientras que *P. ovale* tenía mayor preva-

lencia en el tercio inferior de la espalda, los glúteos y los muslos. También observó que *P. ovale* era más frecuente en niños y ancianos<sup>11,12</sup>. Estos datos, junto con el carácter lipofílico de la levadura, hacían pensar que de las 2 formas, *P. orbiculare* era la que se asociaba con más frecuencia con el desarrollo de la pitiriasis versicolor. Sin embargo, ambas formas podían ser patógenas, de forma que se sugirió la existencia de 2 pitiriasis versicolores: una causada por *M. furfur* (antes *P. orbiculare*) y otra por *M. ovalis* (antes *P. ovale*)<sup>13</sup>. Cuando más tarde se analizaron los datos microscópicos, micológicos e inmunológicos, se confirmó que *M. furfur* y *M. ovalis* no eran más que variantes morfológicas de una misma levadura, que representaban diferentes estadios de un ciclo vital complejo<sup>1</sup>. En estudios recientes se ha descubierto que esta especie no era más que una de las muchas que componen el género *Malassezia*.

En la actualidad, sabemos que la *tinea versicolor* es una infección fúngica cuyo organismo patógeno es *Malassezia* spp. Esta especie se ha incluido en el orden *Malasseziales*, clase *Ustilaginomycetes*, familia *Basidiomycota*<sup>14</sup>. El género *Malassezia* fue dividido, en un principio, en 2 especies: la lipofílica *Malassezia furfur* y la no lipofílica *Malassezia pachydermatis*. En 1990, se añadió *Malassezia sympodialis* al grupo de las levaduras lipofílicas<sup>13</sup>, y en 1996, con el uso de nuevos criterios morfológicos, sexológicos y moleculares, se identificaron 5 nuevas especies lipofílicas (tabla 1)<sup>15</sup>. La publicación de esta nueva clasificación fue seguida de la técnica simplificada de aislamiento e identificación de especies, basada en criterios morfológicos y tests bioquímicos como la reacción de la catalasa y la asimilación de Tweens<sup>16</sup>.

De las especies descritas, las de más amplia distribución y las responsables más frecuentes de la clínica son *M. globosa*, *M. sympodialis* y *M. furfur*<sup>17</sup>. Aunque *M. slooffiae*, *M. restricta* y *M. obtusa* también pueden dar lugar a la infección, su identificación en lesiones de *tinea versicolor* es mucho menos frecuente<sup>18</sup>. En un estudio realizado en España por Crespo et al se ha determinado que el agente aislado con mayor frecuencia en las lesiones de pitiriasis versicolor es *M. globosa* (93 de 96 pacientes). Esta levadura se aisló sola en 58 casos, asociada a *M. sympodialis* en 28 casos, y junto a *M. slooffiae* en sólo 7 casos. En los 3 pacientes restantes, sólo se aisló el agente identificado *M. sympodialis*<sup>19</sup>. Por tanto, en España el agente patógeno más frecuente es *M. globosa*, como ocurre en estudios realizados en Japón e India (el 55 y el 54,5% de los cultivos, respectivamente)<sup>20</sup>. En otras zonas geográficas como Canadá la especie más frecuente fue *M. sympodialis*<sup>21</sup>.

*Malassezia* spp. forma parte de la flora cutánea humana normal y está en casi la totalidad de la población. Tanto en las formas normales como en las patógenas residen en el estrato córneo y en los folículos pilosebáceos. En estas localizaciones los ácidos grasos y los triglicéridos procedentes del sebo y de la epidermis queratinizada pueden estar alterados y dan lugar a un medio ambiente propicio para la infección primaria o recurrente. La frecuencia y la densidad

de las especies patógenas están en función de la edad del paciente, la presencia de glándulas sebáceas y las secreciones genitales, por lo que la distribución de las diferentes especies es desigual por la superficie corporal. Por ejemplo, *M. restricta* es más frecuente en el cuero cabelludo (20%) y *M. sympodialis* en el tronco (60%)<sup>17</sup>.

### Respuesta inmunológica

La respuesta inmunopatológica frente a la *tinea versicolor* es difícil de interpretar. Se ha demostrado la presencia de anticuerpos frente a *Malassezia furfur* tanto en pacientes con pitiriasis versicolor como en controles sanos<sup>22</sup>, pero son menos frecuentes en niños y ancianos<sup>23</sup>. Aunque la localización epidérmica superficial de *Malassezia* hace pensar que la respuesta inmunológica frente al hongo debería ser mínima, se ha demostrado que los pacientes en corticoterapia oral prolongada o con algún tipo de inmunodeficiencia presentan formas más graves o extensas de pitiriasis versicolor. Por tanto, debe existir un componente inmune en el desarrollo de las lesiones cutáneas.

En cuanto a los títulos de anticuerpos, sus resultados no son concluyentes, ya que si bien algunos estudios han mostrado cifras elevadas en los pacientes de pitiriasis versicolor<sup>24</sup>, en otros casos los valores no han sido diferentes de los encontrados en los controles sanos<sup>25</sup>. En la actualidad, se cree que sólo se produce una respuesta inmunológica humoral significativa cuando se desarrolla una infección por el hongo y no por la simple colonización. Pero incluso bajo estas circunstancias se cree que la inmunidad celular tiene un papel mucho más importante que la humoral<sup>26</sup>.

En los pacientes que desarrollan formas crónicas o recidivantes de pitiriasis versicolor podría existir una alteración de la inmunidad mediada por células, o bien en estos individuos se producen menos linfocinas en comparación con los controles sanos. Además, en estudios dermatopatológicos realizados sobre lesiones de pitiriasis versicolor se observa un gran número de células de Langerhans en la epidermis<sup>27</sup> y un aumento de las células T en la dermis y la epidermis<sup>28</sup>. La mayoría de las células T son del tipo *helper*-inductora, aunque también se encuentran linfocitos T supresores y citotóxicos. Por último, se ha descrito una disminución de la respuesta de transformación linfocítica frente al hongo<sup>29</sup>.

En algunos casos, existe una respuesta inflamatoria con signos de inflamación perivascular asociada a la pitiriasis versicolor, que podría contribuir al desarrollo de las alteraciones pigmentarias asociadas a la enfermedad. El infiltrado perivascular que se observa en estos casos contiene linfocitos, plasmocitos e histiocitos, que podrían formar parte de la reacción inmunológica frente al hongo. *Malassezia furfur* también puede activar el complemento, tanto por la vía clásica como por la alternativa, y promover otro mecanismo de la reacción inmunológica.

Además del papel que desempeña el sistema inmune en el desarrollo de la pitiriasis versicolor, se han sugerido otros factores endógenos. Con excepción de *M. pachydermatis*, *Malassezia* spp. son especies lipofílicas obligatorias que requieren ácidos grasos de cadena media a larga (C<sub>12</sub>-C<sub>24</sub>) en el medio de cultivo. Se ha investigado la relación entre la cantidad y el tipo de ácidos grasos libres presentes en la piel y la tendencia que tienen a desarrollar pitiriasis versicolor, pero los resultados no son concluyentes. No se sabe si la flora microbiana influye o está influida por los lípidos cutáneos. Por otro lado, la adición *in vitro* de glucosa o asparagina al medio de cultivo promueve el crecimiento de las levaduras y la adición de colesterol y ésteres de colesterol a la formación de hifas<sup>30</sup>.

TABLA 1

#### Clasificación actual del género *Malassezia*

Especies lipofílicas
<i>Malassezia furfur</i>
<i>Malassezia sympodialis</i>
<i>Malassezia globosa</i>
<i>Malassezia slooffiae</i>
<i>Malassezia restricta</i>
<i>Malassezia obtusa</i>
Especies no lipofílicas
<i>Malassezia pachydermatis</i>

### Alteraciones pigmentarias

*Malassezia* spp. puede producir ácido dicarboxílico y ácido azelaico, 2 moléculas con capacidad de inhibir la reacción dopa-tirosina y de esta manera inducir la hipopigmentación en algunas lesiones cutáneas. Los estudios ultraestructurales han demostrado un marcado daño en los melanocitos, que varía desde la presencia de melanosomas o mitocondrias alteradas hasta la destrucción celular. Este daño citotóxico puede estar producido por el ácido dicarboxílico, lo que explica por qué la repigmentación puede tardar meses o años<sup>31</sup>. También se puede modificar el tamaño y la distribución de los melanosomas en los melanocitos y los queratinocitos, lo que produce en algunos pacientes hipopigmentación, cuando los melanosomas son demasiado pequeños, y en otros casos hiperpigmentación, cuando son demasiado grandes<sup>32</sup>. En cuanto a la fluorescencia amarilla característica observada con luz de Wood en la pitiriasis versicolor, los fluorocromos y, en especial, la pitirialactona son los responsables de la fluorescencia de las lesiones y se identifican con *Malassezia furfur*. Este hecho demuestra que esta especie está asociada con la enfermedad, al menos en algunos pacientes<sup>33</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la pitiriasis versicolor son constantes, con independencia de la edad, el sexo o el fototipo cutáneo. Se presenta en forma de máculas redondas u ovals de pequeño a mediano tamaño, que dejan áreas de piel sana entre ellas, pero que en su evolución tienden a la confluencia. Estas máculas pueden ser eritematosas, hiper o hipopigmentadas.

Aunque la superficie de las lesiones suele ser lisa y brillante, es muy característico que esté cubierta por una fina descamación que se hace más manifiesta cuando se realiza un raspado de la zona. En la mayoría de los casos, las lesiones son asintomáticas o sólo producen un leve prurito, por lo que el motivo de la consulta suele ser tan sólo la apariencia estética.

Son más frecuentes en las áreas de distribución de las glándulas sebáceas, sobre todo en el tercio superior del tronco, de forma especial en la espalda, la raíz de los miembros superiores, el cuello y, con menor frecuencia, la cara. Las lesiones faciales son más típicas de los casos infantiles que en los adultos y se observa en el 32% de los casos que se presentan en los niños. Cuando las lesiones afectan a la cara se suelen localizar en la frente como máculas acrómicas o hipopigmentadas, poco descamativas y de menor tamaño que en la espalda<sup>31</sup>. De una forma atípica se han descrito otras localizaciones como los miembros inferiores, la fosa poplítea, los antebrazos, las axilas, el canal auditivo externo, el pene o los genitales, o limitadas a un campo de radioterapia<sup>34</sup>.

La pitiriasis versicolor se puede desarrollar en pacientes con sida, y aunque la infección puede ser más intensa y extensa en estos pacientes, las manifestaciones clínicas no difieren de las observadas en pacientes VIH negativos.

### Dermatopatología

El estudio dermatopatológico no es necesario para establecer el diagnóstico de pitiriasis versicolor. Los microorganismos se visualizan de una forma sencilla con tinción de PAS o plata-metenamina. Las muestras de biopsias tomadas de las lesiones demuestran que los hongos del género *Malassezia* pueden estar presentes en todas las capas del estrato córneo, aunque son más frecuentes en las capas más superficiales. En casi un tercio de los pacientes, los organis-

mos tienen una distribución perifolicular<sup>35</sup>. El organismo se puede localizar tanto en el espacio intracelular como entre los queratinocitos<sup>36</sup>, aunque se ha sugerido que sólo las hifas y no las esporas del hongo invaden las células. La invasión intracelular determina una disrupción de la dirección horizontal normal de las células en las capas medias y superiores del estrato córneo<sup>37</sup>. La invasión de las células huésped da lugar a un «halo claro» alrededor del patógeno, que se debe a la pérdida de la estructura de queratina de las células. Las células de las capas afectadas se edematizan e hinchan, y pierden las organelas y la matriz, lo que da lugar a la pérdida de la queratina. Es posible que la actividad queratolítica de la levadura se deba a la rotura química o mecánica de la queratina<sup>38</sup>.

En las lesiones hipopigmentadas, la epidermis se puede observar algo engrosada, dando lugar a la hiperqueratosis. No parece haber diferencias entre la piel hipopigmentada y la piel normal respecto al número y la distribución de los melanocitos<sup>39</sup>, aunque hay una disminución del número de melanosomas en el estrato espinoso<sup>38</sup>. Muchos pacientes suelen consultar por el desarrollo de áreas hipopigmentadas tras las exposiciones al sol; no parece que la hipopigmentación esté producida por el bloqueo de la radiación ultravioleta por el hongo<sup>32</sup> o los productos de «lipidificación» de la célula<sup>40</sup>. De hecho, se ha observado una hipopigmentación en áreas anatómicas no expuestas al sol, e incluso en niños que nunca han recibido radiación solar<sup>39</sup>. En estudios recientes se ha descubierto que los pigmentos indólicos formados por *M. furfur* constituyen un potente filtro solar<sup>41</sup>.

En las lesiones hiperpigmentadas, el estrato córneo puede ser más grueso que en la piel normal o la hipopigmentada, pero tanto las esporas como las hifas son más numerosas que en otras muestras<sup>31</sup>. Las células de Merkel en la piel hiperpigmentada contienen melanosomas y gránulos secretorios, lo que sugiere un aumento de la actividad de estas células. Se ha sugerido que el hongo pueda determinar que las células de Merkel se diferencien de células epidérmicas<sup>42</sup>. Además de estos cambios histológicos, los melanocitos de las lesiones hiperpigmentadas muestran alteraciones características. Éstos pueden ser más grandes, hipertróficos y se distribuyen de forma más generalizada (33-A). La hiperpigmentación en las lesiones de pitiriasis versicolor no tiene por qué deberse siempre al aumento de la actividad de la melanina, e incluso se han comunicado formas hiperpigmentadas de pitiriasis versicolor en pacientes con vitiligo<sup>43</sup>.

Mientras que las lesiones más oscuras pueden deberse a cambios en la formación de melanosomas, es posible que las máculas eritematosas se deban a una reacción inflamatoria moderada. Esta hipótesis se relaciona con la inflamación perivascular y la infiltración linfocítica que se ha comunicado en lesiones hipo e hiperpigmentadas<sup>38</sup>. El infiltrado de células inflamatorias es más abundante en las lesiones hiperpigmentadas<sup>31</sup>, por lo que si la inflamación en sí misma es responsable de parte del cambio de color, los melanocitos también son estimulados por la inflamación. Por tanto, es probable que en las lesiones oscuras de la pitiriasis versicolor las alteraciones de la coloración sean el resultado de la conjunción de la inflamación y el aumento en la producción de melanina.

### Ultraestructura

Mediante técnicas de microscopía electrónica, se han identificado 3 formas distintas del organismo: conidia, levadura esférica y levadura micelar. La pared celular de las conidias son lisas en la superficie externa. En la superficie interna se observa una leve protrusión que empuja la membrana citoplásmica

hacia dentro del citoplasma. *Malassezia* puede exhibir una pared celular más gruesa cuando crece en cultivo que cuando lo hace *in vivo*<sup>44</sup>. El micelio está segmentado por septos. Por dentro, el organismo contiene grandes vacuolas; la mayoría de ellas están vacías, tienen alguna mitocondria y poseen un retículo endoplásmico que se distingue de forma fácil.

La pitiriasis versicolor se origina por la conversión del organismo a fase micelar. Tras unas 2 semanas de tratamiento antifúngico, las células del hongo se van arrugando y se observan organismos fragmentados<sup>45</sup>. Así, se ha observado una desorganización intracelular o «momificación» a los 6 días de comenzar con tratamiento con itraconazol o 3 días tras la aplicación de ciclopiroxolamina. Con el tratamiento, el citoplasma de las células fúngicas muestra grandes áreas de lisis, sobre todo en células que se encuentran entre los queratinocitos. Los cambios en la superficie celular no son visibles con microscopía óptica hasta mucho después de que se inicien los cambios intracelulares<sup>46</sup>.

### Diagnóstico

En general, el diagnóstico clínico de la pitiriasis versicolor es sencillo, aunque las distintas formas de presentación de las lesiones pueden confundir a los profesionales no acostumbrados a identificar este proceso. El diagnóstico diferencial se debe realizar con el vitiligo (sobre todo en pacientes de fototipo alto con lesiones hipopigmentadas), así como con cloasma, *tinea corporis*, dermatitis seborreica, pitiriasis rosada, pitiriasis alba, eritrasma, papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud, pitiriasis rotunda, sífilis secundaria y pinta<sup>47</sup>.

Cuando las lesiones se exploran con luz de Wood (luz ultravioleta filtrada con un pico a 365 nm), las lesiones de pitiriasis versicolor presentan una clara fluorescencia amarillenta o dorada. Con frecuencia esta fluorescencia incluye áreas de piel sana que rodean a las lesiones, lo que indica la extensión de la infección<sup>48</sup>. La luz de Wood también ayuda al diagnóstico diferencial, al mostrar la fluorescencia característica de la forma micelar de *Malassezia*. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la luz de Wood sólo produce una respuesta positiva en un tercio de los casos, sobre todo en aquellos producidos por *Malassezia furfur*<sup>49</sup>.

El examen micológico se puede utilizar para confirmar el diagnóstico de la pitiriasis versicolor. Se debe realizar con microscopía óptica de muestras tomadas de los bordes descamativos de las lesiones, ya que es en esta zona donde existe un mayor número de microorganismos<sup>50</sup>. El procedimiento consiste en raspar la piel con el borde de un bisturí hasta conseguir una cantidad suficiente de material para su estudio. Antes de realizar el examen con microscopio óptico, se debe aplicar unas gotas de hidróxido de potasio al 10-15%, que favorece la disolución de la queratina, y de esta forma se favorece la observación de los elementos fúngicos. Una vez aplicada a temperatura ambiente, se debe esperar alrededor de 15-20 min antes de hacer el examen. Con esta técnica se observa la levadura con una forma muy característica, como se ha descrito, en «espagueti y carne picada», consecuencia de la presencia simultánea de las hifas y las esporas. El hidróxido de potasio puede sustituirse por la solución de Albert, formada por azul de toluidina (0,15 g), verde malaquita (0,2 g), ácido acético glacial (1 ml), etanol al 95% (2 ml) y agua destilada (110 ml)<sup>51</sup>. Otra alternativa es teñir la muestra con calcliflúor blanco (un fluorocromo con afinidad por la quitina y celulosa absorbida por los hongos al añadir hidróxido de potasio [KOH]) y examinar la pieza con un microscopio ultravioleta de fluorescencia.

El cultivo de *Malassezia* no es necesario ni útil para el diagnóstico de la pitiriasis versicolor ya que es positivo en el 90-100% de la población normal y no crece en los medios estándar para cultivo micológico, debido a que requiere un medio rico en lípidos para su crecimiento, como el medio Dixon modificado o el medio de Leeming y Notman. El medio de Dixon modificado permite mejorar el análisis morfológico y diferenciar algunas especies. Se debe proceder a incubación a 31-35 °C con las placas situadas dentro de bolsas de plástico para proporcionar unas condiciones adecuadas de humedad. En 2-3 días aparecen colonias de 3-6 mm de diámetro, coloración marrón-amarillento y bordes irregulares. El microorganismo se observa como un hongo polimórfico lipofílico caracterizado por una pared celular poliestratificada y gruesa. El desarrollo de lesiones de pitiriasis versicolor se asocia con la transformación del organismo de su forma de levadura a la forma patógena micelar<sup>52</sup>. Por otro lado, su inoculación es complicada y requiere la oclusión y la adición de aceite de oliva a la zona, por lo que se usa sólo con fines experimentales. Incluso bajo estas condiciones, las lesiones tienden a blanquearse de forma espontánea<sup>53</sup>. Es evidente que ciertas características endógenas del huésped son fundamentales para el desarrollo de la enfermedad y facilitan la conversión de levadura a hongo micelar.

### Tratamiento

La pitiriasis versicolor es un proceso con buena respuesta a una amplia variedad de agentes antifúngicos tópicos y sistémicos. Sin embargo, la recurrencia de la enfermedad es frecuente debido a la persistencia de los factores endógenos que favorecen la transformación de la forma levaduriforme a la micelar. Por ello, es importante considerar la necesidad de prescribir un tratamiento profiláctico en los casos que cursan por brotes.

### Tratamientos tópicos

#### Agentes no específicos

Se han utilizado desde hace mucho tiempo para el tratamiento de la pitiriasis versicolor. Se incluyen entre los llamados agentes no específicos porque ninguno tiene una actividad directa contra el hongo. En general, actúan mediante un mecanismo físico o químico que elimina el tejido muerto infectado del estrato córneo o afectan al índice de renovación celular.

1. Sulfuro de selenio. Su formulación al 2,5% en loción, crema o champú es efectiva en el tratamiento de la pitiriasis versicolor cuando se aplica durante 7 días, y luego el día 1 y 3 de cada mes durante 6 meses. Se debe dejar actuar durante 5-10 min antes de proceder a retirarlo. Su principal inconveniente es que produce un olor desagradable<sup>54</sup>, por lo que carece de grado cosmético para su uso habitual.

2. Propilenglicol. Este agente queratolítico, usado con frecuencia como base para otras medicaciones tópicas, ha demostrado ser efectivo al 50% en agua por sí mismo en el tratamiento de la *tinea* versicolor. Se debe aplicar 2 veces al día durante 2 semanas<sup>55</sup>.

3. Pomada de Whitfield. Este preparado es efectivo en el tratamiento de la pitiriasis versicolor y consiste en una formulación de ácido benzoico, de acción fungistática, y de ácido salicílico, de efecto queratolítico, en una proporción 2:1 (en general un 12 frente a un 6%)<sup>1</sup>.

4. Ácido salicílico y azufre. Existen diversos estudios que han informado de la efectividad de la combinación de tiosulfato sódico al 25% con ácido salicílico al 1% en el tratamiento de la *tinea* versicolor<sup>56</sup>.

5. Otros agentes no específicos. Dentro de este grupo se incluyen la povidona yodada, el peróxido de benzoilo y la crema de tretinoína<sup>57</sup>.

#### *Agentes tópicos antifúngicos específicos*

1. Halprogina. Se trata de un éter fenólico halogenado, con actividad fungicida frente a *Malassezia*, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la pitiriasis versicolor<sup>58</sup>.

2. Piritiona de cinc. La eficacia del champú de piritiona de cinc al 1% frente a placebo se ha demostrado en 2 estudios<sup>59,60</sup>. El período de tratamiento debe ser de, al menos, 2 semanas, y se debe dejar actuar durante 5 min antes de proceder a retirarlo.

3. Tolciclato. Al igual que el tolnaftato, el tolciclato es un miembro del grupo de los tiocarbamatos. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la biosíntesis de esterol en las células fúngicas mediante la inhibición de la escualeno-epoxidasa<sup>61</sup>. Se utiliza en forma de crema o loción al 1%<sup>62,63</sup>.

4. Ciclopiroxolamina. Es una hidroxipiridona con acción antifúngica de amplio espectro. Su formulación en crema al 1% ha demostrado ser más efectiva que el vehículo y la crema de clotrimazol al 1%. Su eficacia ha sido comprobada en varios ensayos clínicos<sup>64,65</sup>.

5. Azoles. Tienen un efecto fungistático mediante la inhibición de la biosíntesis de ergosterol; de esta forma, detienen la formación de las membranas celulares del hongo. Se utilizan mediante aplicación 1-2 veces al día durante 15-20 días. Dentro de este grupo se incluyen diversas moléculas efectivas frente a *Malassezia*, como el bifonazol al 1% en crema, nebulizador, solución, gel y champú<sup>66</sup>; el clotrimazol al 1% en crema<sup>67</sup>; el fluconazol al 2% en champú<sup>68</sup>; el ketoconazol al 2% en crema, champú y gel<sup>69</sup>; el miconazol al 2% en crema<sup>70</sup>; el econazol al 1% en solución, crema o champú<sup>71</sup>; el sertaconazol al 2% en crema<sup>72</sup>; el sulconazol al 1% en crema<sup>73</sup>, y el tioconazol al 1% en solución o loción<sup>74,75</sup>, el eberconazol al 1% en crema<sup>76</sup>.

6. Griseofulvina. La griseofulvina oral no es un tratamiento efectivo para la pitiriasis versicolor. Sin embargo, se han conseguido resultados satisfactorios con su aplicación tópica<sup>77</sup>.

7. Terbinafina. Fungicida de la familia de las alilaminas, este fármaco, como los tiocarbamatos, produce una inhibición de la epoxidación del escualeno durante la síntesis de esterol, de forma que detiene la síntesis de membrana en los hongos<sup>78</sup>. Al 1%, en solución, ha demostrado ser más efectivo que el vehículo tras 7 días de tratamiento, aunque también se puede utilizar en crema y gel. No es efectiva en la pitiriasis versicolor cuando se administra por vía oral<sup>79</sup>.

8. Succinato de litio. Se trata de una molécula especialmente eficaz frente a *Malassezia*; por ello es activa, no sólo en la pitiriasis versicolor sino también en la dermatitis seborreica facial y del cuero cabelludo<sup>80</sup>. Existen presentaciones al 8% en forma de succinato en España (Lithyop<sup>®</sup>) y de gluconato en Francia (Lithioderm<sup>®</sup>).

#### *Tratamientos sistémicos*

Las principales ventajas del uso del tratamiento oral en la pitiriasis versicolor es mejorar la satisfacción del paciente, optimizar su cumplimiento y disminuir el tiempo necesario para la curación del paciente. Sin embargo, en la mayoría de los casos se prefiere reservar el tratamiento sistémico para los casos que afectan a grandes superficies de piel, en la enfermedad recurrente o cuando el paciente rechaza el tratamiento local.

*Griseofulvina*. La griseofulvina oral no es efectiva contra la infección por *Malassezia*<sup>77</sup>.

*Ketoconazol*. Fue el primer derivado azólico oral efectivo contra la pitiriasis versicolor. La dosis indicada es de 200 mg/día durante 5 días<sup>81</sup>, 10 días<sup>82</sup> o 2 semanas<sup>83</sup>. Sin embargo, debemos tener presente que la dosis única de 400 mg ha resultado efectiva, pero en estos casos se dice que las recurrencias son mucho más frecuentes<sup>84</sup>. Otra opción es la administración de 3 dosis de 400 mg cada 12 h o en intervalos de 7 días<sup>85</sup>. Creemos que una pauta óptima sería la administración de 1 comprimido de 200 mg 1 vez al día durante 10 días, procurando que, al menos un día, el paciente tome la dosis en medio ácido (p. ej., con un yogur), que garantiza la total absorción del medicamento, y hacer ejercicio hasta romper a sudar, lo que implica la eliminación del principio activo con el sudor, bañando así la superficie cutánea.

*Itraconazol*. La absorción del fármaco aumenta cuando la medicación se administra con la comida. Es efectivo a dosis de 200 mg/día durante 5 o 7 días. La mínima dosis acumulada debe ser de 1.000 mg, aunque se observa un aumento de la eficacia cuando se utiliza el régimen de 200 mg/día durante 7 días<sup>86,87</sup>. Aunque se trata de una medicación útil, su precio parece desproporcionado y existe riesgo de que se creen resistencias.

*Fluconazol*. En la actualidad existen varios estudios que sugieren la eficacia del fluconazol en el tratamiento de la pitiriasis versicolor. Se puede utilizar a dosis de 150 mg, 1 vez a la semana durante 4 semanas, o 300 mg 1 vez a la semana durante 2 semanas<sup>88</sup>. De todas formas, éste sería un medicamento de segunda línea en este proceso.

#### *Estudios comparativos*

Hasta el momento existen pocos estudios comparativos para establecer la eficacia relativa de las 3 opciones útiles de tratamiento sistémico. Los datos obtenidos parecen indicar que la eficacia del ketoconazol (400 mg/día a intervalos de 7 días) y el itraconazol (200 mg/día durante 1 semana o 100 mg/día durante 2 semanas) es similar<sup>89</sup>. Por otro lado, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración, durante un período de 15 días, de 400 mg/día de itraconazol y 600 mg/día de fluconazol<sup>90</sup>. En otro estudio, la curación completa fue más frecuente en los pacientes tratados con itraconazol (200 mg/día durante 7 días) comparado con una dosis única de 450 mg de fluconazol<sup>91</sup>. También se ha comparado el tratamiento con itraconazol (200 mg/día durante 5 días) y con sulfuro de selenio tópico (una aplicación diaria durante 7 días). En este caso, el tratamiento oral fue más aceptado por los pacientes, pero la eficacia clínica fue similar en ambos casos<sup>92</sup>. Por todo ello creemos que la indicación oral más adecuada, en caso de ser precisa, sería el ketoconazol.

#### **Tratamiento profiláctico**

La pitiriasis versicolor es bastante fácil de tratar. Sin embargo, ya se ha comentado la importancia de los factores endógenos del huésped y ambientales no controlables en el desarrollo de la enfermedad, por lo que las recurrencias son frecuentes, sobre todo en pacientes predispuestos, y pueden llegar al 60 y al 80% en el primer y el segundo año, respectivamente<sup>93</sup>. Se ha demostrado que el ketoconazol previene estas recurrencias cuando se utiliza a dosis de 400 mg 1 vez al mes<sup>94</sup> o 200 mg/día, 3 días consecutivos de cada mes<sup>95</sup>. Con este régimen de tratamiento profiláctico se

ha demostrado un bajo índice de recurrencias durante un seguimiento de 11 meses. También se puede administrar itraconazol en dosis única de 400 mg 1 vez al mes durante 6 meses<sup>96</sup>, con idéntica eficacia.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gupta AK, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:19-33.
- Adamski Z. Studies of a role played by lipophilic yeasts *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*, *Pityrosporum orbiculare*) in different dermatoses. *Potepy Dermatol*. 1995;12:349-54.
- Borton LK, Schwartz RA. Pityrosporum folliculitis: a common acneiform condition of middle age. *Ariz Med*. 1981;38:598-601.
- Chu CM, Lai RW. *Malassezia furfur* fungaemia in a ventilator-dependent patient without known risk factors. *Hong Kong Med J*. 2002;8:212-4.
- Silva V, Moreno GA, Zaror L, De-Oliveira E, Fischma O. Isolation of *Malassezia furfur* from patients with onychomycosis. *J Med Vet Mycol*. 1997;35:73-4.
- Gupta AK, Ryder JE, Nicol K, Cooper EA. Superficial fungal infections: an update on pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis, tinea capitis, and onychomycosis. *Clin Dermatol*. 2003;21:417-25.
- Sloof WC. *Pityrosporum sabouraudii*. En: Lodder J, editor. *The yeasts: a taxonomic study*. Amsterdam: North-Holland Pub.; 1970. p. 1167-86.
- Sabouraud R. *Maladies du cuir chevelu II. Les maladies desquamatives*. Masson: Paris; 1904.
- Castellani C, Chalmers AJ. *Manual of tropical medicine*. 2nd ed. New York: Wm Wood; 1913.
- Gordon MA. Lipophilic yeastlike organisms associated with tinea versicolor. *J Invest Dermatol*. 1951;17:267-72.
- Faergemann J. Tinea versicolor and *Pityrosporum orbiculare*: mycological investigations, experimental infections and epidemiological surveys. *Acta Derm Venereol* (Stockh). 1979;86 Suppl:1-23.
- Faergemann J, Fredriksson T. Age incidence of *Pityrosporum orbiculare* on human skin. *Acta Derm Venereol*. 1980;60:531-3.
- Borelli D. Pityriasis versicolor: unicity or duality? *Mycopathologia*. 1990;111:3-4.
- Fell JW, Boekhout T, Fonseca A, Scorzetti G, Statzell-Tallman A. Biodiversity and systematics of basidiomycetous yeasts as determined by large-subunit rDNA D1/D2 domain sequence analysis. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2000;50:1351-71.
- Guého E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie van Leeuwenhoek*. 1996;69:337-55.
- Crespo Erchiga V. ¿Quién es el responsable de la pitiriasis versicolor? *Piel*. 2002;17:147-9.
- Crespo Erchiga V, Florencio VD. *Malassezia* species in skin diseases. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:133-42.
- Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol*. 2000;38:337-41.
- Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Castaño A, Crespo Erchiga A, Sánchez Fajardo F. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. *Br J Dermatol*. 2001;143:799-803.
- Dutta S, Bajaj AK, Basu S, Dikshit A. Pityriasis versicolor: socioeconomic and clinico-mycologic study in India. *Int J Dermatol*. 2002;41:823-4.
- Gupta AK, Kohli Y, Faergemann J, Summerbell RC. Epidemiology of *Malassezia* yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada. *Med Mycol*. 2001;39:199-206.
- Faergemann J, Bergbrant IM, Dohse M, Scott A, Westgate G. Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *Br J Dermatol*. 2001;144:549-56.
- Bergbrant IM, Faergemann J. The role of *Pityrosporum ovale* in seborrheic dermatitis. *Semin Dermatol*. 1990;9:262-8.
- Wu YC, Chen KT. Humoral immunity in patients with tinea versicolor. *J Dermatol*. 1987;12:161-6.
- Ashbee HR, Ingham E, Holland KT, Cunliffe WJ. Cell-mediated immune responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls. *Exp Dermatol*. 1994;3:106-12.
- Sunenshine PJ, Schwartz RA, Janniger CK. Tinea versicolor: an update. *Cutis*. 1998;61:65-72.
- Brasch J, Martens H, Sterry W. Langerhans cell accumulation in chronic tinea pedis and pityriasis versicolor. *Clin Exp Dermatol*. 1993;18:329-32.
- Scheynius A, Faergemann J, Forsum U, Sjobert O. Phenotypic characterization in situ of inflammatory cells in pityriasis (tinea) versicolor. *Acta Derm Venereol*. 1984;64:473-9.
- Sohnle PG, Collins-Lech C. Analysis of the lymphocyte transformation response to *Pityrosporum orbiculare* in patients with tinea versicolor. *Clin Exp Dermatol*. 1999;49:559-64.
- Patel SD, Noble WC. Analyses of skin surface lipid in patients with microbially associated skin disease. *Clin Exp Dermatol*. 1993;18:405-9.
- Galadari I, El-Komy M, Mousa A, Hashimoto K, Mehregan AH. Tinea versicolor: histologic and ultrastructural investigation of pigmentary changes. *Int J Dermatol*. 1992;31:253-6.
- Allen HB, Charles CR, Johnson BL. Hyperpigmented tinea versicolor. *Arch Dermatol*. 1976;112:1110-2.
- Mayser P, Stapelkamp H, Krämer HJ, Podobinska M, Wallbott W, Irlinger B, Steglich W. Pityrialactone: a new fluorochrome from the tryptophan metabolism of *Malassezia furfur*. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2003;84:185-91.
- Schwartz RA. Superficial fungal infections. *Lancet*. 2004;364:1173-82.
- Marks R, Dawber RPR. *In situ* microbiology of the stratum corneum. *Arch Dermatol*. 1972;105:216-21.
- Keddie FM. Electron microscopy of *Malassezia furfur* in tinea versicolor. *Sabouraudia*. 1966;5:134-7.
- Piérad J, Dockx P. The ultrastructural of tinea versicolor and *Malassezia furfur*. *Int J Dermatol*. 1972;11:116-24.
- Karaoui R, Bou-Resli M, Al-Zaid NS. Tinea versicolor: ultrastructural studies on hypopigmented and hyperpigmented skin. *Dermatologica*. 1981;162:69-85.
- Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, Beidler JG. Hypopigmentation in tinea versicolor: a histochemical and electronmicroscopic study. *Int J Dermatol*. 1973;12:48-52.
- Borgers M, Cauwenbergh G, Van de Ven MA, Del Palacio Hernanz A, Degreef H. Pityriasis versicolor and *Pityrosporum ovale*. Morphogenetic and ultrastructural considerations. *Int J Dermatol*. 1987;26:586-9.
- Mayser P, Pape B. Decreased susceptibility of *Malassezia furfur* to UV light by synthesis of tryptophan derivatives. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1998;73:315-9.
- Zimny ML, Trautman RJ. Tinea versicolor. *Arch Dermatol*. 1988;124:492-4.
- Dotz WI, Henrikson DM, Yu GS, Galey CI. Tinea versicolor: a light and electron microscopic study of hyperpigmented skin. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12:37-44.
- Borgers M, Van der Ven MA. Degenerative changes in fungi after itraconazole treatment. *Rev Infect Dis*. 1987;9 Suppl 1:533-42.
- McDaniel DH, Welton WA. Scanning electron microscopic evaluation of tinea versicolor. *Arch Dermatol*. 1984;120:1057-8.
- Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Figueras-Salvat M, Esteban-Moreno J, López-Gómez S. Changes in fungal ultrastructure alter short-course ciclopiroxolamine therapy in pityriasis versicolor. *Clin Exp Dermatol*. 1990;15:95-100.
- Desruelles F, Gari-Toussaint M, Lacour JP, Marty P, Le Fichoux Y, Ortonne JP. Tinea versicolor mimicking pityriasis rotunda. *Int J Dermatol*. 1999;38:948-9.
- Payne DE. How I treat tinea versicolor. *Postgrad Med*. 1968;44:213.
- Savin R. Diagnosis and treatment of tinea versicolor. *J Fam Pract*. 1996;43:127-32.
- Stein DH. Superficial fungal infections. *Pediatr Clin North Am*. 1983;30:545-61.
- Payle B, Serrano L, Bielewicz HC, Reyes BA. Albert's solution versus potassium hydroxide solution in the diagnosis of tinea versicolor. *Int J Dermatol*. 1994;33:182-3.
- Ljubojevic S, Skerlev M, Lipozencic J, Basta-Juzbasic A. The role of *Malassezia furfur* in Dermatology. *Clin Dermatol*. 2002;20:179-82.
- Faergemann J. Experimental tinea versicolor in rabbits and humans with *Pityrosporum orbiculare*. *J Invest Dermatol*. 1979;72:326-9.
- Sánchez JL, Torres VM. Double-blind efficacy study of selenium sulphide in tinea versicolor. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:235-8.
- Faergemann J, Fredriksson T. Propylene glycol in the treatment of tinea versicolor. *Acta Derm Venereol*. 1980;60:92-3.
- Bamford JT. Tinea versicolor treatment [editorial]. *Arch Dermatol*. 1977;110:956.
- Manna VK, Pearse AD, Marks R. The effect of povidone-iodine paint on fungal infection. *J Int Med Res*. 1984;12:121-3.
- Hermann HW. Clinical efficacy studies of haloprogin, a new topical antimicrobial agent. *Arch Dermatol*. 1972;106:839-42.
- Faergemann J, Fredriksson T. An open trial of the effect of a zinc pyrithione shampoo in tinea versicolor. *Cutis*. 1980;25:667-9.
- Faergemann J, Fredriksson T. Doubled-blind comparison of a zinc pyrithione shampoo and its shampoo base in the treatment of tinea versicolor. *Cutis*. 1983;31:436-7.
- Barrett-Bee KJ, Lane AC, Turner RW. The mode of antifungal action of tolnaftate. *J Med Vet Mycol*. 1986;24:155-60.
- Intini C, Battaglia A, Mangiarotti AM, Picco AM, Viaro D, Sacchetti G. Multicentre clinical study with tolciclate in the local treatment of skin mycoses in 1083 patients. *Pharmatherapeutica*. 1980;2:439-49.
- Cuce LC, Assuncao B, Medewar LG, Salibian A, Groppi W. Toliclate versus miconazole, a double-blind trial in patients with dermatomycosis. *J Int Med Res*. 1980;8:144-7.
- Dittmar VW. Offene, aussereuropäische Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciclopiroxolamin bei Dermatomykosen. *Arzneimittelforschung*. 1981;31:1381-5.
- Corte M, Jung K, Linker U, Martín H, Sapp-Boncelet I, Schulz H. Topische Anwendung einer 0.1%igen Ciclopiroxolamin-Lösung zur Behandlung der Pityriasis versicolor. *Mycoses*. 1987;32:200-3.
- Hay RJ, Adriaans B, Midgley G, English JS, Zachary CB. A single application of bifonazole 1% lotion in pityriasis versicolor. *Clin Exp Dermatol*. 1987;12:315.
- Spierkermann PH, Young MD. Clinical evaluation of clotrimazole. A broad-spectrum antifungal agent. *Arch Dermatol*. 1976;112:350-2.

68. Rigopoulos D, Katsambas A, Antoniou C, Polydorou D, Vlachou M, Stratiagos J. Tinea versicolor treated with fluconazole shampoo. *Int J Dermatol.* 1992;31:664-5.
69. Savin RC, Horwitz SN. Double-blind comparison of 2% ketoconazole cream and placebo in the treatment of tinea versicolor. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:500-3.
70. Fredriksson T. Treatment of dermatomycoses with topical tioconazole and miconazole. *Dermatologica.* 1983;166 Suppl 1:14-9.
71. Katsambas A, Rigopoulos D, Antoniou C. Econazole 1% shampoo versus selenium in the treatment of tinea versicolor: a single-blind, randomized clinical study. *Int J Dermatol.* 1996;35:667-8.
72. Nasarre J, Umbert P, Herrero E, Roset P, Marquez M, Torres J, et al. Therapeutic efficacy and safety of the new antimycotic sertaconazole in the treatment of pityriasis versicolor. *Arzneimittelforschung.* 1992;42:764-7.
73. Tanenbaum L, Anderson C, Rosenberg M, Akers W. 1% sulconazole cream vs 2% miconazole cream in the treatment of tinea versicolor: a double-blind, multicenter study. *Arch Dermatol.* 1984;120:216-9.
74. Del Palacio Hernanz A, López Gómez S, Iglesias Díaz L. A clinical and mycological assessment of tioconazole solution in the treatment of superficial dermatomycoses. *Clin Ther.* 1987;9:333-8.
75. Alchorne MMA, Paschoalick RC, Forjaz HH. Comparative study of tioconazole and clotrimazole in the treatment of tinea versicolor. *Clin Ther.* 1987;9:360-7.
76. Fonseca E. Eficacia de eberconazol crema al 1% frente a clotrimazol crema al 1% en pacientes con micosis cutáneas. *Piel* 2004;19:480-4.
77. Montes LF, Oakes RA, Pert P, Glick L, Nimni ME. Topical griseofulvin in tinea versicolor: a double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25: 726-8.
78. Petranyi G, Ryder NS, Stütz A. Allylamine derivatives: new class of synthetic antifungal agents inhibiting fungal squalene epoxidase. *Science.* 1984;224:1239-41.
79. Villars V, Jones TC. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil). A new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses. *Clin Exp Dermatol.* 1989;14:124-7.
80. Nenoff P, Hausteil UF, Münzberger C. In vitro activity of lithium succinate against *Malassezia furfur*. *Dermatology.* 1955;190:48-50.
81. Hay R, Midgley G. Short course ketoconazole therapy in pityriasis versicolor. *Clin Exp Dermatol.* 1984;9:571-3.
82. Meisel C. 10-Tage-Therapie der Pityriasis versicolor mit Ketoconazol. *Z Hautkr.* 1983;58:1130-6.
83. Urcuyo FG, Zaias N. The successful treatment of pityriasis versicolor by systemic ketoconazole. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:24-5.
84. Fernández-Nava HD, Laya-Cuadra B, Tianco EAV. Comparison of single dose 400 mg versus 10-day 200 mg daily dose ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol.* 1997;36:64-6.
85. Jones HE. Pityriasis versicolor with ketoconazole. *J Am Acad Dermatol.* 1989;37:76-9.
86. Del Rosso JQ, Gupta AK. The use of intermittent and prophylaxis with itraconazole therapy for superficial mycotic infections: a review and update on the 'on week' approach. *Int J Dermatol.* 1999;38 Suppl 2: 28-39.
87. Hickman JG. A double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of short-term treatment with oral itraconazole in patients with tinea versicolor. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:785-7.
88. Shahid J, Ihsan Z, Khan S. Oral fluconazole in the treatment of pityriasis versicolor. *J Dermatol Treat.* 2000;11:101-3.
89. Shemer A, Nathanson N, Kaplan B. Itraconazol versus ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. *J Dermatol Treat.* 1999;10:19-23.
90. Köse O. Fluconazole versus itraconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol.* 1995;34:498-9.
91. Montero-Gei F, Robles ME, Suchil P. Fluconazole vs. itraconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol.* 1999;38:601-3.
92. Del Palacio-Hernanz A, Delgado-Vicente SD, Menéndez-Ramos F, Rodríguez-Noriega-Belaustegui A. Randomized comparative clinical trial of itraconazole and selenium sulfide shampoo for the treatment of pityriasis versicolor. *Rev Infect Dis.* 1987;9 Suppl 1:S121-7.
93. Faergemann J. The role of *Malassezia* yeasts in skin diseases. *Mikol Lek.* 2004;11:129-33.
94. Rausch LJ, Jacobs PH. Tinea versicolor: treatment and prophylaxis with ketoconazole. *Cutis.* 1984;27:470-1.
95. Faergemann J, Djärv L. Tinea versicolor: treatment and prophylaxis with ketoconazol. *Cutis.* 1982;30:542-50.
96. Faergemann J, Gupta AK, Al Mofadi A, Abanami A, Shareeah AA, Marynissen G. Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. *Arch Dermatol.* 2002;138:69-73.