

REVISTA CUBANA DE MEDICINA

Acogida a la franquicia postal como correspondencia
de segunda clase en la Administración
de Correos de la Habana.

VOLUMEN 3 - No. 6

CIRCULACION: 3.500 EJEMPLARES

D I C I E M B R E 31, 1964

LA HABANA

Griseofulvina.

Divulgación y comentarios

Por el Dr. JOSÉ ALFONSO ARMENTEROS

La Griseofulvina es la primera sustancia activa que, utilizada por vía sistémica, ha sido empleada en el tratamiento de las micosis del hombre y de los animales, producidas por hongos filamentosos. Fue aislada del *Penicillium griseofulvum* por Oxford, Raistrick y Simonet, en 1939; años después (1945-1946) Brian, Curtis y Heming, aislaron el factor "Curling" del *Penicillium Janczewski* (idéntico al *P. griseofulvum* I según Grave y McGowan, para mantener latente el interés por esta sustancia.

Estudios experimentales y clínicos fueron realizados, respectivamente por Gentles⁹ y por Williams, Marten y Sar- Kany en 1958; asimismo, las pruebas comprobatorias llevadas a cabo por Blank y Rotli (1959), demostraron de manera incuestionable que esta sustancia tiene acción efectiva en diversas micosis superficiales. Los éxitos alcanzados inicialmente despertaron el interés de los investigadores de diferentes países por comprobar los asombrosos éxitos reportados en las comunicaciones preliminares, llegando a culminar en un simposium internacional (1959), en el cual se aportó la experiencia con la Griseofulvina en once países distintos.

De ese modo, se puso fin a la etapa *experimental*, gracias a los brillantes resultados obtenidos en varias micosis superficiales, para dar paso a la etapa *práctica*, en la cual ya se dispone libremente del antibiótico en el ejercicio diario de la profesión, siendo usado, no sólo por el dermatólogo sino también por médicos no especializados.

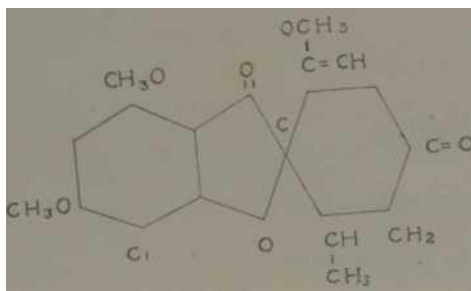
Este trabajo tiene por objeto la divulgación de las cuestiones más importantes relacionadas con la Griseofulvina, las cuales han de servir de base para el mejor conocimiento de esta sustancia.

La Griseofulvina, producto de la fermentación de los *Penicillium spatula*, *griseofulvum* y *janczewski*,¹² es un anti-

1 Del Servicio de Dermatología del Hospital Fajardo.

biótico de aspecto incoloro, neutro, termoestable e inodoro. Es relativamente insoluble en agua y aceite de oliva, pero soluble en cloroformo, acetona, carbowax 300, alcohol etílico y acetato de butilo. Tiene efectos citotóxicos semejantes a la colchicina.

Su fórmula, determinada por Work y Brian (Robinson y col.,²³ es: $C_{17}H_{16}O_{11}Cl$, cuya estructura química es la siguiente:



Se presenta comercialmente en cápsulas gelatinosas y más comúnmente en comprimidos, a la dosis de 250 miligramos; los polvos usados en los estudios experimentales se preparan especialmente para ese objeto.

La utilización de la Griseofulvina, así como la absorción y excreción, no están aún perfectamente aclarados.

ASPECTOS EXPERIMENTALES

Para la determinación de la Griseofulvina en los líquidos orgánicos, ha sido empleado el método de Ashton y Brown (Espectrofotométrico), o el de Bedford, Child y Tomicli (Espectrofotofluorométrico),²⁹ extremadamente sensible.

Se acepta que la Griseofulvina, administrada por vía oral, y por mecanismos no determinados hasta el presente, se incorpora a la queratina de la piel, uñas y pelos^{7,25} para inhibir el crecimiento de los dermatófitos y facilitar la posterior eliminación de los mismos. Por algunos se

ha sugerido la hipótesis que la Griseofulvina actúa por interferencia directa con la síntesis del ácido nucleico.

De la cantidad de antibiótico administrada, sólo una parte de la misma va a fijarse en la sustancia córnea; el resto se elimina a través de las glándulas sudoríparas y sebáceas. La presencia de la Griseofulvina puede determinarse en esos lugares, empleando, como medio de extracción, las sustancias en que dicha droga es soluble para comprobarla después por medios espectro-fotométricos.

Las observaciones realizadas por Blank y col.⁴ sobre el *T. rubrum*, utilizando el microscopio electrónico, han evidenciado que por la acción de la Griseofulvina el micelio vegetativo del hongo (hifa) se distiende, se valoriza; el protoplasma celular casi desaparece, quedando como remanentes sólo restos de la membrana citoplasmática y algunos gránulos de sustancia líquida. Relacionado con la acción del antibiótico sobre el hongo se ha descubierto lo que se denomina *factor curling*, cuyo mecanismo ha sido estudiado de esta manera: En la colonia de un dermatófito, desarrollada en un medio sólido, como el de Sabouraud glucosado, se coloca una pequeña cantidad de polvo de Griseofulvina en la superficie del medio, a pocos milímetros de dicha colonia; se observará al cabo de algunas horas que las hifas del hongo, originalmente rectas, se vuelven rizadas, onduladas y amontonadas, dando la impresión de que existe un estado degenerativo. No obstante, transcurridos algunos días, el efecto fungistático parece haber desaparecido, pues la colonia adquiere nuevamente su lozanía y las hifas recobran las características primitivas.

Desde el punto de vista experimental se ha estudiado, igualmente, la resistencia *in vitro* de los dermatófitos hacia este antibiótico para lo cual la colonia

se va resembrando sucesivamente en medio de Sabouraud glucosado con concentraciones crecientes de Griseofulvina. Aun cuando pudieran emplearse distintos medios de cultivo, sólidos o líquidos, basta el presente sólo se han reportado los estudios realizados en Sabouraud glucosado; Robinson y col. utilizaron este último medio, al que modificaron añadiéndole 0.050 gm. de Cloranfenicol y 0.175 gm. de Actidiona por cada litro. Se le incorporan cantidades crecientes de Griseofulvina desde

0. 1 micro gramos por c.c. de medio;

0. 25; 0.5; 1; 5; 10; 15 basta 30.

La determinación de la concentración mínima inhibitoria de la Griseofulvina para el *M. Canis* y el *T. rubrum* también ha sido ensayada por Aytoun y col.⁴ empleando una suspensión *standard* de esporos y micelios, la cual se siembra por estrías en un medio conteniendo, la más pequeña cantidad en microgramos por c.c. de antibiótico. En estas circunstancias, la concentración mínima será la más pequeña que sea capaz de inhibir el crecimiento de la colonia, observada a simple vista.

De estos experimentos deducen los autores que las especies *M. Canis* y *T. rubrum* pueden hacerse resistentes por su habilidad para destruir a la Griseofulvina, pero dicha resistencia es de distinto orden a la que presentan las bacterias frente a los antibióticos.

Por tratarse de estudios incipientes, las investigaciones, aún no son muy numerosas y los métodos usados no han llegado a alcanzar el grado de perfección y uniformidad a que debe arribarse oportunamente, para poder establecer conclusiones definitivas.

Los organismos sometidos a esta prueba han sido *Trichophyton purpureum* (rubrum), *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* y *T. Schoenleini*; *Microsporum canis* y *M. audouini*; *Epidermophyton floccosum* y *Candida albicans*.

En estos ensayos, los *Microsporum canis* y *audouini*, parecen desarrollar una resistencia, *in vitro*, a la Griseofulvina; asimismo, Robinson y col. han encontrado que la *Candida albicans* es resistente en concentraciones de 15 inicrogramos x c.c. En relación con otras especies estudiadas, los resultados son todavía confusos.

Debe recordarse que los micelios del *M. canis* y *T. rubrum* son capaces de destruir a la Griseofulvina, aunque en grado variable, de acuerdo con la cepa; por tal razón, entendemos que este hecho debe tenerse en cuenta en las pruebas de resistencia.

Con las cepas resistentes a la Griseofulvina, Rosenthal,²⁶ ha inoculado a curieles, en los cuales se desarrollaron lesiones que respondieron en igual forma a la terapéutica antibiótica, tal como lo hacen los curieles infectados con cepas de dermatófilos no resistentes. Los cultivos obtenidos de los curieles infectados con cepas resistentes pierden esta propiedad, lo cual puede demostrarse cuando se someten nuevamente a las pruebas de resistencia.

En la opinión de Sulzberger no existe una evidente resistencia para atribuirle algún significado clínico.

ESTUDIO CLÍNICO

La Griseofulvina se expende, comercialmente, en tabletas de 250 miligramos. La nueva Griseofulvina, U.F. (ultra fina) o microcristalizada también es preparada en forma de tabletas a la dosis de 125, 250 y 500 miligramos; y por estar compuesta de partículas sumamente finas se absorbe doble cantidad que la antigua (Atkinson) ; en consecuencia, sus resultados pueden obtenerse más rápidamente con menor cantidad, además de emplear, discrecionalmente, una o dos dosis diarias.

Teniendo en cuenta la circunstancia de que en nuestro medio sólo disponemos de la antigua Griseofulvina. por el momento, únicamente a ésta nos referiremos en este trabajo de divulgación.

La dosis diaria usual es de un gramo, repartido en 4 tomas de 250 miligramos cada una. La dosis única diaria también ha sido empleada. En el niño no parece existir uniformidad en cuanto a la dosis, a pesar de que se tiende a establecerla de acuerdo con el peso en libras o en kilos;²⁰ unos han llegado a administrar 3 miligramos por libra (Burgoon y col.) ;⁵ otros indican aproximadamente 25 miligramos en niños mayores de 12 años (Robinson y col.) ;²³ y naturalmente, en los ensayos clínicos, se han utilizado cantidades mayores. En la práctica, nosotros tenemos en cuenta el peso, el estado físico del niño y las características de las lesiones al indicar la primera dosis, la cual ajustamos si fuera necesario después de una semana o más de tratamiento de acuerdo con la evolución de las lesiones y de las investigaciones micológicas. Según el caso, comenzamos administrando un cuarto, media o una tableta al día, en los niños más pequeños y dobles dosis en los mayores, repartidos en 2, 3 ó 4 dosis, lo cual resultó suficiente la mayor parte de las veces, aunque en ciertas ocasiones hubo necesidad de proceder a aumentarla después de 1 ó 2 semanas por resultar insuficiente.

En definitiva, sustentamos el criterio de que la dosis óptima no puede precisarse de modo general; sólo podrá establecerse con bastante aproximación teniendo en cuenta las condiciones antes referidas, por tanteo, en cada caso.

Tiña del cuero cabelludo: La Tiña del cuero cabelludo en Cuba es producida por los *Tricophyton tonsurans* y *mentagrophytes*, y excepcionalmente, por las especies *rubrum* y *violaceum*; en cuanto a los *microsporum*, son el *canis* y menos frecuentemente el *gypseum*, los únicos observados. El *M. andouini* no ha sido reportado en nuestro país.

Hasta hace unos 8 años, solíamos encontrar en muy alto porcentaje al *M. canis* como agente productor de la tiña del cuero cabelludo; pero últimamente hemos observado, no sólo que la incidencia de la afección ha disminuido notablemente, sino también que la tiña tricofítica la vemos con gran frecuencia, particularmente, la producida por el *T. tonsurans*, y en menor proporción, las ocasionadas por el *T. mentagrophytes*.

El tratamiento por la Griseofulvina logra la curación en 3 ó 4 semanas, aunque siempre es necesario prolongar la medicación (Blank y col.) ;² en la experiencia de Pardo Castelló,^{19*20} se requieren 4 semanas como tiempo promedio, aunque ha visto sanar un caso en sólo 2 semanas; y para Robinson y col.²³ se necesitan cinco semanas. Para Pipkin,²¹ en la infección de tipo endotrix, la curación ocurre en 4 ó 5 semanas, y en la infección microspórica. en 5, 6 u 8 semanas.

Cuando decimos que una tiña está curada, estamos significando que se han cumplido los siguientes requisitos esenciales: (1) No comprobación del hongo en las investigaciones micológicas. (2) No fluorescencia a la luz de Wood. (3) No haber pelos macroscópicamente *tinosos* y existir tendencia a la repoblación capilar de la placa de tiña. Por lo menos, se realizarán dos exámenes micológicos para mayor seguridad. La falta de fluorescencia no significa, precisamente, la curación, aun cuando antes haya sido comprobada; tampoco se confiará en la aparente normalidad de los pelos. En consecuencia, entendemos que deben coincidir los tres requisitos.

En nuestros casos, se ha obtenido la curación entre 3 y 7 semanas, sin que hubiera relación alguna con el tipo de tiña (endothrix o ectotrix). Un caso producido por el *I. canis* desarrolló querián en pleno tratamiento.

Dos casos recidivaron; uno de ellos debido al *T. Tonsurans*, con curación comprobada micológicamente, recidiva al cabo de 10 meses, pero nos parece «pie se debió a una reinfección (la cual es un hecho excepcional, en nuestro criterio), pues el nuevo proceso comenzó por las manos, espalda, cuello y más tarde el cuero cabelludo. La Griseofulvina logró curarla en unas seis semanas, pero la medicación se prolongó por cerca de 9 semanas. El otro caso era producido por el *M. gypseum*, con lesiones generalizadas (cuero cabelludo, piel lanuginosa y la totalidad de las uñas); abandonó el tratamiento antes de ser dada de alta, aunque ya habían desaparecido las lesiones al cabo de 7 semanas.

Finalmente, en una tiña producida por el *M. cania*, se observó solamente una evolución favorable en las 3 primeras semanas, sin que la mejoría continuara, pese al aumento de la dosis, por lo cual fue necesario emplear la medicación local.

Eczema marginado; El Eczema marginado, en Cuba, es casi exclusivamente producido, según nuestra experiencia, por el *Trichophyton rubrum*. Pardo Castelló²⁰ ha visto casos debidos al *T. mentagrophytes*; sólo de manera excepcional puede encontrarse el *Epidermophyton floccosum* como agente causal.

Y desde el punto de vista clínico, aun cuando presenta una inconfundible apariencia, no siempre se localiza en las regiones inguinales o inguinocrurales; es raramente observado en los restantes pliegues, y por lo contrario, con frecuencia asienta únicamente en las manos, antebrazos y tronco; aunque a veces invade al mismo

tiempo estas últimas regiones y pliegues inguinales.

La dosis indicada es de 1 gramo diario repartido en 4 tomas; no obstante, en los ensayos preliminares se han empleado 0.50 gm. al día, con buenos resultados en 4 ó 5 semanas (Robinson y col.)²³ y en otras ocasiones se indicó 1.5 gm. (Pardo Castelló)^{19, 20} y 2 gm. (Blank y col.)²

Dicha dosis no tiene relación con el germen patógeno ni con el tiempo de evolución del proceso.

La duración del tratamiento oscila entre 2 y 6 semanas. Los primeros efectos beneficiosos que se observan se relacionan con la desaparición del prurito en 2 ó 3 días, y las lesiones van presentando un tinte pardusco en sustitución del color rojo original, hasta que se obtiene la curación.

Hemos comprobado recidivas en algunos de nuestros casos, cuya afección se localizaba en las manos y antebrazos, sin que en los mismos existiera al mismo tiempo onicomycosis ni epidermofitosis de los pies. Se suspendió en ellos el tratamiento al cabo de 3 semanas porque aparentemente parecían curados, pero al cabo del mes o mes y medio de descanso, aparecieron de nuevo las lesiones. En un caso generalizado en el cual existía al mismo tiempo una onicomycosis de los dedos de las manos, fue necesario emplear tratamientos periódicos de 5 ó 6 semanas por espacio de 6 ó < meses, pues la afección, después de aparecer curada, mostraba tendencia a recidivas en diferentes regiones. En esta enferma se empleó a la vez, una terapéutica local.

El *T. rubrum* ha sido rebelde a la medicación local, según criterio general; pero en nuestra opinión, aun cuando aceptamos el concepto antes expresado, entendemos que las lesiones producidas por la referida especie poseen más des-

lacadamente una tendencia hacia la recidiva. Si con la Griseofulvina todavía conserva esa propiedad ha de ser una cuestión a investigar en el futuro.

Onicomycosis: El médico práctico puede establecer el diagnóstico de onicomycosis con absoluta certeza en la mayor parte de los casos, ya sea en las uñas de los pies o en las de las manos; resultará más fácil identificar la afección si al mismo tiempo existen lesiones cutáneas que contribuyen a revelar la naturaleza micótica de la onixis. No obstante, entendemos que debe realizarse el examen micológico, no sólo en los casos dudosos, sino también en los casos supuestos de inconfundibles. Se trata de un proceso cuya curación es lenta, y sería lamentable si después de haber indicado durante varias semanas un producto de tan alto precio como es la Griseofulvina, asaltara la duda con respecto a la naturaleza de la onicopatía, al no comprobar los resultados beneficiosos en el tiempo que se pensaba.

Diferentes agentes han sido reportados como responsables de la onicomycosis; entre ellos, distintas especies de *Trichophyton* (incluyendo a la especie *Schoenleini*) como los más frecuentes; algunas de *Microsporum* (Jessner, Bresciani y Rabello, citado por Strom²⁸ de rara observación, y aún más raras infecciones ungueales han sido reportadas debidas a *Epidermophyton* (Heller, Bruenaner (Rockwood),²⁵

Además de las anteriores especies patógenas se han reportado a diversos saprofitos como responsables de la onicomycosis: *Aspergillus* (Bereston y Keil), *Penicillium Breviceale* (Weidenan I, *Scopulariopsis breviceale* Langeron y Brumpr), *Hemispora stellata* (Falchi y Barbaglia), etc. Finalmente, la *Candida*, en particular, la *C. albicans*, se reconocen como causales también.

En nuestros casos hemos aislado a los *Trichophyton rubrum* y *mentagrophytes*, al *Microsporum gyseum*, algunas especies de *Aspergillus* y *Penicillium* V a la *Candida albicans*.

La dosis indicada, independientemente de la localización, tiempo de evolución del proceso y del germen patógeno (dermatófito), es de 0.75 a 1 gm. diario, dividido en varias tomas. El tratamiento dura entre 3 y 6 meses. Maibacli y col.¹⁰ expresan que cualquier tratamiento que no se prolongue más allá del tiempo requerido para el crecimiento de la uña fracasará en sus resultados.

Al aparecer la uña nueva, es conveniente ir eliminando, por medio del raspado, los restos de la antigua, porque en este lugar aiúi sigue viviendo el hongo patógeno.

En la práctica, no resulta fácil poder hacer un tratamiento completo de la onicomycosis. Hay varios factores que intervienen en la frustración, pero los más importantes son la prolongada e invariable terapéutica aconsejada y el alto costo del antibiótico. Teniendo en cuenta esta circunstancia, empleamos a la vez medicaciones queratoh'ticas y antifungosas locales, con el propósito de mantener el tratamiento constante, aunque el enfermo tenga fallas en la adquisición de la Griseofulvina.

La uña nueva comienza a aparecer a las 3 ó 4 semanas, en las uñas de las manos; más tarde en la de los pies, pero esto no se observa, por lo común, en todas al mismo tiempo, pues unas uñas crecen más rápidamente que otras, y no es raro observar a algunas uñas completamente curadas mientras otras se hallan detenidas en su crecimiento.

La extirpación de la uña y administración de la Griseofulvina es, en nuestro criterio, un método útil y más breve, pero sólo resulta práctico cuando están afectadas un número escaso de ellas.

Tinea circinata: La tinea circinata más conocida entre nosotros con el nombre de herpes circinado, puede ser producido por *Microsporum* o por *Trichophyton*.

En Cuba se observa, de acuerdo con nuestra experiencia, el *M. canis* y los *Trichophyton mentagrophytes, rubrum* y *tonsurans*. Muchas veces coincide con la tiña del cuero cabelludo; ambas producidas por el mismo hongo.

La Griseofulvina posee gran efectividad en esta afección, pues las lesiones tienden a desaparecer en una semana o 10 días, pero el tratamiento debe prolongarse algo más para evitar recidivas. P. Castelló²⁰ indica tratamiento local en forma de ungüento de ácido salicílico y undecilenatos, o en forma de polvos de timol y propionato de calcio, con iguales propósitos.

Epidemofitosis de los pies: Parece una cuestión indiscutible' que la afección impropriamente denominada por nosotros epidemofitosis de los pies (*Tinea pedis*) es la más frecuente de todas las micosis superficiales en Cuba. Por la peculiar rebeldía y el carácter recidivante ha alcanzado notable popularidad entre el público profano.

Es producida por el *Epidermophyton floccosum*, varias especies de *Trichophyton*, más raramente, por la *Candida albicans* y por diferentes *microsporum* (Conant y col.⁶). En los casos cubanos, según nuestras observaciones, los *Trichophyton rubrum* y *mentagrophytes* se encuentran con frecuencia; y en algunas ocasiones la *Pseudomona aeruginosa* ha estado presente en las lesiones interdigitales; el *Epidermophyton floccosum* y los *Microsporum* son de muy rara observación; en cambio hemos aislado la *Candida albicans* con extraordinaria frecuencia, bien sea como agente patógeno exclusivo o asociado a un dermatófito. Conocer

previamente el agente causal de la afección tiene, indiscutiblemente, una importancia fundamental para el tratamiento, quimioterápico o por la Griseofulvina, pues los medicamentos empleados para combatir a los dermatófitos no resultan de igual modo eficaces cuando se indican en las moniliasis, especialmente, la Griseofulvina, de efecto nulo en estas últimas afecciones.

Tratándose de una verdadera dermatofitosis de los pies, es decir, cuando el proceso es producido por un dermatófito, la Griseofulvina se administra en dosis variables entre 0.50 y 1 gramo, repartidas en el día.

El prurito desaparece en la primera o segunda semana; las lesiones vesiculosas y las placas interdigitales tienden a regresar después de la segunda o tercera semana, mientras que las lesiones escamosas plantares lo hacen más tardíamente. No obstante, para alcanzar la curación total se requieren casi siempre 8 ó 9 semanas de constante tratamiento. Existe la probabilidad de recidivas, cuando se suspende prematuramente el tratamiento, sobre todo, en los meses del verano. Igualmente, debe pensarse en la posibilidad de reinfección, toda vez que existen numerosas fuentes de contagio donde fácilmente puede adquirirse la epidemofitosis de los pies.

Sicosis parasítica de la barba y del bigote: No hemos encontrado buenas referencias en la bibliografía examinada, con respecto al tratamiento de la sicosis parasítica por la Griseofulvina; por tanto, únicamente nos limitaremos a exponer nuestra experiencia personal.

Seleccionamos 7 casos, en los cuales, 6 tenían la afección localizada en el bigote y sólo 1 presentaba a la vez lesiones en el bigote y la barba, cuya evolución era entre 1 y 2 meses. Todos se debían al *Trichophyton mentagrophytes*.

Indicamos la Griseofulvina a la dosis usual de 250 miligramos cada seis horas. Al final de la primera semana observamos notable disminución del estado inflamatorio y del edema que algunos presentaban en el labio; a la segunda semana sólo quedaba lina ligera infiltración, que desapareció totalmente a la tercera semana, en cuya oportunidad los consideramos curados, excepto dos casos de los cuales uno abandonó el tratamiento en la segunda semana y hubo necesidad de comenzarlo nuevamente al notar ligero recrudecimiento de la afección, pero se obtuvo la curación en 4 semanas; y el otro caso, más resistente, requirió unas 6 semanas.

La comprobación de la curación la hicimos por la simple observación clínica, durante un tiempo; no empleamos el examen micológico repetido, en vista de que indicamos a los enfermos la depilación por medio de las pinzas, eliminándose de este modo el material conveniente para ulteriores exámenes. De todos modos, no observamos ninguna recidiva en el período de mes y medio a dos meses de observación.

Pitiriasis versicolor: Las pruebas llevadas a cabo por diferentes investigadores IP. Castelló²⁰), demuestran que la Griseofulvina no tiene acción curativa en la Pitiriasis versicolor. En una entrevista personal, hace más de 4 años, y a pregunta nuestra, Gentles dio esta respuesta concreta: "Los hongos levaduriformes no son sensibles a la Griseofulvina."

Teniendo en cuenta lo anteriormente expresado, y a pesar de que la Pitiriasis versicolor es una de las micosis más frecuentes en Cuba, la experiencia personal se limita a tres casos, en los cuales coincidía la afección con el Eczema Marginado. Este último desapareció totalmente, mientras la primera no sufrió aparente variación clínica o micológica.

Tinea imbricata: La Tinea imbricata no ha sido reportada en Cuba todavía; por tanto, el interés nuestro es solamente científico.

Los reportes sobre el empleo de la Griseofulvina en el tratamiento de las infecciones producidas por el *T. concentricum* no son muy numerosos, Fernández y Jao lo han ensayado con éxito en un caso, y al mismo tiempo citan igual resultados favorables alcanzados por Belisario y Havyatt, MacLennan y Chermisrivat liana.

Moniliasis: Las diferentes formas «de la Moniliasis o Candidiasis cutáneas o mucosas son extraordinariamente comunes en nuestro país, particularmente en el verano. En relación con el tratamiento por la Griseofulvina, recordamos las palabras de Gentles, ya referidas anteriormente; además tampoco hemos logrado encontrar ningún reporte en el cual se refieran resultados beneficiosos con el empleo de la Griseofulvina en las Moniliasis. Eventualmente tuvimos la oportunidad de tratar casos en que coincidían el Eczema Marginado con perionixis producida por la *C. albicans* o Eczema Marginado del antebrazo con un intertrigo, igualmente debido a la *C. albicans*. En ambos casos se observó la beneficiosa acción del antibiótico en el Eczema Marginado, sin que existiera modificación alguna la Moniliasis.

Algunos investigadores tuvieron preocupación con respecto a la posible exacerbación de la *Candida albicans* en los casos tratados por la Griseofulvina, tal como ocurre con otros antibióticos. Pardo Castelló²⁰ manifiesta haber observado pocos casos como complicación, de Tinea cruris o Tinea pedis; Prazak

V col.²² observaron igual complicación en 13 enfermos con prolongado tratamiento. Otros autores niegan la Moniliasis cutánea o mucosa; pero la mayor

parte de los reportes no mencionan esta complicación.

Iguales resultados han obtenido Lazar y Rattner.¹¹

Micosis profundas: Además de las dermatofitosis, la Griseofulvina ha sido ensayada en varias micosis profundas. Cabe citar el caso de granulomas producido por el *T. rubrum*, de *Blunk* y *Smithy*¹ los cuales manifiestan haber obtenido una "dramática" mejoría y posterior curación.

Latapí y col.¹⁰ han usado en casos de micetoma, esporotricosis, cromoblastomicosis y granuloma tricofítico producido por el *T. Tonsurans*. Pardo Castelló²⁰ la empleó en dos casos de cromoblastomicosis sin obtener buenos resultados después de 2 meses de tratamiento.

En las estadísticas de Latapí se expresan curaciones clínicas e inicio de mejoría en los micetomas y en la esporotricosis, así como ligera mejoría en la cromoblastomicosis.

Aún cuando estas micosis suelen observarse en Cuba, en forma rara algunas de ellas; otras muy frecuentemente, como la cromoblastomicosis, nuestra experiencia personal sobre la acción que en ellas puede tener la Griseofulvina es muy limitada.

La ensayamos en un caso de Pie de Madura producido por la *A. brasiliensis*, con lesiones de osteomielitis en algunos de los huesos del pie, y en el cual la afección tenía unos 10 años de evolución. Después de recibir una dosis total de 35 gramos de Griseofulvina, a razón de 1 gm. diario, no observamos variación alguna, tanto desde el punto de vista clínico como micológico.

Las pruebas realizadas hasta el presente, según las distintas comunicaciones, no permiten llegar a conclusiones definitivas, y en lo que al micetoma del pie se refiere,

seguimos manteniendo el criterio relativo a los resultados de los tratamientos médicos: No debe aceptarse la curación sino después de haber transcurrido dos años, por lo menos.

Otras dermatosis: Lazar y Rattner¹¹ ensayaron la Griseofulvina en diferentes dermatosis, en las cuales la queratinización se encuentra alterada, tales como queratosis pilar, ictiosis, Pitiriasis rosea, etc., y en ninguna de ellas la droga produjo modificación alguna en el curso de la afección.

En dos casos de Amiloidosis cutis, en los cuales coincidían el Eczema Marginado, al emplear la Griseofulvina para tratar esta última afección, se obtuvo la desaparición del prurito intenso de las lesiones de Amiloidosis. No pudimos seguir la evolución del proceso porque los enfermos no regresaron después de curada la micosis.

Efectos secundarios: Diferentes efectos indeseables se han reportado con el empleo de la Griseofulvina:

Cefalalgia.

Náuseas.

Epigastralgia o malestar epigástrico.

Diarreas.

Pérdida del apetito.

Insomnio.

Nerviosidad.

Dolores neuríticos.

Urticaria.

Rash morbiliforme.

Cuadro similar a la Enfermedad del Suero.

Lesiones dishidrosiformes (Kasube).^s

Lestrade¹² ha observado iguales brotes dishidrosiformes al comienzo del tratamiento por la Griseofulvina y los denomina Reacción de Herxheimer por considerarlo producido por un mecanismo patogénico similar al de la sífilis.

Poliuria.
Estomatitis aftosa.
Epistaxis.
Leucopenia.
Albuminuria transitoria.
Fatiga.
Vértigos.

A pesar de que es larga la lista de efectos secundarios, conservados por gran número de investigadores, son los tres primeros (cefalalgia, náuseas y epigastralgia) los más frecuentes, relativamente. Administrada la Griseofulvina en dosis normales no produce síntomas tóxicos, y aún los efectos indeseables que eventualmente se observaron desaparecieron con la suspensión de la droga o la disminución de la dosis. La prolongada administración no parece producir efectos adversos. La administración diaria de 2 gm. de Griseofulvina a hombres normales por períodos mayores de 6 meses no produjeron alteraciones en la espermatogénesis según MacLeod y Nelson.¹³

Livingood y col.¹⁴ afirman que esta droga, administrada en forma prolongada, no afecta, desfavorablemente, la función normal del hígado, riñones y sistema hematopoyético. En este último, considera como posible anomalía, alguna disminución en los megakariocitos observada en 4 enfermos, aunque estima este hecho carente de significación, en vista de que dichos pacientes presentaban cierto grado de hipoplasia medular desde antes de iniciar el tratamiento. Me. Couston y col.¹⁷ encontraron una disminución de polimorfonucleares en sangre periférica, especialmente hacia la cuarta semana de tratamiento; pese a esta circunstancia, la medicación no fue interrumpida, y seis semanas después de terminado el tratamiento, el Hemocitograma había vuelto a la normalidad.

Concomitancia con otras afecciones.

Lazar y Rattner¹¹ ensayaron la Griseofulvina en enfermos con micosis de la piel, uñas y pelos, los cuales, al mismo tiempo, padecían de artritis reumatoide, colecistitis, hipertensión, arterioesclerosis, trombosis coronaria, enfisema pulmonar, gota, hipercolesterinemia, diabetes mellitus, úlcera péptica, fiebre reumática, colitis ulcerativa, glomerulonefritis crónica y sarcoidosis. Ninguna de estas afecciones fue afectada, favorable o desfavorablemente, por la Griseofulvina.

Aún cuando estos estudios son bastante orientadores, no son concluyentes si se tiene en cuenta el limitado número de casos en los cuales se ha ensayado. Entendemos que el asunto es de extraordinaria importancia, pues con mucha frecuencia el dermatólogo confronta el problema de afecciones coincidentes en el caso y generalmente, se abstiene de emplear el antibiótico ante el supuesto peligro de producir grave daño al enfermo; por lo tanto, creemos que no sólo debe ensayarse en mayor número de casos sino también en otras enfermedades generales muy comunes.

COMENTARIOS

Si en el momento actual expresamos que la Griseofulvina constituye un notable avance en la terapéutica de muchas micosis superficiales, no sería una novedad; diversos investigadores, pioneros en los ensayos clínicos, ya lo han manifestado de manera más o menos enfática, y la experiencia de los dermatólogos ha venido a confirmar estas afirmaciones; la nuestra es una de ellas.

La Griseofulvina posee una acción curativa rápida y eficaz en el herpes circinado (*Tinea corporis*) y en el Eczema Marginado, es igualmente valiosa en las tiñas del cuero cabelludo, tanto microspórica

como tricofítica; lo mismo ocurre con la sicosis de la barba y del bigote, donde la curación se obtiene en breve tiempo.

En la *onicomicosis*, su acción es lenta, y por lo tanto, requiere un prolongado tratamiento a fin de obtener beneficiosos resultados, para lo cual siempre añadimos una medicación local; sin embargo, en un pequeño número de casos puede ser ineficaz, total o parcialmente. De todos modos, esta terapéutica es muy superior a los métodos usados anteriormente.

Con respecto a la *epidermofitosis de los pies*, la Griseofulvina no parece tener la misma efectividad que tiene en otras dermatomycosis; es de acción lenta e inconstante, requiriendo casi siempre el empleo de medicamentos locales antimicóticos para obtener buenos resultados. Si a la deficiente acción de la droga añadimos la tendencia recidivante de esta micosis, creemos que debe continuarse la investigación antes de emitir un criterio definitivo.

Los ensayos realizados en las micosis profundas no parecen muy alentadoras.

De manera frecuente se observan en nuestro país procesos eritematoescatilosos, secretantes a veces, que en forma de placas se localizan en dorsos de los pies y parte inferior de la pierna; presentan, en ocasiones un borde reto, arciforme, e invaden los espacios interdigitales, comúnmente los tres últimos, pero respetan las plantas, o a lo sumo, afectan la cara plantar de los dedos.

Es probable que estas lesiones se deban a causas diferentes, pero en los casos investigados personalmente, hemos comprobado la presencia de alguna especie del género *Candida*, sobre todo la *C. albicans*.

Nunca se ha encontrado dermatófito alguno por el examen directo ni por cultivo en el dorso o en los espacios interdigitales. Teniendo en cuenta el aspecto clínico solamente, algunos dermatólogos opinan

que esta afección es una epidermofitosis, e indican, la Griseofulvina y un tratamiento local, con los cuales obtienen resultados variables, que en el mejor de los casos podía calificarse de simple mejoría. De acuerdo con las investigaciones micológicas realizadas estos procesos no deben tratarse con la Griseofulvina, por ser una *Cándida* el agente patógeno, o por haberse implantado secundariamente en una dermatosis preexistente.

Lo manifestado en estos comentarios nos obliga a finalizar con la siguiente recomendación práctica:

En la tiña del cuero cabelludo debe practicarse un examen micológico antes de iniciar el tratamiento y dos o más exámenes cuando se considere clínicamente curado el caso. La Luz de Wood debe usarse exclusivamente como método comprobatorio; la falta de fluorescencia bajo esta luz ¹¹⁰ significa, precisamente, que ha desaparecido la afección.

La epidermofitosis de los pies requiere igualmente, una investigación micológica previa al tratamiento, debido a la semejanza clínica que tiene con otras afecciones.

En las restantes dermatomycosis, si presentan una apariencia típica, infundible, puede prescindirse, discrecionalmente, de la comprobación micológica.

RESUMEN

Se exponen las generalidades concernientes a las características químicas de la Griseofulvina, y asimismo, algunos aspectos relacionados con la resistencia *in vitro* de algunos dermatófitos a la droga y también, el *factor curling*.

El autor realiza el estudio clínico de la droga tanto en las micosis superficiales como profundas, aportando la experiencia ajena y personal.

Se analizan aquellos procesos cutáneos que, localizados en los espacios interdigitales, dorsos de los pies y piernas, con un borde neto, a veces policíclico. En esta dermatosis se han aislado distintas especies del género *Candida*, especialmente, la *C. albicans*. a las que se le atribuyen cierto valor patogénico; no es, por lo tanto, una epidermofitosis y en consecuencia, el autor recomienda emplear la Griseofulvina en esos casos.

SUMMARY

A general view of the chemical properties of Griseofulvin was presented as well as some aspects related to the in vitro resistance of some dermatophytes to this drug. The *curling factor* was also considered.

The author makes a clinical study of this drug in cases of superficial as well as deep mycosis, taking in consideration the experience of other investigators as well as his own.

Skin processes located in interdigital spaces, back of the feet and posterior aspect of the legs, presenting net and sometimes polycyclic borders are analyzed. In this type of dermatosis different species of the genus *Candida*, especially *C. albicans* have been

isolated, to which a certain pathogenic activity has been ascribed. Therefore, this is not an Epidermophytosis, and consequently the author doesn't recommend the use of Griseofulvin in these cases.

RESUME

On y expose des concepts générales sur les caractéristiques chimiques de la griséofulvine et aussi certains aspects en rapport avec la résistance in vitro de quelques dermatophytes a ce médicament et aussi le facteur "curling" a été considéré.

L'auteur réalise l'étude clinique du médicament de mycoses superficielles aussi que chez les profondes, en apportant l'expérience de d'autres auteurs et la sienne.

On y analyse les procès cutanés occurrant dans les espaces interdigitaux, le dos, des pieds et l'aspect postérieur des jambes et qui présentent un bord net, du genre *Candida* spécialement, la

C. albicans, auxquels on attribue une certaine valeur pathogénique, in ne s'agit pas ici, donc, d'une epidermophytose et par conséquent l'auteur ne recommande pas d'employer la Griséofulvine chez ces cas.

BIBLIOGRAFIA

1. —Aytoun, R. S. C.; Lambell, A. H. y J. Va-pier, E. J.: Micological Aspects of Action of Griseofulvin Against Dermatophytes. Arch. Derm. Syph., 81:650, 1960.
2. —Blanck, H.: Antifungal Antibiotics in Clinical Medicine. Arch. Derm. Syph., 75:184, 1957.
3. —Blanck, H. y Roth, F.: The Treatment of Dermatocycoses with Orally Administered Griseofulvin. Arch. Derm. Syph., 79:259, 1959.
4. —Blanck, H.; Taplin, U. y Roth, F. J.: Electron Microscopic Observations of the Effects of Griseofulvin on Dermatophytes. Arch. Derm. Syph., 81:667, 1960.
5. —Blanck, H. y Smith, G.: Widespread Trichophyton rubrum Granulomas Treated with Griseofulvin. Arch. Derm. Syph., 80: 779, 1960.
6. —Burgoon, C. F.; Grabum, J. II.; Keiper, R. J.; Urbach, F.; Burgoon, J. S. y Helvig, E. B.: Histopathology Evaluation of Griseofulvin in Microsporum audouini Infections. Arch. Derm. Syph., 81:725, 1960.
7. —Conant, N. F.; Smith, D. T.; Baker, P. B.; Callatray, J. L. y Martin, D. S.: Manual of Clinical Mycology. 2a. Ed. W. B. Saunders Co., 1954.
8. —Gentles, J. C.: Experimental Ringworm in Guinea Pig. Oral Treatment with Griseofulvin. Nature, London: 182, 1958.

- 9.— *Kasubv. /.*: Immunobiological Follow up of Griseofulvin Treatment Dermatotyco- ses. Derm. Trojii, /: 92, 1762.
- 10.— *Latapi, F.*: Griseofulvin in the Treatment of some Deen Mycoses. Arch. Derm. Syph., 80:841, 1960'
- 11.— *Latapi, F.*; *Lavalle, P.*; *Novalés, J.* y *Ortiz, Y.*: Griseofulvina en Micosis Cutáneas Profundas. Dermatología (México*. III: 34, 1954.
- 12.— *Lazar, P.* y *Rattner, H.*: Griseofulvin Therapy for Superficial Fungus Infec- tions. Arch. Derm. Syph., 80:863, 1960.
- 13.— *Lestrado, M. B.*: Réactions d'Herxheimer au Début du Treatment de Mycose des Plis par la Griseofulvina. Bull. Soc. Fr. Derm. et de Syph., 67:1009, 1960.
- 14.— *Livingood, C. S.*; *Brannen, M.*; *Orders, R. L.*; *Kopstein, J. I.* y *Rebuck, J. W.*: Effect of Prolonged Griseofulvin Admi- nistration on Liver. Hematopoietic System and Kidney. Arch. Derm. Syph., 80:760, 1960.
- 15.— *MacLeod, J.* y *Nelson, U. O.*: Griseoful- vin in Human Spermatogenesis. Arch. Derm. Syph., 80:758, 1960.
- 16.— *Maibach, H. /.*: *Kligman, A. M.*: Short Term Treatment of Onycomycosis with Griseofulvin. Arch. Derm. Syph., 80:73, 1960.
- 17.— *MeCuiston, C. H.* *Marjorie, L.* y *González, B. B.*: Human Pharmacological Studies with Griseofulvin, 80:766, 1960.
- 18.— *MeNail, E. G.*: Biochemical Studies on the Metabolism of Griseofulvin. Arch. Derm. Syph., 81:657, 1960.
- 19.— *PardoCastelló, V.*; *Trespalacios, F.*; *Fariñas, P.* y *Fernández Raquero, G.*: El Tratamiento de las Micosis Superficiales de la Piel con la Griseofulvina. Bol. Soc. Cub. Derm. Sif., XVI: 1, 1959.
- 20.— *PardoCastelló, F.*: The Treatment of Dermatomycoses with Griseofulvin. Arch. Derm. Syph., 80:772, 1960.
- 21.— *Pipkin, J. L.*: The Treatment of Endo- thrix Trichophyton Infections with Gri- seofulvin. Arch. Derm. Syph., 80:813, 1960.
- 22.— *Pražák, G. > col.*: Treatment of Tinea Pedis with Griseofulvin. Arch. Derm. Syph., 80:831, 1960.
- 23.— *Robinson, H. M.*; *Robinson, R. C. V.*; *Bereston, E. S.*; *Manchey, L.* y *Bell, F. K.*: Griseofulvin, Clinical and Experimental Studies. Arch. Derm. Syph., 81:66, 1960.
- 24.— *Robinson, R. C. V.*; *Ferciot, T. X.* y *Ro- binson, H. M.*: In Vitro Resistance Stu- dies w i t h Griseofulvin. Arch. Derm. Syph., 81:681, 1960.
- 25.— *Robinson, H. M.*; *Robinson, R. C. V.*; *Bereston, E. S.* y *Ferciot, T. G. A.*: Expe- rimental Animal Studies with Griseofulvin. Arch. Derm. Syph., 81:709, 1960.
- 26.— *Rosenthal, S. A.* y *fiise, R. S.*: Studies concerning the Development of Resistance to Griseofulvin by Dermatophytes. Arch. Derm. Syph., 81:684, 1960.
- 27.— *Roth, F. J.* y *Blanck, H.*: The Biossay of Griseofulvin in Human Stratum Corneum. Arch. Derm. Syph., 81:662, 1960.
- 28.— *Strom, D.*: Onicopatic. Editor, A. Mi- lani. Padova, Italia, 1932.
- 29.— *W einstein, G. D.* y *Blanck, H.*: Quantita- tive Determination of Griseofulvin by a Spectrophetofluorometric Assay. Arch. Derm. Syph., 80:764, 1960.