La azitromicina no cura la pitiriasis rosada

Ahdi Amer, MD, y Howard Fischer, MD

OBJETIVO: La pitiriasis rosada (PR) es una afección cutánea frecuente en el niño. Se desconoce la causa. En una publicación reciente se informaba acerca de una tasa de curaciones del 73% en pacientes con PR después del tratamiento con eritromicina. Para duplicar estos resultados utilizando un fármaco con menos efectos secundarios y una semivida biológica más prolongada, llevamos a cabo un estudio sobre el uso de azitromicina en la PR. La azitromicina es un antibiótico azalido cuyo espectro de actividad antimicrobiana es muy similar al que posee la eritromicina.

DISEÑO: Se distribuyó aleatoriamente a 49 niños con PR para recibir azitromicina (12 mg/kg/día, hasta un máximo de 500 mg/día) durante 5 días, o un placebo de aspecto idéntico. Los médicos participantes en el estudio desconocían el grupo a que pertenecía cada paciente. Dos pediatras tuvieron que coincidir en el diagnóstico de PR antes de incluir a los pacientes. Se realizaron visitas de control 1, 2 y 4 semanas después de iniciar el tratamiento.

PARÁMETROS VALORADOS EN LA EVOLUCIÓN: Aparición de nuevas lesiones; resolución de las lesiones.

RESULTADOS: Las tasas de curación y de resolución parcial fueron similares en los grupos de la azitromicina y del placebo.

CONCLUSIÓN: La azitromicina no cura la PR.

La pitiriasis rosada (PR) es una enfermedad inflamatoria aguda de la piel que suele afectar a los niños y adolescentes. Las lesiones pueden persistir durante 4-10 semanas y ser pruriginosas. La primera lesión que aparece se denomina "mancha heráldica" (precursora) y surge a menudo en el tronco como una placa escamosa ovalada de 2-5 cm. En el plazo de 1-2 semanas aparecen otras placas escamosas ovaladas más pequeñas, a menudo en distribución de "árbol de Navidad" en el tronco¹. En los pacientes de piel oscura puede persistir una hiper o hi-

popigmentación postinflamatoria tras la resolución de las lesiones. Algunos rasgos epidemiológicos (variación estacional, agrupamiento en colectividades) sugieren que la PR puede ser una enfermedad infecciosa. En el momento actual no se ha identificado ningún agente etiológico.

En el año 2000, Sharma et al² publicaron un estudio que mostraba unos resultados muy favorables para inducir la resolución de la PR en un grupo de pacientes (la mayor parte de ellos < 21 años) mediante tratamiento con eritromicina oral durante 2 semanas. En un estudio doble ciego, controlado con placebo, se logró la resolución completa de las lesiones en el 73% de los pacientes, sin que hubiera mejoría en el plazo de 2 semanas en ninguno de quienes recibieron el placebo. En un comentario efectuado al cabo de unos meses, el director de una revista de dermatología calificó los hallazgos de Sharma et al como "notables e inesperados" y afirmó que "sería muy útil realizar otro estudio que confirmara estos resultados..."³. Otros autores han expresado la misma opinión⁴. Nosotros llevamos a cabo el presente estudio para comprobar si podían reproducirse los resultados con el uso de azitromicina, un antibiótico con una semivida biológica más prolongada y menos efectos secundarios gastrointestinales que la eritromicina.

MÉTODOS

En la General Pediatric Clinic, la Adolescent Clinic y el Emergency Department del Children's Hospital of Michigan se incluyeron una serie de pacientes de 2 a 18 años diagnosticados de PR. El diagnóstico de PR fue establecido por ambos autores en el 80% de los casos; en el resto, lo fue por uno de los dos y otro pediatra experimentado. El diagnóstico se basó en los rasgos característicos de la PR^{1,5}. Nuestros pacientes eran "casos de libro" de la afección. Ninguna erupción estaba relacionada con fármacos, ni por su aspecto clínico ni por la historia. Los autores del estudio gozan de una experiencia combinada de 45 años en el ejercicio de la pediatría. Si los 2 clínicos no coincidían en el diagnóstico de PR, se consideró que el paciente no era candidato al estudio. Los criterios de exclusión fueron: administración de un antibiótico en las 2 semanas anteriores al diagnóstico, antecedentes de intolerancia a la azitromicina o eritromicina, o presencia de lesiones durante un plazo superior a 3 semanas en el momento del diagnóstico.

Al realizar el diagnóstico se recogieron los datos del paciente en un formulario estandarizado, a saber: edad, sexo, raza, duración de las lesiones, presencia y localización de la mancha heráldica, número de lesiones, existencia de prurito, infección respiratoria de vías altas (IRVA) previa, tratamientos empleados antes del diagnóstico e historia de exposición a la PR. Se tomaron fotografías digitales de todas las lesiones al incluir a los pacientes en el estudio y en todas las visitas de control.

Wayne State University School of Medicine. The Carman and Ann Adams Department of Pediatrics. Children's Hospital of Michigan. Detroit, MI. Estados Unidos.

Correspondencia: Howard Fischer. Wayne State University School of Medicine. The Carman and Ann Adams Department of Pediatrics. Children's Hospital of Michigan. 3901 Beaubien Blvd. Detroit, MI 48201. Estados Unidos.

Correo electrónico: hfischer@dmc.org

El estudio fue prospectivo, doble ciego y controlado con placebo. Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para recibir azitromicina (n = 25) o placebo (n = 24). Tan sólo el farmacéutico conocía el grupo a que pertenecía cada paciente. Los pacientes del grupo de tratamiento recibieron azitromicina, 12 mg/ kg/día durante 5 días. En todos los pacientes que pesaban > 40 kg, la dosis máxima fue de 500 mg/día. Los pacientes del grupo placebo recibieron un volumen o un número de tabletas apropiados, de aspecto y sabor similares a los del grupo de tratamiento.

Se realizaron visitas de control al cabo de 1, 2 y 4 semanas después de la incorporación al estudio. En cada visita de control se recogieron los siguientes datos estandarizados: cambios en el número y tamaño de las lesiones, presencia de prurito, efectos secundarios de la medicación, uso de otros tratamientos y presencia de cambios pigmentarios. Al igual que en la visita diagnóstica, en la mayoría de los casos el paciente fue valorado por los dos autores, o bien por uno de ellos y otro pediatra. Se tomaron fotografías digitales en todas las ocasiones. Se compensó económicamente a los pacientes por acudir a las visitas de control. El estudio fue aprobado por el Wayne State University Human Investigation Committee. Se obtuvo el consentimiento informado del progenitor que acompañó al niño.

La PR se consideró completamente resuelta si las áreas previamente afectadas no estaban escamosas ni elevadas y tampoco habían aparecido nuevas lesiones. El eritema no fue manifiesto en ningún momento en nuestra población de pacientes (100% de raza negra) y no se utilizó como criterio de actividad de la enfermedad. Se consideró que la PR presentaba una resolución parcial cuando disminuyó el número de lesiones, su carácter escamoso o su grosor, pero con persistencia de lesiones activas (elevadas, escamosas). La falta de respuesta (fracaso del tratamiento) indicó la ausencia de cambios en el aspecto de la piel. En cada visita de control, ambos pediatras tuvieron que coincidir en el grado de resolución de las lesiones. En caso de discordancia se incluyó al paciente en la clase con menos mejoría de las dos consideradas (resolución parcial con preferencia a la completa; falta de respuesta con preferencia a la respuesta parcial).

Análisis estadístico

Se calculó que para demostrar una tasa de curaciones del 30% con la medicación activa (frente a la falta de curación con el placebo) era necesario incluir a 22 pacientes en cada grupo.

Se logró incluir a un número suficiente de pacientes para demostrar dicho efecto del tratamiento.

RESULTADOS

Hubo 25 pacientes en el grupo de tratamiento (azitromicina) y 24 en el grupo placebo. La edad media fue aproximadamente de 8 años en cada grupo. Hubo más varones (42% frente a 24%) en el grupo de la azitromicina. En ambos grupos, las lesiones habían estado presentes durante un promedio de 1,5 semanas antes del diagnóstico. En cada grupo hubo 2 pacientes cuyas lesiones estaban presentes desde 3 semanas antes del diagnóstico (tabla 1).

El tratamiento con azitromicina no ejerció influencia sobre el curso clínico de la PR en nuestros pacientes. En 15 pacientes del grupo de azitromicina (60%) se produjo la resolución completa de las lesiones en el plazo de 2 semanas tras comenzar el tratamiento. En 10 (42%) pacientes del grupo placebo se produjo dicha resolución completa en el mencionado plazo (p = 0,275). En cada grupo hubo 7 pacientes con resolución parcial. En el grupo de la azitromicina hubo 3 fracasos del tratamiento en la visita de control de las 4 semanas, y 7 en el grupo placebo. Ninguna de estas evoluciones alcanzó significación estadística (tabla 2). Al combinar en un solo grupo las respuestas completas y parciales y comparar con el grupo de falta de respuesta, tampoco hubo diferencias significativas entre la azitromicina y el placebo (prueba exacta de Fisher, p = 0,171).

La proporción de pacientes con hiperpigmentación residual fue del 44% en el grupo de azitromicina y 38% en el grupo placebo. Se observó hipopigmentación en el 12% de los pacientes en el grupo de tratamiento y el 25% en el grupo placebo. Dos pacientes del grupo placebo y 1 del grupo de tratamiento sufrieron una infección de vías respiratorias altas antes del comienzo de las lesiones. Dos pacientes del grupo de tratamiento presentaron gastralgias y 2 diarrea al recibir azitromicina. No hubo fenómenos similares en el grupo placebo.

TABLA 1. Características de los pacientes en los grupos de azitromicina y placebo

	Grupo de la azitromicina n = 25 (51%)	Grupo del placebo n = 24 (49%)	Valor de p
Edad (años)			
< 5	3 (12)	1 (4)	
5-10	16 (64)	13 (54)	
> 10	6 (24)	10 (42)	
Edad media (años)	8,0	8,4	
Sexo masculino	6 (24)	10 (42)	
Duración de las lesiones en el momento del diagnóstico (semanas)	1,54	1,50	
IRVA antes del comienzo de las lesiones	1 (4)	2 (8)	
Prurito	23 (92)	17 (71)	0,056
Hiperpigmentación residual	11 (44)	9 (38)	
Hipopigmentación residual	3 (12)	6 (25)	0,240

IRVA: infección respiratoria de vías altas.

TABLA 2. Resultados de la intervención terapéutica

Respuesta	Grupo de la azitromicina n = 25 (51%)	Grupo del placebo n = 24 (49%)	Valor de p
Resolución completa	15 (60)	10 (42)	0,275
Resolución parcial	7 (28)	7 (29)	
Sin respuesta	3 (12)	7 (29)	
Resolución completa y parcial combinadas	22 (88)	17 (71)	0,171

DISCUSIÓN

No se logró reproducir los resultados de Sharma et al². Estos autores trataron a un grupo de pacientes (presumiblemente indios) con eritromicina y obtuvieron una tasa de curaciones del 73% en 2 semanas, en cuyo período no respondió ninguno de los pacientes del grupo placebo. Los pacientes se asignaron alternativamente (“pseudo distribución aleatoria”)⁶ a los 2 grupos. Nosotros tratamos con azitromicina a un grupo de niños de raza negra, distribuidos aleatoriamente, y hallamos que las tasas de resolución eran semejantes con el fármaco activo y el placebo.

No creemos que nuestra condición de no dermatólogos ejerciera influencia alguna en la validez de los diagnósticos o en el juicio sobre el grado de respuesta. Para valorar cada diagnóstico y cada respuesta fue necesario que coincidiera el criterio de dos pediatras. Revisamos las fotografías al final del estudio (antes de “romper el sello” del tratamiento asignado) para buscar áreas de desacuero, sin hallar ninguna.

La azitromicina pertenece a la subclase azalido de los antibióticos macrólidos, cuyo miembro más conocido es la eritromicina. La gama de microorganismos sensibles a la azitromicina es muy similar a la de la eritromicina, aunque aquélla es menos activa frente a los estreptococos y enterococos⁷. La azitromicina posee una semivida de eliminación prolongada⁷ y, debido a sus niveles históricos elevados y persistentes, una tanda de 5 días es aproximadamente equivalente a una tanda de 10 días con eritromicina⁸.

¿Por qué tratar la PR con un antibiótico? Existen pruebas presuntivas de que la PR puede ser una enfermedad infecciosa. Además, se considera que la eritromicina posee efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios. Chuh⁶ ha resumido recientemente los datos a favor de una etiología infecciosa:

1. El curso clínico de los fenómenos en la PR es bien definido (la mancha heráldica va seguida de una erupción secundaria y finalmente de una remisión completa). Ello es similar a lo que ocurre en muchas infecciones víricas asociadas con exantemas.

2. La mayoría de los pacientes no sufre un segundo ataque, al igual que ocurre en numerosas infecciones víricas.

3. Varios pacientes del mismo ambiente u hogar pueden desarrollar PR. Existe un informe sobre 4 casos de PR ocurridos en el plazo de 1 mes en un barco ballenero en los mares del Norte.

4. Se han descrito asociaciones de la PR con infecciones respiratorias y bajo nivel socioeconómico.

5. El contacto desempeña un papel. Una encuesta mostró que los dermatólogos sufrían PR en una proporción cuádruple que los otorrinolaringólogos.

Se han considerado diversos microorganismos como potenciales agentes etiológicos de la PR. Entre los virus

descartados se hallan los siguientes: citomegalovirus⁹, virus de Epstein-Barr⁹, parvovirus B19⁹, picornavirus⁶ y virus gripales y parainfluenza⁶. Existe debate sobre el papel del herpesvirus 7 humano^{6,10} (HVH-7). En una revisión crítica de la literatura no se hallaron datos suficientes para concluir que el HVH-7 cause la PR^{4,6}. No se han obtenido pruebas fidedignas en estudios donde se ha tratado de atribuir la PR a infecciones por clamidias, legionella o micoplasma^{4,6}. La eritromicina, la azitromicina y la claritromicina poseen efectos antiinflamatorios¹¹. Se ha especulado que estos efectos “podrían contribuir a la acción de la eritromicina, si es que ejerce alguna, en la PR”⁴.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio muestra que un tratamiento de 5 días con azitromicina no modifica el curso clínico de la PR.

AGRADECIMIENTO

El trabajo fue subvencionado por una beca de Pfizer Inc.

Damos las gracias a Li Xioming, PhD, por su ayuda en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hurwitz S. Clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. 2.^a ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1993. p. 122-3.
2. Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, Taneja N, Satyanarayana L. Erythromycin in pityriasis rosea: a double-blind, placebocontrolled clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:241-4.
3. Bigby M. A remarkable result of a double-masked; placebocontrolled trial of erythromycin in the treatment of pityriasis rosea. *Arch Dermatol*. 2000;136:775-6.
4. Chuh AAT, Chan HHL. Prospective case-control study of chlamydia, legionella and mycoplasma infections in patients with pityriasis rosea. *Eur J Dermatol*. 2002;12:170-3.
5. Chuh AAT. Diagnostic criteria for pityriasis rosea: A prospective case control study for assessment of validity [carta]. *Eur Acad Dermatol Vener*. 2003;17:100-2.
6. Chuh A, Chan H, Zawar V. Pityriasis rosea: evidence for and against an infectious etiology. *Epidemiol Infect*. 2004; 132:381-90.
7. Hardman JC, Limbird LE, editores. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10.^a ed. New York, NY: McGraw Hill; 2001. p. 1251.
8. Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, Hoy JF, editores. The use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs. 5.^a ed. Oxford, United Kingdom: Butterworth-Heinemann; 1977. p. 655.
9. Chuh AAT. The association of pityriasis rosea with cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and parvovirus B19 infections: a prospective case control study by polymerase chain reaction and serology. *Eur J Dermatol*. 2003;13:25-8.
10. Watanabe T, Kawamura T, Jacob SE, et al. Pityriasis rosea is associated with both human herpesvirus-7 and human herpesvirus-6. *J Invest Dermatol*. 2002;119:793-7.
11. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 292:156-63.