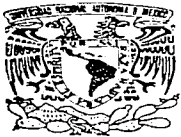


11212
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O. D.**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PIMECROLIMUS
CREMA AL 1% EN LA DERMATITIS
SEBORREICA MODERADA Y SEVERA
DE LA CARA**

TESIS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DE CENTRALIZADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. ROSALINDA URIBE AMADOR



Asesor de tesis

DIRECCION DE ENSEÑANZA

Profesor titular del curso universitario de posgrado

DRA. GLADYS LEON DORANTES



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



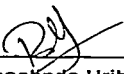
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

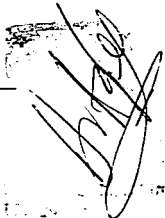
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

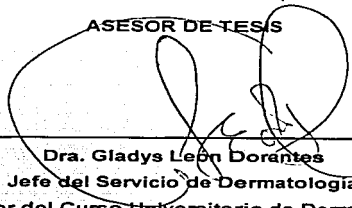
AUTOR



Dra. Rosalinda Uribe Amador.
Médico Residente de Dermatología



ASESOR DE TESIS



Dra. Gladys León Dorantes
Jefe del Servicio de Dermatología
Profesor del Curso Universitario de Dermatología

Dr. Eduardo de Anda Becerri
Director de Enseñanza

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

B

DEDICATORIAS

A Dios

Por darme la vida y llenarme de bendiciones.

A mis padres y hermanos

**Mi amor infinito y gratitud eterna por su
comprensión y cariño.**

A mi esposo

Por su apoyo incondicional.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento muy especial a la Dra. Ivonne Arellano por haber cultivado en mi el interés en la realización de este trabajo.

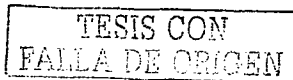
A la Dra. León por su dedicación y paciencia.

A la Dra. Patricia Mercadillo por brindarnos con sus enseñanzas un ejemplo a seguir.

Al Maestro Bonifaz y su servicio de Micología por su valiosa colaboración en la realización de este trabajo.

A mis maestros y médicos de base por su esfuerzo en forjar nuestra formación.

A mis compañeros y amigos.



INDICE	Pag
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
DERMATITIS SEBORREICA	
Definición.....	5
Incidencia.....	5
Etiopatogenia.....	6
Manifestaciones clínicas.....	11
Tratamiento.....	13
Tratamiento de la dermatitis seborreica severa.....	15
PIMECROLIMUS	
Características químicas.....	16
Farmacología clínica.....	17
Farmacocinética.....	18
Indicaciones y uso.....	19
Contraindicaciones.....	19
Precauciones.....	20
Interacciones medicamentosas.....	23
Reacciones adversas.....	23
Dosis y administración.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	24
HIPÓTESIS.....	25

E

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO PRIMARIO	25
OBJETIVO SECUNDARIO	25
DISEÑO	25
MATERIAL Y METODOS	25
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	40
ANEXOS	42
REFERENCIAS	47

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

La dermatitis seborreica es una condición común, crónica y recurrente con una distribución característica en la cara. Esto ocurre más común en zona interiliar, pliegues nasogenianos, área de inicio de implantación del pelo y conducto auditivo externo.

Las teorías que conciernen a su etiología aún se discuten.

En su manejo se han utilizado en las últimas décadas, los corticoesteroides tópicos con las desventajas de su uso crónico.

El advenimiento de un nuevo grupo terapéutico no esteroide representado por el pimecrolimus, fármaco inmunomodulador, inhibidor de la calcineurina, plantea un nuevo enfoque terapéutico de la dermatitis seborreica.

Existen reportes aislados del uso de la crema del pimecrolimus en crema al 1% en esta dermatosis con resultados favorables.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia y seguridad de la crema de pimecrolimus al 1% aplicada dos veces al día durante dos semanas en el tratamiento de la dermatitis seborreica moderada y severa de la cara. Así como la frecuencia de eventos adversos y tasa de recaídas al mes de seguimiento.

DISEÑO

Se realizó un ensayo clínico, abierto, piloto.

ANALISIS

Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión.

RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes, 30% hombres y 70% mujeres, de los cuales 9 pacientes con dermatitis seborreica moderada, 11 pacientes con dermatitis seborreica severa. A las dos semanas de tratamiento, el 40% de los pacientes tuvo una mejoría completa, el 50% una mejoría importante y el 10% una mejoría moderada.

Los eventos adversos se presentaron en el 40% de los casos y fueron reportados como ardor y sensación de quemadura.

Se observó recaídas en el 10% de los pacientes al mes de seguimiento.

CONCLUSIÓN

El pimecrolimus representa una alternativa promisoría para el tratamiento de la dermatitis seborreica moderada y severa de la cara, con pocos eventos adversos en su uso y quizás útil como manejo de mantenimiento.

INTRODUCCION

La dermatitis seborreica es una dermatosis eritematoescamosa, común, crónica y recurrente, que afecta principalmente piel cabelluda, el centro de la cara, región retroauricular y la cara anterior del tórax, así como otras áreas que contienen glándulas sebáceas. ⁽¹⁾

Afecta el 1 al 3% de la población adulta, con un primer pico de incidencia en la infancia y un segundo pico entre la cuarta y séptima década de la vida. La imagen cosmética y el prurito asociado puede dañar en forma considerable la vida diaria los pacientes adultos. ⁽²⁾

Se le considera a la dermatitis seborreica un padecimiento multifactorial, donde influye la predisposición genética, depósitos de ácidos grasos y estado inmune.

Su origen sigue siendo controversial, donde se observa la abundante parasitación de *Malassezia sp.*, que activan la vía alterna del complemento, lo que repercute en la irritación de la piel, eritema y descamación. ⁽³⁾

La estructura antigénica de *Malassezia sp.* es compleja. La respuesta inducida resulta difícil de entender, porque todos los sujetos adultos presentan anticuerpos contra *Malassezia sp.* y tienen una prueba positiva de transformación linfoblástica. Por otro lado activa el complemento por la vía alterna y ejerce una acción lipásica. Por último se ha demostrado que los lisados de *Malassezia sp.* pueden inducir las lesiones de dermatitis seborreicas. ⁽⁴⁾

La hipótesis de la hiperseborrea, como origen de la dermatitis seborreica se ha abandonado. Se basa en la topografía de las lesiones en pacientes con

hiperseborrea, por ejemplo en pacientes con enfermedad de parkinson o tratados con neurolépticos, o en la aparición de dermatitis seborreica a una edad en que la secreción sebácea es importante (período neonatal, adolescencia). Sin embargo los pacientes con acné no sufren más dermatitis seborreica que los demás. La composición del sebo de la dermatitis seborreica y el flujo sebáceo no difiere de las zonas de lesión con respecto a las sanas. Se han invocado otros factores, climáticos, hormonales sexuales, neurológicos e inmunológicos. ^(5,6)

Las opciones de tratamiento son muy limitadas e incluyen agentes antimicóticos y corticoesteroides tópicos, pero los resultados no son siempre satisfactorio.⁽⁷⁾ y la utilización crónica de estos últimos se asocia a muchos efectos adversos, por lo que se busca encontrar un agente no esteroideo que ayude a mejorar esta condición clínica.

El pimecrolimus es un miembro de los nuevos agentes no esteroideos dentro de los inmunomoduladores macrolactámicos. Un derivado de la ascomicina, el cual ejerce un efecto antiinflamatorio por la inhibición de la producción de muchas de las citocinas que intervienen en la respuesta inflamatoria, específicamente el pimecrolimus inhibe la calcineurina, una enzima fosfatasa dependiente de calcio y parece no producir los efectos adversos, producidos por el uso crónico de esteroides tópicos. ⁽⁸⁾

DERMATITIS SEBORREICA

DEFINICION

El termino de dermatitis seborreica debe preferirse, que al de eccema seborreico o dermatitis seborroide.

La dermatitis seborreica es una dermatosis eritemato escamosa crónica, inflamatoria muy frecuente que presenta recurrencias; Clínicamente es fácil de reconocer. Afecta a lactantes y adultos y suele asociarse a un aumento en la producción del sebo del cuero cabelludo y en las áreas ricas en glándulas sebáceas de la cara y del tronco. La piel comprometida presenta un aspecto rosado, se halla edematosa y está cubierta por escamas y algunas veces costras. La enfermedad varia con amplitud de leve a severa e incluye patrones psoriasiformes, pitiriasiformes y eritrodérmicos. La dermatitis seborreica es una de las principales manifestaciones cutáneas más comunes en los pacientes con infecciones por VIH. En consecuencia, este trastorno esta incluido en el espectro de lesiones marcadoras de infección por VIH y se le debe evaluar en pacientes con alto riesgo.⁽⁹⁾

INCIDENCIA

La dermatitis seborreica afecta el 1 –3% de la población adulta. Tiene dos picos etarios, uno durante la infancia, dentro de los tres primeros meses de vida y el segundo entre la cuarta y la séptima década de la vida. Se considera que la enfermedad en los adultos es más común que la psoriasis. El sexo masculino suele estar más comprometido que el femenino en todos los grupos etarios. No parece existir una predilección racial. La dermatitis seborreica es un padecimiento

que se relaciona con mayor frecuencia a la infección con HIV y se halló en el 85% de los pacientes con esta infección.⁽²²⁾

ETIOPATOGENIA

A pesar de que la causa de la dermatitis seborreica se desconoce, existe un gran número de teorías a cerca de su origen.

Malassezia furfur

M. furfur es una levadura que en otro tiempo se denominaba *Pityrosporon ovale*. Las afecciones producidas *M. Furfur* son frecuentes y banales, pero su fisiopatología sigue siendo muy debatida. Entre las enfermedades relacionadas con *M. Furfur*. Predominan claramente dos; la pitiriasis versicolor, en la que la intervención patógena parece directa, y la dermatitis seborreica, en la que no esta tan claro el mecanismo de intervención de la levadura. El diagnóstico de estas lesiones es esencialmente clínico pero puede también basarse en pruebas complementarias. El tratamiento consiste básicamente, pero no exclusivamente, en la administración de antimicóticos.

La levadura lipofílica *Malassezia sp.* es abundante en la piel normal (media geométrica 504.000 cm vs 922.000 cm en persona con caspa , y 665.000 en pacientes con dermatitis seborreica). Este microorganismo ha recibido particular atención en los últimos años. Algunos autores mencionan firmes evidencias a favor de un papel patogénico de estos microbios, mientras que otros no comparten este punto de vista.

Estos argumentos consisten en que *M. furfur* no es el agente casual sino que solo esta presente en gran cantidad.

Se han demostrado valores normales y aumentados de anticuerpo contra *M. furfur* en suero de pacientes con dermatitis seborreica. En estudios de transformación linfocitaria, se encontró una respuesta inmune mediada por células, utilizando extractos de *Pytirosporum sp.*, en individuos normales. Otros investigadores han demostrado entre una importante colonización cutánea por *M. furfur* y la alteración de la inmunidad celular. El sobrecrecimiento de *M. furfur* puede desencadenar una reacción inflamatoria, ya sea a través de la introducción de productos metabólicos de levaduras en la epidermis o secundario a la presencia de levaduras sobre la superficie cutánea. Es muy probable que el mecanismo de inflamación de la superficie cutánea estuviera mediado por las células de langerhans y la activación de los linfocitos T en presencia de *Malassezia sp.* o sus productos. Cuando *M. furfur* entra en contacto con el suero, puede activar el complemento a través de las vías directa y alternativa, participando en varias etapas del inicio del proceso de inflamación.⁽⁴⁾

Seborrea

La enfermedad se asocia con piel de aspecto grasoso, aunque no siempre es posible detectar un aumento en la producción de sebo en estos pacientes. La seborrea es un factor que predispone a la dermatitis seborreica, pero no es una enfermedad de las glándulas sebáceas. La alta incidencia de la dermatitis seborreica en los recién nacidos guarda paralelo con el tamaño y la actividad de las glándulas sebáceas a esa edad.

Se ha observado que los recién nacidos tienen glándulas sebáceas grandes con una alta velocidad de secreción de sebo. La secreción de sebo y la dermatitis

seborreica están conectadas de manera estrecha durante la infancia. En cambio, no ocurre lo mismo en la edad adulta. Si se considera que las glándulas sebáceas alcanzan un pico durante la pubertad temprana y puede aparecer dermatitis seborreica décadas más tarde.

Los sitios predilectos son cara, orejas, cuero cabelludo y porción superior del tronco, son en particular ricos en folículos sebáceos. Hay dos enfermedades prevalentes en estas regiones dermatitis seborreica y acné. En los pacientes con dermatitis seborreica las glándulas sebáceas suelen ser especialmente grandes en los especímenes histológicos transversales. En un estudio, los lípidos de la superficie cutánea no estaban aumentados pero la composición lipídica se caracterizaba por una proporción más alta de colesterol, triglicéridos y parafina y una disminución de escualeno, ácidos grasos libres y ésteres de cera. La dermatitis seborreica parece ser más frecuente en los pacientes con parkinsonismo, en quienes hay un aumento de la secreción sebácea; después del tratamiento con levodopa y de la disminución de la oleosidad cutánea; la dermatitis seborreica puede mejorar. El sinónimo *eccema franelar* deriva de la idea de que la retención de los lípidos de la superficie cutánea por la vestimenta algodón, lana o ropa interior sintética en particular promueve o agrava la dermatitis seborreica.⁽⁵⁾

Efectos microbianos

Unna y Sabouraud, quienes fueron los primeros en describir esta enfermedad, avalaban una etiología que involucraba bacterias, levaduras o ambas. Esta hipótesis ha permanecido sin sustento, aunque se pueden aislar grandes cantidades de bacterias y levaduras de la superficies cutáneas afectadas.

Durante la lactancia, a menudo se encuentra *Candida albicans* en la dermatitis y en las muestras de material fecal. Las pruebas intracutáneas con candidina, los anticuerpos aglutinantes positivos en suero y las pruebas de transformación de linfocitos positivas en los lactantes afectados revelaron una sensibilización a *Candida albicans*. Sin embargo, estas observaciones, no se pueden vincular de forma convincente con la patogenia. Se recuperaron bacterias aerobias del cuero cabelludo de pacientes con dermatitis seborreica (media geométrica 140.000/cm² vs 280.000 en individuos normales y 250.000 en individuos con caspa). En cambio, rara vez se observó *Staphylococcus aureus* en personas normales o con caspa. Cuando estuvo presente, cerca del 20% se lo recupera de los pacientes con dermatitis seborreica, lo que representa un promedio del 32% de la flora cutánea total.

Los recuentos de *Propionibacterium acnes* fueron escasos en los pacientes con dermatitis seborreica (media geométrica 7.550/cm² en personas que no tenían caspa). La presencia de pequeñas cantidades de *P. Acnes* observadas en los pacientes con dermatitis seborreica puede explicar la baja producción de ácidos grasos libres a partir de la superficie cutánea de estos individuos.⁽⁶⁾

Otros factores

Fármacos: se comunicó a cerca de numerosos fármacos productores de lesiones semejantes a una dermatitis seborreica, entre los cuales se incluye arsénico, oro, metildopa, cimetidina y neurolépticos.

Anormalidades de los neurotransmisores a menudo la dermatitis seborreica se asocia a diversas enfermedades neurológicas, lo que señala una posible influencia

del sistema nervioso, estas anomalías incluyen enfermedad de parkinson posecefálica, lesión supraorbitaria, parálisis facial, lesión unilateral del ganglio de Gasser, poliomiélitis, siringomielia y tetraplejía. El estrés emocional parece agravar la enfermedad; se informa una alta tasa de dermatitis seborreica en las tropas de combate en tiempos de guerra.⁽²³⁾

Factores físicos las variantes estacionales de la temperatura y la humedad se relaciona con la evolución de la enfermedad. Se sabe que las bajas temperatura del otoño y el invierno y la baja humedad de las habitaciones con calefacción central agravan la enfermedad.

Se observó dermatitis seborreica facial en el 8% de 347 pacientes que recibían tratamiento con PUVA por psoriasis, que apareció al cabo de algunos días a dos semanas de haber iniciado el tratamiento; los pacientes no presentaban antecedentes de dermatitis seborreica facial. Se evitaban las lesiones cubriendo la cara durante la irradiación.⁽⁹⁾

Proliferación epidérmica aberrante se observó que en la dermatitis seborreica existe un aumento de la proliferación epidérmica, similar a lo que ocurre en la psoriasis, lo que explica porque la terapia con citostáticos puede mejorar el cuadro clínico.

Trastornos nutricionales la deficiencia de zinc en los pacientes con acrodermatitis enteropática y entidades similares a la acrodermatitis enteropática se puede acompañar de una dermatitis que simula una dermatitis seborreica de la cara. Sin embargo, la dermatitis seborreica no se asocia con la deficiencia de zinc y tampoco responde al tratamiento con suplementos de este mineral. Es posible que la patogenia de la dermatitis seborreica en la lactancia sea diferente. Se ha

propuesto como posible mecanismo patogénico la deficiencia de biotina, secundaria al déficit de una holocarboxilasa o una biotinidasa, junto con el metabolismo anormal de los ácidos grasos esenciales.⁽³¹⁾

MANIFESTACIONES CLINICAS

Dermatitis seborreica del adulto

Es una lesión muy frecuente que afecta del 1 al 3%, de la población y que supone el 3 al 10% de las consultas dermatológicas; comienza en la pubertad, es rara en la vejez, afecta más a los hombres que a las mujeres y a menudo cursa con brotes invernales.⁽³²⁾

La lesión elemental es eritemato descamativa, de bordes imprecisos; la escama es grasa (de ahí el término seborreica). Se trata de una dermatosis esencialmente facial. La localización selectiva corresponde al surco nasogeniano, el pliegue sublabial, los surcos interciliales, las cejas, los límites del cuero cabelludo y los surcos retroauriculares. A veces se afectan los pómulos, el mentón y el labio superior si el paciente tiene barba o bigote. La dermatitis seborreica no siempre es sintomática, pero puede provocar prurito, ardor, intolerancia a los cosméticos y en particular a los detergentes. Evoluciona de manera crónica, con brotes y remisiones. Es frecuente su asociación con la pitiriasis capitis que hoy se considera parte integrante de la dermatitis seborreica.⁽³²⁾

Existe una serie de particularidades topográficas:

Lesiones esternas medias de evolución a menudo centrífuga, que constituye la dermatosis figurada de Brocq, que en ocasiones evoluciona hacia la despigmentación.

Lesión interescapular, que puede extenderse a todo el tórax y simular una pitiriasis rosada de Gibert.

Lesión de las zonas pilosas del pubis, axila y pliegue interglúteo.

Lesión del conducto auditivo externo que provoca un prurito generalmente grave, que a su vez produce lesiones por rascado. La sobreinfección puede ocasionar una otitis del conducto auditivo externo.

Blefaritis ciliar que se manifiesta en forma de escamas grasas alrededor de las pestañas, sobre una base eritematosa.

Lesiones de los genitales externos (cuya realidad se discute).

La hiperseborrea de los enfermos con Parkinson o tratados con neurolépticos es importante y las manifestaciones de dermatitis seborreica suelen ser profusas y facilitan a veces el diagnóstico neurológico.

En los enfermos de SIDA, la dermatitis seborreica se manifiesta habitualmente por lesiones muy difusas, a menudo alejadas de la cabeza y resistentes a los tratamientos. Su frecuencia a disminuido con la triterapia. La cantidad de levaduras en la piel de estos pacientes disminuye y por ello no es fácil establecer la responsabilidad de *M. furfur*.⁽³³⁾

La dermatitis seborreica afecta más a los enfermos con cáncer de la vía respiratoria y digestiva alta y a los pacientes deprimidos. La dermatitis seborreica puede revelar el diagnóstico de estos enfermos, por lo que, si el contexto lo sugiere, debe tenerse en cuenta esta posibilidad.⁽³⁴⁾

TRATAMIENTO

Como la enfermedad se asocia a una evolución impredecible y prolongada, se recomienda esquemas de tratamiento cuidadosos y suaves. Se deben utilizar agentes antiinflamatorios y, cuando están indicados, antimicrobianos o antimicóticos.

La higiene de la piel juega un papel muy importante en el control de la dermatitis seborreica. La limpieza frecuente con jabones remueve los ácidos grasos de las áreas afectadas. Los pacientes deben estar conscientes que una buena higiene debe tenerse en cuenta en el tratamiento. Actividades recreativas al aire libre, especialmente durante el verano mejora la seborrea, mas sin embargo se debe tener precaución para evitar la exposición solar intensa.⁽⁷⁾

Las opciones farmacológicas incluyen preparaciones antifúngicas (selenio, piritionato de zinc, agentes azólicos, sulfacetamida sódica y terbinafina tópica) que disminuyen la colonización de la levadura lipofílica *M. furfur* y agentes antiinflamatorios (esteroides tópicos). Para padecimientos severos, se usan los queratolíticos, como el ácido salicílico, alquitran de huya pueden ser usadas para remover la escama; y posteriormente puedan ser aplicados los esteroides tópicos. Otras opciones para remover la escama adherente incluye la aplicación de cualquier otra variedad de aceites (cacahuate, oliva y mineral) para ablandar la escama durante la noche seguido de un detergente o champú alquitranado en la mañana siguiente.⁽⁷⁾

El área de la cara puede ser lavado frecuentemente con champús que sean efectivos contra la seborrea, alternados con la aplicación de cremas de ketoconazol al 2%, que puede ser aplicado una o dos veces al día en las áreas afectadas. Frecuentemente la hidrocortisona al 1% se puede agregar en las áreas afectadas y ayudara con la resolución del eritema así como el prurito. La sulfacetamida tópica al 10% en loción puede ayudar al tratamiento.⁽³⁵⁾

Cara y tronco los pacientes deben de evitar los ungüentos grasos y disminuir u omitir el uso de jabones. No se deben de recomendar las soluciones alcohólicas o las lociones para antes del afeitado o después de él. Los corticoesteroides a baja potencia como la hidrocortisona al 1% suele ser suficiente, son útiles en las primeras etapas evolutivas de la enfermedad; las aplicaciones prolongadas no controladas podrían inducir efectos colaterales como dermatitis por esteroides, fenómeno de rebote por esteroides, rosácea esteroidea y dermatitis perioral.⁽³⁶⁾

Antimicóticos

Se obtienen buenos resultados con la aplicación de agentes antimicóticos, en especial imidazoles. Por lo general, el 2% de los preparados se utiliza en forma de champús y cremas. Los estudios doble ciego señalan una mejora del 75 al 95%. En estos estudios, sólo se investigaron el ketoconazol o el itraconazol, sin embargo otros imidazoles también pueden ser efectivos. Los imidazoles, al igual que otros agentes antimicóticos, tienen un amplio espectro de efectos que incluyen propiedades antiinflamatorias e inhibición de la síntesis de lípidos de la pared celular. Su eficacia no prueba una relación casual entre la *Malassezia sp.* y la dermatitis seborreica.⁽³⁷⁾

Peróxido de Benzoilo

Si se administra en solución al 2.5 o al 5%, a razón de dos aplicaciones semanales, tiene una eficacia indudable, en el tratamiento de la dermatitis seborreica, con una tolerancia satisfactoria.⁽³⁸⁾

TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS SEBORREICA SEVERA

Los pacientes que no responden al tratamiento tópico pueden usar la isotretinoína oral. Que reduce hasta en un 90% el tamaño de la glándula sebácea, con una reducción notable de sebo. La isotretinoína también tiene propiedades antiinflamatorias, a dosis bajas como 0.1 y 0.3 mg/Kg/día mejora la dermatitis seborreica después de cuatro semanas de tratamiento.

La isotretinoína tiene efectos adversos como la teratogenicidad, hiperlipidemia, neutropenia, anemia y hepatitis. Los efectos adversos mucocutáneos incluye queilitis, xerosis, conjuntivitis, uretritis y pérdida del cabello, por lo que el uso prolongado de este medicamento ha sido asociado al desarrollo a la hiperostosis esquelética idiopática difusa.

También se pueden usar las combinaciones de diferentes agentes, champús para la caspa, agentes antifúngicos y esteroides tópicos. Si estos fallan se usan por corto tiempo esteroide de alta potencia en forma de pulsos. Este tipo de terapia incluyen los esteroide no fluorinados de la clase 11 como el fuorato de mometasona o un esteroide extrapotente de la clase 1 o 11 como el propanato de clobetasol o fluocinonida. Estos agentes deben ser aplicados una o dos veces al día durante dos semanas y posteriormente debe ser suspendido para evitar los efectos adversos.⁽³⁹⁾

Mucho de los esteroides están disponibles en soluciones, lociones, cremas o ungüentos. El vehículo a usar es frecuentemente determinado por el paciente y sitio de tratamiento. Las lociones y las cremas son frecuentemente usadas sobre las áreas de la cara y del cuerpo. Las soluciones y los ungüentos son más usados en la piel cabelluda. El vehículo afecta también la potencia del esteroide tópico, el esteroide en ungüento es más potente que el esteroide en crema.

En los enfermos de SIDA, a veces la dermatitis seborreica es muy profusa y recidivante, se suele proponer la terapia PUVA, UVB, el ketoconazol o la terbinafina. Previamente deberán intentarse los demás tratamientos.⁽²⁾

La administración de dopa a los enfermos con Parkinson o a los tratados con neurolépticos reduce la secreción seborreica y las manifestaciones clínicas de la dermatitis seborreica.

En la literatura se observó la mejoría de la dermatitis seborreica con el uso de pimecrolimus tópico al 1%, con la aplicación diaria dos veces al día durante dos semanas y posteriormente cada semana en forma de terapia de mantenimiento.⁽⁸⁾

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

Pimecrolimus

Es un derivado de macrolactámicos como la ascomicina.

Químicamente, el pimecrolimus es:

(1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)

(1R,3R,4S)-4-cloro-3-metoxicicloexil]-1-metilvinil]-17-etil-1,14-dihidroxi-23,25-dimetoxi

Eficacia y seguridad del pimecrolimus

13,1921,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-aza-triciclo(22.3.1.0)octacos-18-ene-2,3,10,16-tetronato.

El compuesto tiene la siguiente formula $C_{43}H_{68}C_{11}NO_{11}$ y un peso molecular de 810.47.

El nombre genérico es pimecrolimus.

El nombre comercial es elidel.

Características físico químicas:

El pimecrolimus es un fino polvo blanco cristalino. Es soluble en metanol y etanol e insoluble en agua.

Cada gramo de elidel crema al 1% contiene 10 mg de pimecrolimus en una base en crema blanca de benzyl alcohol, cetil alcohol, ácido cítrico, mono y digliceridos, aleil alcohol,propilenglicol, sulfato de sodio cetosteril, hidroxido de sodio, triglicéridos y agua.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del pimecrolimus es a través de la unión con gran afinidad a la macrofilina-12 (FKBP-12) y la inhibición de la calcineurina, fosfatasa calcio dependiente.

Como consecuencia se inhibe la activación de las células T por el bloqueo de la Transcripción de citocinas. En forma particular, el pimecrolimus inhibe a concentraciones nanomolares la interleucina 2 y el interferon gama (Th1) y la interleucina 4 e Interleucina 10 (Th2) citocinas que se sintetizan en los linfocitos T.

Además, el pimecrolimus previene la liberación de citocinas inflamatorias y de mediadores que provienen de los mastocitos, esto en demostraciones in vitro, posteriormente a la estimulación de la IgE por un antígeno.

FARMACOCINETICA

Absorción

En pacientes adultos suele usarse para tratamiento de la dermatitis atópica, por periodos arriba de un año, las concentraciones en sangre del pimecrolimus se encuentra por abajo del límite de cuantificación (menos 0.5 ng/ml). En aquellos sujetos con niveles sanguíneos detectable meno 2 ng/ml, no muestran signos de acumulación de la droga a través del tiempo. Esto es debido a la baja absorción sistémica del pimecrolimus posterior a la aplicación tópica.

Distribución

En estudios in vitro se observa una unión a las proteínas plasmáticas en un 74 – 87%.

Metabolismo

Seguido de la administración vía oral de una tableta radiada de pimecrolimus, se encontraron numerosos metabolitos O- demetilación en la circulación. En estudios con enzimas hepáticas humana indican que el pimecrolimus es metabolizado in vitro por el subgrupo de enzimas CYP3A. No hay evidencia de metabolismo en piel.

Eliminación

Seguido de una dosis por vía oral de pimecrolimus, el 81% del pimecrolimus administrado, fue recobrado en las heces en un 78.5% como metabolitos y menos del 1% se encontró en las heces sin ningún cambio.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y hepática

Los efectos de la farmacocinética del pimecrolimus en la insuficiencia renal no ha sido aún evaluado. Debido a su baja absorción sistémica en la utilización por vía tópica, no se necesita hacer ningún cambio en la dosis.

INDICACIONES Y USO

El pimecrolimus en crema al 1% esta indicado para uso en la terapia de la dermatitis atópica moderada y severa, en pacientes no inmunocomprometidos en pacientes de dos años de edad en adelante, en quienes el uso de las terapias convencionales es considerada como imprudente por los riesgos potenciales, o en el tratamiento de los pacientes quienes no responden en forma adecuada a otras alternativas o terapias convencionales.

CONTRAINDICACIONES

El pimecrolimus en crema al 1% esta contraindicado en individuos con historia de hipersensibilidad al fármaco o de cualquiera de los componentes de la crema.

PRECAUCIONES

La crema de pimecrolimus al 1% no debe ser aplicada en áreas con infección viral. En estudios no se ha evaluado la seguridad y la eficacia del pimecrolimus en crema en el tratamiento de piel infectada. Por lo que se recomienda que antes del tratamiento con pimecrolimus deban ser tratadas las infecciones de la piel donde se aplicará posteriormente la crema.

Mientras los pacientes con dermatitis atópica están predispuestos a infecciones de la piel, incluyendo la erupción varioliforma de Kaposi, el tratamiento con pimecrolimus en crema puede estar asociado a aumentar el riesgo de varicela o infecciones por el virus del herpes. En la presencia de estas infecciones, el balance de riesgo beneficio asociado con el uso de pimecrolimus debe ser evaluado.

En estudios clínicos, se reportaron 14 casos de linfadenopatía con el uso del pimecrolimus en crema. Estos casos de linfadenopatía fueron relacionados con infecciones bacterianas así como también observaron la resolución de este cuadro con el uso apropiado de antibióticos.

De estos 14 casos, la mayoría tuvo una clara etiología de las infecciones. Cuando no se sabe la etiología de la linfadenopatía o se sospecha la presencia de infecciones agudas como la mononucleosis, se debe discontinuar el uso del pimecrolimus.

En estudios clínicos, se han reportado 15 casos de infección por el virus del papiloma humana o verrugas, esto generalmente en pacientes por debajo de los dos años de edad, por lo que se debe considerar en discontinuar la terapia hasta que se haya resuelto la infección de las verrugas.

Se ha observado que el pimecrolimus acorta el tiempo de la formación de tumores en piel, en animales foto expuestos a dosis carcinogénicas, por lo que es prudente, que los pacientes traten de evitar la exposición a la luz solar excesiva. Se debe de minimizar o evitar la exposición a la luz natural o artificial (camas de bronceado o tratamientos con fototerapia) mientras se esta usando la crema de pimecrolimus.

El uso de pimecrolimus en crema en pacientes con Sx. de Netherton no es recomendada debido al incremento potencial de la absorción sistémica del pimecrolimus.

El uso del pimecrolimus puede causar síntomas locales como ardor o sensación de quemadura, estos síntomas son más comunes durante los primeros días de aplicación del pimecrolimus y posteriormente va mejorando a la par que mejoran las lesiones de la piel Estas molestias en el sitio de aplicación no duran mas de cinco días.

El uso del pimecrolimus se debe discontinuar al desaparecer las lesiones de la piel y puede ser reanudado cuando los signos y síntomas del padecimiento recurran.

Se debe valorar su uso, si no se presenta mejoría en el paciente a las seis semanas de tratamiento, o si empeoran las condiciones clínicas.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

En estudios con animales, se ha observado el incremento en la incidencia de adenomas de las células foliculares de la tiroides fué notado usando altas dosis del medicamento. 2 mg/kg/día (la dosis máxima recomendada para humanos).

En un estudio con animales, utilizando pimecrolimus en una solución con etanol, no se observó incremento de neoplasias en la piel o algún otro órgano a dosis de 4 mg/kg/día.

Se observó el incremento de incidencia de linfomas utilizando altas dosis de 45 mg/kg/día en animales de experimentación. Así como un incremento en timomas benignos, observado en un estudio carcinogénico con ratas con una dosis de 10 mg/kg/día de pimecrolimus.

En un estudio de fotocarcinogenicidad, se observó un crecimiento lento en el pelo del Ratón en el sitio de la aplicación tópica con una concurrente exposición a la luz solar (40 Semanas de tratamiento seguido por 12 semanas de observación) solamente con el pimecrolimus en crema.

En los estudios sobre fertilidad y desarrollo del embrión y fetal, se observó pérdida del embrión post implantado con la utilización de dosis de 45 mg/kg/día. No hubo efectos sobre la fertilidad cuando se utilizaron dosis de 10 mg/kg/día.

Embarazo y efectos teratogenicos:

En el embarazo se le ha considerado ha esta droga como categoria C.

No hay estudios bien controlados en la administración tópica del pimecrolimus en pacientes embarazadas. La experiencia es muy limitada para poder establecer la seguridad de su uso durante el embarazo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones potenciales entre el pimecrolimus y otras drogas, incluyendo inmunizaciones no han sido sistemáticamente evaluadas. Debido a los muy bajos niveles del pimecrolimus detectados en sangre después de la aplicación tópica, las interacciones con otras drogas no han sido postuladas. Se sabe que la administración concomitante con drogas que inhiben la familia de la enzima CYP3A en pacientes con eritrodermia se debe de tener cuidado. Algunos ejemplos de estas drogas son eritromicina, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, bloqueadores de los canales de calcio y cimetidina.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios en humanos con el uso de pimecrolimus en crema al 1% por vía tópica no induce dermatitis por contacto, fototoxicidad o fotoalergia, no muestra ninguna irritación acumulativa.

En un estudio con pacientes pediátricos con el uso de pimecrolimus en crema (43%) y esteroides tópicos (68%); Se observó un incremento en la incidencia del impetigo, infecciones de piel, rinitis y urticaria en pacientes que usaban pimecrolimus crema combinado con esteroides tópicos que en el grupo que solo utilizó el pimecrolimus tópico.

La reacción adversa más frecuente es una sensación de ardor en el sitio de la aplicación del pimecrolimus, el cual ocurrió en el 8 al 26% de los pacientes tratados.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La aplicación debe hacerse en capa delgada dos veces al día en la piel afectada.

El pimecrolimus puede ser usado en todas las superficies incluyendo la cabeza, el cuello y las áreas intertiginosas.

El pimecrolimus puede ser usado dos veces al día por todo el tiempo que los signos y síntomas persistan y discontinuarla al momento que se resuelven estos últimos. Si persisten por más de 6 semanas, el paciente debe ser reevaluado.

La seguridad del pimecrolimus crema en oclusión, no ha sido evaluada, por lo que no se recomienda administrarlo de esta forma.

JUSTIFICACIÓN

La dermatitis seborreica es una dermatosis crónica inflamatoria, recidivante, de alta prevalencia, multifactorial y que no cuenta con un tratamiento específico. Los nuevos inhibidores de calcineurina, tales como el pimecrolimus, con un efecto antiinflamatorio no esteroideo ofrece hoy en día una nueva alternativa para el tratamiento de la dermatitis seborreica, en especial la que involucra la cara. En esta topografía el uso de corticoesteroides ha sido uno de los manejos estándar, siempre con el inconveniente de los efectos adversos locales y sistémicos que esta terapia conlleva. Si bien la crema de pimecrolimus al 1% se ha comercializado con la indicación en dermatitis atópica, ya hay algunos reportes de su potencial eficacia en la dermatitis seborreica. Por lo anterior se plantea el siguiente trabajo.

HIPÓTESIS

La crema de pimecrolimus al 1% es eficaz y segura en el tratamiento de la dermatitis seborreica de la cara

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar La eficacia y seguridad de la crema de pimecrolimus al 1% aplicada dos veces al día durante dos semanas en el tratamiento de la dermatitis seborreica moderada y severa de la cara.

OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar la frecuencia de eventos adversos así como la tasa de recaídas

DISEÑO

Ensayo clínico, abierto, piloto

MATERIAL Y METODOS

POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de dermatología del hospital General de México con el diagnóstico de dermatitis seborreica moderada y severa de la cara sin complicaciones agregadas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

20 pacientes de ambos sexos . Siendo un estudio piloto, se utilizó una muestra conveniente, factible, en relación a la disponibilidad del medicamento es estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Pacientes mayores de 18 años de edad
- 2) Ambos géneros
- 3) Dermatitis seborreica moderada y severa de la cara sin complicaciones agregadas
- 4) Haber firmado la carta de consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes con alguna condición de inmunosupresión
- 2) Dermatitis seborreica complicadas con impétigo
- 3) Pacientes que estuvieran recibiendo algún otro tratamiento para la dermatitis seborreica
- 4) Pacientes mujeres embarazadas o lactando
- 5) Pacientes que no aceptaron participar en el estudio

VARIABLES

Variables demográficas:

Edad en años

Sexo (masculino y femenino)

Variables dependientes:

Variables principal; eficacia: porcentaje de curación clínica a las 2 semanas de tratamiento

Curación clínica se definió como ausencia de eritema, infiltración, descamación y prurito.

Secundarias: frecuencia y tipo de eventos adversos y tasa de recaídas al mes de tratamiento.

Presencia de los siguientes signos:

Eritema: mancha vascular debida a la congestión de vasos de la dermis

Descamación: aumento de la tasa de desprendimiento de la capa córnea, presencia de escama.

Infiltración: elevación de la piel por edema.

Síntomas:

Prurito: sensación displacentera de la piel que provoca el deseo de rascarse.

Variable independiente:

Tratamiento con pimecrolimus crema al 1%

PARÁMETROS DE MEDICION

Se valoraron la presencia de tres signos clínicos : eritema y escama, se valorará cada uno por medio de cruces siendo 0 ausente, leve +/+++, moderado ++/+++ , severo +++/+++.

A cada signo clínico se le asignó un puntaje de 3 puntos siendo 6 el valor máximo.

La infiltración fue valorada como 0 ausente y 1 presente.

La severidad de los síntomas como el prurito fue valorado mediante el uso de una escala visual análoga estandar 0 ausencia 10 máximo.

La severidad de la dermatitis seborreica se clasificó en leve de 0 a 3 puntos, moderada de 4 a 5 puntos y severa de 6 a 7 puntos.

METODOLOGIA

A los casos elegibles, previa firma de carta de consentimiento informados se inició la explicación de la forma de uso del pimecrolimus al 1%, el cual fué aplicado dos veces al día durante dos semanas, donde se evaluó clínicamente cada semana durante el tratamiento y posteriormente la aplicación del medicamento fué en forma semanal y se dió seguimiento de un mes para valorar las recaídas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Siendo un estudio piloto, no comparativo, solo se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

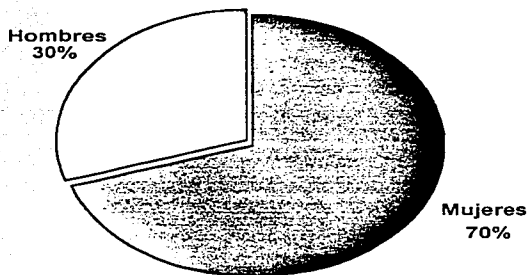
GENERO

Se incluyeron en el estudio un total de 20 pacientes, de los cuales 6 (30%) fueron hombres y 14 (70%) fueron mujeres, teniendo una proporción de 1:2.3 hombre:mujer. (Gráfica 1)

GRAFICA 1. PROPORCION DE HOMBRES Y MUJERES CON DERMATITIS

SEBORREICA

N=20



HGM

TESTES CON
FALLA DE ORIGEN

EDAD

En cuanto a la edad, observamos que el promedio en el grupo general fué de 43.3 años (D.E: 17.92). Rango de 19 a 72 años, encontrándose a la mayoría entre la tercera y cuarta década de la vida. (Tabla 1)

TABLA 1 EDAD POR DECADAS Y GÉNERO

Grupo de Edad	Mujeres		Hombres	
	Numero	%	Numero	%
11-20	1	7	---	--
21-30	3	22	3	50
31-40	3	22	---	---
41-50	2	14	---	---
51-60	2	14	---	---
61-70	2	14	3	50
> 70	1	7	---	---
N= 20	14	100	6	100

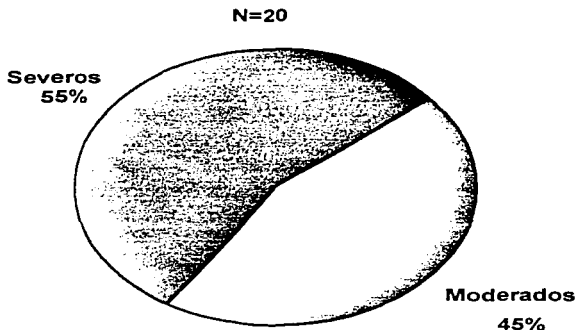
Fuente: HGM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SEVERIDAD

Fueron 9 pacientes (45%) con dermatitis seborreica moderada, 11 pacientes (55%) con dermatitis seborreica severa. En el grupo de pacientes con dermatitis seborreica moderada la proporción hombre mujer es de 1:3.5 (2 hombres y 7 mujeres) y en el grupo de dermatitis seborreica severa es de 1:1.7 (4 hombres y 7 mujeres). (Gráfica 2)

GRAFICA 2 PROPORCION DE DERMATITIS SEBORREICA MODERADA Y SEVERA



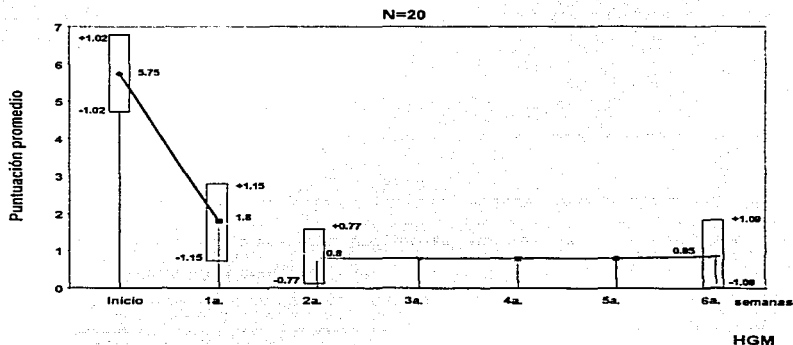
HGM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EFICACIA

La severidad promedio inicial de todo el grupo fué de 5.75 (D.E. 1.02), a la semana de tratamiento fue de 1.8 (D.E: 1.15) en la segunda semana de 0.8 (D.E: 0.77) y al mes de 0.85 (D.E: 1.09). (Gráfica 3)

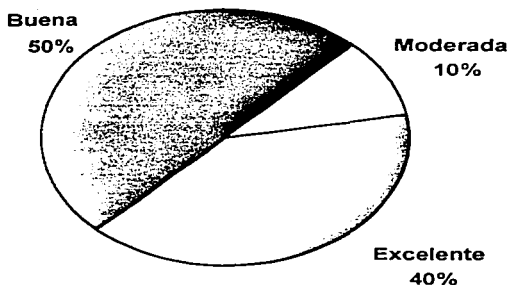
GRAFICA 3 MEJORIA DE LA SEVERIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La eficacia a las dos semanas 8 pacientes (40%) remitieron al 100% sus lesiones a las dos semanas de tratamiento, 10 (50%) obtuvo una mejoría = o mayor del 80% y solo 2 (10%) obtuvo una mejoría del 60%. (Gráfica 4)

GRAFICA 4 EFICACIA DEL PIMECROLIMUS EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS SEBORREICA



HGM

Durante el seguimiento de pacientes con dermatitis seborreica, se observó que al mes, tres pacientes (15%) presentaron mejoría y se reportó una recaída en dos pacientes (10%) del grupo en estudio. (Tabla 2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

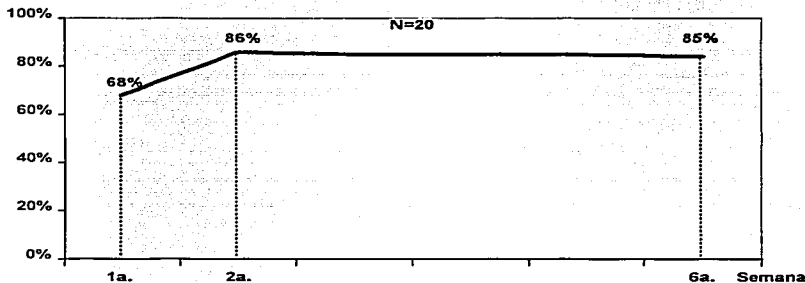
TABLA 2 EVOLUCION DURANTE EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Severidad	Inicio		1 semana		2 semana		un mes	
	N=20	%	N=20	%	N=20	%	N=20	%
nula	0	0	1	5	8	40	10	50
leve	0	0	17	85	12	60	9	45
moderada	9	45	2	10	0	0	1	5
severa	11	55	0	0	0	0	0	0

Fuente: HGM

Así el porcentaje de reducción en severidad en la primera semana fue de 68.7%, a las dos semanas de 86.1% y al mes post tratamiento de 85.2% (Gráfica 5)

GRAFICA 5 PORCENTAJE DE SEVERIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO



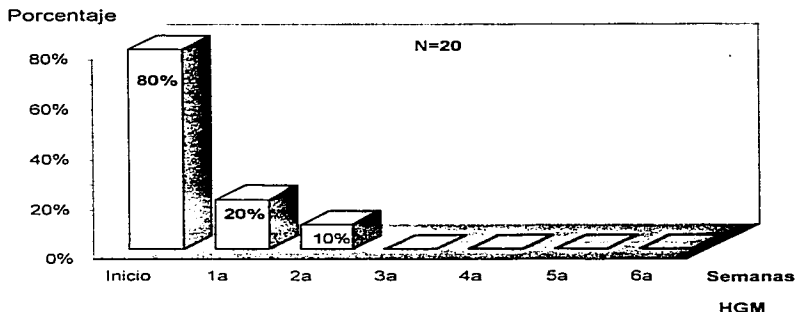
HGM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRURITO

En cuanto al prurito observamos que estuvo presente al inicio del tratamiento en 16 pacientes (80%), a la primera semana disminuyo a 4 pacientes (20%), en la segunda semana en dos (10%) y al mes de seguimiento no se reportó en ningún paciente. (Gráfica 6)

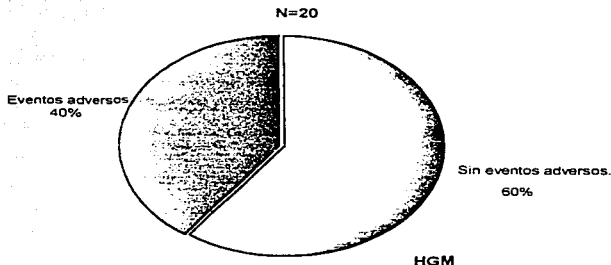
GRAFICA 6 FRECUENCIA DE PRURITO EN PACIENTES CON DERMATITIS SEBORREICA



EVENTOS ADVERSOS

Los eventos adversos se presentaron solo en 8 pacientes (40%) del grupo general, siendo 4 pacientes en el grupo moderado y 5 pacientes en el grupo severo, dichos eventos adversos solo se presentaron en los tres primeros días de tratamiento, de los cuales solamente se reportaron ardor y sensación de quemadura. (Gráfica 7)

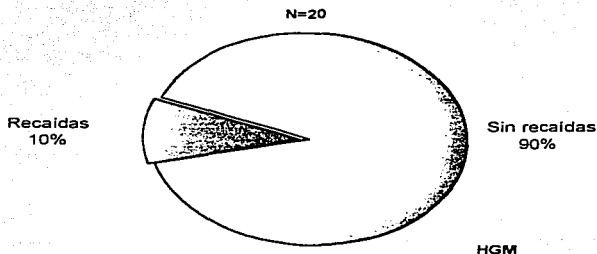
GRAFICA 7 EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON DERMATITIS SEBORREICA



RECAÍDAS

De los 20 pacientes que terminaron el estudio solamente se reportó 2 recaídas (10%) al mes de seguimiento del 83% de mejoría al 50% en un caso moderado y otro de un 85% de mejoría a un 42% en un caso severo. (Gráfica 8)

GRAFICA 8 RECAIDAS EN EL GRUPO DE PACIENTES CON DERMATITIS SEBORREICA



Se presentaron tres mejorías al mes de seguimiento, donde se encontró un caso moderado del 83% al 100%, dos casos severos uno con una mejoría a las dos semanas de haber terminado el tratamiento del 80% mejoró al 100%, y otro paciente del 60% al 83% al final de un mes de seguimiento.

EXAMEN DIRECTO

El examen directo se reportó con una cruz en el 10% de los pacientes, dos cruces en el 40%, tres cruces en el 45% y solo cuatro cruces en un 5% de los pacientes. Que en relación con la severidad promedio de la dermatitis seborreica fue de 4.5 con un examen directo de una cruz, 5.7 en los pacientes que presentaron dos cruces, 5.8 para los de tres cruces y una severidad de 7 para el paciente que presentó cuatro cruces. (Tabla 3)

TABLA 3 EXAMEN DIRECTO Y SEVERIDAD EN PACIENTES CON DERMATITIS SEBORREICA

Examen Directo	%	Severidad promedio	D.E.
+	10	4.5	0.5
++	40	5.7	0.81
+++	45	5.8	0.98
++++	5	7	0

DISCUSIÓN

Hasta el momento no se ha reportado la eficacia del pimicrolimus tópico al 1% en el tratamiento de la dermatitis seborreica moderada y severa de la cara.

En este trabajo encontramos una buena respuesta con el uso del pimicrolimus, ya que en el 40% de los pacientes tuvieron una mejoría completa, el 50% tuvo una mejoría importante y solo el 10% tuvo una mejoría moderada.

Este estudio piloto indica que el pimicrolimus al 1% aplicado dos veces al día es eficaz en una alta proporción de pacientes y generalmente bien tolerado para el tratamiento de la dermatitis seborreica moderada y severa de la cara.

La recurrencia de la dermatitis seborreica inicio un mes después de haber terminado el tratamiento aún con la terapia de mantenimiento de una aplicación semanal.

Si comparamos estos datos con los resultados obtenidos con el uso de tacrolimus para la dermatitis seborreica, basados en los reportes de la literatura, observamos que en nuestro estudio, se obtuvo un porcentaje mayor en cuanto a la mejoría de la dermatitis seborreica y un menor número de recaídas al mes de seguimiento.

En cuanto al prurito se observó que fue en mayor frecuencia en el grupo de pacientes con dermatitis seborreica severa que en la moderada.

Así mismo, observamos que la densidad de la *Malassezia sp.* incrementa en proporción directa con la severidad de la dermatitis seborreica.

Se puede emplear una dosis semanal para evitar las recurrencias.

Los únicos eventos adversos encontrados son ardor y sensación de quemadura, los cuales solo se encontraron en un 40% de la población y se resolvió en los primeros días de uso del medicamento.

Debido a que su efectividad se observó con el simple uso del pimecrolimus apoya más a la hipótesis de que existe una respuesta inmunológica anormal hacia la levadura *Malassezia furfur*, y a sus productos de desecho, jugando un papel importante en la patogénia de la dermatitis seborreica.

Ya que la dermatitis seborreica es un padecimiento crónico y recurrente, consideramos que el pimecrolimus puede ser una buena opción de tratamiento para la dermatitis seborreica moderada y severa de la cara, y así evitar los efectos adversos de los esteroides.

CONCLUSIONES

- 1.- Se estudiaron 20 pacientes adultos con dermatitis seborreica moderada y severa de la cara, 70% mujeres y 30% hombres.
- 2.- En ambos géneros, la mayoría de los pacientes correspondieron a la tercera y cuarta década de la vida.
- 3.- Se observó que el 45% de los pacientes correspondió a una dermatitis seborreica moderada y el 55% tuvieron una dermatitis seborreica severa.
- 4.- La disminución de la severidad de la dermatitis seborreica se observó en la primera semana de tratamiento, con un 68% de reducción, llegando hasta un 86% de reducción promedio al finalizar la segunda semana del tratamiento.

- 5.- Se presentó una mejoría total en el 40% del grupo, una mejoría importante en el 50% y una mejoría moderada en el 10%.
- 6.- El prurito se observó en el 80% de la población de pacientes con dermatitis seborreica, síntoma que disminuyó, en forma considerable a la primera semana de tratamiento.
- 7.- Los eventos adversos reportados son ardor y sensación de quemadura, presentándose en el 40% de la población, solamente en los primeros tres días de tratamiento.
- 8.- Las recaídas se presentaron al mes de seguimiento en un 10% de la población, sin reportarse empeoramiento de ningún caso.
- 9.- Se presentó mejoría agregada en un 15% de los pacientes al mes de seguimiento con el tratamiento de mantenimiento de una aplicación semanal.
- 10.- El examen directo de los pacientes fué directamente proporcional a la severidad de dermatitis seborreica observada.
11. El pimecrolimus es eficaz en el tratamiento de la dermatitis seborreica moderada y severa de la cara en el paciente adulto y puede ser utilizado como una nueva alternativa de tratamiento para este padecimiento que es crónico y recurrente.
- 12.- El tratamiento de mantenimiento aplicado una vez a la semana para disminuir el número de recaídas, deberá evaluarse en un futuro.

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo del protocolo: Eficacia y seguridad del pimecrolimus al 1% en crema en el tratamiento de la dermatitis seborreica moderada y severa de la cara

1. La justificación y el objetivo de este estudio

Le ha sido solicitado tomar parte de este estudio para investigar la eficacia de un medicamento. Es importante que usted lea y comprenda la información en este consentimiento informado, sienta la libertad de hacer preguntas hasta que usted entienda completamente.

Este estudio esta siendo realizado para determinar la eficacia del pimecrolimus en el tratamiento tópico de la dermatitis seborreica.

Debido a que este es un estudio de investigación, el pimecrolimus estará disponible para usted solamente durante su participación.

2. Explicación de los procedimientos a seguir

A. Procedimientos experimentales o tratamiento

Usted esta de acuerdo en regresar a este hospital para sus evaluaciones.

Visita de evaluación: entrevista, revisión clínica

Visitas de seguimiento: semanalmente por dos semanas de tratamiento y posterior a la curación clínica se hará evaluación mensual por 1 mes.

Medicamento en estudio: pimecrolimus al 1% en crema

B. Duración esperada del estudio y número de sujetos esperados en particular

Usted será uno de los 20 pacientes que participara en este estudio, su participación durara por 2 semanas de aplicación, 4 semanas de seguimiento.

3. Posibles riesgos y molestias

Basado en las experiencias de otros estudios puede presentarse eritema y/o ardor

5. Posibles beneficios del estudio

Todo medicamento en estudio será proporcionado y estará bajo el cuidado del médico

Usted puede responder favorablemente al tratamiento o es posible que no reciba ningún beneficio

6. Interrupción del estudio

El investigador a cargo de este estudio puede separarlo del estudio sin su consentimiento, basado en un criterio médico.

7. Ofrecimiento para contestar las preguntas sobre este estudio

8. Compensación

Si usted tuviera algún daño debido a su participación en este estudio, se le proporcionará atención médica por los médicos del servicio de dermatología, sin que se le cobren los costos de la atención. No existe la disponibilidad de compensación financiera como salarios caídos, incapacidad o pago del medicamento en caso de que se presenten efectos colaterales como quemadura

Usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales por firmar este documento

9. Derecho de cancelar su participación en este estudio/Participación voluntaria

Usted es libre de dejar este estudio en cualquier momento. Su decisión tanto de no participar en este estudio como de dejarlo en cualquier momento después de haber iniciado no afectará su atención médica futura.

10. Confidencialidad

Todos los registros obtenidos mientras usted participa en este estudio estarán disponibles para los médicos a cargo de la investigación

Su identidad no será revelada excepto si esta es requerida legalmente. Los resultados de su tratamiento, podrán publicarse para fines científicos, bajo el entendido de que su identidad no será revelada.

He leído, o lo han leído por mí, la información anteriormente descrita antes de firmar esta forma de consentimiento. Yo he tenido siempre la oportunidad amplia de preguntar y he recibido las respuestas que han satisfecho mis preguntas. Si no participo o si discontinuó mi participación en este estudio no seré penalizado y no renunciare a ninguno de mis derechos legales. Por lo tanto yo acepto voluntariamente tomar parte de este estudio.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador _____

Nombre y firma del testigo _____

Nombre y firma del testigo _____

Anexo 2

Fecha _____

Nombre _____

Edad _____

Expediente _____

Sexo _____

Teléfono _____

Examen directo y foto (Al inicio y al final del tratamiento.)



Signos

(eritema, escama

Síntoma (prurito)

infiltración)

Semana 0 _____

Semana 1 _____

Semana 2 _____

Seguimiento mensual

1 mes _____

Anexo 3

Caso de dermatitis seborreica severa antes y después del tratamiento



REFERENCIAS

- 1) Saúl A.: Dermatitis seborreica. Lecciones de dermatología. 2001,pp497-499
- 2) Pirkhammer D, Seeber A, et al: Narrow band ultraviolet B phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrheic dermatitis, Br J Dermatol 2000, 143:964-968.
- 3) Bonifaz A: Pityriasis versicolor e infecciones por *pityrosporum sp*, Micología médica básica 2000, pp 98-111
- 4) Faergemann J, Bergbrant I, et al: Seborrheic dermatitis and *pityrosporum (Malassezia)* folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry Br J Dermatol 2001;144:549-556
- 5) Perrot JL, Misery L.: Dermatoses relacionadas con *Malassezia furfur* EMC 2002,pp 827-32
- 6) Faergemann J, Jones JC, et al: *Malassezia furfur* as the causative agent of seborrheic dermatitis: new treatment options. Br J Dermatol, 1996; 134:12-15
- 7) Johnson B.: Treatment of seborrheic Dermatitis. Am Fam Physician 2000;61:2703-13
- 8) Crutchfield Ch.E. :Pimecrolimus: A new treatment for seborrheic dermatitis. Cutis, 2002;70:207-208
- 9) Webster G.: Seborrheic dermatitis. Int J Dermatol. 1991,30:843-844.
- 10) Mimouni K, Mukamel M,Zaharia A, et al: Prognosis of infantile seborrheic dermatitis. J Pediatrics. 1995,127:744-746

- 11) Borhovec E, Burgdorf W, Wollenberg A: Macrolactam immunomodulators for atypical treatment of inflammatory skin diseases. J Am Acad Dermatol 2001;45:736-743
- 12) Whalley D, Huels J, McKenna S, et al: The Benefit of Pimecrolimus on parent's Quality of life in the treatment of Pediatric Atopic Dermatitis. Pediatrics, 2002;110
- 13) Nghiem P, Pearson G, Langley RC. Tacrolimus and Pimecrolimus: from Cléber prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol, 2002; 46:228-241
- 14) Mayser P, Grass A: IgE Antibodies to *Malassezia furfur*, *M. sympodialis* and *Pityrosporum orbiculare* in Patients with Atopic dermatitis, seborrheic eczema or Pityriasis versicolor and Identification of Respective allergens. Acta Derm Venerol. 2000;80:357-361
- 15) Tolleson A, Frithz A, et al: *Malassezia furfur* in infantile seborrheic dermatitis. Pediatr Dermatol 1997;14:423-
- 16) Hebert A, Warken KA: Pimecrolimus cream 1% a new development in nonsteroid topical treatment of inflammatory skin diseases, Semin Cutan Med Surg 2001;20:260-7
- 17) Ling MR: Topical Tacrolimus and Pimecrolimus future directions. Semin Cutan, Med Surg 2001;20:268-75
- 18) Kim T, Jong I, et al: Head and neck dermatitis: the role of *Malassezia furfur*, topical steroid use and environmental factors in its causation. Clin Exp Dermatol 1999; 24:226-231

- 19) Braun-Falco O et al: Dermatology. Berlin, Springer, 1991, p340.
- 20) Schechtman RC et al: HIV disease and *Malassezia sp.* yeasts: A quantitative study of patients presenting with seborrheic dermatitis. Br J Dermatol 133:694, 1995
- 21) Neuber K et al: Effects of *Pityrosporum ovale* on proliferation, immunoglobulin (IgA,G,M) synthesis and cytokine (IL-2,IL-10) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrheic dermatitis. Arch Dermatol Res 288:532,1996
- 22) Wilker JR, Nieboer C, Willmenze R. Quantitative skin cultures of *pityrosporum sp.* yeasts in patients seropositive for the human immunodeficiency virus with and without. J Am Acad Dermatol 1992;27:37-39
- 23) Maietta G, Fornaro P, Rongiolieti F. Patients with mood depression have a high prevalence of seborrheic dermatitis. Acta of dermatol Venereol 1990; 70:432-434
- 24) Pierad-Franchimont C, Arrese JE, Durup G, Ries G, Cauwenberg G, Pierad GE. Correlation between *Malassezia sp.*, load and dandruff severity. J Mycol Med 1998;8:83-86
- 25) Faergemann J. *Pityrosporum* infections. J Am Acad Dermatol 1993;31:218-S20
- 26) Misery L, Plantin P. Dermate seborrheique. Ann Dermatol Venereol 1997; 124:30-36

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 27) Drake La, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK
et al Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin:
pityriasis versicolor. J Am Acad Dermatol 1996;34:287-289
- 28) Rekacemicz I, Guillaume JC, Benkraba F, Archimbaud A, Baspeyras M,
Boiter F et al. Etude en double insu contre excipient du ketoconazole lotion
moussante a 2% en application unique dans le traitement du pityriasis
versicolor. Ann Dermatol Venereol 1990;117:709-711
- 29) Segal R, David M, Ingber A, Lurie R, Sandbank M, Treatment with
bifonazole shampoo for seborrhea and seborrheic dermatitis. A randomized,
double blind study. Acta Dermatol Venereal 1992;72:454-455
- 30) Shuttleworth D, Squire RA, Boorman GC, Goode K, Comparative clinical
efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine 1.5% or ketoconazole
2% for the control of dandruff/seborrheic dermatitis. J Dermatol Treat
1998;9:157-162
- 31) Tolleson A et al: Essential fatty acids in infantile seborrheic dermatitis. J Am
Acad Dermatol 28:957,1993
- 32) Faergeman J. Pityrosporum infections. J Am Acad Dermatol 1993;31:S18-
S20
- 33) Misery L. Dermatoses hiperproliferativas au cours de Infections a HIV. Nouv
Dermatol 1995; 14: 102-103
- 34) Guillaume Jc, Karneff MC, Revuz J. Dermite seborreique et cancer des
voies aerodigestives superieures. Ann dermatol Venereol 1991;118:607-
609

- 35) Peter R, Richarz U. Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: result of multicentre, double blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol 1995;132:441-5
- 36) Arndt KA, Bowers KE, Chuttani AR. Manual of dermatologic therapeutics: with essentials diagnosis, 5th ed. Boston: Little, Brown, 1995:166
- 37) Faergemann J, Jones JC, Hettler O, Loria Y. *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*) as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: new treatment options. Br J Dermatol 1996;134 suppl 46:12-5,38.
- 38) Bonnetblanc JM, De Prost Y, Bazex J, Maignan-Gayrad P. Traitement de la dermite seborrheique avec le peroxyde de benzoyle. Ann Dermatol Venereol 1990;117:123-125
- 39) Janniger cK, Schwartz RA. Seborrheic dermatitis. Am Fam Physician 1995;52:149-55,159-60

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN