



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO Dr. FEDERICO GÓMEZ

TRATAMIENTO CON TACROLIMUS
UNGÜENTO 0.03% EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON PITIRIASIS ALBA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. ANA ELIZABETH BUONGERMINI GÖTZ

DIRECTOR DE TESIS
Dr. CARLOS A. MENA CEDILLOS

CO-ASESORES DE TESIS
Dra. ADRIANA VALENCIA HERRERA
M. en C GABRIELA TERCERO QUINTANILLA



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F

Julio

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO Dr. FEDERICO GÓMEZ

TRATAMIENTO CON TACROLIMUS UNGÜENTO 0.03% EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PITIRIASIS ALBA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ANA ELIZABETH BUONGERMINI GÖTZ

DIRECTOR DE TESIS

Dr. CARLOS A. MENA CEDILLOS
JEFE DE DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA HIMFG

CO-ASESORES DE TESIS

M. en C. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA
MAESTRA EN CIENCIAS, PSICOLOGA PEDIATRA
HIMFG

Dra. ADRIANA VALENCIA HERRERA
MÉDICO ADSCRITOSERVICIO DE
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA HIMFG

AGRADECIMIENTOS:

A mi padre del cielo: Por quien vivo, existo, me fortalezco y crezco.
Gracias por darme el privilegio de cumplir mis sueños.

A la memoria de mi abuelo Rafael,
quien me dejó la mejor de las herencias: El ejemplo.
Gracias por demostrarme que la humildad engrandece al hombre.

A Ricardo, mi compañero de vida, por enseñarme que todo es posible si se desea intensamente.
Para vos éste logro y todos los que vendrán.
Dios bendiga siempre nuestra unión.

A mis queridos papis Edgar y Lissi, mis pilares: Porque a pesar de las distancias siempre están.
Gracias por darme lo mejor de uds: El amor.

A mi abuelita Ana: A quien debo desde el nombre hasta lo que soy.
Gracias por tus años de entrega. Esta es tu semilla.

A mis hermanitos: Sebastián, Paz Marina, Ma. Belén y Gastón.
Por contagiarme la alegría de la vida.
Siempre voy a velar por uds.

A mi familia, sin olvidar a ninguno, los que están y los que ya se fueron.
Gracias por su apoyo incondicional.

A mis Maestros: Dr. Carlos Mena y Dra. Adriana Valencia, por enseñarme no sólo Dermatología sino también los valores de la vida.
“ Sólo un buen hombre puede ser buen médico”
Infinitas gracias.

A mis compañeras, mis hermanas mexicanas, por acogerme y hacerme sentir como en casa. Mil gracias.

A las Dras. Mirna Toledo y Susana Ramírez, así como a la Lic. Gabriela Tercero, por su orientación para poder llevar adelante este proyecto. Gracias.

A laboratorios Serral: Por el apoyo y la confianza brindada, en especial a la Dra. Yvette Fernández y a su grupo de colaboradores, que fueron de gran ayuda para la realización de éste estudio.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez, por darme la oportunidad de aprender y formarme en ésta importante casa de estudios.

A los niños, por quienes todo tiene sentido.
Yo les curo el cuerpo,
pero ellos con una sonrisa sanan mi alma.



**Así como los ojos son la ventana del alma,
la piel es el símbolo del sentimiento,**

Es lo más próximo que tenemos para acariciar el amor de un ser querido,

Es la tersura que siempre vamos a extrañar...



Pero sobre todo, nunca olvidemos que la piel ...

Son los ojos de aquel que nunca podrá ver.



INDICE

I.	Resumen.....	1
II.	Antecedentes y marco teórico.....	2
III.	Planteamiento del problema.....	10
IV.	Objetivos.....	11
V.	Hipótesis.....	12
VI.	Justificación.....	13
VII.	Metodología.....	14
VIII.	Análisis estadístico.....	17
IX.	Aspectos éticos.....	18
X.	Resultados.....	19
XI.	Discusión.....	24
XII.	Conclusión.....	26
XIII.	Anexos.....	27
XIV.	Bibliografía.....	30

I. RESUMEN

Título: Tratamiento con Tacrolimus ungüento al 0.03% en pacientes pediátricos con Pitiriasis alba.

Antecedentes: La Pitiriasis alba (PA) es un cuadro cutáneo común en la infancia cuya etiología sigue siendo desconocida. Constituye uno de los criterios menores para el diagnóstico de dermatitis atópica (DA), por lo que muchos autores refieren que éstos pacientes deben ser vistos y tratados como atópicos. Se han probado múltiples tratamientos, incluido esteroides, todos con escasa respuesta. El tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina con propiedades antiinflamatorias similares a los corticoesteroides y de probada eficacia en DA, por lo que sería una alternativa más en el tratamiento de los pacientes con PA.

Objetivos: Evaluar la respuesta clínica al tratamiento con tacrolimus ungüento al 0.03% en pacientes pediátricos con PA, así como correlacionar la presencia de PA con la DA.

Método: Se realizó un ensayo clínico; en el que se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico de PA, entre 2 y 18 años, que acudieron a la consulta de dermatología del Hospital infantil de México Federico Gómez, en el periodo marzo-julio 2008. Se los dividió en 2 grupos: Grupo A: Tacrolimus 0.03% + Protector solar, Grupo B: Protector solar. Los niños fueron valorados clínicamente a la octava semana de tratamiento en base al número y área total de las lesiones.

Resultados: De los 40 pacientes estudiados, 21 correspondieron al grupo de tacrolimus + protector solar, observándose en ellos una mayor disminución en cuanto al número de lesiones posterior al tratamiento en comparación al grupo del protector solar en monoterapia ($p=0.005$), no así en cuanto al área de las mismas, que si bien ambos la disminuyeron esa disminución no fue estadísticamente significativa ($p=0.987$).

Conclusión: El uso de tacrolimus ungüento al 0.03% por vía tópica es útil como coadyuvante al protector solar en el tratamiento de PA. Esta asociación resultó más efectiva que el uso aislado del protector solar para disminuir el número de lesiones e igualmente efectiva en cuanto al área de las mismas.

II. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO:

La Pitiriasis alba (PA) es una dermatosis inflamatoria benigna y auto resolutive, común en la infancia que cobra interés al comprometer el aspecto estético e influir en la calidad de vida de los pacientes. ⁽¹⁾

Fue descrita por primera vez por Gilbert en 1860, posteriormente por Fox en 1923, pero el nombre de PA fue dado por O" Farell hasta 1956. ⁽²⁾

Desde entonces ha recibido varias denominaciones, asociada sobre todo a sus probables factores etiológicos o características clínicas: eritema streptogenes, impétigo furfurácea, impétigo crónico, pitiriasis seca, pitiriasis simplex, dertos volante, dermatitis solar hipocromiante. ⁽³⁾

Se caracteriza por hipopigmentación, más evidente en zonas expuestas al sol y en pieles oscuras.

A pesar de los múltiples factores implicados, su etiología aún sigue siendo desconocida, aunque juegan un papel preponderante, la exposición solar y la presencia de dermatitis atópica (DA). ^(4,5)

En cuanto al tratamiento, es fundamental educar al paciente respecto de los factores desencadenantes, el uso de un adecuado fotoprotector y advertirles sobre la demora en el tratamiento.

Como se trata de una de una dermatosis inflamatoria, se ha probado el uso de esteroides tópicos con buena respuesta. ⁽⁶⁾

Últimamente los inmunomoduladores tópicos, como los inhibidores de la calcineurina (pimecrolimus, tacrolimus) han reemplazado a los corticoides en el tratamiento de varias enfermedades, debido a su semejante actividad antiinflamatoria y a sus menores efectos adversos. ^(7,8)

Epidemiología:

Los datos epidemiológicos son escasos, a pesar de ser una de las alteraciones de la piel más comunes en la edad pediátrica, ya que existe un importante subregistro en su diagnóstico, debido a que las lesiones son asintomáticas y muchas veces pasan desapercibidas

En un estudio realizado en la población infantil del Hospital General de México, de 1990 a 1994, la PA fue catalogada como una de las tres afecciones dermatológicas más frecuentes. ⁽⁹⁾

Su prevalencia ha sido reportada entre el 1 y 5%. Fung W. en Hong Kong 1% ⁽¹⁰⁾, Martínez y col. en Cuba 3.1% ⁽¹¹⁾, Mayeshiro E. en Perú 3.8% ⁽¹²⁾ y Nanda A. en Kuwait 5.25% respectivamente ⁽¹³⁾, aunque en los atópicos ésta aumenta al 34%. ^(12,14)

Es más común en países subdesarrollados, asociado sobre todo a condición socio-económica baja. ⁽¹⁵⁾ Tiene una clara variación estacional, con predilección por los meses de verano donde la piel bronceada resalta el contraste con las máculas hipopigmentadas de la PA. Esto fue demostrado en un estudio realizado en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría en México. ⁽¹⁶⁾

Con relación al sexo, aún no hay unificación de criterios, ya que algunos autores refieren que los hombres son los más afectados, mientras otros afirman que las mujeres o ambos sexos son igualmente susceptibles.

Se presenta con mayor frecuencia en preescolares y escolares, llegando a presentarse el 90% en menores de 12 años. ⁽¹⁷⁾

Ocurre en todas las razas. Con relación al fototipo cutáneo, la frecuencia de las lesiones parece ser igual, aunque los de pieles más oscuras consultan de manera más temprana que aquellos con pieles muy claras en los que las lesiones son menos aparentes.

Etiología:

A pesar de los múltiples estudios, su etiología aún no ha sido completamente establecida.

Probablemente represente un síndrome con varias causas, ya que se lo asocia a factores ambientales, DA, agentes infecciosos, así como a desnutrición y ciertos hábitos higiénicos.

El elemento más relacionado ha sido la exposición solar, planteándose que la radiación ultravioleta induce una irritación excesiva de la piel que conlleva a una reacción inflamatoria y que además, la acción directa de la luz solar sobre los melanocitos modifica su número y función, conduciendo a una disminución de la intensidad del color de las lesiones. Esto además se apoya en el hecho de la presencia de lesiones en áreas fotoexpuestas y en niños en edades en las cuales hay mayor número de actividades al aire libre, sumado al hecho de que el uso de un protector solar con factor de protección solar (FPS) > 15 reduce el desarrollo de las lesiones. ^(4,18)

La condición dermatológica a la que frecuentemente se la asocia es la DA, de hecho, la presencia de PA fue definida como uno de los criterios menores para el diagnóstico de DA según Hanifin y Rajka en 1980 ⁽⁵⁾, sin embargo también se presenta en 20 a 40% de los niños atópicos sin evidencia de DA, así como en individuos no atópicos. ⁽¹⁹⁾

Algunos autores encontraron historia familiar de atopia en 75% de estos pacientes. ⁽¹⁸⁾

Todo esto lleva a pensar que es una forma de atopia cutánea más que un criterio secundario de DA. ^(12,20)

Microorganismos como Pityrosporum, Streptococcus, Aspergillus y Staphylococcus, se han implicado en su etiología pero ninguno de ellos se ha confirmado como agente causal.

Los primeros estudios para encontrar un agente etiológico fueron hechos por Unna, quien encontró Pityrosporum ovale en estas lesiones. ⁽³⁾

En 1992, Abdalla demostró la presencia de Staphylococcus aureus en 34% de las lesiones y 64% en las fosas nasales de los pacientes con PA, en comparación con el grupo control que fue de 4% y 10% respectivamente. ⁽²¹⁾

Entre los factores ambientales implicados, además de la exposición solar ya mencionada, cabe citar los cambios de temperatura, altitud, humedad y los vientos; los cuales son importantes desencadenantes o perpetuadores de las lesiones en PA. ⁽¹⁸⁾

Respecto a la situación nutricional, se la ha asociado a desnutrición, deficiencias vitamínicas y del cobre, así como a parasitosis intestinal.

En un estudio realizado en Perú, el 48% de los casos presentó desnutrición crónica. ⁽¹²⁾

En cuanto al déficit vitamínico, los más asociados son la avitaminosis A, B y las múltiples. ^(3,18)

Galadari et al relataron una diferencia significativa en los niveles séricos del cobre en pacientes con PA. El cobre es un cofactor para la tirosinasa, enzima necesaria para la producción de melanina, lo que produciría una alteración en la melanogénesis dejando áreas hipopigmentadas. ⁽²²⁾

La asociación de PA con parasitosis intestinal parece pertenecer a creencias populares, ya que hasta el momento no hay estudios que confirmen esta hipótesis. ⁽³⁾

Ciertos hábitos higiénicos muy frecuentes en los niños también favorecen la presencia de estas lesiones, como son, los baños frecuentes y prolongados, la temperatura elevada del agua, el uso de esponjas y jabones abrasivos. ^(3,21,23)

Fisiopatología:

La hipopigmentación de la pitiriasis alba se clasifica formalmente como post-inflamatoria, pero los acontecimientos patogénicos reales no están claros.

Los lípidos de la capa córnea son los que mantienen estables a los queratinocitos y la esfingosina ejerce una retroalimentación negativa sobre éstos. La mayoría de los factores anteriormente citados alteran estos lípidos condicionando un aumento en el recambio de los queratinocitos, lo que lleva a la descamación. ⁽²⁴⁾

Además existe un exceso de flora microbiana normal sin evidencia clínica de infección, que actúa induciendo descamación fina impidiendo la pigmentación causada por la exposición solar.

Igualmente la acción directa de los rayos solares sobre los melanocitos induce alteraciones en su función que llevan a modificación del color de las lesiones.

Ultra estructuralmente, el número de melanocitos es reducido, así como el de melanosomas de melanocitos y queratinocitos. ⁽²⁵⁾

Se cree que la mayor frecuencia en personas de piel oscura es debida a que los melanosomas son más grandes y por lo tanto, la transferencia del pigmento a los queratinocitos es más lenta, captando menos pigmento produciéndose así las típicas manchas hipocrómicas. ⁽²⁶⁾

Cuadro clínico:

El cuadro clínico está pobremente definido en la literatura y aunque su mismo nombre hace referencia a lesiones hipopigmentadas finamente descamativas, algunos autores han llamado la atención sobre la presencia de eritema y pigmentación e incluso del aspecto folicular de la PA. ^(23,27)

Frecuentemente se inicia como máculas rosadas con borde elevado que luego de varias semanas se desvanece dejando una mancha pálida cubierta por una descamación blanquecina. Posteriormente progresa a máculas hipopigmentadas de bordes difusos. ^(4,18)

En 1977 Vargas-Ocampo describió tres estadios clínicos de la PA:

Temprano: Parches pequeños (0.5-2cm), eritematosos, bien delimitados, con pápulas foliculares puntiformes y a veces con costras serosas.

Intermedio: Parches medianos (0.5-5cm), hipopigmentados, pápulas foliculares diminutas y más pronunciadas en extremidades superiores, sin costras.

Tardío: Parches grandes (2-5cm), difusos, de bordes irregulares, hipopigmentados, sin pápulas foliculares y con escama fina. ⁽²⁸⁾

En cuanto a la localización de las lesiones se ha descrito que pueden presentarse en cualquier zona del cuerpo, aunque es característica su presencia en áreas expuestas al sol; predominando en cara particularmente en frente, región malar, perioral y periorbicular. Así mismo es muy frecuente en la cara externa de extremidades superiores, aunque también pueden observarse en cuello, tronco y extremidades inferiores. ⁽²⁰⁾

El número de lesiones puede variar desde una mácula aislada hasta más de 20 lesiones, aunque lo frecuente es encontrar 2 o 3 parches. ⁽²⁶⁾

No está descrito en la literatura el porcentaje de área; sin embargo, se describe que las lesiones oscilan entre 0.5 a 2 cm de diámetro, siendo a veces mayores. Los parches localizados en el tronco suelen ser más grandes. ⁽¹²⁾

Generalmente son redondeadas u ovaladas. Casi siempre los bordes son difusos, sin embargo en pacientes de piel oscura suelen estar bien delimitados. (14,26)

La mayoría son asintomáticas, aunque en algunos casos pueden referir ligero prurito. (4,18)

Es una entidad de curso extremadamente variable, desde 6 meses hasta 7 años, pudiendo incluso incrementarse en los atópicos, aunque en general es una condición autolimitada.

Luego de la resolución las lesiones pueden reaparecer en la misma localización. (4,14,18)

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Salud del niño en Perú el tiempo de enfermedad fue de más de un año en el 55% de los casos. (12)

Existen 2 formas de presentación clínica:

Localizada: Descrita anteriormente.

Generalizada: Menos común, más frecuente en adolescentes y adultos, con placa única, generalmente en tronco inferior, simétrica, pruriginosa y con una pobre respuesta al tratamiento. (1)

Existen 4 variantes: Hipocrómica, eritematosa, folicular y pigmentante.

Hipocrómica: La más común. Máculas hipopigmentadas.

Eritematosa: Máculas rosas, generalmente al inicio.

Folicular: Hiperqueratosis folicular dentro o alrededor de las máculas hipopigmentadas. (27)

Pigmentante: Descrita por du Toit en 1993, caracterizada por máculas de coloración azulada central con hipocromía perilesional, asociada en un 65% a dermatofitos. (23)

Debido al polimorfismo clínico observado, es preferible denominar a esta entidad como Pitiriasis simplex, pudiendo agregarse el termino Hipocrómica, Eritematosa, folicular o pigmentante para su mejor connotación semántica según el caso. (12)

Histopatología:

El estudio histológico en general no es necesario, ya que el diagnóstico es clínico, las lesiones son autolimitadas en su mayoría, la histopatología no es específica y los cambios son variables dependiendo de la etapa en que se encuentre la enfermedad.

Generalmente muestra cambios leves inespecíficos como hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis, exocitosis, disminución de melanina en la capa basal, dilatación vascular y discreto infiltrado inflamatorio perivascular en la dermis superior. (28)

En la variante pigmentante se observan cambios más específicos como pigmentación irregular de la capa basal e incontinencia pigmentaria. (23)

Es importante aclarar que no esta justificada la toma de biopsias para el diagnostico de PA.

Diagnóstico:

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, ya que la PA se identifica mediante un examen visual directo. ⁽²⁹⁾

La lámpara de Wood en este caso no nos arroja ningún dato de valor, ya que las lesiones se observan con la misma intensidad con la que habían sido vistas con la luz visible. ⁽³⁰⁾

No existe ningún dato de laboratorio específico para esta entidad.

La biopsia es inespecífica e innecesaria.

Diagnóstico diferencial:

La lista de diagnósticos diferenciales es amplia, por lo que se citarán los principales a tener en cuenta.

Pitiriasis versicolor: Con bordes mejor definidos, mayor descamación y fluorescencia amarilla-verdosa a la luz de Wood, con examen directo con hidróxido de potasio positiva para *M. furfur*.

Vitiligo: Son máculas acrómicas, localizadas en zonas no comunes para PA, con bordes bien delimitados y en algunos casos halo hipercrómico. Además a la luz de Wood se evidencia una fluorescencia blanca intensa.

Hipopigmentación post-inflamatoria: La historia clínica revela el antecedente de lesión inflamatoria previa en el área de hipocromía.

Hipopigmentación por drogas: Antecedente de uso de corticoides, ácido retinoico o peróxido de benzoílo.

Nevo anémico: Desaparece a la digitopresión.

Manchas en hoja de trébol de la esclerosis tuberosa: Presentes desde el nacimiento, localizadas en tronco y miembros.

Lepra indeterminada: Existe alteración de la sensibilidad en el sitio de hipocromía.

Micosis fungoide hipocromiante: Poco frecuente en la edad pediátrica. Debe sospecharse en casos de no respuesta al tratamiento, en cuyo caso está indicada la biopsia.

Tratamiento:

Es importante convencer al paciente de que la enfermedad es benigna y autolimitada, ya que hasta ahora ninguna terapia es completamente exitosa; además de orientar a los padres respecto a la demora en la respuesta terapéutica. ⁽³⁾

El manejo va de acuerdo con la aceptación que tenga el paciente y la influencia o no en su calidad de vida, aunque la intensidad de las manifestaciones clínicas influye mucho en la necesidad del tratamiento.

Deben evitarse todas aquellas prácticas que ocasionen resecaimiento de la piel como el uso de jabones abrasivos, duchas calientes y prolongadas, contacto con agentes irritantes como perfumes o cosméticos. ⁽³⁾

Es primordial una adecuada protección solar. Se recomienda la utilización de medios de barrera como sombreros, sombrillas y camisetitas. Se ha observado que el uso frecuente de protector solar con FPS>15 reduce el desarrollo de PA. ^(4,18)

La aplicación de emolientes luego del baño disminuye los efectos irritantes y secantes. ⁽³⁾

Cuando no se observa mejoría con el uso simple de sustancias hidratantes, se recomienda el uso de queratolíticos suaves como el ácido láctico o la urea. ^(3,23)

Los alfa-hidroxiácidos hidratan la piel y actúan como queratolíticos favoreciendo el control de la hiperqueratosis, además de disminuir la penetración de irritantes externos.

En nuestro servicio se probó tratamiento con vioformo-protector solar vs protector solar en pacientes pediátricos con PA, con respuesta similar en ambos casos.

En la etapa inflamatoria, corticoides como la desonida o la hidrocortisona tópica al 1% pueden ayudar a la resolución de las lesiones. En los niños sólo se pueden prescribir esteroides de baja potencia no halogenados ^(4,6). Además debe tenerse en cuenta los efectos adversos de éstos, como ser atrofia cutánea más marcada en cara y la mayor hipopigmentación a largo plazo.

En un estudio realizado en Ecuador en el que se comparó el tratamiento con pasta de zinc al 10% vs pasta de zinc 10% e hidrocortisona 1% en pacientes con PA, no se observó diferencia significativa. ⁽²⁹⁾

Existe otro estudio en el que se compara el tratamiento de la PA con coaltar-hidrocortisona-diiodohidroxiquinoleína, el cual reportó diferencia significativa con el placebo. ⁽⁶⁾

Recientemente se publicó la efectividad de los inmunomoduladores tópicos (pimecrolimus, tacrolimus) en el tratamiento de esta entidad. ^(7,8)

Tacrolimus:

Es un macrólido, inhibidor de la calcineurina, que actúa disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias principalmente la IL-2.

Paller y col. realizaron el primer estudio comparando la eficacia de tacrolimus 0.1%-0.03% y vehículo en niños con DA, con excelente respuesta. ⁽³¹⁾

En una publicación reciente se evaluó la eficacia y tolerabilidad de pimecrolimus y tacrolimus en el tratamiento de DA, a través de un meta análisis. Los resultados muestran que tacrolimus 0.1% es tan efectivo como un esteroide potente, mientras que tacrolimus 0.03% y pimecrolimus son equivalentes a los de mediana a baja potencia. ⁽³²⁾

Su eficacia y seguridad ha sido demostrada en ensayos clínicos a doble ciego a corto y largo plazo con resultados muy favorables en el tratamiento de la DA.

Por su alto poder lipofílico el pasaje por la piel es muy alto, pero su absorción es limitada, siendo el paso a la circulación sistémica muy bajo. ⁽³³⁾

Los efectos adversos más frecuentes de estas drogas son la irritación cutánea y la sensación de quemazón, los que son transitorios y ocurren en las primeras aplicaciones. ^(32,35)

El riesgo de incremento de infecciones no ha sido demostrado, así como no hay interferencia con la respuesta inmune luego de vacunaciones ⁽³⁴⁾, ni con la producción de colágeno por lo que no causan atrofia de la piel. ⁽³⁵⁾

El efecto carcinogénico a largo plazo no se ha demostrado con la aplicación tópica del tacrolimus. ⁽³⁵⁾

La recomendación vigente de la FDA para estos medicamentos es que están indicados para el tratamiento a corto o intermitente plazo en pacientes mayores de 2 años. ⁽³⁵⁾

Su eficacia en la DA está bien documentada en la literatura y teniendo en cuenta la frecuente asociación de ésta con la PA, se sugiere que el uso de tacrolimus podría constituirse en una opción terapéutica en el tratamiento de esta patología. ^(7,8)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En México la pitiriasis alba constituye la tercera o cuarta causa de consulta en dermatología pediátrica, según estudios realizados en el Hospital General y en el Instituto Nacional de Pediatría, respectivamente.

Aunque se han probado múltiples tratamientos aún no existe una terapéutica completamente eficaz en esta entidad.

De lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la respuesta clínica al tratamiento con tacrolimus ungüento al 0.03% en pacientes pediátricos con pitiriasis alba de la consulta externa de dermatología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

IV. OBJETIVOS:

General:

- Evaluar la mejoría clínica mediante la disminución del número y área de las lesiones a las ocho semanas de tratamiento con tacrolimus ungüento al 0.03% en pacientes pediátricos con PA.

Específicos:

- Describir los datos epidemiológicos de la PA y su asociación con DA.
- Describir la presentación de efectos adversos al tacrolimus ungüento al 0.03% en el tratamiento de la PA.

V. HIPOTESIS:

Los pacientes con PA al recibir tratamiento con tacrolimus ungüento al 0.03% + protector solar, presentarán mejoría clínica tanto en el número como en el área total de las lesiones, en comparación de los que reciban protector solar como monoterapia.

VI. JUSTIFICACION:

En la actualidad existen trabajos publicados sobre la utilidad de inmunomoduladores tópicos en el tratamiento de diferentes enfermedades dermatológicas, dentro de éstas la PA; sin embargo, en México no hay estudios que lo corroboren.

El tacrolimus, por sus propiedades antiinflamatorias, es una alternativa más en el tratamiento de los pacientes con PA ya que no condicionan atrofia cutánea ni otros efectos secundarios como en el caso de los esteroides.

Ante la falta de información sobre la respuesta terapéutica a inmunomoduladores en pacientes pediátricos con PA en México, consideramos importante la realización de un estudio epidemiológico y piloto en una subpoblación mexicana comparando la respuesta clínica en pacientes tratados con tacrolimus + protector solar vs protector solar en monoterapia.

VII. METODOLOGIA:

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio piloto.
Ensayo clínico abierto.

LUGAR DEL ESTUDIO:

El presente estudio se realizó en el Servicio de Dermatología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez de la Secretaría de Salud, que atiende a pacientes que provienen de diferentes estados de la República Mexicana.

POBLACION DE ESTUDIO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de PA que acudieron a la consulta externa de Dermatología Pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre Marzo y Julio del 2008.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico de PA.
- Que acudieron a la consulta externa de Dermatología Pediátrica.
- Edad: 2 a 18 años.
- Sexo: Femenino y Masculino.
- Cualquier Fototipo cutáneo.
- Firma del consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes que hubieran recibido tratamiento farmacológico para PA en las últimas 4 semanas (Protector solar, queratolíticos, esteroides, etc...)
- Pacientes con fotosensibilidad.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Abandono de tratamiento.
- Falta de apego al tratamiento: Considerado en aquellos pacientes que no siguieron el tratamiento mínimo en un 80% del tiempo y frecuencia indicado.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se captaron 40 pacientes que fueron divididos en dos grupos de tratamiento mediante un muestreo aleatorio.

VARIABLES:

Independiente:

- Tacrolimus ungüento 0.03%.

Inmunomodulador tópico utilizado en enfermedades inflamatorias de la piel. Variable cualitativa nominal. Categoría: Aplicación del ungüento al 0.03%.

- Protector solar FPS 60.

Producto que evita o disminuye las quemaduras debidas al sol.
Variable cualitativa nominal. Categoría: Aplicación del protector solar.

Dependiente:

- Mejoría clínica.

Disminución del número de lesiones. Variable cualitativa nominal.
Categorías: Disminución y no disminución.

Disminución del área de la lesión. Variable cualitativa ordinal.
Categorías: > 20%.

Otras variables:

- Edad: **Tiempo** transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Variable cuantitativa discreta. Categorías: meses y años.
- Sexo: Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer. Variable Cualitativa nominal. Categorías: Masculino, Femenino.
- Residencia: Lugar donde se reside. Variable cualitativa nominal. Categorías: Distrito Federal, Estado de México, Otros.
- Fototipo cutáneo: Color de la piel y capacidad de quemarse o broncearse con el sol. Variable cualitativa ordinal. Categorías: I a VI (Fitz-Patrick).
- Dermatitis atópica: Enfermedad inflamatoria de la piel, que se caracteriza por alteraciones de morfología y topografía típicas; acompañadas de piel seca, prurito intenso, de evolución crónica y recidivante. Variable cualitativa nominal. Categorías: presencia o ausencia.
- Tiempo de evolución: Medida del tiempo que transcurre desde el diagnóstico de una enfermedad. Variable cualitativa ordinal. Categorías: < 6 meses, 6 meses a 1 año, > 1 año.
- Cumplimiento del tratamiento: Ejecutar o llevar a efecto una prescripción médica. Variable cualitativa nominal. Categorías: Bueno o malo.
- Exposición al sol: Espacio de tiempo durante el cual se expone a la radiación solar. Variable cualitativa nominal. Categorías: playas, picnic, natación, otros...
- Efectos adversos: Trastorno indeseable o tóxico que es producido por un fármaco. Variable cualitativa nominal. Categorías: Presencia o ausencia.

INSTRUMENTOS:

- Tacrolimus ungüento:

Macrólido obtenido del *Streptomyces tsukubaensis*, descubierto en 1894. Es un inmunosupresor tópico no esteroideo, que actúa inhibiendo a la calcineurina (con lo que se consigue una inhibición de la síntesis de mediadores químicos relacionados con la inflamación cutánea), indicado para el control de los brotes de DA. Presentación ungüento al 0.03 y 0.1%.

- Protector solar FPS 60:

Son sustancias que actúan como filtros solares, reduciendo la cantidad de rayos que penetran en la piel, evitando las quemaduras y los cambios degenerativos.

El FPS nos indica el tiempo que podemos exponernos al sol sin riesgo de quemaduras y cuánto más alto mayor es la protección a los rayos solares.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

- Una vez diagnosticado el paciente, se informó a los padres o tutores sobre la patología y se solicitó su aprobación para ser incluido al protocolo previa firma de consentimiento informado.
- Para la selección del tratamiento se utilizó una tabla de números aleatorios.
- Se dividió en 2 grupos:
 - Grupo A: Tacrolimus + protector solar.
 - Grupo B: Protector solar.
- Los pacientes iniciaron el tratamiento establecido el día del diagnóstico y posteriormente fueron evaluados a la octava semana del mismo.
- Se tomaron en cuenta para su valoración clínica el número y área total de las lesiones pre y post-tratamiento, y los potenciales efectos indeseables.
- El área de las lesiones se obtuvo calculándolo igual al de una figura plana del tipo elipse, multiplicando el largo por el ancho por pi, las que posteriormente se sumaron para obtener el área total.
- Se comparó el número y área total al inicio del tratamiento y al final del mismo, para evaluar la respuesta clínica al tacrolimus.
- Todos los datos se registraron en una hoja diseñada para el estudio (anexo 1).

VIII. ANALISIS ESTADISTICO:

El análisis de los datos que resultaron del estudio se llevo a cabo con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) versión 15.

Se hizo estadística descriptiva con la mediana y media como medidas de tendencia central; y las frecuencias, proporciones y DE como medidas de dispersión.

Para determinar si hubieron diferencias estadísticamente significativas en relación al tratamiento aplicado se utilizó la prueba de los rangos de Wilcoxon.

IX. ASPECTOS ÉTICOS:

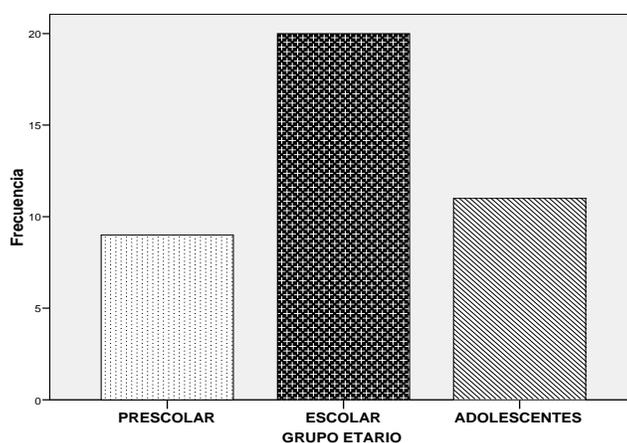
Se desarrolló un estudio con riesgo mayor que el mínimo en el que se emplearon métodos aleatorios de asignación a dos métodos terapéuticos, por lo cual, se solicitó el consentimiento informado de participación por escrito (anexo 2).

X. RESULTADOS:

La muestra utilizada en éste estudio fue de 40 pacientes, de los cuales 21 pertenecieron al grupo A (tratamiento con tacrolimus ungüento al 0.03% y protector solar) y 19 para el grupo B (tratamiento con protector solar). Todos los pacientes se mantuvieron bajo el tratamiento asignado durante el periodo de tiempo que duró el estudio (tasa de abandono 0%).

Las edades fluctuaron entre 3 y 16 años, con una media de 9 años 7 meses (D.E. \pm 3 años 9 meses) correspondiente a la etapa escolar y el 72.5% de los casos ocurrió en menores de 12 años. (Ver gráfico 1)

Gráfico 1: Distribución de la frecuencia de PA por grupos de edad.



Hubo un ligero predominio del sexo femenino, con 24 mujeres (60%) y 16 varones (40%).

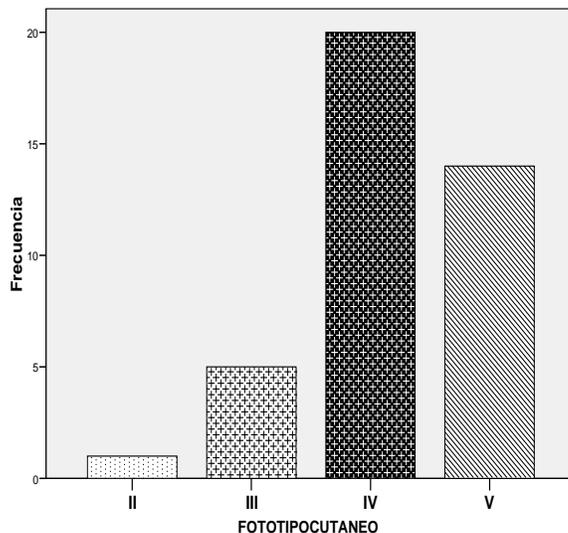
La mayoría provino del Distrito federal. (Ver tabla 1)

Tabla 1: Lugar de residencia de pacientes con PA incluidos en el estudio.

RESIDENCIA	NUMERO	PORCENTAJES
Df	21	52.5%
Estado de México	15	37.5%
Otros	4	10%

El Fototipo cutáneo tipo IV, según la clasificación de Fitz Patrick, fue el predominante. (Ver gráfico 2)

Gráfico 2: Frecuencia del fototipo cutáneo en pacientes del HIMFG con PA.



Se encontró un 52.5% de antecedente familiar de atopia, correspondiendo la mayoría a asma y DA, mientras que 55% de los niños presentó algún tipo de manifestación de alergia. (Ver tablas 2 y 3)

Tabla 2: Antecedente familiar de atopia en pacientes pediátricos con PA

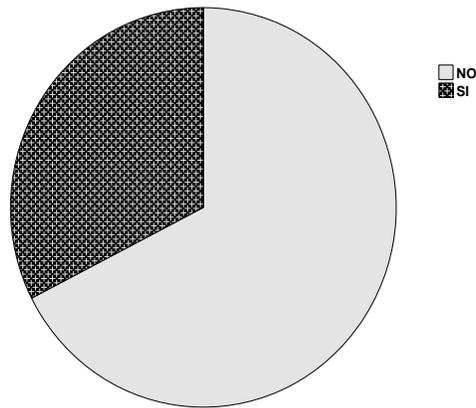
ANTEC. FAMILIAR. DE ATOPIA	NUMERO	PORCENTAJES
Si	21	52.5%
No	19	47.5%

Tabla 3: Antecedente personal de atopia en pacientes pediátricos con PA.

ANTEC. PERSONAL DE ATOPIA	NUMERO	PORCENTAJES
Si	22	55%
No	18	45%

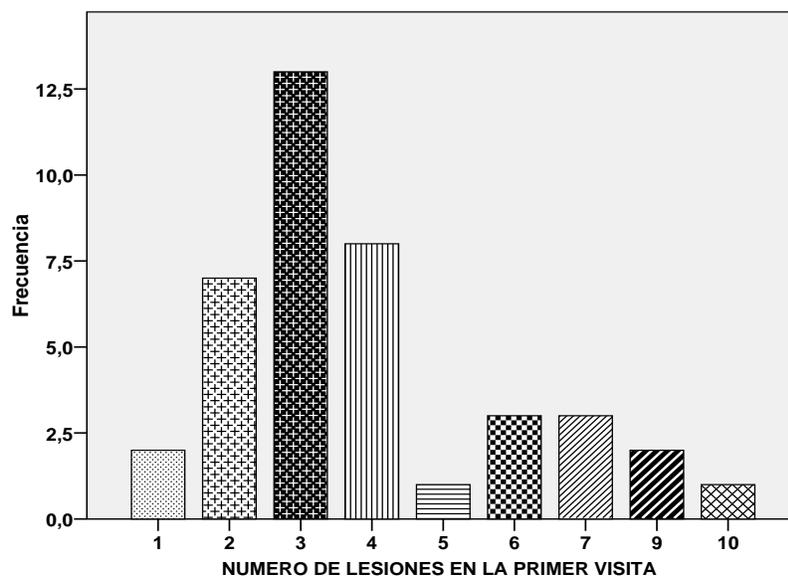
Se asociaron a DA el 59% de los atópicos y el 32.5% de los casos totales.
(Ver gráfico 3)

Gráfico 3: Asociación de PA y DA.



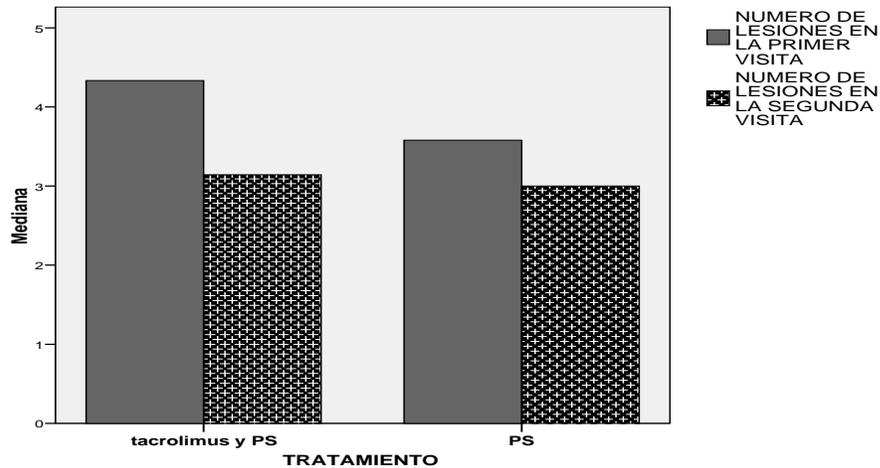
El número de lesiones en la primer visita fue desde 1 hasta 10, teniendo la mayoría entre 2 y 4 parches (mediana 3 parches); con área entre 11.31 y 235.62 cm² con una mediana de 39.28 cm². (Ver gráfico 4)

Gráfico 4: Número de lesiones al momento del diagnóstico.



Hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en cuanto a la disminución del número de lesiones ($Z -3.840$, $p < 0.001$), aunque fue mayor en el grupo de los pacientes tratados con tacrolimus ungüento 0.03% + protector solar (72.7%) que en aquellos tratados con protector solar como monoterapia (27.3%), siendo igualmente estas diferencias estadísticamente significativas ($Z 8.02$, $p = 0.005$). (Ver gráfico 5)

Gráfico 5: Comparación del número de lesiones en la primera visita y luego del tratamiento.



En cuanto a disminución del área total de las lesiones, tomando como parámetro la disminución en 20% del área con respecto al inicio del tratamiento, no hay diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ($Z 21.311$, $p = 0.987$). (Ver gráfico 6)

Gráfico 6: Comparación del área de lesiones en la primera visita y luego del tratamiento.

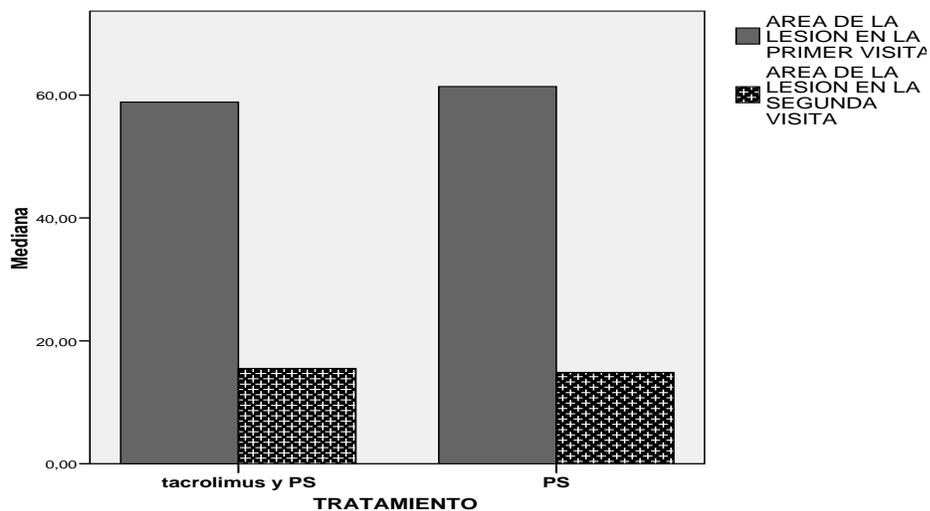
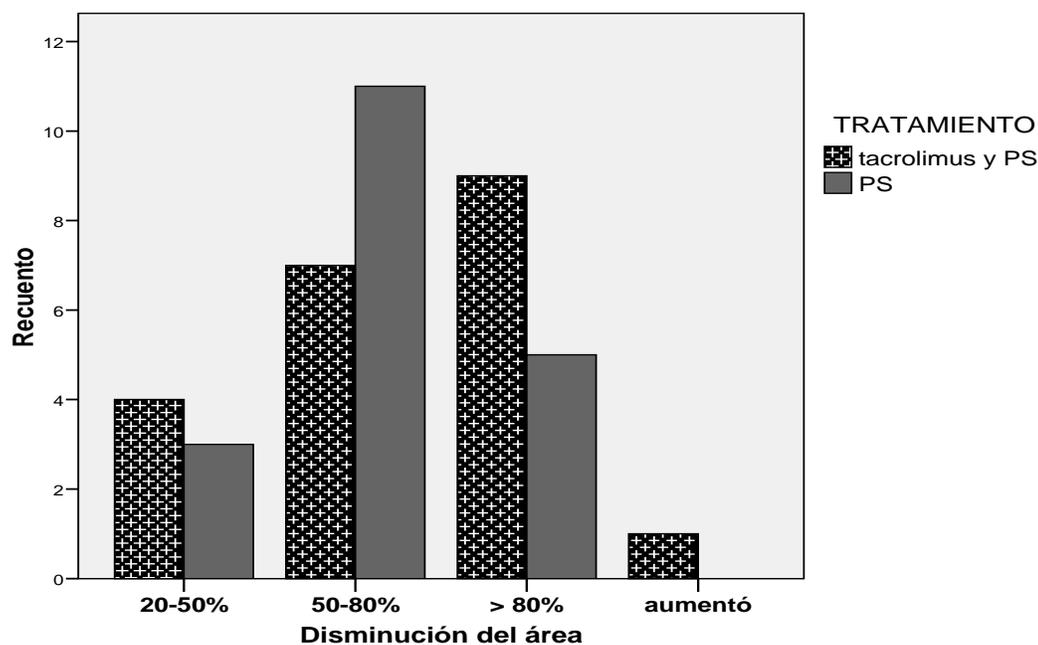


Tabla 4: Distribución por porcentajes de disminución del área de la lesión en cada grupo de tratamiento.

Recuento		TRATAMIENTO		Total
		tacrolimus y PS	PS	
disminución del área	20-50%	4	3	7
	50-80%	7	11	18
	> 80%	9	5	14
	aumentó	1	0	1
Total		21	19	40

(Z 2.461, p=0.292)

Gráfico 7: Comparación del % de disminución del área con ambos tratamientos.



Los efectos adversos fueron mayores para el grupo B (tratamiento con protector solar), reportándose en un 36.8% de los casos y refiriéndose ardor en un 15.8%% y dermatitis acneiformes en 21%; mientras que en el grupo A (tratamiento con tacrolimus + protector solar) el 19% de los pacientes solo refirió ardor durante la primera semana de tratamiento.

XI. DISCUSION:

La PA es un desorden cutáneo común en la infancia, catalogada como una de las 3 afecciones dermatológicas más frecuentes en el Hospital General de México. ⁽⁹⁾ Su prevalencia ha sido reportada entre el 1 y el 5%, encontrándose en nuestro servicio durante el año 2007 de 5572 consultas 172 con diagnóstico de PA equivalente a un 3%, coincidiendo con la literatura. ^(10, 11, 12, 13, 14)

En un estudio se encontró que el 90% de los afectados eran niños menores de 12 años, siendo en este caso un 72.5% de los mismos. ⁽¹⁷⁾

Si bien no existen acuerdos en cuanto al sexo, se encontró un ligero predominio en mujeres (60%), debido esto probablemente a su mayor interés por el aspecto estético.

Puede presentarse en todo tipo de piel, aunque es más fácilmente observable en pieles oscuras por el contraste de las lesiones. En éste trabajo se halló un franco predominio de los fototipos IV y V, debiendo tenerse en cuenta que la mayor parte de nuestra población se encuentra en ese rango.

La PA es considerada como un criterio menor de DA según Hanifin y Rajka ⁽⁵⁾, sin embargo se presenta en un porcentaje considerable de individuos sin ella, de acuerdo a la literatura revisada ⁽¹⁹⁾. En este estudio el 32.5% de los casos tenían DA, mientras que el antecedente de alergia en cualquiera de sus formas (Asma, rinitis y DA) se presentó en el 55%, lo que indicaría que la PA puede ser una expresión de atopia cutánea más que un criterio secundario de DA ^(12,20). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el 45% estuvo ausente el antecedente de atopia ⁽¹⁹⁾. Así mismo existen reportes de 75% de historia familiar de atopia, siendo en este estudio de 52.5%. ⁽¹⁸⁾

El número de lesiones en ésta entidad puede variar desde una mácula aislada hasta más de 20 lesiones, aunque lo frecuente es encontrar 2 o 3 parches como en este estudio en que el 75% tuvo menos de 5 lesiones. ⁽²⁶⁾

No está descrito en la literatura tomar como criterio el área de las lesiones para evaluar la evolución y respuesta al tratamiento. En este trabajo se calculó el área como una figura plana del tipo elipse con la fórmula de largo x ancho x π , encontrándose áreas entre 11.31 y 235.62 cm² con una mediana de 39.28 cm² en la primer visita. Los reportes previos consideran una escala PASI modificada para PA ⁽²⁹⁾, basando la evaluación de la mejoría en cuanto al número de lesiones, descamación y eritema, siendo los últimos parámetros subjetivos.

Con respecto al cuadro clínico, la PA es una dermatosis de curso crónico y extremadamente variable, pudiendo ser desde autolimitada hasta persistir por meses o años. El tiempo de enfermedad en los pacientes fue también variable; sin embargo el 67.5% tenía la enfermedad hace menos de 1 año, lo cual contrasta con la literatura ⁽¹²⁾, probablemente relacionado con el fototipo cutáneo que hace más evidentes las lesiones.

El apego al tratamiento fue en general adecuado en relación a cada esquema terapéutico, observando menor facilidad para la aplicación del protector solar debido a la frecuencia de las aplicaciones y a su consistencia menos estética.

La disminución del número de lesiones posterior al tratamiento fue estadísticamente significativa a favor del grupo de tacrolimus (72.7%).

Y si bien la disminución del área total de las lesiones no fue estadísticamente significativa, si se observó disminución clínica en la mayoría de los pacientes de ambos grupos, sólo en un caso del grupo A aumentó el tamaño, siendo de suma importancia el antecedente de que el paciente acudió a la playa durante el tratamiento, sin que este antecedente establezca una diferencia significativa. Ninguno de los estudios publicados que utilizó inmunomoduladores para el tratamiento de PA valoró este parámetro. ^(7,8)

Los efectos adversos reportados para ambos grupos fueron leves, pasajeros y no revistieron gravedad alguna, concordando con lo reportado en la literatura. ^(32,35)

Debemos aclarar que los resultados presentados hasta el momento son preliminares, al tratarse de un estudio piloto, se deberá realizar un estudio de seguimiento para completar un tamaño de muestra que nos permita generalizar los resultados a otras poblaciones.

XII. CONCLUSION:

El uso de tacrolimus ungüento al 0.03% por vía tópica es útil como coadyuvante al protector solar en el tratamiento de PA.

Esta asociación resultó más efectiva que el uso aislado del protector solar para disminuir el número de lesiones e igualmente efectiva en cuanto al área de las mismas.

Por primera vez en este estudio, se utilizó como parámetro para evaluar la mejoría clínica, la medición del área de las manchas hipopigmentadas. Consideramos que este dato puede agregarse a la escala PASI modificada para PA, confiriendo mayor objetividad a la misma, lo cual deberá ser objeto de estudios posteriores para la validación de este instrumento.

El tacrolimus tópico, al actuar sobre la inflamación realiza una función terapéutica más rápida que el protector solar, el cual actúa solamente como barrera a las RUV. Además de su probada eficacia en DA, la que se asocia frecuentemente a esta entidad.

El esquema terapéutico propuesto es seguro, corto y de fácil aplicación.

XIII. ANEXO 1.

TRATAMIENTO CON TACROLIMUS UNGÜENTO AL 0.03% + PROTECTOR SOLAR VS PROTECTOR SOLAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PITIRIASIS ALBA.

Fecha de reclutamiento:

Nombre:

Registro:

Edad:

Sexo: M F

Residencia:

Teléfono:

Antecedente familiar de Atopia: Si No Tipo:

Presencia de Atopia: Si No Tipo:

Tiempo de evolución:

Fototipo cutáneo: I II III IV V VI

Número de manchas:

Tamaño de las lesiones: L x a x Pi Área total:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Número aleatorio:

Grupo: A B

2ª visita, 4 semanas:

Cumplimiento del Tto: Si No

Exposición al sol: Si No

Efectos adversos: Si No Cuál:

3ª visita, 8 semanas:

Número de manchas:

Tamaño de las lesiones: L x a x Pi

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Cumplimiento del Tto: Si No

Exposición al sol: Si No

Efectos adversos: Si No Cuál:

Dra. Ana Buongermini Götz

ANEXO 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA PEDIATRICA

México D.F.a ____ de _____ del 2008

Por medio de la presente yo (Nombre del padre o tutor) _____
Autorizo que mi hijo (a) _____ participe en el
Protocolo de investigación titulado TRATAMIENTO CON TACROLIMUS
UNÜENTO AL 0.03% + PROTECTOR SOLAR VS. PROTECTOR SOLAR EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON PITIRIASIS ALBA.

Se me ha informado que el objetivo del estudio es comparar la respuesta al tratamiento de pacientes con diagnostico de pitiriasis alba, utilizando protector solar con o sin Tacrolimus.

También se me informo de los posibles efectos adversos al tratamiento y de que toda la información obtenida será confidencial.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo del estudio en el momento que yo decida, sin que esto afecte la atención médica que recibe en este hospital.

Nombre y firma de la Madre
Padre o tutor.

Nombre y firma del testigo

Dra. Ana Buongermini Götz

Nombre y firma del Investigador

ANEXO 3.



Figura 1: Foto de una niña que muestra la mancha Hipocrómica de PA en la primer visita.

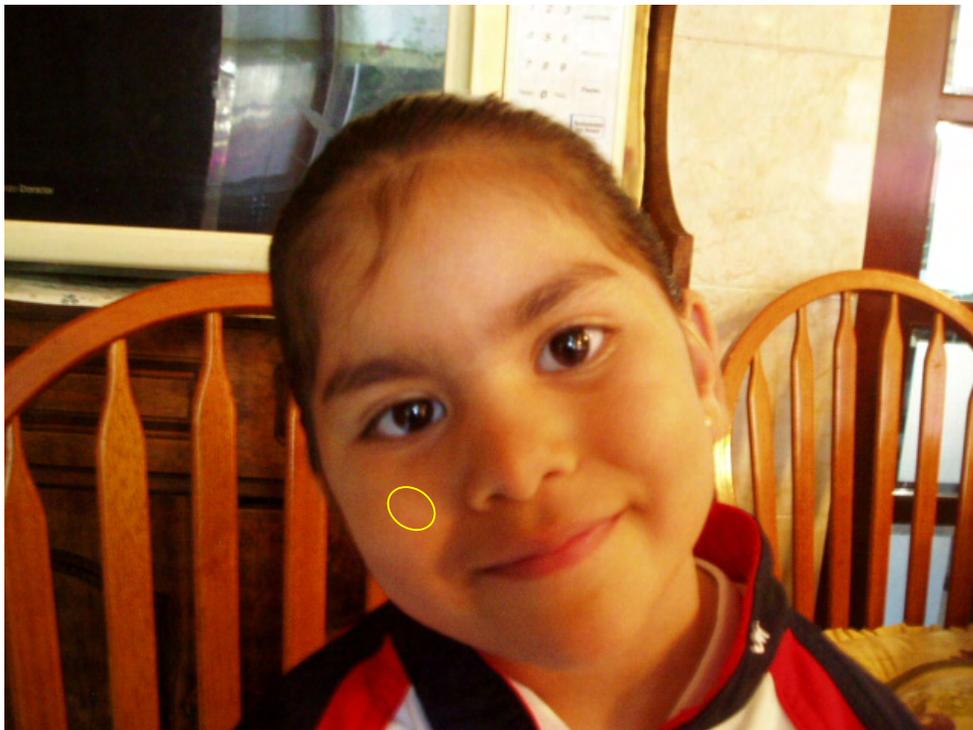


Figura 2: Foto de la misma niña luego de 8 semanas de tratamiento con tacrolimus + PS

XIV. BIBLIOGRAFÍA:

1. Richie L. Lin, M. Camila K. Janniger. Pityriasis Alba. *Cutis*. 2005; 76: 21-24.
2. O'Farrel NM. Pityriasis alba. *Arch Dermatol* 1956; 73: 373-7.
3. Blessmann M, Sponchiado L, Ferreira T. Pitiríase Alba; Aspectos epidemiológicos clínicos e terapêuticos. *An Brás Dermatol*, Rio de Janeiro, 2000; 75(3): 359-67.
4. Weber B, Sponchiado de Ávila L, Albaneze R, Magalhães de Oliveira O, Sudhaus B, Ferreira T. Pityriasis Alba: A study of pathogenic factors. *JEADV* 2002; 16: 463-68.
5. HanifinJ, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Venerol (Stockh)* 1980; 92(suppl): 44-7.
6. Gonzalez Ochoa A, Vargas Ocampo F. Treatment of pityriasis alba with combination of coaltar, diiodohydroxyquinolin and hydrocortisone. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1980; 8: 69-72
7. Fujita, Wayne H. MD I; Mc Cormick, Calogera L. BA 2; Parneix-Spake, Anne MD 2. An Exploratory study to evaluate the efficacy of pimecrolimus cream 1% for the treatment of pityriasis alba. *International Journal of Dermatology*. 46 (7): 700-705, July 2007.
8. Rigopoulos, D. Gregoriou, S. Charissi, C. Kontochristopoulos, G. Kalogeromitros, D. Georgala, S. Tacrolimus ointment 0.1% in pityriasis Alba: na open-label, randomized, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 152-55.
9. Magaña M, Vásquez R, González N. Dermatología pediátrica en el Hospital General. Frecuencia de las enfermedades de la piel del niño en 10000 consultas, 1990-1994. *Rev Med Hosp Gen Méx* 1995; 58(3): 124-30.
10. Fung WK, Lo KK. Prevalence of skin disease school children and adolescents in a Student Health Service Center in Hong Kong. *Pediatr Dermatol* 2000 Nov-Dec; 17(6): 440-46.
11. Martínez R, Pastrana F, Ramírez C, Naranjo M, Ortiz P. Morbilidad por afecciones dermatológicas. Estudio estadístico territorial. *Ver Cubana Pediatr* 1999; 71(2): 53-9.
12. Mayeshiro E, Anadela L, Velásquez F, Bravo F, Cáceres H. Características clínico-patológicas de La pitiriasis Alba. Estudio prospectivo con 31 casos. *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3(1): 27-37.

13. Nanda A, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. A prospective survey of pediatric dermatology clinic patients in Kuwait: an analysis of 10000 cases. *Pediatr Dermatol* 1999; Jan-Feb; 16(1): 6-11
14. Arenas R. Pitiriasis alba. En: *Dermatología, atlas, diagnóstico y tratamiento*. McGraw-Hill. Interamericana México; 1997, 75-76.
15. Inanir I, Sahin MT, Gunduz K, et al. Prevalence of skin condition in primary school children in Turkey: differences based on socioeconomic factors. *Pediatr Dermatol*. 2002; 19: 307-311.
16. Uriarte-Félix J, Sáez-de-Ocariz M, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Julián González R, Ruíz-Maldonado R. Variación estacional de las dermatosis más frecuentes en una consulta externa de Dermatología Pediátrica en México. *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3(1): 21-25.
17. Bassaly M, Miale A. Studies on pityriasis alba. A common facial skin lesion in Egyptian children. *Arch Dermatol* 1963; 88: 272-3.
18. Wells BT, White HJ, Kierland RR. Pityriasis alba: A ten year survey and review of the literature. *Arch Dermatol* 1960; 82 (Aug): 183-9.
19. Mevorah B, Frank E, Wietlisbach V, et al. Minor clinical features of atopic dermatitis. *Dermatológica* 1988; 177: 360-4.
20. Cáceres H, Rueda M. Dermatitis atópica. *Dermatología Peruana* 1999; 9(2): 24-31.
21. Unna PG, Abadía C. Pitiriasis Alba: Estudio clínico e microbiológico. Tesis de maestría. Universidad Federal de Río de Janeiro, Río de Janeiro, 1992: 168.
22. Galadari E, Helmy M. Trace elements in serum of pityriasis alba patients. *Int J Dermatol* 1992; 31(7): 525-6.
23. Du Toit MJ, Jordaan HF. Pigmenting pityriasis alba. *Pediatr Dermatol* 1993; 10(1): 1-5.
24. Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen F. *Dermatología en Medicina General*, cuarta edición, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1997, 101-102.
25. Zaynoun ST, Aftimos BG, Tenekjian KK, Bahuth N, Kurban AK. Extensive pityriasis alba: A histological, histochemical and ultrastructural study. *Br J Dermatol* 1983; 108(1): 83-90.
26. Díaz LH. Pitiriasis Alba: Aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. *Revista de la Universidad Autónoma de Bucaramanga*, 2003, 6: 168-172.
27. Falabella R. Nongenetic disorders of hypopigmentation in Schachner, Hansen R. *Pediatric Dermatology*, 3rd ed. Mosby Ltd. 2003. Spain p 504-13.

28. Vargas-Ocampo F. Pityriasis alba: A Histologic study. *Int J Dermatol* 1993; 32(12): 870-3.
29. Pasquel A, Palacios S, Cañarte C. Estudio comparativo de la eficacia entre la pasta de zinc 10% vs pasta de zinc 10% más hidrocortisona 1% en pitiriasis alba en niños. *Dermatol Pediatr Lat* 2006; 4(1): 28-35.
30. Ruíz Avila P, Tercedor J. Técnicas de diagnóstico. Utilidad de la luz de Wood en Dermatología. *Piel* 1994; 9: 408-12.
31. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12 weeks study of Tacrolimus treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44: S47-S57.
32. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical Pimecrolimus and Tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 516-22.
33. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: Pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and Tacrolimus. *Int J Pharm* 2004; 269: 29-35.
34. Papp KA, Breuer K, Meurer M, Ortone JP, Potter PC, de Prost Y, Davidson MJ, Barbier N, Goertz HP, Paul C. Long-term treatment of atopic dermatitis with Pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 247-253.
35. Rustin MHA. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: A review. *B J Dermatol* 2007; 157: 861-73.