

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA**

**EFFECTO TERAPÉUTICO DEL CALCITRIOL VS CALCIPOTRIOL
EN LA PAPILOMATOSIS CONFLUENTE Y RETICULADA DE
GOUGEROT Y CARTEAUD**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
LONGITUDINAL COMPARATIVO**



**PRESENTADO POR: DR. CÉSAR ALFONSO MALDONADO GARCÍA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MA. DEL CAMEN PADILLA DESGARENNES



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.

**Efecto terapéutico del Calcitriol vs Calcipotriol en la
papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud**

Dr. César Alfonso Maldonado García

Vo. Bo.

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación**

**Efecto terapéutico del Calcitriol vs Calcipotriol en la
papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud**

Dr. César Alfonso Maldonado García

Vo. Bo.

**Dra. Ma. del Carmen Padilla Desgarenes
Jefa del Laboratorio de Micología**

Vo. Bo.

**Dr. Daniel Alcalá Pérez
Jefe de Enseñanza e Investigación**

INDICE

Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud

Definición.....	2
Historia	2
Epidemiología	2
Etiología	3
Teoría de la alteración de la queratinización	3
Teoría endocrina	5
Teoría metabólica	8
Teoría bacteriana	9
Teoría micótica	10
Teoría genética	11
Clínica	12
Diagnóstico.....	13
Diagnóstico diferencial	13
Histología	16
Tratamiento	18
Antibióticos	18
Minociclina	18
Azitromicina	19
Acido fusídico	19
Claritromicina	19
Eritromicina	19
Doxiciclina.....	19
Cefdinir	19
Retinoides	20
Isotretinoína	20
Etretinato	20
Tretinoína	20
Tazaroteno	20

Derivados de la vitamina D	21
Calcipotriol	21
Tacalcitol	21
Antimicóticos	22
Imidazólicos	22
Derivados de la vitamina D	23
Mecanismo de acción	23
Efectos biológicos	25
Eventos adversos	26
Selección del derivado de la vitamina D	26
Protocolo	30
Planteamiento del problema	31
Justificación	32
Hipótesis	33
Objetivos	33
Material y métodos	34
Criterios de inclusión	35
Criterios de exclusión	35
Variables	37
Recursos	41
Descripción general del estudio	41
Consideraciones éticas	43
Manejo de riesgos	43
Análisis	44
Resultados	46
Evaluación estadística	62
Discusión y comentarios	64
Iconografía	71
Anexos	76
Referencias bibliográficas	85

RESUMEN

La papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud (PCRGC) es una dermatosis crónica de causa desconocida y por lo tanto no se cuenta con un tratamiento de elección. Los buenos resultados obtenidos con el tratamiento a base de retinoides sistémicos, aunado a los hallazgos ultraestructurales (células transicionales) e inmunohistiquímicos (CK16) sustentan como la teoría etiopatogénica más importante, la alteración de la queratinización.

Los derivados de la vitamina D, ampliamente utilizados en la psoriasis por sus reconocidos efectos sobre la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, se han propuesto como un tratamiento eficaz para la PCRGC. Actualmente no está claro si el calcipotriol tiene un efecto antipsoriásico más potente que el calcitriol, o si es a la inversa. No se han publicado estudios sobre el efecto del calcitriol tópico en pacientes con PCRGC

Se realizó un estudio para comparar la eficacia y la seguridad del calcipotriol contra la del calcitriol en ungüento, en todos los pacientes que acudieron al Centro Dermatológico Pascua y se les realizó el diagnóstico por correlación clínico - histológica de PCRGC, en el periodo de tiempo comprendido entre Agosto del 2005 a Agosto del 2006.

Nosotros observamos que la eficacia expresada en términos de curación clínica, fue 78% mayor en el grupo de calcipotriol (siete casos de este grupo, contra cero en el grupo de calcitriol), lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0.001$). Por lo que consideramos que el calcipotriol en ungüento tiene una mayor eficacia que el calcitriol en ungüento a las 8 semanas de tratamiento en pacientes con PCRGC. El perfil de seguridad fue similar en los dos medicamentos evaluados.

MARCO TEORICO

DEFINICION

La papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud (PCRGC) es una dermatosis crónica de causa desconocida, generalmente localizada a cara anterior y posterior del tórax, caracterizada por placas reticulares de color café, asintomáticas. No hay un tratamiento específico.¹

HISTORIA

En el año de 1914, Gougerot ² reconoció por vez primera a la papilomatosis confluyente y reticulada, pero fue hasta el año de 1927, cuando Gougerot y Carteaud ³ describieron detalladamente las características clínicas de esta entidad, a la que en un primer momento denominaron “papillomatose pigmentée innominée”, y más tarde “papillomatose pigmentée confluyente et réticulée” ⁴ En el año de 1932, Gougerot y Carteaud ⁵ establecieron la clasificación clínica en tres formas: La papilomatosis confluyente y reticulada, la papilomatosis punteada pigmentada verrugosa y, por último, la papilomatosis numular confluyente.

En el año de 1965, Carteaud ⁶ publicó el primer caso de un paciente con artritis tratado con tetraciclinas (furaciclina), cuya PCRGC mejoró en forma significativa. Desde entonces se han publicado numerosos casos que han sido tratados con éxito a base de minociclina.

EPIDEMIOLOGIA

En el año 1980, Hamilton y cols. ⁷ comunicaron que la PCRGC afectaba más a las mujeres que a los hombres, más a la raza negra que a la blanca, con una relación de 2:1 y con una edad promedio de 21 años. En el año 1994, Lee y cols. ⁸ informaron que el sexo masculino estaba involucrado hasta en 75% más en relación con el femenino; con una proporción 3:1 de la raza blanca sobre la negra y una edad promedio de 19 años; lo cual sugería que en la raza

caucásica la enfermedad predominaba en las mujeres, mientras que en la raza negra predominaba en los varones. Si bien estos estudios obtuvieron resultados discrepantes en cuanto a sexo y raza, ambos autores coinciden en que la etapa de la juventud, es la más frecuentemente afectada.

ETIOLOGIA

La etiopatogenia de la PCRGC se desconoce. Se han propuesto numerosas causas para explicar su origen, dentro de las más importantes se encuentran las siguientes: a) alteración de la queratinización; b) endocrinopatía; c) infección bacteriana; d) relacionada a *Malassezia*; e) asociada a una variedad de amiloidosis cutánea y f) el factor genético.

TEORIA DE LA ALTERACION DE LA QUERATINIZACION

La teoría del trastorno de la queratinización es la que cuenta con la evidencia más sólida para explicar el origen de la PCRGC. Las características histológicas, documentadas por microscopía electrónica, como el hallazgo de células transicionales entre la capa granulosa y la capa córnea, el incremento de gránulos de queratohialina en la capa granulosa y un aumento en la expresión de involucrina, sustentan la teoría de que la enfermedad resulta de una diferenciación y maduración anormal de los queratinocitos.⁹

Inalöz y cols.¹⁰, publicaron 2 casos de PCRGC en dos hermanos en quienes los hallazgos del estudio ultraestructural, identificó un incremento de células transicionales entre la capa granulosa y la capa córnea y; el estudio de inmunohistoquímica reveló un aumento en la expresión de la citoqueratina 16 (CK16). El mayor número de células transicionales se ha sugerido como un marcador de queratinización prematura y se ha asociado con estados ictiosiformes. La CK16 se expresa en queratinocitos palmoplantares y de mucosa normal. Sin embargo, la CK16 muestra una mayor expresión en epitelios escamosos sometidos a un proceso anormal de diferenciación o en estados hiperproliferativos, como se observa en la psoriasis, en donde las alteraciones de la maduración del queratinocito se reflejan en la modificación

del perfil de las citoqueratinas: se presentan citoqueratinas de proliferación CK6, CK16, CK17, aumento en la expresión de las citoqueratinas basales CK5, CK14 y reducción de las citoqueratinas de maduración CK1 y CK10. En la psoriasis, existe además bloqueo de la síntesis de la filagrina (normalmente sintetizada en la granulosa para participar en la constitución de los gránulos de queratohialina), presentación temprana, desde las primeras capas suprabasales de la involucrina (proteína de la cubierta córnea) e intensa actividad transglutaminasa. ¹¹

La PCRGC responde adecuadamente al tratamiento con retinoides y derivados de la vitamina D, los cuales son medicamentos utilizados en alteraciones de la queratinización. Se desconoce por qué algunos fármacos antibacterianos son eficaces en el tratamiento de la PCRGC; sin embargo, un estudio publicado en el año 2004 por Kim y cols. ¹² parece aportar información importante sobre el mecanismo de acción de la minociclina en la PCRGC, estos autores demostraron que ésta tiene un efecto inhibitorio sobre la proliferación de los queratinocitos y que también induce su apoptosis. Por lo que de comprobarse esto, se reconocería una propiedad biológica más a este fármaco perteneciente al grupo de las tetraciclinas, al que ya se le conocen otros efectos, entre los que destaca el antiinflamatorio lo que permite su empleo en otras dermatosis no infecciosas como: acné, rosácea, pustulosis palmo-plantar, penfigoide buloso; así como en procesos granulomatosos (p.e. sarcoidosis, granuloma por modelantes) ^{13, 14}

TEORIA ENDOCRINA

Una de las primeras teorías fue la del factor endocrino, lo cual podría explicar el inicio de la enfermedad en la adolescencia. Hasta ahora, no se ha demostrado ninguna alteración en las determinaciones séricas de progesterona, estrógenos y hormona foliculoestimulante. Groh y Schnyder ¹⁵ encontraron que no son las hormonas sexuales propiamente dichas las que se

encuentran alteradas, sino, que son los ligandos proteicos de éstas los que están disminuidos y que las pacientes que presentaban esta dermatosis mejoraban considerablemente durante el embarazo. Sin embargo, en otros estudios no se han podido constatar estas afirmaciones.

Otra vertiente endocrinológica es la que destaca la coexistencia de casos de PCRGC con enfermedades de esta naturaleza, como la diabetes mellitus, tiroidopatías y obesidad, pero han sido solo comunicaciones aisladas.

A mediados del siglo XX, surgió la polémica en relación a si la PCRGC era una entidad clínica independiente o si se trataba de una variante de la acantosis nigricans.¹⁶

Curth en el año 1952,¹⁷ comunicó el caso de una adolescente obesa que presentaba acantosis nigricans en axilas y nuca y una dermatosis similar a la PCRGC, en la región esternal y consideró que la PCRGC podía ser una variante de la acantosis nigricans asociada a obesidad. Décadas más tarde, Lim¹⁸ comunicó 2 casos de personas obesas, de origen oriental, con PCRGC localizada en tórax anterior, asociada a acantosis nigricans en axilas e ingles. Uno de los casos mejoró transitoriamente de ambas dermatosis durante la dieta terapéutica de reducción de peso; por lo que sugirió que la PCRGC y la acantosis nigricans, eran esencialmente la misma entidad con características morfológicas distintas.

Hirokawa y cols.¹⁹ publicaron el caso de un varón obeso de 19 años de edad, con intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia. Los hallazgos clínicos e histológicos que presentaba la dermatosis eran compatibles con el diagnóstico de PCRGC. El paciente también presentaba acantosis nigricans en axilas y nuca. El estudio micológico fue negativo y el tratamiento antimicótico no tuvo beneficio alguno. Aunque la reducción del peso corporal no reflejo cambios en las dermatosis, la terapia con etretinato oral a dosis de 40mg/día, resultó en considerable mejoría tanto para la PCRGC como para la acantosis nigricans a cuatro semanas de tratamiento; sin embargo, tras la reducción de la dosis en un 50%, dado el evento adverso de hígado graso, las lesiones se exacerbaron.

Hirokawa y cols.¹⁹ proponen que la asociación entre estas dos dermatosis se observó desde el momento mismo de la descripción inicial de la PCRGC, ya que al remontarse a los casos originales de Gougerot y Carteaud, encontraron, que placas de aspecto papilomatoso fueron descritas en axilas e ingles, situación que también se señaló en 2 de los casos estudiados por Hamilton y cols.⁷ en quienes las placas papilomatosas involucraban las axilas; lo que les hizo suponer que dichos cambios cutáneos representaban acantosis nigricans. Finalmente, los autores concluyen que ambas dermatosis comparten factores predisponentes como: juventud, obesidad y piel morena, lo que aunado a la respuesta terapéutica, a etretinato o reducción de peso, sugiere una estrecha relación entre estas dos dermatosis, y que se requeriría del estudio de un mayor número de casos para poder establecer si la PCRGC y la acantosis nigricans, asociadas a obesidad, representan entidades clínicas independientes o subtipos distintos de una misma alteración de la queratinización.

Cannavo y cols.²⁰ publicaron el caso de una paciente obesa (IMC 37.8) de 19 años de edad, quien presentaba PCRGC en la región epigástrica e intermamaria, además de acantosis nigricans en región axilar y en la nuca, diagnósticos clínicos que se confirmaron mediante estudio histopatológico. El estudio con lámpara de Wood no reveló fluorescencia. El protocolo de estudio documentó resistencia a la insulina en la paciente, por lo que se indicó un régimen dietético hipocalórico, además de minociclina oral a razón de 100mg dos veces al día y aplicación tópica de calcipotriol dos veces al día por 2 meses, sin que esto reflejara alguna mejoría de las dermatosis. Por lo que se decidió continuar únicamente con el régimen dietético y a los 6 meses de seguimiento, tras una pérdida de peso corporal de 10kg, se observó una mejoría clínica significativa de ambas dermatosis, aunque las lesiones cutáneas recurrieron tras un nuevo aumento de peso corporal.

La acantosis nigricans (AN) tiene una alta prevalencia en individuos obesos (80%), y es un hallazgo frecuente en numerosas alteraciones genéticas que se asocian a obesidad. La explicación patogénica de la alta prevalencia de AN en pacientes obesos, esta dada por la resistencia a la insulina con la consecuente hiperinsulinemia, que presentan la mayoría de los pacientes

obesos. La insulina normalmente se une al receptor de insulina, expresado en casi todos los tejidos del cuerpo humano; cuando existen cantidades excesivas de insulina, ésta es capaz de unirse a tres tipos distintos de receptores celulares, todos miembros de la familia de receptores tirosina cinasa (TC): a) receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF1R), b) receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y c) receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), capaces de modular la activación proteica y la expresión génica de vías mitogénicas y antiapoptóticas, con la consecuente proliferación epidérmica y la papilomatosis.

Los autores consideran que la PCRGC y la acantosis nigricans son entidades secundarias a alteraciones de la queratinización, que comparten en un subgrupo particular de pacientes obesos y con resistencia a la insulina, un mecanismo patogénico común, en donde una vía anormal de activación de receptores tipo tirosina cinasa, estimula el crecimiento epidérmico. Estos datos sustentan la hipótesis de que la AN en pacientes obesos puede ser el resultado de una inapropiada activación simultánea de distintos receptores de factor de crecimiento tipo TC, debido a niveles séricos excesivos de insulina. Los autores proponen que este mismo mecanismo es el responsable del inicio de las lesiones cutáneas en la PCRGC. El curso paralelo de ambas dermatosis en la paciente, con mejoría de las lesiones cutáneas tras la pérdida de peso y recurrencia con un nuevo incremento de peso, fortalece la hipótesis de una estrecha relación patogénica entre estas dos dermatosis. Sin embargo, Cannavo y cols, destacan que a excepción de la AN y la psoriasis, no son frecuentes otros procesos de crecimiento epidérmico en los pacientes obesos; además, la PCRGC puede afectar a individuos sanos, sin trastornos de peso corporal o entidades endocrinológicas, sugiriendo que otros mecanismos como la predisposición genética pueden influir en la expresión clínica de esta enfermedad. Por lo anterior los autores consideran que la AN y la PCRGC son distintas alteraciones de la queratinización que comparten, en un grupo particular de individuos afectados por obesidad y resistencia a la insulina, un mecanismo patogénico común capaz de estimular vías de crecimiento epidérmico mediante la activación de receptores tipo TC.

En el momento actual se conocen diferencias bien establecidas entre la PCRGC y la acantosis nigricans, lo que permite identificarlas como entidades clínicas independientes. Más adelante en el apartado de diagnóstico diferencial se señalaran esas diferencias.

TEORIA METABOLICA

Otra teoría, aunque de escasa evidencia, plantea que la papilomatosis podría incluirse como una variedad de amiloidosis cutánea; ésta se designaría como amiloidosis primaria bifásica, puesto que un estudio demostró material amiloide en el examen histopatológico de tres pacientes.¹⁵ Hallazgos que no se han vuelto a documentar.

TEORIA BACTERIANA

La participación de una bacteria en la patogénesis de la PCRGC es incierta. El estafilococo se ha aislado ocasionalmente en cultivos de lesiones de la piel en pacientes con alteraciones de la queratinización, y una toxina con propiedades de “superantígeno”, como la toxina del síndrome de choque tóxico u otra toxina derivada del estafilococo podrían afectar la queratinización. Se ha demostrado que la enterotoxina B estafilocócica induce la producción de factor de necrosis tumoral (FNT) alfa y ácido ribonucleico mensajero (RNAm) de interleucina 1 alfa en cultivos cutáneos y que dichas citocinas pueden modular el proceso de queratinización.²¹ Lee y cols.²² observaron un número elevado de colonias bacterianas (87.5%; 21/24 muestras) dentro del infundíbulo del folículo piloso en pacientes con PCRGC. Además, en cultivos aeróbicos, se identificó estafilococo spp. en muchos casos y en el antibiograma muchos de ellos resultaron sensibles a minociclina. Montemarano y cols;²³ entre otros autores^{24, 25} , consideran a *Propionibacterium acnes* como otro agente bacteriano que podría participar en la patogenia de la PCRGC, generando una respuesta anómala del huésped, ya que el estudio con tinción de Giemsa,

demuestra cocobacterias que pueden ser los patógenos colonizadores localizados en el estrato córneo de la epidermis. Estos hallazgos sugieren la posible participación de factores bacterianos en la inducción de la PCRGC. Sin embargo, lo que realmente da sustento a esta teoría, son los numerosos estudios en donde se ha documentado la respuesta favorable a los tratamientos a base de antibióticos, particularmente la minociclina.

Actualmente se sabe que la minociclina no solo posee efecto antimicrobiano, sino que también posee efecto anti-inflamatorio, e incluso, como recientemente se ha sugerido, sobre la proliferación y apoptosis de queratinocitos;¹² por lo que no se puede afirmar categóricamente que la buena respuesta terapéutica de la PCRGC a la minociclina sea exclusivamente por el efecto antibacteriano. De hecho, Jang y cols.²⁶ así como Atasoy y cols.²⁷ documentaron cultivos bacterianos y micológicos negativos en todos los pacientes estudiados con PCRGC, pero con respuesta terapéutica satisfactoria a varios antibióticos.

Una nueva propuesta etiológica por Natarajan y cols.²⁸ parecía destacarse al aislar, de escamas de la piel de un varón con PCRGC, un microorganismo identificado como *Dietzia* spp. (familia: *Dietziaceae*, suborden: *Corynebacterineae*, orden: *Actinomycetales*). Microorganismo que ha sido aislado principalmente del ambiente. Sin embargo, cuando el paciente estudiado presentó una recaída de la PCRGC, los investigadores no pudieron aislar nuevamente el agente infeccioso. Un agente de la misma familia, *D maris*, ha sido asociado a casos de bacteriemia relacionada a cateterismo en pacientes inmunocomprometidos y con infección en prótesis de cadera. El rol que juega la colonización o infección bacteriana en la patogenia de PCRGC, aun no está bien definido.

TEORIA MICOTICA

Diversos estudios han relacionado a la levadura dimórfica y lipofílica, *Malassezia*, con el desarrollo de la PCRGC, bien como agente etiológico

directo o bien como desencadenante de una respuesta anómala del huésped a esta infección.^{29, 30} A favor de que la presencia de *Malassezia* es significativa, está la respuesta clínica a antifúngicos y las manifestaciones clínicas similares a las de la pitiriasis versicolor.³¹ En contra de ello, están los hechos de que solo se encuentran cultivos positivos de *Malassezia* en menos del 50% de los casos y que el éxito del tratamiento antifúngico no se observa en todos los casos y éste no se correlaciona con la positividad del estudio micológico directo (KOH) o del cultivo.³² Además, en los pacientes con PCRGC no se observa la conversión de *Malassezia* de la forma levaduriforme (esporas) a la micelial, (hifas) que es la patógena.^{33, 34} Nordby³³ informó que el análisis micológico directo (KOH) fue positivo para levaduras en 10 de 31 casos de PCRGC, positivo para levaduras e hifas en un caso y negativo en 20 casos. El argumento de Roberts y Lachapelle,³⁰ de que solo las lesiones iniciales de PCRGC están abundantemente colonizadas por el microorganismo, puede explicar la baja frecuencia de la positividad al KOH, pero el argumento de que el huésped responde de manera exagerada a una levadura que se conoce forma parte de la microbiota cutánea normal, carece de sustento. Actualmente se considera que aquellos casos de PCRGC que respondieron al tratamiento antifúngico, en realidad se trataban de casos de pitiriasis versicolor.

TEORIA GENETICA

La publicación de algunos casos de PCRGC entre integrantes de una misma familia plantea la posibilidad de que factores genéticos estén involucrados en su patogenia. Baden,³⁵ fue el primero en informar de la presentación familiar en este tipo de papilomatosis. Posteriormente, Henning y de Wit,³⁶ publicaron los casos de una señora de 44 años de edad, su hija de 15 años de edad y su hijo de 18 años de edad con PCRGC. La madre inició su dermatosis a los 12 años de edad y negó haber presentado algún cambio de la dermatosis durante sus periodos gestacionales, pero si refería un ligero incremento en la pigmentación durante la fase premenstrual, fenómeno que también se presentaba en la hija. La dermatosis se presentó en el hijo a los 13 años de edad y en el hija a la edad de 10 años. El estudio con luz de Wood, el

examen micológico directo con KOH, el cultivo micológico y la tinción PAS del estudio histopatológico resultaron negativos.

Schwartzberg y Schwartzberg ³⁷ publicaron 3 casos de PCRGC en donde 2 de ellos eran hermanos y en quienes el estudio micológico resultó negativo.

Otro estudio ¹⁰ informó de 2 hermanos con PCRGC, uno de 27 años de edad y el otro de 21 años de edad, con un tiempo de evolución de la dermatosis de 5 y 2 años respectivamente. En ambos se realizó el estudio ultraestructural y de inmunohistoquímica. Los hallazgos sugirieron que la PCRGC familiar esta relacionada a una alteración en la diferenciación de los queratinocitos.

Stein y cols. ³⁸ describieron a 3 hermanos jóvenes con PCRGC. Lo relevante de éste artículo, es que 2 de ellos habían presentado pitiriasis versicolor confirmada por exámen micológico directo.

Existen algunos estudios que han informado de una asociación entre PCRGC y dermatitis atópica, ^{39, 40} entidad con bases genéticas demostradas.

CLINICA

Gougerot y Carteaud describieron las papilomatosis de 1927 a 1932 y las clasificaron en tres formas clínicas: a) la papilomatosis confluyente y reticulada; b) la papilomatosis punteada pigmentada y verrugosa y c) la papilomatosis numular confluyente, siendo la primera la variedad clínica más frecuente. ^{3, 4, 5, 41, 42}

La dermatosis se localiza en el tronco, en las zonas inter-mamaria, infra-mamaria, epigástrica e interescapular, con extensión al resto del tórax y abdomen, cuando la dermatosis afecta el cuello y las axilas, los pliegues cutáneos de esas regiones se hacen más evidentes y adquieren un aspecto aterciopelado, como el que se advierte en los casos de acantosis nigricans,

pero en los casos de PCRGC conservan el patrón reticulado. Se han documentado casos de PCRGC que afectan la cara y la región púbica. La dermatosis se caracteriza clínicamente por lesiones de aspecto papular, parduscas, de superficie verrugosa o ictiosiforme, de aproximadamente 1 a 5 mm de diámetro, que forman grandes placas pigmentadas que tienden a confluir más en el centro y dan una apariencia reticulada en la periferia. Las lesiones generalmente suelen ser asintomáticas o se acompañan de prurito leve. Su evolución es crónica y la curación espontánea es excepcional.^{1, 42, 43}

Figura 1.



Figura 1. Aspecto reticulado de las lesiones

DIAGNOSTICO

Los criterios diagnósticos sugeridos por Davis y cols.⁴⁴ incluyen la presencia de: a) manchas y/o pápulas hiperpigmentadas de color café y que al menos una de estas presente aspecto verrugoso con superficie escamosa y que adquieran una distribución reticulada; b) afección de tronco superior y cuello; c) estudio micológico directo negativo; d) ausencia de respuesta con el tratamiento antifúngico; y e) excelente respuesta a la minociclina.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la PCRGC es extenso e incluye principalmente a la pitiriasis versicolor, la acantosis nigricans y el prurigo pigmentado.

El diagnóstico diferencial más importante de la PCRGC es con la acantosis nigricans, ya que son similares morfológicamente; sin embargo, el inicio intertriginoso de las lesiones y la ausencia del patrón reticulado indican este último diagnóstico. En la histopatología no existen diferencias significativas entre ambas. La pseudoacantosis nigricans es un término acuñado por Curth, corresponde a una variedad benigna de la acantosis nigricans que afecta sobre todo a pacientes obesos e involuciona con la reducción de peso; las lesiones se presentan por la constante fricción y maceración (intertrigo). En contraste, la obesidad no es una condición imprescindible en la PCRGC.^{45, 46} Figura 2, 3.



Figura 2. Acantosis nigricans. Ausencia del patrón reticulado.



Figura 3. PCRGC. Patrón reticulado

La pitiriasis versicolor no presenta un carácter verrugoso, en cambio, prácticamente en todos los casos se puede obtener escama fina de las lesiones, a diferencia de la PCRGC, en donde la presencia de escama es excepcional. En el estudio micológico directo siempre se observan hifas y esporas y el cultivo es positivo para *Malassezia sp.* ⁴⁷ Figura 4, 5.



Figura 4. Pitiriasis versicolor. Ausencia del aspecto verrugoso



Figura 5. PCRGC. Aspecto verrugoso

El prurigo pigmentado comparte características clínicas con la PCRGC, como la edad de presentación, el patrón reticulado de las lesiones distribuidas en cuello y tronco, y el tratamiento de primera línea que también es a base de minociclina. Sin embargo, la principal afectación en individuos de origen asiático, el aspecto morfológico urticariforme o papulovesicular, el prurito y el infiltrado inflamatorio que se advierte en el estudio histopatológico, permiten su distinción con la PCRGC.⁴⁸

Otros diagnósticos diferenciales incluyen a la amiloidosis macular, las verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, enfermedad de Darier, eritema discrómico perstans, pseudoatrofoderma colli, queratosis seborreicas generalizadas. Otras dermatosis con patrón reticulado que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son los trastornos pigmentarios reticulados con una forma de herencia ligada al cromosoma X, la enfermedad de Dowling-Degos, acropigmentación reticulada de Kitamura y el síndrome de Revescz.

La PCRGC puede distinguirse de las dermatosis previamente citadas por: a) la ausencia de hallazgos clínicos asociados; b) los estudios micológicos negativos en un porcentaje alto; c) el predominante patrón reticulado en lugar de superficie queratósica o escamosa; d) los hallazgos histológicos: papilomatosis con mínimo o nulo infiltrado celular inflamatorio; e) la relación incierta con factores genéticos; f) la respuesta terapéutica a la minociclina o a la azitromicina.⁴⁹

HISTOLOGIA

La histología de la PCRGC muestra hiperqueratosis ortoqueratósica con disminución de la granulosa o falta de ella, papilomatosis de grado variable, y en la dermis superficial un leve infiltrado inespecífico perivascular. Se puede advertir un incremento, de ligero a moderado, en depósitos de pigmento (melanina). Si bien estos cambios semejan los de la acantosis nigricans, los cambios de la PCRGC, tienden a ser menos pronunciados. En algunos casos la PCRGC puede distinguirse de la acantosis nigricans, debido a que la primera

en ocasiones presenta un incremento, de leve a moderado, en el tamaño del lumen de los vasos sanguíneos dérmicos superficiales, y esto se advierte como un rosario de fibras elásticas.⁴⁹

Hallazgos histológicos menos característicos en la PCRGC son la presencia aislada de *Malassezia*, disminución o ausencia de capa granulosa, papilomatosis irregular y una capa espinosa que varía de acantósica a atrófica. La dermis puede contener un infiltrado linfocitario perivascular, dilatación leve de los vasos sanguíneos dérmicos superficiales e hipermelanosis de la capa basal. En los estudios histológicos no se ha podido documentar la presencia de bacterias.⁵⁰

Mutasim,⁵¹ publicó el caso de una paciente de 31 años de edad en quien el estudio histológico no reveló datos de papilomatosis, por lo que el autor propone denominar a estos casos como “erupción papuloescamosa confluyente y reticulada”. Otros datos singulares de este caso fueron; que la dermatosis se manifestó durante la etapa gestacional; que además de la afección en cuello y tronco la dermatosis afectaba la región facial, topografía infrecuente en esta entidad y finalmente, la recurrencia de las lesiones a 2 ciclos de tratamiento con minociclina, ameritando a juicio del autor, el tratamiento de mantenimiento con minociclina a dosis de 100mg/día, sin que se especifique por cuanto tiempo permaneció la paciente con este tratamiento.

El estudio ultraestructural en pacientes con PCRGC sugiere una alteración de la queratinización. Lee y cols.⁹ identificaron un incremento de células transicionales entre la capa granulosa y la capa córnea. Jimbow y cols.³² también encontraron una marcada alteración de la cornificación; un marcado incremento en el número de gránulos laminares (cuerpos de Odland) en la capa granulosa; un incremento en el número de melanosomas en la capa córnea y ausencia de cambios estructurales significativos de los melanocitos epidérmicos. El incremento en el número de melanosomas en la capa córnea probablemente explique los cambios en la pigmentación observados en esta dermatosis. Por otra parte Kanitakis y cols⁵² encontraron un incremento en la expresión de involucrina en lesiones de PCRGC, lo que aunado a los hallazgos

publicados por Inaloz,¹⁰ en donde el estudio de inmunohistoquímica reveló un aumento en la expresión de citoqueratina suprabasal 16 (CK16) y un incremento en el número de células epidérmicas Ki-67 en la capa basal y la de Malpighii, dan sustento al argumento de que la PCRGC es un trastorno hiperproliferativo de la queratinización.

TRATAMIENTO

ANTIBIOTICOS

En el año de 1965, Carteaud⁶ publicó el caso de un paciente con artritis tratado a base de furaciclina, el cual mejoro notablemente de su dermatosis concomitante, la PCRGC. Desde entonces se han publicado numerosos casos que han sido tratados con éxito a base de minociclina.^{23, 25, 40, 41, 44, 46, 51, 53, 54, 55,}

⁵⁶ En la mayoría de estos casos, los pacientes fueron inicialmente tratados con antifúngicos orales y/o tópicos y otros, con retinoides tópicos sin éxito, y como segunda opción, se indicó la minociclina, con lo que se obtuvo la resolución de las lesiones, aunque con recurrencia en algunos casos a los pocos meses de haberla suspendido.

En el estudio publicado por Montemarano y cols,²³ 11 pacientes con PCRGC fueron tratados con minociclina a dosis de 50mg c/12h por 6 semanas. El período de seguimiento fue en promedio de 11 meses. Nueve presentaron una respuesta terapéutica del 90 al 100%. La recurrencia se observó en 3 casos, mismos que respondieron nuevamente con otro ciclo de minociclina. No se observaron eventos adversos.

En una serie de reporte de casos,²⁵ se informa de la resolución de las lesiones en 6 adolescentes con PCRGC tratados con minociclina a dosis de 200mg/día por 1 a 2 meses. La mayoría de los pacientes tuvieron un período de seguimiento mayor a 9 meses y menor a 12 meses. Todos presentaron una respuesta favorable de la dermatosis. La recurrencia se observó en 2, en uno a

los 2 meses y en otro a los 11 meses de haber suspendido la minociclina. No se informó de la presencia de eventos adversos.

Lo anterior nos permite considerar a la minociclina como un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con PCRGC; y estimar que la recurrencia de la dermatosis tras un primer ciclo de minociclina es de aproximadamente un 30%.

Jang y cols.²⁶ publicaron una serie de 6 casos de PCRGC tratados exitosamente con varios antibióticos por vía oral, como: ácido fusídico 1g día por 4 semanas, claritromicina 500mg día por 5 semanas, eritromicina 1g día por 6 semanas y azitromicina 500mg día 3 veces por semana por 3 semanas. Atasoy y cols.²⁷ también informaron del tratamiento efectivo con azitromicina para la PCRGC. Otras comunicaciones han señalado la utilidad de otros antibióticos como la doxiciclina⁵⁷ y el cefdinir.⁵⁸

Scheinfeld,⁴⁹ plantea la discusión respecto a que no esta claro si es la minociclina o la azitromicina, el antibacteriano de elección para el tratamiento de la PCRGC. Destaca que si bien la mayoría de las publicaciones demuestran la eficacia de la minociclina, los efectos secundarios de la azitromicina parecen ser menos dañinos que los de la minociclina. Esta se ha asociado a síndrome de lupus-like, vasculitis y la azitromicina no. La minociclina es considerada como un fármaco categoría D durante el embarazo, en tanto que la azitromicina es considerada categoría B y no esta involucrada en interacciones medicamentosas importantes. Ahora que se puede disponer de la azitromicina en su forma genérica, el costo económico comparado con la minociclina es similar e incluso menor.

Como ya se ha señalado previamente, aun no se conoce la patogenia de la PCRGC, pero el hecho de que la respuesta terapéutica con antibacterianos sea buena, formula la posibilidad de que la PCRGC sea desencadenada por factores bacterianos. Sin embargo, cabe la posibilidad de que estos medicamentos ejerzan su efecto no por sus propiedades antibacterianas, sino más bien, por sus propiedades antiinflamatorias, propiedades bien documentadas en la minociclina. Además, un estudio reciente demostró como

la minociclina tiene efecto inhibitorio sobre la proliferación de los queratinocitos y como también induce la apoptosis de queratinocitos cultivados.¹² Lo que permite explicar el papel terapéutico de la minociclina en la PCRGC.

RETINOIDES

Aunado a los estudios ultraestructurales en pacientes con PCRGC que sugieren una alteración de la queratinización,^{9, 10, 32, 52} se suma la buena respuesta al tratamiento con retinoides en pacientes con PCRGC. La PCRGC ha respondido satisfactoriamente a dosis altas⁸ y bajas⁵⁹ de isotretinoína, así como también a etretinato,^{19, 60} sin embargo, la recurrencia a los pocos meses posterior a la suspensión de ellos es la regla. Los eventos adversos y el costo de estos medicamentos sobrepasan los beneficios, dada la “benignidad” de la PCRGC. Son aisladas las comunicaciones de casos^{37, 39} a favor de la eficacia de la tretinoína tópica en el tratamiento de la PCRGC. Se ha informado que el tazaroteno tópico es efectivo en el tratamiento de la PCRGC.⁶¹ Sin embargo, el uso de retinoides tópicos requiere después de su fase intensiva de tratamiento, su aplicación intermitente para tratar las recurrencias.

DERIVADOS DE LA VITAMINA D

Con base en la teoría de que la PCRGC es una alteración de la queratinización y con el conocimiento de que el calcipotriol posee un potente efecto regulador sobre la diferenciación celular, e inhibidor, sobre la proliferación de los queratinocitos, se han utilizado los derivados de la vitamina D por vía tópica en pacientes con PCRGC con resultados alentadores. El calcipotriol en crema o ungüento al 0.005% aplicado 2 veces al día ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de la PCRGC. Kürkcüoğlu y Celebi,⁶² fueron los primeros en comunicar el tratamiento de la PCRGC con calcipotriol tópico.

Posteriormente, Gülec y Seckin, ⁶³ publicaron el caso de una mujer de 34 años de edad portadora de diabetes mellitus tipo 2, con PCRGC de 4 meses de evolución. El examen directo (KOH) y la tinción PAS resultaron negativos. Se le prescribió calcipotriol ungüento dos veces al día y se observó resolución completa de la dermatosis a las 4 semanas de tratamiento. El seguimiento del caso por 11 meses no reveló recurrencia.

Ginarte y cols. ⁶⁴ informaron del caso de una mujer de 14 años de edad con PCRGC, en quien se identificaron levaduras de *Malassezia* en el estudio micológico directo (KOH) y posteriormente se eliminaron tras recibir tratamiento antifúngico a base de itraconazol oral y flutrimazol tópico, pero sin modificar el cuadro de la PCRGC, el cual respondió al tratamiento con tacalcitol.

Basak y cols. ⁶⁵ también informaron del caso de un varón de 21 años de edad, que inicialmente fue mal diagnosticado como pitiriasis versicolor, sin obtener respuesta al tratamiento antifúngico, tanto tópico, como sistémico. El estudio posterior del caso por parte de su equipo de colaboradores, estableció el diagnóstico de PCRGC. El paciente fue tratado con calcipotriol tópico aplicado 2 veces al día por 8 semanas y a pesar de la mejoría moderada se tuvo que suspender por dermatitis irritativa, con lo que se observó recurrencia del cuadro. Posteriormente fue tratado con éxito a base de minociclina 100mg/día por 8 semanas.

ANTIMICOTICOS

Finalmente, a pesar de que existen casos en los que se afirma que la PCRGC responde al tratamiento antifúngico, ⁶⁶ la positividad del estudio micológico directo (KOH) en piel afectada de pacientes con PCRGC no garantiza el éxito terapéutico. En una serie de 7 pacientes publicada por Thomsen, ⁶⁷ cuatro presentaron positividad para KOH, pero no respondieron al sulfuro de selenio ni al miconazol en crema. El único que respondió favorablemente al sulfuro de selenio había presentado un estudio KOH negativo. Un estudio de revisión, publica el análisis de 19 pacientes con

PCRGC tratados con imidazólicos tópicos, el cual reveló que; 14 no respondieron al tratamiento, 3 presentaron mejoría y 2 resolución. En otro estudio, 14 pacientes con PCRGC a quienes se les había indicado como tratamiento el sulfuro de selenio tópico reveló que 9 no respondieron, 3 presentaron mejoría y 2 resolución. Nuevamente se demostró la falta de correlación entre los estudios micológicos y la respuesta terapéutica.⁶⁸

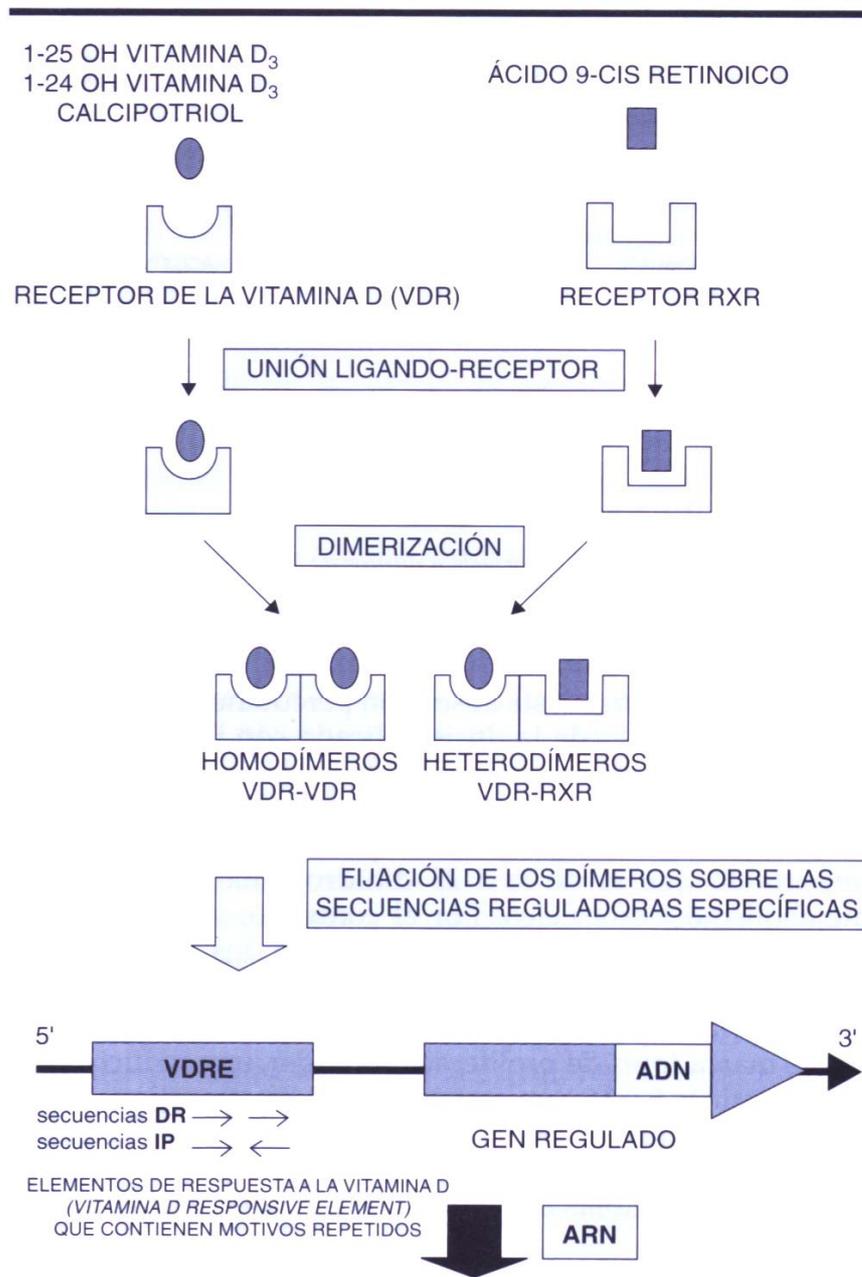
DERIVADOS DE LA VITAMINA D

La vitamina D es el progreso más importante de estos últimos años en el tratamiento tópico de la psoriasis. Su empleo fue consecuencia de la observación fortuita de un paciente con osteoporosis tratado con vitamina D por vía sistémica, cuya psoriasis mejoró de manera espectacular. Como su uso por vía sistémica está limitado por sus efectos osteo-cálcicos, la investigación se ha orientado hacia aplicaciones locales y productos derivados con menor efecto metabólico.⁶⁹

MECANISMO DE ACCION

Los precursores de la vitamina D se sintetizan en la piel y a continuación deben ser sometidos a una doble hidroxilación, primero en el hígado (25-OH vitamina D) y posteriormente en el riñón, para llegar al compuesto más activo, la 1,25-dihidroxi vitamina D3 (1,25-D3), también sintetizada en escasa cantidad en la piel. La acción celular de la vitamina D se realiza a través del aumento de la concentración de calcio que induce en la célula, por acción directa sobre receptores nucleares (VDR) que pertenecen a la familia de los receptores de las hormonas esteroideas y los retinoides. Estos receptores generalmente acoplados a los de los retinoides, se fijan en elementos de respuesta (VDRE) anteriores a los genes sensibles a la vitamina D. De este modo se regulan muchos genes, entre los cuales se encuentran los implicados en la proliferación y la diferenciación celular. Por su doble acción (sobre el

calcio y la regulación génica), la vitamina D produce una inhibición de la proliferación y una diferenciación de los queratinocitos. ⁶⁹ Figura 6.



2 Regulación de la actividad transcripcional. ADN: ácido desoxirribonucleico; VDRE: vitamina D responsive element; ARN: ácido ribonucleico.

Figura 6. Tomado de Guilhou JJ. Derivés de la vitamine D. ⁷⁰

EFECTOS BIOLÓGICOS

Gran cantidad de tipos celulares poseen receptores para la vitamina D, en particular los queratinocitos y los linfocitos. Actualmente se sabe que la vitamina D, además de sus efectos clásicos sobre el metabolismo fosfo-cálcico, es un importante regulador de la proliferación y de la diferenciación celular, así como de las respuestas inmunitarias. La vitamina D también modifica la actividad de los fibroblastos con aumento de la actividad de la colagenasa (posible papel en la esclerodermia) e induce la producción de factor transformador del crecimiento (TGF) beta, cuyas propiedades antiproliferativas son bien conocidas. Por último, la vitamina D podría igualmente estimular la melanogénesis. Por esta razón, se realizan actualmente ensayos terapéuticos en el vitiligo.⁷⁰

El papel de la vitamina D parece ser más importante en la diferenciación celular, con un aumento de los niveles de las células precursoras que se diferencian, una inducción de la involucrina y de la transglutaminasa y formación de la capa córnea. Es también una inductora de la apoptosis, proceso importante en la maduración y en la renovación de los queratinocitos.⁷⁰

La vitamina D tiene igualmente importantes funciones inmunorreguladoras y actúa en diversas etapas de la respuesta inmunitaria. La vitamina D reduce la función, como células presentadoras de antígenos, de las células de Langerhans y la producción de citocinas por los monocitos y los macrófagos, en particular la de interleucina 1, de interleucina 6 y del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. La vitamina D inhibe la proliferación de los linfocitos T, así como la liberación de interleucina 2 y de interferón gamma por parte de estas células. Este efecto inhibitorio es más importante sobre los linfocitos activados (CD45RO+) cuyo papel es fundamental en numerosas afecciones autoinmunitarias. Es posible también que la vitamina D tenga una acción directa de inhibición sobre los linfocitos B. Por otro lado, regula la producción de citocinas por los queratinocitos.⁷⁰

EVENTOS ADVERSOS

Se caracterizan principalmente por irritación con sensación de ardor y eritema especialmente en la cara, los pliegues y el escroto. Se observan en aproximadamente un 20% de los casos, sobre todo en pacientes de fototipo claro. Pueden remitir distanciando las aplicaciones o asociando un corticosteroide tópico. El calcipotriol no ocasiona atrofia cutánea. Los derivados de la vitamina D deben evitarse en las mujeres embarazadas, administrarse con prudencia a pacientes con insuficiencia renal o cuando existen alteraciones en el metabolismo del calcio y cuando se prescriben de manera concomitante calcio o vitamina D.⁶⁹

SELECCIÓN DEL DERIVADO DE LA VITAMINA D

La vitamina D se logró aislar del aceite de hígado de bacalao en el año 1936. Durante décadas fue considerada como el principal factor de absorción intestinal del calcio, de la mineralización ósea y de la prevención del raquitismo. Sin embargo, su administración ya se preconizaba en ciertas dermatosis, pero el efecto terapéutico moderado y las altas dosis necesarias limitaban su empleo. A partir del año 1970, se identificaron compuestos más activos, hidroxilados, y se aislaron sus receptores en los diferentes tejidos, principalmente en la piel. El efecto antiproliferativo y pro-diferenciador de sus derivados fue rápidamente detectado y, al comienzo de 1980, se iniciaron los ensayos terapéuticos en las leucemias y en los linfomas. Sin embargo, su administración era muy delicada debido a la hipercalcemia secundaria, por lo que actualmente se investigan nuevos derivados con una acción menos importante sobre el metabolismo fosfocálcico y que puedan ser utilizados tópicamente. Entre los sintetizados a partir de 1970 están: el calcipotriol, cuyas primeras aplicaciones en la psoriasis fueron publicadas en 1988, y el tacalcitol, introducido en Japón en la misma época pero cuya llegada a Europa fue más tardía.⁷⁰ Figura 7.

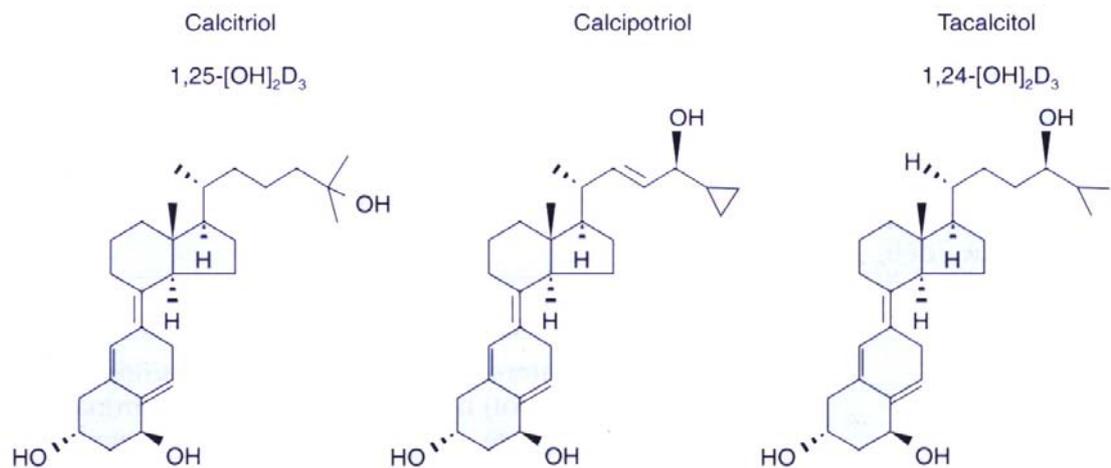


Figura 7. Estructura química del calcitriol, del calcipotriol y del tacalcitol. Tomado de Guilhou JJ. Derivés de la vitamine D. ⁷⁰

Los derivados de la vitamina D se han utilizado por muchos años como un tratamiento tópico seguro y efectivo para la psoriasis. Si bien teóricamente todos los análogos de la vitamina D comparten el mismo mecanismo de acción, se reconocen algunas diferencias entre ellos.

Estudios *in vivo*, ⁷⁰ han demostrado que el maxacalcitol posee una actividad de inhibición de la proliferación de los queratinocitos, 10 veces superior a la del calcipotriol o del tacalcitol. Por otro lado, el calcitriol (1,25-D₃) tiene un efecto sobre el metabolismo fosfocálcico, 100 veces superior al del calcipotriol, ⁶⁹ por lo que con fines de seguridad esta bien establecido, que si se utiliza una dosis menor de 210 g / semana de calcitriol ungüento (3 microgramos/ml) y de 100 g / semana de calcipotriol ungüento (50 microgramos/ml), los efectos sobre el metabolismo del calcio y la densidad ósea serán mínimos. ⁷¹

En nuestro medio, se dispone del calcitriol en ungüento y del calcipotriol en ungüento y en crema. No está claro si el calcitriol tiene un efecto antipsoriásico más potente que el calcipotriol, o si es a la inversa. Algunos estudios comparativos que evalúan la seguridad y la eficacia del calcitriol del calcipotriol en ungüento en pacientes con psoriasis localizada en zonas de piel

sensible (cara, pliegues), revelan que el primero es mejor tolerado y que parece ser más efectivo ($P < 0.02$) en dichas regiones corporales. ⁷²

En realidad, son escasos los estudios clínicos comparativos entre el calcitriol y el calcipotriol. Mientras que en algunos estudios como el de Bourke y cols. ⁷¹ se observó una mejoría del PASI (índice de severidad asociado a psoriasis) del 32% en el grupo de pacientes tratados con calcitriol y del 68% en el de calcipotriol, en otros estudios, como el de Franssen y cols. ⁷³ no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la eficacia terapéutica de estos dos derivados de la vitamina D.

Son aun más escasos los estudios que evalúan los efectos sobre la biología celular de la piel. Uno de estos estudios documentó los efectos de ambos análogos de la vitamina D sobre queratinocitos cultivados y mostró que tanto el calcitriol como el calcipotriol, inhiben la proliferación de queratinocitos, inducen la cornificación y no tienen un efecto en la expresión de citoqueratina 5 (CK5) y de la citoqueratina 1 (CK1). ⁷⁴

El estudio de Franssen y cols., ⁷³ en el que se realizó citometría de flujo de queratinocitos, reveló un incremento significativo en subpoblaciones celulares CK10+/CK6- y una reducción también significativa en subpoblaciones celulares CK10-/CK6- después del tratamiento con calcipotriol. Una tendencia similar se registró con el tratamiento de calcitriol, pero sin obtener niveles de significancia estadística. Sin embargo, la mejoría clínica de los casos tratados con calcitriol, tuvo una correlación mayor con el número de células CK10-/CK6- en fase del ciclo celular SG2M. Lo anterior sugiere que estos derivados de la vitamina D, tienen un efecto de acción preferencial sobre los diferentes compartimientos de la epidermis, en donde el calcipotriol actuaría sobre células diferenciadas (CK10+/CK6-) y el calcitriol sobre células basales (CK10-/CK6-).

Korver ⁷⁵ observó en pacientes con psoriasis que la disminución de las lesiones tratadas con calcipotriol fue más importante (- 46%) que en las lesiones tratadas con calcitriol (- 29%). En este estudio, mediante la toma de biopsia de piel pre y pos tratamiento, inmunohistoquímica y marcaje con xenon,

se observó que en el grupo tratado con calcipotriol, se incrementó la expresión de CK10 (citoqueratina de células diferenciadas) y CK15 (citoqueratina de células basales no activadas) y que la expresión de CK6 disminuyó (citoqueratina que se incrementa en queratinocitos hiperproliferativos). En el grupo tratado con calcitriol, no se observaron cambios estadísticamente significativos. Körver ⁷⁵ considera que para obtener una mejoría con el calcitriol similar a la del calcipotriol se requiere de mayor tiempo de tratamiento.

Estudios *in vitro* sugieren que la mayor afinidad del calcitriol por la proteína sérica de unión de la vitamina D (PUVD) y la mayor concentración del principio activo calcipotriol, podrían explicar la menor actividad biológica del calcitriol en pacientes con psoriasis. ⁷⁶

El empleo del calcipotriol para otras enfermedades diferentes a la psoriasis, incluyendo otras alteraciones de la queratinización, se ha documentado en la literatura médica. ^{77,78,79} El conocimiento de las diferencias en la farmacocinética de cada uno de los derivados de la vitamina D, aunado al conocimiento de las subpoblaciones celulares y las citoqueratinas que están involucradas en las alteraciones de la queratinización, podría resultar muy importante al momento de seleccionar el derivado de la vitamina D y evitar así utilizarlos en dermatosis en donde no parecen tener algún efecto terapéutico, como es el caso de la enfermedad de Darier, en donde el tratamiento con calcipotriol no solo no muestra beneficio, sino que la exacerba. ^{77,79}

PROCOLO DE ESTUDIO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La etiopatogenia de la PCRGC se desconoce y por lo tanto no se cuenta con un tratamiento de elección. En el momento actual se considera a la minociclina como el tratamiento de primera línea, a pesar de que se desconoce el mecanismo de acción en esta entidad y de que el porcentaje de recaídas, tras un primer ciclo de tratamiento, es de aproximadamente el 30%.

Los buenos resultados obtenidos con el tratamiento a base de retinoides sistémicos, aunado a los hallazgos ultraestructurales (células transicionales) e inmunohistiquímicos (CK16) sustentan como la teoría etiopatogénica más importante, la alteración de la queratinización.

Los derivados de la vitamina D, ampliamente utilizados en la psoriasis por sus reconocidos efectos sobre la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, se han propuesto como un tratamiento eficaz para la PCRGC. Actualmente no está claro si el calcipotriol tiene un efecto antipsoriásico más potente que el calcitriol, o si es a la inversa. No se han publicado estudios sobre el efecto del calcitriol tópico en pacientes con PCRGC.

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad no se cuenta en la literatura médica con estudios con el diseño metodológico necesario para evaluar el efecto terapéutico de algún agente farmacológico.

¿ Existe una diferencia mayor al 30% en la eficacia con el uso de calcipotriol ungüento contra calcitriol ungüento en pacientes con papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud, atendidos en el servicio de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua, durante el periodo de Agosto 2005 a Agosto 2006?

JUSTIFICACION

La PCRGC es un trastorno de curso crónico y benigno, que se presenta predominantemente en mujeres en edad reproductiva, por lo que los retinoides orales, por sus eventos adversos y costo, no son un tratamiento de primera elección en nuestra población. Los resultados obtenidos con retinoides tópicos son inconsistentes.

El calcipotriol en ungüento es el derivado de la vitamina D que cuenta con el mayor respaldo bibliográfico en relación al tratamiento de la PCRGC. Decidimos compararlo con el calcitriol en ungüento, que ha demostrado su efectividad en otras alteraciones de la queratinización como la psoriasis, pero del que no se cuenta con información respecto a su eficacia en la PCRGC.

Un estudio preliminar realizado en el laboratorio de micología del Centro Dermatológico Pascua reveló una prevalencia de 10 casos de PCRGC por año. (datos no publicados)

Decidimos realizar un estudio para comparar la eficacia y la seguridad del calcipotriol con la del calcitriol en ungüento, en todos los pacientes que acudan al Centro Dermatológico Pascua y se les establezca el diagnóstico por correlación clínico - histológica de PCRGC, en el periodo comprendido entre Agosto del 2005 a Agosto del 2006.

Aunque con evidencia menos sólida, una de las teorías etiopatogénicas de la PCRGC es la que involucra a un agente fúngico, *Malassezia*, el cual presumiblemente desencadena una alteración de la queratinización en forma secundaria. Se realizara el estudio micológico para determinar la frecuencia con la que se identifica *Malassezia* en la PCRGC.

HIPOTESIS

Ha

En el tratamiento de la PCRGC el calcipotriol ungüento tiene una eficacia mayor a 30% que el calcitriol ungüento

Ho

En el tratamiento de la PCRGC el calcipotriol ungüento no tiene diferencia en la eficacia respecto del calcitriol ungüento

OBJETIVO PRIMARIO

Comparar la eficacia y la seguridad del calcipotriol contra la del calcitriol en ungüento, en pacientes con papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Cuantificar y comparar el porcentaje de curación logrado a las 8 semanas de tratamiento
2. Analizar los aspectos epidemiológicos y clínicos del grupo de pacientes estudiados.
3. Identificar los eventos adversos más frecuentes

4. Determinar el índice de recurrencias en un período de 12 meses post-tratamiento
5. Determinar la frecuencia con la que se identifica *Malassezia* en pacientes con PCRGC, mediante el examen con luz de Wood y el estudio micológico directo, previo al tratamiento activo.
6. Determinar la frecuencia con que se identifica *Malassezia*, después de los dos meses de tratamiento con los derivados de la vitamina D, en aquellos pacientes que hayan presentado positiva la luz de Wood y/o el estudio micológico directo en la etapa pre-terapéutica.

MATERIAL Y METODOS

Definición de la población de estudio y ubicación espacio-temporal

Pacientes atendidos en el Centro Dermatológico Pascua durante el período de tiempo comprendido de Agosto 2005 a Agosto 2006, con el diagnóstico por correlación clínica e histológica de papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de cualquier edad, con diagnóstico por correlación clínica e histológica de papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud; con cualquier topografía, tiempo de evolución y una afección del área de la superficie corporal total igual o menor al 30%; sin tratamiento actual o sometidos a un período de 2 semanas sin tratamiento tópico o 4 semanas sin tratamiento sistémico (Período de lavado).

Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los pacientes que refirieron explícitamente no poder asistir a sus citas de control; aquellos en quienes la dermatosis afectaba a más del 30% de la superficie corporal total; pacientes con alteraciones en el metabolismo del calcio; pacientes embarazadas o en período de lactancia; pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes de alguna de las fórmulas.

Criterios de eliminación

Se eliminaron todos los pacientes que durante el periodo de tratamiento activo con derivados de la vitamina D (8 semanas) se hubieran sometido a tratamiento sistémico a base de tetraciclinas o macrólidos.

Tamaño de la muestra

En vista de que la dermatosis por estudiar presenta una prevalencia muy baja, se evaluaron todos los casos de PCRGC atendidos en la consulta externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, durante el período de tiempo comprendido de Agosto del 2005 a Agosto del 2006

Muestreo:

Aleatorio simple

Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado

Variables (Cuadro 1)

A. Independientes

Eficacia (resolución de lesiones) con:

- Calcitriol ungüento (3 microg / ml)
- Calcipotriol ungüento (50 microg / ml)

B. Dependientes

Eventos adversos: eritema, prurito, ardor

Recurrencias

C. Variables sociodemográficas y clínicas

Sexo; Edad; Topografía; Morfología; Síntomas; Area de superficie corporal total afectada; Tiempo de evolución; Atención médica previa; Diagnóstico previo; Tratamiento previo; Luz Wood (basal y control); Estudio micológico directo - (basal y control); Dermatitis asociadas; Índice de masa corporal, Antecedentes familiares.

Cuadro 1 Definición de variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Se preguntará por los años cumplidos	Cuantitativa Discreta	Numérica	Años
Sexo	Condición orgánica para designar hombre o mujer	Se observarán las características fenotípicas propias de cada sexo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Hombre: H Mujer: M
Topografía	Ubicación de las lesiones en los segmentos corporales	Se observará y describirá cada región corporal afectada	Cualitativa	Nominal Politomía	-Cabeza -Cuello -Tronco: Intermamaria Submamaria Epigástrica Axilas -Extremidades superiores -Extremidades inferiores

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Morfología	Aspecto clínico de las lesiones	Se observarán y describirán el aspecto clínico de las lesiones	Cualitativa	Nominal Politomía	-Mancha hipercrómica -Placa aterciopelada -Pápulas -Escama
Síntomas - Prurito	Manifestación clínica referida por el paciente	Se interrogará y describirán los síntomas referidos	Cualitativa Escala visual	Ordinal	Ausente (0) Leve (1-3) Moderado (4-6) Severo (7-9)
Superficie corporal afectada	Area de superficie corporal total afectada por la dermatosis	Se calculará el porcentaje que la dermatosis representa de la superficie corporal total (Palma del paciente=1% SC)	Cuantitativa Continua	Numérica	Porcentajes (%) Y posteriormente en categorías.
Tiempo de evolución de la dermatosis	Tiempo durante el cual se han desarrollado las lesiones	Se preguntará por el tiempo transcurrido desde que surgió la primera lesión	Cuantitativa Discreta	Numérica	Años
Atención médica previa	Atención recibida por médico especialista o no especialista	Se interrogará si había recibido atención médica y si éste era dermatólogo	Cualitativa	Nominal Politomía	0: Ninguna 1: Médico General 2: Dermatólogo
Diagnóstico previo	Diagnóstico establecido por un médico, antes de la inclusión en el estudio.	Se interrogarán los diagnósticos que los médicos que le atendieron le establecieron	Cualitativa	Nominal Politomía	0: Ninguno 1: Pitiriasis versicolor 2: Micosis 3: PCRGC 4: Otros
Tratamientos Previos	Medios o prácticas reconocidas por la ciencia médica para el tratamiento de la dermatosis que le fue diagnosticada y, utilizado hasta un día antes de ingresar al estudio	Se cuestionará por tratamientos médicos llevados a cabo	Cualitativa	Nominal Politomía	0: Ninguno 1: Antimicótico tópico 2: Antimicótico sistémico 3: Tópico no antimicótico 4: Sistémico no antimicótico

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de Medición
Fluorescencia de la dermatosis a) Basal (Pretratamiento) b) Control (Postratamiento)	En algunas dermatitis infecciosas se observa fluorescencia con la luz de Wood. Fluorescencia verde en las dermatofitosis por Malassezia.	Observación de la piel en la oscuridad con una lámpara de luz ultravioleta (320 a 400nm) El estudio basal se realizará en todos los pacientes; pero el de control, solo en aquellos con un estudio basal positivo	Cualitativa	Nominal Poltomía	0: Negativa 1: Positiva (+) 2: No se realizó
Examen directo a) Basal (Pretratamiento) b) Control (Postratamiento)	Examen en fresco de los especímenes en que se desea buscar elementos micóticos.	Examen en fresco de las escamas con cinta adhesiva transparente. El estudio basal se realizará en todos los pacientes; pero el de control, solo en aquellos con un estudio basal positivo	Cualitativa	Nominal Poltomía	0: Negativo 1: + Levaduras 2: + Filamentos 3: + Levad y Film 4: No se realizó
Dermatosis Concomitantes	Enfermedades de la piel que se presentan en forma simultánea a la dermatosis en estudio	Se observará y describirá cada una de las dermatosis presentes en los pacientes	Cualitativa	Nominal Poltomía	0: Ninguna 1: A. nigricans 2: D. atópica 3: Otras
Índice de masa Corporal	Índice obtenido de la fórmula: $\text{peso}/(\text{estatura})^2$ Con el peso expresado en kg y la estatura en metros.	Se registrará peso y talla de cada uno de los pacientes	Cuantitativa Continua	Numérica	Kg / m ² y posteriormente en categorías. 1: <25 2: >25 a 29 3: >30
Antecedentes Familiares	Antecedentes heredo-familiares de relevancia para el padecimiento actual	Se interrogarán por enfermedades padecidas por los familiares. En particular por endocrinopatías y atopia	Cualitativa	Nominal Poltomía	0: Ninguno 1: PCRGC 2: Atopia 3: Endocrinopat 4: Otros

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de Medición
Eficacia	Capacidad para lograr un efecto deseado	Se valorará con la resolución de las lesiones	Cuantitativa	Numérica	Expresada en porcentajes, y posteriormente en categorías
Calcitriol	Derivado de la vitamina D 3mcg / ml	Aplicación tópica c/12h por 8 semanas	Cuantitativa	Numérica	Porcentaje de la dermatosis que cede con el tratamiento
Calcipotriol	Derivado de la vitamina D 50mcg / ml	Aplicación tópica c/ 12h por 8 semanas	Cuantitativa	Numérica	Porcentaje de la dermatosis que cede con el tratamiento
Eventos adversos	Consecuencia indirecta, molesta, desfavorable e indeseable del uso de un medicamento o terapia	Se preguntará por la presencia de ardor, prurito y se revisará en búsqueda de eritema.	Cualitativa	Nominal	Ausencia Presencia
Ardor	Sensación molesta en el sitio de aplicación del tratamiento	Se interrogará al paciente si presenta ardor y en que intensidad, en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa Escala visual	Ordinal	Ausente (0) Leve (1 – 3) Moderado (4-6) Severo (7-9)
Eritema	Coloración rojiza de la piel, por vasodilatación y congestión vascular	Se buscará la presencia de enrojecimiento en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa Escala visual	Ordinal	Ausente (0) Leve (1 – 3) Moderado (4-6) Severo (7-9)
Prurito	Sensación de comezón	Se preguntará por la presencia de comezón	Cualitativa Escala visual	Ordinal	Ausente (0) Leve (1 – 3) Moderado (4-6) Severo (7-9)
Recurrencia	Reaparición de la dermatosis en el mismo sitio, una vez que hubiese cedido previamente	Se observará y describirá cada región corporal afectada y el aspecto clínico de las lesiones y se determinará el mes postratamiento en que se presentó	Cuantitativa Discreta	Numérica	Meses (Mes en que se presentó la recurrencia)

RECURSOS

Calcitriol ungüento (Silkis ®). Otorgado por cortesía de la casa farmacéutica Galderma México mediante muestras médicas.

Calcipotriol ungüento (Daivonex ®). Otorgado por cortesía de la casa farmacéutica Valeant México mediante muestras médicas.

Equipo de computación y software de procesamiento estadístico SPSS 13.0

Cámara fotográfica digital de 10 MP

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se estudiaron los pacientes procedentes de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua con diagnóstico de papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud que cumplían con los criterios de inclusión, en el período de Agosto 2005 a Agosto 2006.

Se les explicó ampliamente su patología y los objetivos del estudio, se les solicitó firmar una hoja de consentimiento informado, y en caso de ser menor de edad, se le pidió a uno de sus padres o tutor que realizara dicho trámite en su representación.

A cada paciente se le realizó una historia clínica completa. Mediante exploración física completa se identificaron los segmentos corporales afectados y se calculó el área de superficie corporal involucrada. (Palma del paciente = 1% de superficie corporal) y se registraron en dibujos anatómicos, antes de iniciar el tratamiento, a las 4 semanas y a las 8 semanas de haber iniciado el tratamiento y posteriormente una vez al mes por 12 meses, a fin de identificar recaídas.

Al inicio del estudio se realizó examen con luz de Wood, estudio micológico directo y biopsia de piel.

Una vez seleccionados los pacientes se asignaron en forma aleatoria simple en dos grupos, designándose como A para el tratamiento con calcitriol ungüento y B para calcipotriol ungüento.

Al primero de ellos (A) se les otorgó e indicó aplicar en forma directa calcitriol ungüento mañana y noche, con intervalo de 12 horas, en el sitio de las lesiones, en capa fina, indicando lavado de manos antes y después de la aplicación del medicamento.

Al grupo B se les otorgó calcipotriol ungüento y se les proporcionaron las mismas instrucciones de aplicación que para el grupo A.

Durante el estudio (etapa de tratamiento activo, 8 semanas) no se permitió el uso de ningún tratamiento tópico (en la zona afectada) con la excepción de cremas emolientes, ni sistémico (tetraciclinas o macrólidos).

En cada visita se evaluó el porcentaje de reducción de la dermatosis en relación al área de superficie corporal basal afectada, mediante la siguiente escala: Resolución = curación del 100%; mejoría buena = mejoría $\geq 50\% < 100\%$; mejoría moderada = mejoría $\geq 25\% < 50\%$; mejoría leve = $\geq 1 < 25\%$; fracaso terapéutico = sin mejoría. La presencia de eventos adversos se evaluó mediante una escala visual análoga elaborada para este fin; en la cual se le solicitó al paciente que otorgara una puntuación a cada uno de los síntomas y en caso de tratarse de algún analfabeta , se le pidió que identificara con alguna de las imágenes presentadas en dicha escala.

Se obtuvieron controles iconográficos al inicio y al momento de presentarse la resolución de las lesiones o bien al final de las 8 semanas de tratamiento.

Después de las 8 semanas de tratamiento se realizó un seguimiento de 12 meses para determinar la presencia de recaídas. Se consideró como recaída a cada lesión que una vez resuelta, se presentará nuevamente en el mismo segmento corporal.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se obtuvo una hoja de consentimiento informado de cada paciente posterior a una explicación amplia y clara sobre la patología y los procedimientos a realizar, las molestias posibles de su utilización, así como la intención del estudio.

A los pacientes que no presentaron resolución de las lesiones se les propuso la alternativa terapéutica de la minociclina.

MANEJO DE RIESGOS

Ante la presencia de eventos adversos, tales como eritema, prurito y ardor, se valoró el nivel de intensidad de los mismos y se consideró la suspensión del tratamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Análisis descriptivo

Las variables sociodemográficas se describieron con medidas de tendencia central o de dispersión en caso de ser cualitativas y de distribución normal en caso de ser cuantitativas. Se expresaron en porcentajes, gráficas de barra y de pastel.

Análisis de inferencia

Como las mediciones de la respuesta al tratamiento se realizaron en escala ordinal (fracaso terapéutico, mejoría leve, mejoría moderada y resolución de las lesiones) la prueba de elección para contrastar las hipótesis establecidas es χ^2 (chi cuadrada diferencia de proporciones o frecuencias observadas), a través de una tabla de contingencia de 3x2 con una probabilidad de error menor al 5% y un porcentaje de confianza del 95% (programa estadístico SSPS)

RESULTADOS

Resultados

Se estudiaron 19 pacientes con el diagnóstico clínico e histológico de PCRGC. Los pacientes se incluyeron en forma aleatoria en uno de los 2 grupos de tratamiento. El primer grupo (calcitriol) quedo conformado por 10 pacientes y el segundo grupo (calcipotriol) por 9 pacientes.

Características clínicas epidemiológicas

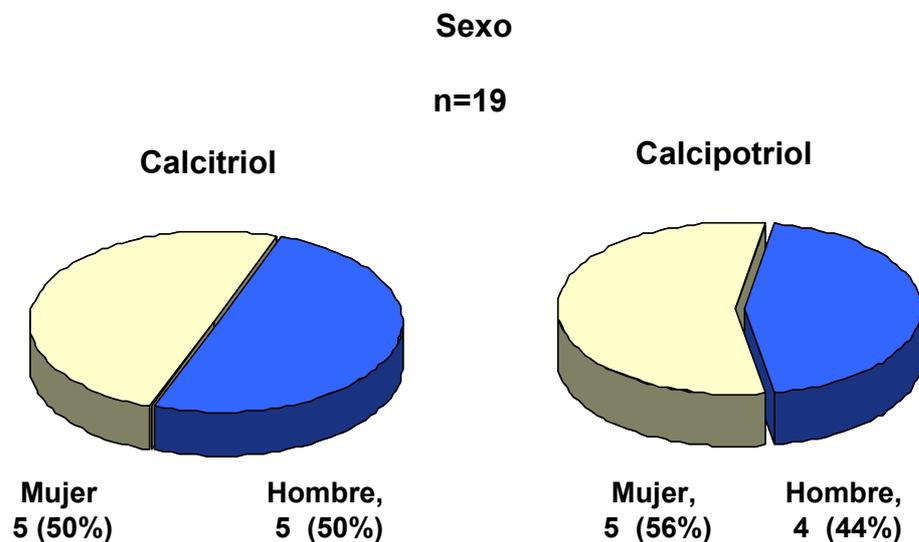
Sexo

Se observó que ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a la distribución por sexo. Tabla 1 Gráfica 1

Tabla 1.- Distribución por sexo

Sexo	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Hombre	5	4	9	47%
Mujer	5	5	10	53%
Total	10	9	19	100%

Chi $X^2=0.59$, $p=0.8$



Gráfica.1 --- Distribución por sexo

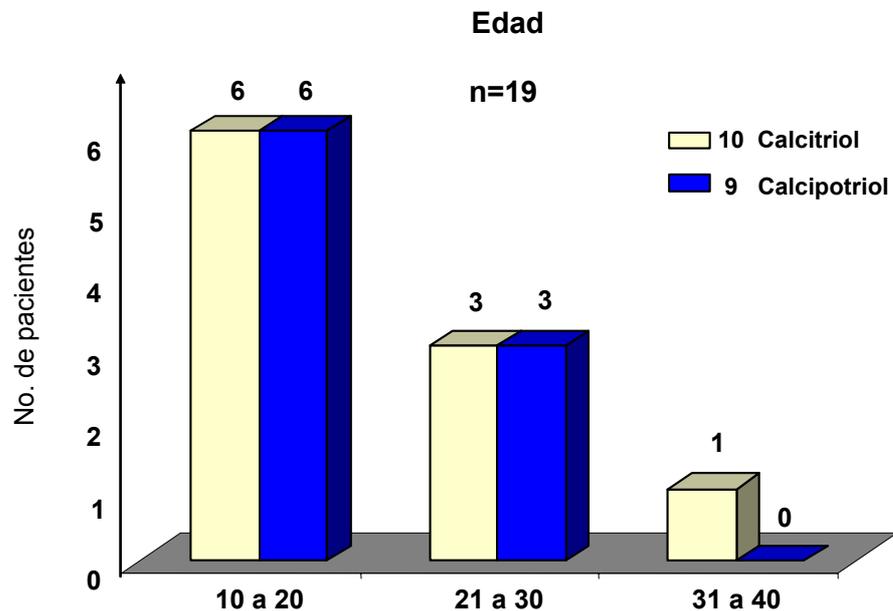
Edad

Doce pacientes (63%) tenían una edad entre 10 a 20 años. El promedio de edad en el grupo de calcitriol fue de 20.2 años y en el grupo de calcipotriol fue de 18.5 años. Tabla 2. Gráfica 2.

Tabla.- 2 --- Distribución por edad (años)

Gpo edad	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
10 a 20	6	6	12	63%
21 a 30	3	3	6	32%
31 a 40	1	0	1	5%
Total	10	9	19	100%
Rango	17 a 35	15 a 27		
Promedio	20.2	18.56		

Chi $X^2=0.95$, $p=0.62$



Gráfica. 2 Distribución por edad (años)

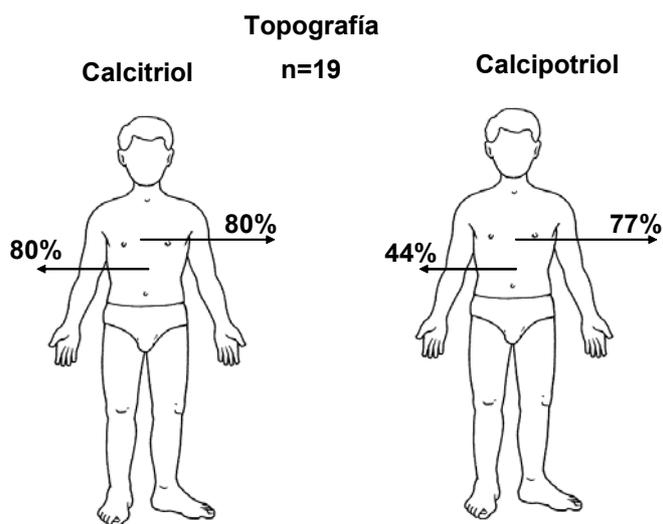
Topografía

El segmento anatómico más afectado fue el tronco, y de éste, las regiones inter - submamaria y epigástrica que juntas representan el 78 % del total de la topografía afectada. Tabla 3 Gráfica 3

Tabla. 3 Segmentos anatómicos afectados en cada grupo

Topografía	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Cuello	0	1	1	5%
Tronco	1	0	1	5%
Cuello y tronco	1	0	1	5%
Cuello, tronco y extremidades superiores	0	1	1	5%
Intermamaria	0	1	1	5%
Inter - submamaria	4	1	5	26%
Inter - submam y epigástrica	2	3	5	26%
Cuello, inter - submamaria	1	0	1	5%
Cuello, intermamaria y epigástrica	0	2	2	11%
Cuello,inter-submamaria y epigástrica	1	0	1	5%
Total	10	9	19	100%

Chi X²=10.9, p=0.277



Un segmento	1	3
Más de un segmento	9	6

Morfología

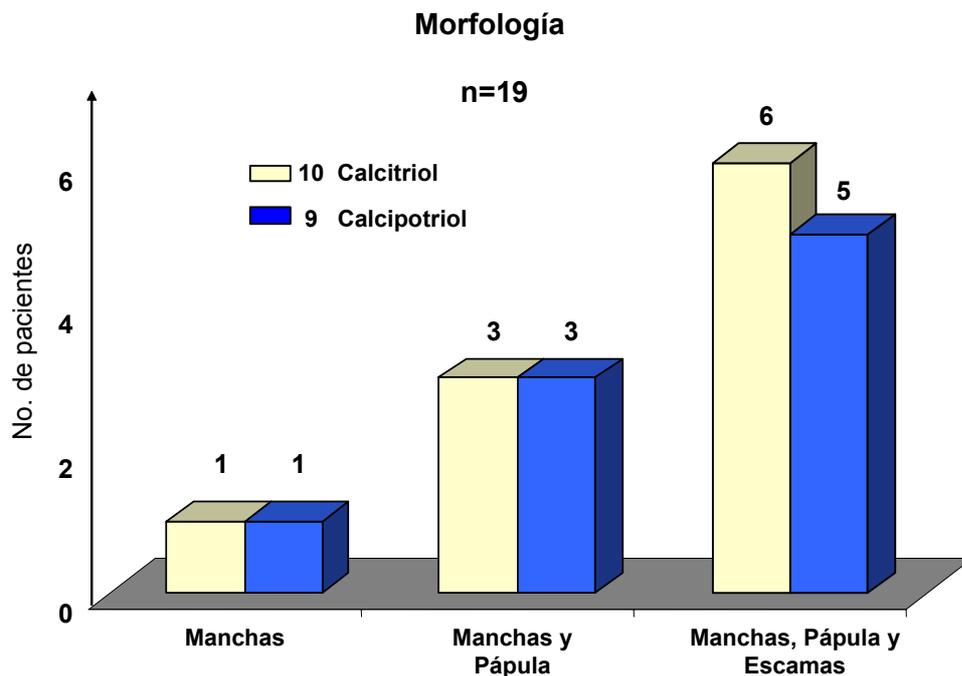
Se agruparon en categorías en relación al aspecto clínico de las lesiones, y fue la morfología constituida por manchas, lesiones de aspecto papular y escama, la que se presentó en la mayoría de los pacientes (58%).

Tabla 4. Gráfica 4

Tabla.4 Aspecto clínico de las lesiones en cada grupo

Morfología	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Mancha	1	1	2	11%
Mancha y Pápula	3	3	6	32%
Mancha, Pápula y Escama	6	5	11	58%
Total	10	9	19	100%

Chi $X^2=0.038$, $p=0.981$



Gráfica.4 Aspecto clínico de las lesiones en cada grupo

Prurito

El único síntoma referido por los pacientes fue el prurito siendo de intensidad leve. Se presentó en el 37% de ellos, siendo más frecuente en el grupo de calcitriol. Tabla 5.

Tabla 5. Prurito asociado a la dermatosis en cada grupo

Prurito	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Ausencia	5	7	12	63%
Leve	5	2	7	37%
Total	10	9	19	100%

Chi $X^2=1.5$, $p=0.270$

Superficie corporal afectada

En 15 pacientes (79%) la dermatosis afectaba a menos del 10% de la superficie corporal total. En tres pacientes (16%) del grupo de calcitriol la dermatosis afectaba entre el 10% y menos del 20% de la superficie corporal, y solo en uno de los pacientes (5%) del grupo de calcipotriol, la dermatosis afectaba el 30% de la superficie corporal. Tabla 6. Gráfica 6.

Tabla 6. Area de superficie corporal afectada en cada grupo

Superficie	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
< 3%	3	1	4	21%
3 a 9%	4	7	11	58%
10 a 19%	3	0	3	16%
20 a 30%	0	1	1	5%
Total	10	9	19	100%

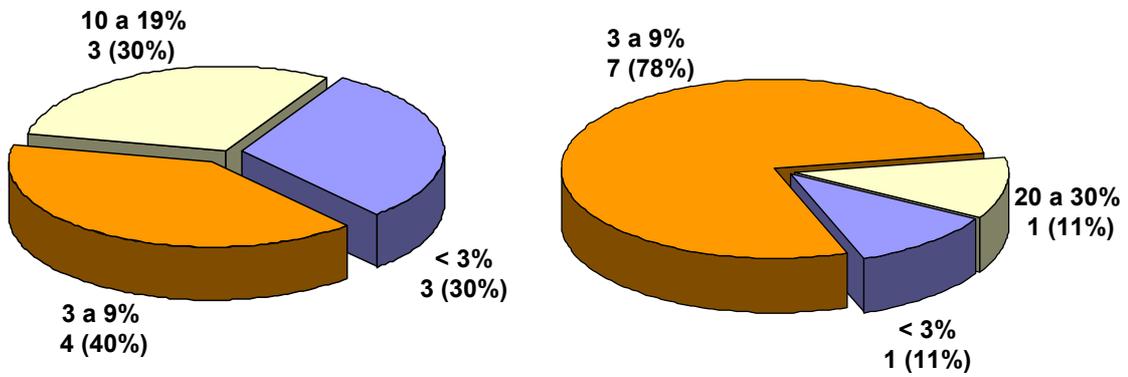
Chi $X^2=5.7$, $p=0.123$

Superficie corporal afectada

n=19

10 Calcitriol

9 Calcipotriol



Gráfica 6. Area de superficie corporal afectada en cada grupo

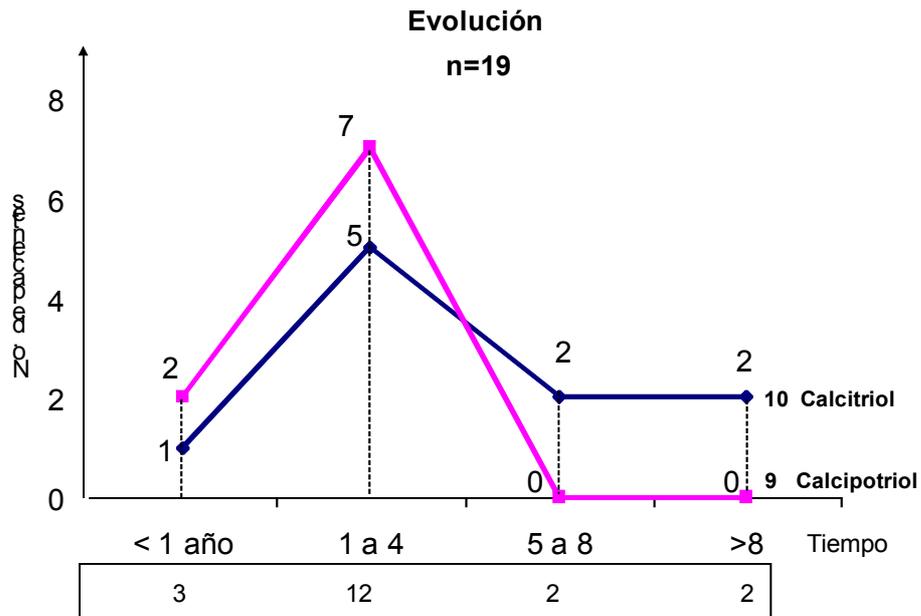
Evolución

En 15 pacientes (79%) el tiempo de evolución de la dermatosis fue menor a 5 años. Al comparar los grupos de tratamiento se observó una notable homogeneidad en los datos demográficos y clínicos. Tabla 7 Gráfica 7

Tabla 7 Tiempo de evolución de las lesiones

Evolución	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
< 1 año	1	2	3	16%
1 a 4 años	5	7	12	63%
5 a 8 años	2	0	2	11%
>8 años	2	0	2	11%
Total	10	9	19	

Chi X²=4.6, p=0.201



Gráfica 7 Evolución de las lesiones

ATENCIÓN MÉDICA - DIAGNOSTICOS Y TRATAMIENTOS PREVIOS

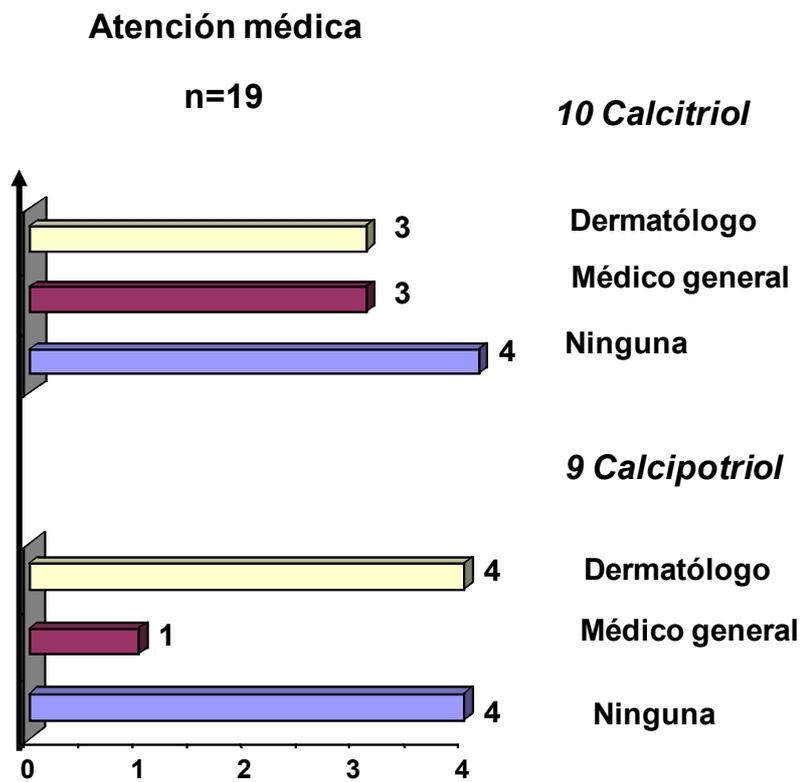
Siete pacientes (37%) recibieron atención médica previa por un dermatólogo, solo en 2 de ellos se diagnosticó PCRCG y se indicó el tratamiento a base de minociclina con resolución del cuadro clínico. Estos 2 pacientes acudieron a nuestro centro dermatológico por presentar recaída de su dermatosis, la cual se manifestó, en uno de ellos, a los 6 meses de haber concluido el tratamiento con minociclina que se administró por 1 mes y en el otro paciente, se trataba de su segunda recaída, la cual se presentó a los 3 meses de haber concluido minociclina, (segundo ciclo de minociclina con intervalo de aproximadamente 1 año) y la que no había respondido a un mes de tratamiento con tretinoína crema 0.05%. Los dos pacientes corresponden al grupo de calcitriol.

Tabla 8. Gráfica 8

Tabla 8 Atención médica previa

Descripción	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Ninguna	4	4	8	42%
Médico General	3	1	4	21%
Dermatólogo	3	4	7	37%
Total	10	9	19	100%

Chi X²=1.09, p=0.579



Gráfica 8 Atención médica previa

Diagnósticos previos

La pitiriasis versicolor y las micosis no especificadas, fueron los diagnósticos previos más frecuentemente realizados por dermatólogo y médico general. Tabla 9

Tabla 9 Diagnósticos previos

Diagnósticos previos	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Ninguno	4	4	8	42%
P. versicolor	1	2	3	16%
Micosis no especificada	2	2	4	21%
PCRGC	2	0	2	11%
Otras	1	1	2	11%
Total	10	9	19	100%

Chi $X^2=2.28$, $p=0.683$

Tratamientos previos

Ocho pacientes (42%) recibieron tratamiento previo con antimicótico tópico y/o antimicótico sistémico sin resolución de la dermatosis. Cuatro del grupo de calcitriol y cuatro del grupo de calcipotriol.

Tabla 10 Tratamientos previos

Tratamientos previos	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Ninguno	2	4	6	32%
Antimicótico tópico (Miconazol, clotrimazol)	2	2	4	21%
Antimicótico sistémico	0	0	0	0%
Tx Tópico (Emolientes no especificados, Urea 10%)	2	1	3	16%
Tx Sistémico (Minociclina)	2	0	2	11%
Antimicótico tópico y sistémico (Tópico: ketoconazol o miconazol. Sistémico: Ketoconazol)	1	2	3	16%
Antimicótico sistémico y Tx tópico (Ketoconazol. Urea 20%)	1	0	1	5%
Total	10	9	19	100%

Chi $X^2=2.42$, $p=0.490$

Antecedentes familiares

En 14 pacientes (74%) se documentó el antecedente familiar de diabetes mellitus y en 1 paciente (5%) de enfermedad tiroidea no especificada. En uno de los casos asociado a antecedentes familiares de diabetes mellitus, la paciente también contaba con antecedentes familiares de cáncer de mama, estómago, páncreas y leucemia.

Nuevamente se encontró una franca homogeneidad en relación a antecedentes familiares en ambos grupos. Tabla 11

Tabla 11 Antecedentes familiares en cada grupo

Descripción	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Ninguna	1	2	3	16%
Dermatitis atópica	1	0	1	5%
Endocrinopatía	6	4	10	53%
Endocrinopatía / Fondo Atópico (Asma)	2	2	4	21%
Endocrinopatía / otras (Cáncer)	0	1	1	5%
Total	10	9	19	100%

Chi X²=1.8, p=0.596

Dermatosis concomitantes

En 7 pacientes (37%) se observó acantosis nigricans, misma frecuencia con la que se observó el acné, este último incluido en la categoría de otras dermatosis; Dentro de esta misma categoría de otras dermatosis, se incluyó a la dermatitis seborreica facial que se encontró en 4 pacientes (21%). La dermatitis atópica se observó en 2 casos (10%). Tabla 12

Tabla 12 Dermatitis concomitantes en cada grupo

Descripción	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Ninguna	3	0	3	16%
Acantosis nigricans	1	1	2	11%
Dermatitis atópica	1	0	1	5%
Otras (Acné, D seborreica facial)	2	6	8	42%
A nigricans/ D atópica	0	1	1	5%
A nigricans/ otras (Acné, D seborreica facial, Queratosis pilar)	3	1	4	21%
Total	10	9	19	100%

Chi $X^2=7.9$, $p=0.158$

Indice de Masa Corporal

Tres pacientes (16%) se encontraban en su peso corporal ideal, 11 sujetos (58%) se encontraban en sobrepeso y 5 (26%) en obesidad. Tabla 13

Tabla 13 Índice de masa corporal en cada grupo

IMC	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
21 a 25	0	3	3	16%
>25 a 29	6	5	11	58%
30 a 35	4	1	5	26%
Total	10	9	19	100%

Chi X²=4.85, p=0.088

Luz de Wood y examen directo

Previo a la administración del tratamiento se realizó luz de Wood y estudio micológico directo en todos los pacientes. La luz de Wood fue positiva en 3 pacientes (16%) y el estudio micológico directo fue positivo para levaduras en 4 pacientes (21%). No se observaron filamentos.

La luz de Wood y el estudio micológico directo se realizaron nuevamente al final del tratamiento y en todos los casos se obtuvieron resultados negativos. Los estudios solo se realizaron en aquellos pacientes que al inicio habían presentado al menos uno de estos dos estudios con resultados positivos. Tabla 14

Tabla 14. Luz de Wood y estudio micológico directo **basal** por grupo

Luz de Wood	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Negativo	9	7	16	84%
Positivo	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>16%</u>
<i>Total</i>	10	9	19	100%
E. Micológico	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Negativo	7	8	15	79%
Positivo	<u>3(L)</u>	<u>1(L)</u>	<u>4</u>	<u>21%</u>
Total	10	9	19	100%

L: levaduras

Luz de Wood Chi $X^2=0.53$, $p=0.46$

E. Micológico Chi $X^2=1.01$, $p=0.313$

Histología

En 19 pacientes (100%) se observó hiperqueratosis ortoqueratósica, papilomatosis e hiperpigmentación de la capa basal. La acantosis se observó en 17 pacientes (90%) y el infiltrado linfocítico en dermis papilar se observó en 13 pacientes (68%). La tinción PAS fue positiva en 2 de los 4 pacientes que presentaron estudio micológico directo basal positivo. Tabla 15

Tabla 15. Hallazgos histológicos en cada grupo

Hallazgos histológicos	Calcitriol	Calcipotriol	%
Hiperqueratosis ortoqueratósica	10	9	100%
Papilomatosis	10	9	100%
Acantosis	8	9	90%
Hiperpigmentación de la capa basal	10	9	100%
Infiltrado linfocítico en dermis papilar	6	7	68%
PAS positivo	2	0	10%

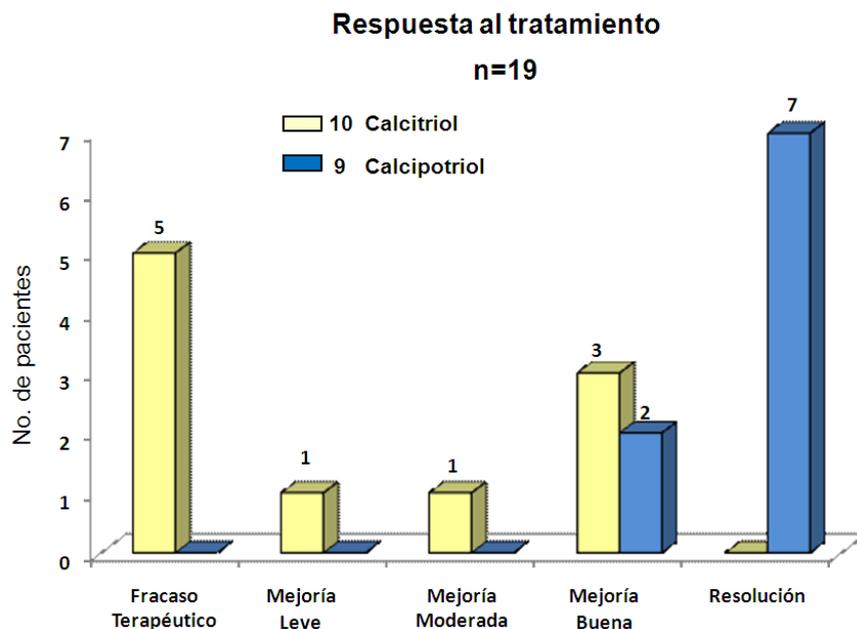
Respuesta al tratamiento

La resolución de la dermatosis se observó en 7 pacientes, (37%) todos del grupo de calcipotriol. En ningún paciente del grupo de calcitriol se presentó la resolución de las lesiones. La mejoría buena de la dermatosis se observó en el 26% de los pacientes (n=3 calcitriol, n=2 calcipotriol). En 5 pacientes (26%) se observó fracaso terapéutico, todos pertenecientes al grupo de calcitriol. Tabla 16 Gráfica 16

Tabla 16 Mejoría clínica por categorías

Descripción	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Fracaso Terapéutico	5	0	5	26%
Mejoría Leve	1	0	1	5%
Mejoría Moderada	1	0	1	5%
Mejoría Buena	3	2	5	26%
Resolución	0	7	7	37%
Total	10	9	19	100%

Chi $X^2=14.18$, $p=0.001$ (estadísticamente significativo)



Gráfica 16. Mejoría clínica por categorías

Eficacia del tratamiento

En 3 pacientes se observó resolución de las lesiones en el primer mes de tratamiento y en 4 pacientes en el segundo mes. Todos del grupo de calcipotriol. Tabla 17

Tabla 17. Resolución al primer mes y segundo mes.

	Calcitriol	Calcipotriol	Total
1 mes	0	3	3
2 mes	0	4	4
Total	0	7	7

Eventos adversos

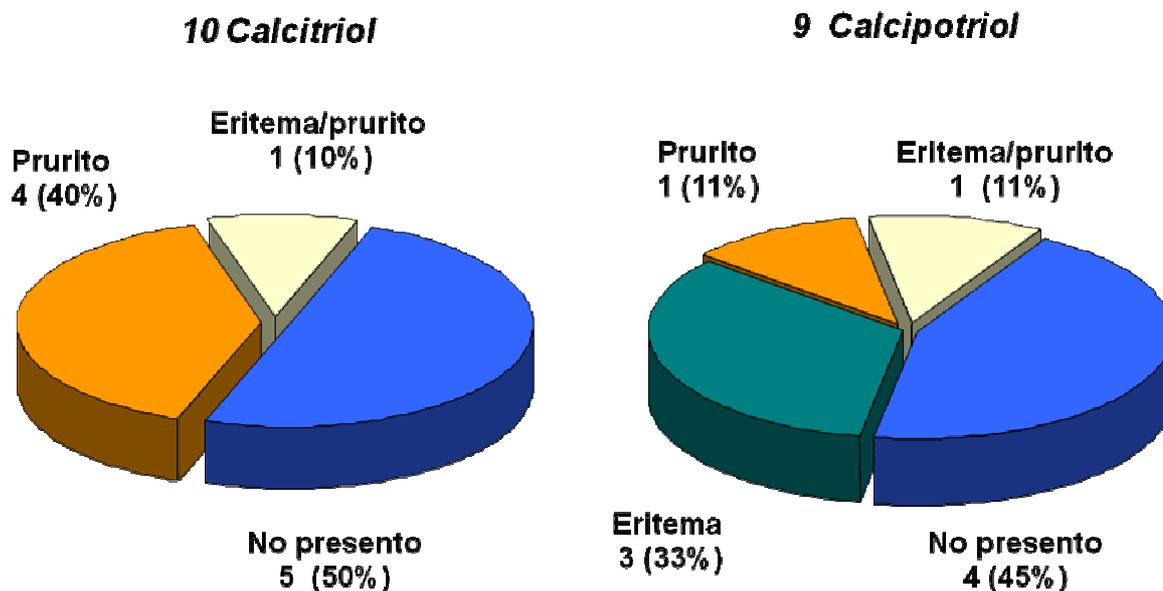
Tres pacientes (16%) presentaron eritema. El prurito se presentó en 5 pacientes (26%). La asociación de eritema y prurito se observó en un paciente de cada grupo. Todos los eventos adversos fueron considerados leves y ningún caso ameritó la suspensión del tratamiento. Tabla 18 Gráfica 18

Tabla 18 Eventos adversos en cada grupo

Descripción	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
No presento	5	4	9	47%
Eritema	0	3	3	16%
Prurito	4	1	5	26%
Eritema/prurito	1	1	2	11%
Total	10	9	19	100%

Chi X²=4.87, p=0.18

**Eventos adversos
n=19**



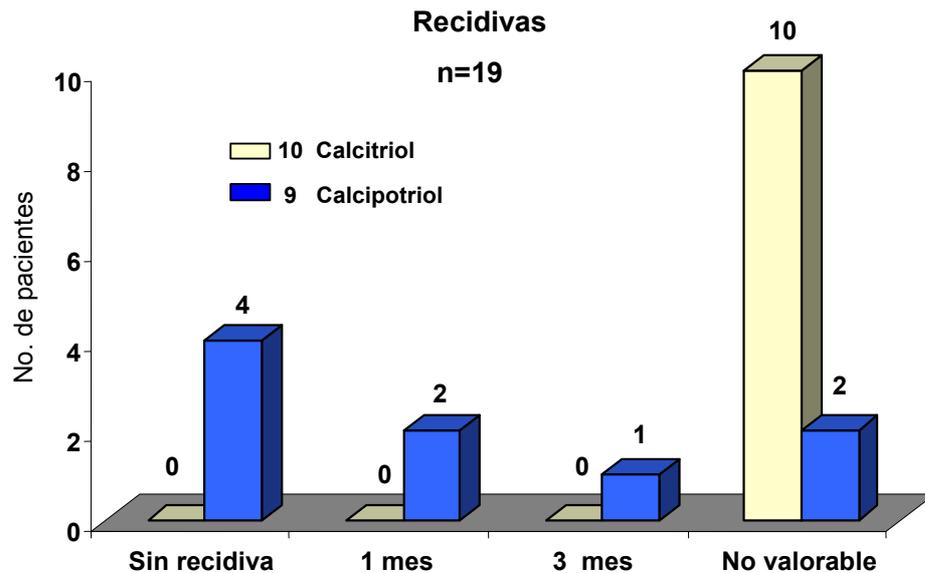
Gráfica 18 Eventos adversos en cada grupo

Recidivas

De los siete pacientes (37%) que presentaron resolución de las lesiones, los cuales pertenecían al grupo de calcipotriol, en dos de ellos se presentó la recidiva de la dermatosis al mes de finalizar el tratamiento y en uno de ellos al tercer mes. En ninguno de los pacientes del grupo de calcitriol y en dos pacientes del grupo de calipotriol, fue posible valorar la recidiva (63%), ya que en ellos no se obtuvo la resolución de las lesiones. Tabla 19

Tabla 19 Presencia de recidivas a los 12 meses de seguimiento

Recidivas	Calcitriol	Calcipotriol	Total	%
Sin recidiva	0	4	4	21%
1 mes	0	2	2	11%
3 mes	0	1	1	5%
No valorable	10	2	12	63%
Total	10	9	19	100%



Gráfica 19 Presencia de recidivas a los 12 meses de seguimiento

Evaluación estadística

Para contrastar las hipótesis establecidas de que el calcitriol ungüento tiene una efectividad terapéutica mayor a 30% que el calcipotriol ungüento en el tratamiento de la PCRGC, se cuantificaron las frecuencias observadas del efecto terapéutico a los dos meses de acuerdo a los siguientes criterios (fracaso, mejoría y resolución) y se calculó un índice a través de la prueba estadística χ^2 , para grupos independientes con medidas en escala ordinal, que determine si las diferencias observadas son debidas a los tratamientos y no a otras causas, con una probabilidad de error menor al 5%.

Tabla 20 Frecuencias observadas del efecto terapéutico entre grupos

Efecto terapéutico	Calcitriol	Calcipotriol	Total
Fracaso Tx (mejoría < 50%)	7	0	7
Mejoría (mejoría \geq 50%)	3	2	5
Resolución de lesiones	0	7	7
Total	10	9	19

Índice χ^2 calculado =14.18, que le corresponde una probabilidad de error de ($p=0.001$) lo que determina que las frecuencias observadas son estadísticamente significativas

Para determinar la efectividad se agruparon en dos categorías los que tuvieron una resolución de las lesiones y los que presentaron lesión a los 2 meses de tratamiento,

Tabla 21 Respuesta del tratamiento entre grupos

Respuesta al tratamiento	Calcitriol	Calcipotriol
Con lesiones	10 (100%)	2 (12%)
Resolución de lesiones	0 (0%)	7 (78%)

U de Mann-Whitney =10, $p=0.001$

Por lo que la hipótesis de que en el tratamiento de la PCRGC el calcitriol tiene una efectividad 30% mayor que el calcipotriol, es falsa.

DISCUSION Y COMENTARIOS

DISCUSION Y COMENTARIOS

La eficacia expresada en términos de curación clínica, fue 78% mayor en el grupo de calcipotriol (siete casos de este grupo, contra cero en el grupo de calcitriol), lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0.001$). Por lo que consideramos que el calcipotriol en ungüento tiene una mayor eficacia que el calcitriol en ungüento a las 8 semanas de tratamiento en pacientes con PCRGC.

En nuestro estudio evaluamos 19 casos de PCRGC en un periodo de tiempo de 12 meses; por lo que establecimos una incidencia de la dermatosis en el año de estudio en el Centro Dermatológico Pascua, de 4 casos por cada 10,000 pacientes. Si bien en apariencia nuestra casuística es pequeña, ésta solo se compara con la de Davis y cols.⁴⁴ que fue de 39 pacientes, sin embargo, la de ellos fue en un periodo de 30 años. Ellos estimaron en promedio poco más de un caso por año, en 50,000 pacientes atendidos anualmente. Sampedro,⁸⁰ ya había informado de una prevalencia mayor de la establecida en la literatura médica. En un estudio retrospectivo de 1981 a 1990, identificó 27 casos de PCRGC, con lo que se estimó una frecuencia de 1 caso por cada 15,000 pacientes atendidos en la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua.

Nuestro estudio reveló una alta prevalencia de la PCRGC en mestizos mexicanos, a diferencia de lo comunicado en la literatura médica^{8,44} en la que se destaca que son los individuos de origen caucásico los más frecuentemente afectados. La PCRGC no parece ser tan infrecuente como se cree, consideramos que más bien es presa del sub-diagnóstico. En nuestro estudio siete pacientes (37%) ya habían recibido atención previa por un dermatólogo, pero solo en 2 de ellos se diagnosticó PCRGC. En el estudio de Davis y cols.⁴⁴ también se puntualiza el poco conocimiento de la PCRGC, ya que informa que en algunos de sus pacientes estudiados el diagnóstico inicial, aún en el servicio de dermatología, fue incorrecto; y también señala la presentación en sesión clínica de 2 pacientes para discutir el diagnóstico.

En nuestra casuística observamos que la PCRGC afecta a jóvenes adultos, principalmente adolescentes y que no tiene predilección por género. La topografía más frecuente fue la región intermamaria, submamaria y epigástrica. Las características demográficas y clínicas del presente estudio, son similares a las descritas en la literatura. Se han informado de casos de presentación clínica atípica de la PCRGC, como la afectación de codos y rodillas ⁸¹ o la ausencia de hiperpigmentación ⁸², características clínicas que nosotros no observamos

En nuestro estudio encontramos que 4 pacientes (21%) tuvieron el estudio micológico directo positivo, similar al 25% de positividad (KOH), informado por el estudio realizado en la clínica Mayo en los Estados Unidos de América ⁴⁴. Previo a la inclusión a nuestro estudio, 8 pacientes (42%) ya habían recibido tratamiento a base de antimicóticos tópicos y/o sistémicos sin respuesta alguna. Lo anterior sugiere que la *Malassezia* no tiene un papel determinante en la patogenia de la PCRGC. Actualmente se considera que aquellos casos de PCRGC que respondieron al tratamiento antifúngico, en realidad se trataban de casos de pitiriasis versicolor.

La teoría bacteriana en la génesis de la PCRGC ²⁸, requiere ser confirmada, aún cuando recientemente se ha publicado la existencia de un nuevo actinomiceto aislado de un paciente con PCRGC, al cual han denominado *Dietzia papillomatosis sp.* ⁸³ Por ahora consideramos, al igual que Scheinfeld, ⁴⁹ que un par de artículos no definen la etiopatogenia de una entidad y que en todo caso, esta teoría debe esperar a ser confirmada. Por otro lado, la posible participación de microorganismos en la patogenia de la PCRGC, plantea la interrogante de porque responde exitosamente al tratamiento con medicamentos a los cuales no se les conocen propiedades antimicrobianas, como sería el caso de los derivados de la vitamina D.

En relación a la teoría endocrina como posible explicación de la etiopatogenia de la PCRGC, cabe destacar que son solo casos aislados los que informan de una asociación de la PCRGC con alteraciones endocrinológicas ^{19, 20}. En nuestro estudio, solo en dos casos se identificaron trastornos endocrinos, uno de ellos con síndrome de ovarios poliquísticos y otro con hipotiroidismo. Sin embargo, 14 pacientes (73%) tenían antecedente heredo familiar de diabetes mellitus y 1 (5%) de enfermedad tiroidea no especificada. En la literatura médica solo existen comunicaciones aisladas en las que se documenta la asociación de la PCRGC y la acantosis nigricans, ^{19, 20} sin embargo, en nuestra casuística, la acantosis nigricans constituyó la dermatosis asociada más frecuente con 7 pacientes, que representan el 37%, lo que es equiparable a la frecuencia con la que se observa acantosis nigricans en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y que correlaciona con obesidad y resistencia a la insulina. ⁸⁴. Los pacientes con acantosis nigricans y antecedentes heredofamiliares de obesidad y diabetes mellitus se consideran pacientes en alto riesgo por el potencial de desarrollar diabetes mellitus, por lo que es importante el seguimiento clínico a fin de identificar oportunamente alteraciones endocrinológicas. Una de las interrogantes que se desprenden de nuestro estudio, es la de determinar si la PCRGC es un marcador cutáneo de resistencia a la insulina y por ende un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus.

Al clasificar el tipo de acantosis nigricans presente en nuestros pacientes encontramos, en el grupo de calcitriol: 2 casos de acantosis nigricans benigna asociada a trastornos endocrinos, uno de ellos a síndrome de ovarios poliquísticos (con obesidad) y el otro a hipotiroidismo (con sobrepeso); y 2 casos de pseudo-acantosis nigricans asociado a obesidad, en quienes se descartó síndrome metabólico. En el grupo de calcipotriol, se identificaron 2 casos de acantosis nigricans benigna familiar y 1 caso de pseudo-acantosis nigricans asociado a obesidad, en quien se descartó el síndrome metabólico. En ambos grupos de tratamiento estudiados, Grupo A – calcitriol y Grupo B – calcipotriol, se encontró una franca homogeneidad en relación a los antecedentes familiares y la acantosis nigricans.

En nuestra casuística, en relación al índice de masa corporal, solo 3 pacientes (16%), los cuales pertenecían al grupo de calcipotriol, se encontraban en su peso corporal ideal, 11 pacientes (58%) se encontraban en sobrepeso y 5 (26%) en obesidad. Todos los pacientes del grupo de calcitriol se encontraban en sobrepeso o en obesidad, grupo en el que la respuesta terapéutica no fue satisfactoria. Es importante considerar al sobrepeso y a la obesidad como posibles factores predisponentes de la PCRGC, debido a que la mayoría de nuestros pacientes la tenían. Sin embargo, los elevados índices de alteraciones en el peso corporal son de esperarse en nuestro País, en donde se estima que más del 50% de la población adulta y casi un tercio de la población infantil tienen sobrepeso y obesidad.⁸⁵ Lo que sitúa a México en el segundo lugar mundial en obesidad⁸⁶. En los pacientes obesos, son ampliamente reconocidos al menos dos procesos de crecimiento epidérmico, la acantosis nigricans y la psoriasis. Otra de las interrogantes que se desprenden de nuestro estudio, es la de determinar la prevalencia de PCRGC en pacientes con obesidad.

La teoría de la alteración de la queratinización se fundamenta por la evidencia del estudio ultraestructural en pacientes con PCRGC.^{9, 10, 32, 52} Sin embargo, no está claro si la PCRGC se trata de una alteración de la queratinización primaria o secundaria de origen multifactorial. La cual se desarrollaría en pacientes genéticamente susceptibles^{10, 35, 36, 37, 38, 39, 40} a ciertos estímulos, en donde para algunos el estímulo sería microbiano^{28, 83} y en otros endocrinológico.^{19, 20} Mutasim⁵¹ considera la teoría multifactorial posible, pues un fenómeno similar se presenta en la acantosis nigricans.

Nuestros hallazgos histológicos fueron similares a los documentados en la literatura. La tinción PAS fue positiva en 2 de los 4 pacientes que presentaron estudio micológico directo basal positivo. Consideramos que sería importante realizar el estudio clínico – histológico de la PCRGC a fin de identificar hallazgos claves para el diagnóstico, como la denominada “canasta de basquetball”, recientemente propuesta por Atasoy y Aliagaoglu⁸⁷

Los dos grupos estudiados fueron homogéneos en cuanto a edad, sexo, topografía, morfología y área de superficie corporal afectada, lo cual permitió establecer comparaciones evitando sesgos que alterasen los resultados.

La eficacia expresada en términos de curación clínica, fue 78% mayor en el grupo de calcipotriol (siete de los pacientes de este grupo, contra cero pacientes en el grupo de calcitriol), lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.001$).

Los eventos adversos más frecuentes fueron el prurito y el eritema. El prurito fue el que se presentó con mayor frecuencia en el grupo de calcitriol y el eritema en el grupo de calcipotriol; de los pacientes del grupo de calcitriol, el prurito se presentó en el 50% y eritema en el 10%. Mientras que los del grupo de calcipotriol presentaron prurito en un 10% y eritema en el 45%. En todos los casos referidos, los eventos adversos fueron calificados como leves, por lo que no ameritó la suspensión del tratamiento. Una mujer del grupo de calcipotriol presentó cicatriz hipertrófica en el sitio de la biopsia.

La recidiva en el grupo de calcipotriol se presentó en el 33% (3 casos), este porcentaje es similar al que se ha observado con el tratamiento a base de minociclina. En dos casos la recidiva se presentó al mes y en un caso al tercer mes de haber suspendido el tratamiento. Se ha informado que tras suspender el tratamiento la recurrencia se presenta durante los siguientes 3 a 12 meses, ^{23, 25, 44, 51, 54, 57} aunque recurrencias en periodos de tiempo mayores, de hasta 2 años, se han comunicado. ²⁶. La recurrencia con otros medicamentos también se ha descrito, como con ácido fusídico ²⁶ y doxiciclina. ⁵⁷ La recidiva en el grupo de calcitriol no se pudo evaluar, debido a que ninguno de los pacientes de este grupo presentó resolución.

La evolución clínica de la PCRGC parece tener un carácter recurrente, como lo sustentan los estudios previos; ^{23, 25, 44, 51, 54, 57} el porcentaje de recurrencia del 33% observado en nuestro estudio y; los datos obtenidos del seguimiento de los pacientes de nuestra casuística. Los siete casos del grupo de calcitriol con fracaso terapéutico, recibieron tratamiento con minociclina a dosis de 100mg día por un mes y se observó curación en el 100% de los

pacientes, sin embargo la recaída se presentó en cuatro pacientes (42%). También se administró minociclina a la misma dosis en cinco pacientes del grupo de calcipotriol (dos que habían presentado mejoría moderada y los tres que presentaron recaída) y en ellos la recurrencia se observó en dos pacientes (40%).

En conclusión, consideramos que el calcipotriol en ungüento presenta mayor eficacia que el calcitriol en ungüento en el tratamiento de la PCRGC. Algunos estudios ^{71,73,75,76} demuestran importantes diferencias entre el calcitriol y el calcipotriol, lo cual podría explicar porque este último parece tener una mayor eficacia en pacientes con PCRGC.

Finalmente proponemos emplear tratamientos tópicos como primera línea y de no haber respuesta utilizar los tratamientos sistémicos. El calcipotriol ungüento es una alternativa en la terapéutica de la PCRGC, que debe considerarse para aquellos pacientes con una afección menor al 10 % de superficie corporal o en casos de recaídas. El empleo de calcipotriol en crema, podría resultar con eficacia superior al ungüento y probablemente con una menor incidencia de eventos adversos, como el eritema.

ICONOGRAFIA

Caso 1: Paciente masculino de 17 años de edad con PCRGC en tronco.
Recibió tratamiento con **calcitriol** y al cabo de 2 meses presentó mejoría leve
(mejoría $\geq 1\%$ y $< 25\%$)



Antes de iniciar el tratamiento



Después de 2 meses de tratamiento

Caso 2: Paciente femenino de 27 años de edad con PCRGC en tronco.
Recibió tratamiento con **calcipotriol** y al cabo de 6 semanas presentó
resolución de las lesiones



Antes de iniciar el tratamiento



Después de 6 semanas de tratamiento

Caso 3: Paciente femenino de 17 años de edad con PCRGC en tronco.
Recibió tratamiento con **calcitriol** y al cabo de 1 mes presentó exacerbación de la dermatosis por lo que no se completaron los 2 meses de tratamiento y se considero fracaso terapéutico.



Antes de iniciar el tratamiento



Después de 1 mes de tratamiento

Caso 4: Paciente femenino de 18 años de edad con PCRGC en tronco.
Recibió tratamiento con **calcipotriol** y al cabo de 2 meses presentó resolución de las lesiones. La paciente presentó cicatriz hipertrófica en el sitio de la biopsia.



Antes de iniciar el tratamiento



Después de 2 meses de tratamiento

A N E X O S

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO

No expediente : _____

Fecha: / /

No de paciente: _____

FICHA DE IDENTIFICACION

NOMBRE: _____

—

EDAD: _____

SEXO: _____

OCUPACION: _____

TELEFONO:

LUGAR

DE

ORIGEN:

LUGAR

DE

RESIDENCIA:

DIAGNOSTICO

CLINICO: _____

DIAGNOSTICO

HISTOLOGICO:

TIEMPO DE EVOLUCION DEL PADECIMIENTO:_____

TOPOGRAFIA DE INICIO:_____

ATENCION MÉDICA:

Ninguna () Medico general () Dermatólogo ()

DIAGNOSTICOS PREVIOS

Ninguno () Micosis no especific () P versicolor () PCR () Otros ()

TRATAMIENTOS PREVIOS: SI () NO ()

TRATAMIENTO	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSION
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

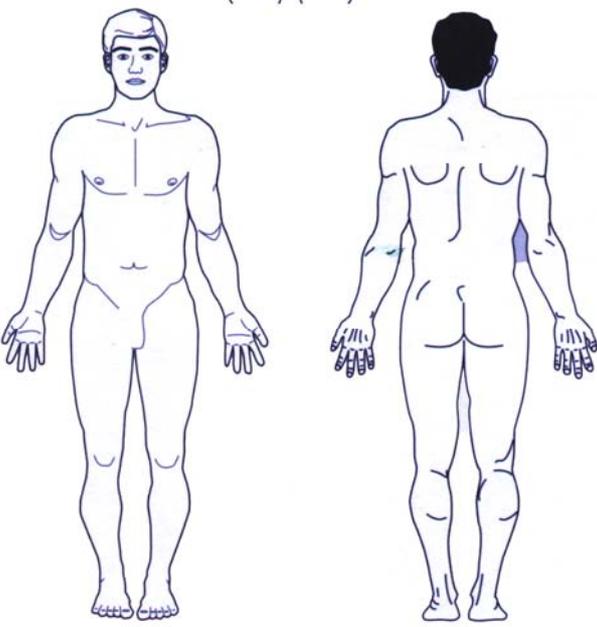
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS: SI () NO ()

¿CUALES

TOPOGRAFIA: _____

FIGURA ANATOMICA



MORFOLOGIA:

MANCHAS HIPERCROMICAS:
AUSENTE () PRESENTE ()

PLACAS ATERCIOPELADAS
AUSENTE () PRESENTE ()

PAPULAS HIPERCROMICAS
AUSENTE () PRESENTE ()

ESCAMA
AUSENTE () PRESENTE ()

OTROS

DATOS:

SINTOMAS:

SUPERFICIE CORPORAL AFECTADA

<3% () 3 a 9% () 10 a 19% () 20 a 30% ()

TRATAMIENTO ASIGNADO:

Calcitriol: () Calcipotriol ()

INDICE DE MASA CORPORAL

21 a 25 () > 25 a 29 () 30 a 35 ()

ESTUDIO MICOLOGICO

LUZ WOOD: BASAL () FINAL ()

EXAMEN DIRECTO: BASAL () FINAL ()

ASPECTO	0s	4s	8s	1m	2m	3m	4m	5m	6m	7m	8m	9m	10m	11m	12m
CLINICO	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p	a/p

Manchas

Hiperpigm

Placas

Aterciopel

Pápulas

Escama

SC %

afectada

Mejoría

%

EVENTOS

ADVERS

Eritema

Prurito

Ardor

Otros

ESTUDIO MICOLOGICO

ESTUDIO / SEMANA

BASAL SEMANA 0

FINAL SEMANA 8

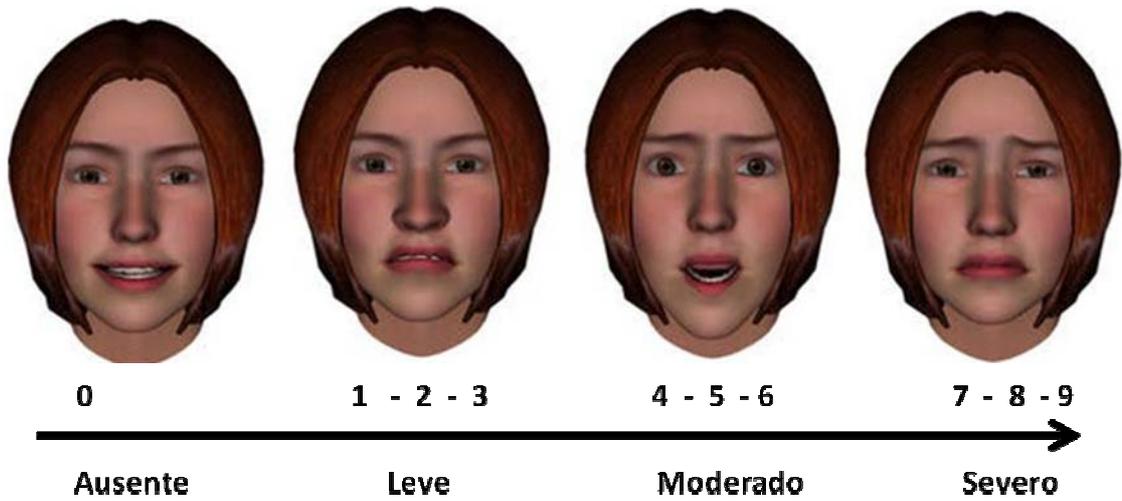
LUZ WOOD

EXAMEN DIRECTO

ANEXO 2

ESCALA VISUAL ANALOGA

Aplicable para eritema , prurito y ardor



ANEXO 3

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

CARTA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO

México D.F. a _____ de _____ del 200_

A quien corresponda

Por medio de la presente yo:

____ declaro libre y voluntariamente que acepto ser ingresado en el presente protocolo: "EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CALCIPOTRIOL VS CALCITRIOL EN PACIENTES CON PAPILOMATOSIS CONFLUENTE Y RETICULADA DE GOUGEROT Y CARTEAUD"

Se me ha informado enteramente del padecimiento que presento, así como del estudio mismo, los procedimientos que se realizarán y los efectos adversos que podré enfrentar con el uso del tratamiento.

Reconozco que los tratamientos empleados y su vía de administración, llevan la finalidad de resolver o en su defecto mejorar mi padecimiento.

También acepto el compromiso que implica mi participación en la investigación, para la obtención de resultados fidedignos, por lo que reconozco la importancia de seguir en lo posible las indicaciones otorgadas por el personal que dirige el estudio.

Nombre del paciente: _____

Nombre del Tutor: _____

Paciente o Tutor

Firma

Testigo

Nombre y firma

BIBLIOGRAFIA

1. Arenas R. Dermatología. Atlas diagnóstico y tratamiento. México : McGraw Hill. 2005 :474-75
2. Gougerot H. Le Traitement de la Syphilis en Clientèle : l'Indispensable en Syphiliographie'. Paris : A Maloine, 1914.
3. Gougerot H, Carteau A. Papillomatose pigmentée innominée. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1927;34:719-721
4. Gougerot H, Carteau A. Papillomatose pigmentée confluyente et réticulée innominée. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1928;35:230-231
5. Gougerot H, Carteau A. Neue Formen der Papillomatose. Arch Dermatol Syphiliol 1932;165:232-267
6. Carteau A. Un cas de papillomatose papuleuse confluyente et réticulée de Gougerot et Carteau, complètement blanchie par antibiotiques. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1965;7:396-397
7. Hamilton D, Tavloghi V, Shafer JC, Hambrick GW. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteau. Its relation to other papillomatoses. J Am Acad Dermatol 1980; 2: 401-10
8. Lee MP, Stiller MJ, McClain SA. Confluent and reticulated papillomatosis: Response to high-dose oral isotretinoin therapy and reassessment of epidemiologic data. J Am Acad Dermatol 1994;31:327-31
9. Lee SH, Choi EH, Lee WS, *et al.* Confluent and reticulated papillomatosis: A clinical, histopathological and electron microscopic study. J Dermatol 1991;18:725-30
10. Inalöz HS, Patel GK, Knight AG. Familial confluent and reticulated papillomatosis. Arch Dermatol 2002;138:276-7
11. Guilhou JJ. Psoriasis: diagnóstico y etiopatogenia. Encycl Méd Chir. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier. SAS, Paris. Dermatologie. 98-190-A-10:1-18, 2003
12. Kim SC, Jung SY, Oh SM. The effect of minocycline on proliferation and apoptosis of cultured keratinocyte. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18 supplement 2:149

13. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-65
14. Senet P, Bachelez H, Ollivaud L, et al. Minocycline for the treatment of cutaneous silicone granulomas. *Br J Dermatol* 1999;140:985-986
15. Groh V, Schnyder UW. Nosology of confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot – Carteaud). *Hautzart* 1983;34:81-6
16. Kesten BM, James HD. Pseudoatrophoderma colli, acanthosis nigricans, and confluent and reticulated papillomatosis. *Arch Dermatol* 1957;75:525-42
17. Curth HO. Significance of acanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 1952;66:80-100
18. Lim KB. Confluent and reticulated papillomatosis. *Cutis* 1988;41:215-217
19. Hirokawa M, Matsumoto M, Iizuka H. Confluent and reticulated papillomatosis: A case with concurrent acanthosis nigricans associated with obesity and insulin resistance. *Dermatology* 1994;188:148-151
20. Cannavò SP, Guarneri C, Borgia F. Confluent and reticulated papillomatosis and acanthosis nigricans in an obese girl: two distinct pathologies with a common pathogenetic pathway or a unique entity dependent on insulin resistance?. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:478-80
21. Katayama I, Yokoseki H, Nishioka K. Oral minocycline improved keratosis follicularis squamosa (Dohi) and reticulated disorders: bacterial factors are possibly involved in aberrant keratinization. *J Dermatol* 1994;21:604-8
22. Lee HT, Chung TA, Kwon KS, Oh CK. A study on the role of bacteria in the pathogenesis of confluent and reticulated papillomatosis. *Kor J Dermatol* 1998;36:78-85
23. Montemarano AD, Henge M, Sau P, Welch M. Confluent and reticulated papillomatosis: response to minocycline. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:253-6
24. Abbud-Neto S, Di Stasi LL. Pseudoatrophoderma colli e papillomatose confluyente e reticulada de Gougerot y Carteaud. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1987;15:477-88

25. Chang SN, Kim SC, Lee SH, Lee SW. Minocycline treatment for confluent and reticulated papillomatosis. *Cutis* 1996;57:454-7
26. Jang HS, Oh CK, Cha JH, et al. Six cases of confluent and reticulated papillomatosis alleviated by various antibiotics. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:652-5
27. Atasoy M, Özdemir S, Aktas A, et al. Treatment of confluent and reticulated papillomatosis with azithromycin. *J Dermatol* 2004;31:682-6
28. Natarajan S, Milne D, Jones A, et al. Dietzia strain X: a newly described Actinomycete isolated from confluent and reticulated papillomatosis. *Br J Dermatol* 2005;153:825-7
29. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, et al. Skin diseases associated with Malassezia species. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:785-98
30. Roberts SOB, Lachapelle JM, Confluent and reticulate papillomatosis (Gougero-Carteaud) and pityrosporum orbiculare. *Br J Dermatol* 1969;81:841-5
31. Faergemann J, Fredricksson T, Nathorst-Windhal G. One case of confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud). *Acta Derm Venereol* 1980;60:269-71
32. Jimbow M, Talpash O, Jimbow K. Confluent and reticulated papillomatosis: clinical, light and electron-microscopic studies. *Int J Dermatol* 1992;31:480-3
33. Nordby CA, Mitchell AJ. Confluent and reticulated papillomatosis responsive to selenium sulfide. *Int J Dermatol* 1986;25:194-9
34. Carbajosa J, Vega E, Alvarez L. et al. ¿Cuál es la relación del Pityrosporum ovale con la papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot y Carteaud? *Dermatología Rev Mex* 1995;39:265-7
35. Baden HP. Familial cutaneous papillomatosis. *Arch Dermatol* 1965;92:394-5
36. Henning JP, de Wit RF. Familial occurrence of confluent and reticulated papillomatosis. *Arch Dermatol* 1981;117:809-10
37. Schwartzberg JB, Schwartzberg HA. Response of confluent and reticulate papillomatosis of Gougerot and Carteaud to topical tretinoin. *Cutis* 2000;66:291-3

38. Stein JA, Shin HT, Chang MW. Confluent and reticulated papillomatosis associated with tinea versicolor in three siblings. *Pediatr Dermatol* 2005;22:331-3
39. Kagi MK, Trueb R, Wuthrich B, et al. Confluent and reticulated papillomatosis associated with atopy: successful treatment with topical urea and tretinoin. *Br J Dermatol* 1996;134:381-2
40. Petit A, Evenou P, Civatte J. Papillomatose confluente et réticulée de Gougerot et Carteaud traitement par minocycline. *Ann Dermatol Venereol* 1989;116:29-30
41. Tarango-Martínez VM, Mayorga J, Fuentes L, Barba J. Papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot y Carteaud. Revisión del tema a propósito de un caso. *Dermatología Rev Mex* 2002;46:174-80
42. Villarreal I, Fajardo D, Amieva G. Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot-Carteaud: variedad numular. *Dermatología Rev Mex* 2004;48:219-21
43. Hallel-Halevy D, Grunwald M, Halevy S. Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud) of the pubic region. *Acta Derm Venereol* 1993;73:155
44. Davis MP, Weenig RH, Camilleri MJ. Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome): a minocycline-responsive dermatosis without evidence for yeast in pathogenesis. A study of 39 patients and a proposal of diagnostic criteria. *Br J Dermatol* 2006;154:287-93
45. Pérez R, Peniche J. Papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot y Carteaud. *Dermatología Rev Mex* 1989;6:396-7
46. Martínez C, Iribe P. Papilomatosis concluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud. Tratamiento con minociclina. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 1997;1:21-6
47. Castaño E, López-Ríos F. Placas verrugosas, confluyentes y reticuladas en tronco y brazos. *Piel* 1997;12:159-61
48. Gür-Toy G, Güngör E, Artüz F, et al. Prurigo pigmentosa. *Int J Dermatol* 2002;41:288-91
49. Scheinfeld N. Confluent and reticulated papillomatosis. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:306-13

50. Becker KA, Schwartz RA. Confluent and reticulated papillomatosis. Disponible en: <http://www.emedicine.com/derm/topic82.htm>
51. Mutasim DF. Confluent and reticulated papillomatosis without papillomatosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1182-4
52. Kanitakis J, Zambruno G, Viac J. et al. Involucrin expresión in keratinization disorders of the skin: a preliminary study. *Br J Dermatol* 1987;117:479-86
53. Leonetti AM, Allevato MA, Casas G, Woscoff A. Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud. Respuesta terapéutica a la minociclina. *Act Terap Dermatol* 2000;23:510-2
54. Shimizu S, Han-Yaku H. Confluent and reticulated papillomatosis responsive to minocycline. *Dermatology* 1997;194:59-61
55. Sassolas B, Plantin P, Guillet G. Confluent and reticulated papillomatosis : Treatment with minocycline. *J Am Acad Dermatol* 1992;3:501-2
56. Puig L, de Moragas JM. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud : minocycline deserves trial before etretinate. *Arch Dermatol* 1995;131:109-10
57. Triki S, Jellouli A, Zghal M. et al. Doxycycline treatment for confluent and reticulated papillomatosis: P03.54. *J Eur Acad Dermatol Venereol Supplem* 2004;Supplem 2:261
58. Yamamoto A, Okubo Y, Oshima H. et al. Two cases of confluent and reticulated papillomatosis: succesful treatments of one case with cefdinir and another with minocycline. *J Dermatol* 2000;27:598-603
59. Solomon BA, Laude TA. Two patients with confluent and reticulated papillomatosis: Response to oral isotretinoin and 10% lactic acid lotion. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:645-6
60. Baalbaki SA, Malak JA, al-Khars MA. Confluent and reticulated papillomatosis treatment with etretinate. *Arch Dermatol* 1993;129:961-3
61. Bowman PH, Davis LS. Confluent and reticulated papillomatosis: Response to tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S80-1
62. Kürkcüoglu N, Celebi CR. Confluent and reticulate papillomatosis: response to topical calcipotriol. *Dermatology* 1995;191:341-2

63. Gülec AT, Seckin D. Confluent and reticulated papillomatosis: treatment with topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1999;141:1150-1
64. Ginarte M, Fabeiro JM, Toribio J. Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot –Carteaud) succesfully treated with tacalcitol. *J Dermatol Treat* 2002;13:27-30
65. Basak PY, Baysal V, Ozcanli C. Confluent and reticulated papillomatosis: failure of response to calcipotriol and coincidental association with vascular mottling. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:591-2
66. Friedman SJ, Albert HI. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud: treatment with selenium sulfide lotion. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:280-2
67. Thomsen K. Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot – Carteaud). *Acta Derm Venereol* 1979;59:185-7
68. Nordby CA, Mitchell AJ. Confluent and reticulated papillomatosis responsive to selenium sulfide. *Int J Dermatol* 1986;25:194-9
69. Guilhou JJ. Psoriasis: tratamiento. *Encycl Méd Chir. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier. SAS Paris. Dermatologie. 98-190-A-20:1-10, 2003*
70. Guilhou JJ. Derivados de la vitamina D. *Encycl Méd Chir. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier. SAS. Paris. 98-918-A-10:1-9, 2003*
71. Bourke JF, Iqbal SJ, Hutchinson PE. A randomized double-blind comparison of the effects on systemic calcium homeostasis of topical calcitriol (3 micrograms/g) and calcipotriol (50 micrograms/g) in the treatment of chronic plaque psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1997;77:228-30
72. Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 microg/g⁻¹ ointment and calcipotriol 50 microg/g⁻¹ ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol* 2003;148:326-33
73. Franssen ME, de Jongh GJ, Van Erp PE, et al. A left / right comparison of twice-daily calcipotriol ointment and calcitriol ointment in patients with psoriasis: the effect on keratinocyte subpopulations. *Acta Derm Venereol* 2004;84:195-200

74. Takahashi H, Ibe M, Kinouchi M, et al. Similarly potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation. *J Dermatol Sci* 2003;31:21-8
75. Körver JE, Vissers WH, Van Rens DW et al. A double-blind, randomized quantitative comparison of calcitriol ointment and calcipotriol ointment on epidermal cell populations, proliferation, differentiation. *Br J Dermatol* 2007;156:130-7
76. Bouillon B, Allewaert K, Xiang DZ et al. Vitamin D analogs with low affinity for the vitamin D binding protein : enhanced *in vitro* and decreased *in vivo* activity. *J Bone Miner Res* 1991; 6:1051-7
77. Holm EA, Jemec G. The therapeutic potential of calcipotriol in diseases other than psoriasis. *Int J Dermatol* 2002;41:38-43
78. Bayramgürler D, Bilen N, Apaydin R, Ercin C. Nevroid hyperkeratosis of the nipple and areola: treatment of two patients with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:131-3
79. Kragballe K, Steijlen P, Henning H, et al. Efficacy, tolerability, and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinization. *Arch Dermatol* 1995;131:556-560
80. Sampedro J, Suchil P. Papilomatosis confluyente y reticulada de Gougerot y Carteaud. Revisión del tema y estudio de 5 casos. Tesis Centro Dermatológico Pascua 1991. 102pp
81. Atasoy M, Aliagaoglu C, Erdem T. A case of early onset confluent and reticulated papillomatosis with an unusual localization. *J Dermatol* 2006;33:273-7
82. Treat JR, Barak OG, James WD. Nonpigmenting confluent and reticulated papillomatosis. *Pediatr Dermatol* 2006;23:497-9
83. Jones A, Koerner AJ, Natarajan S, et al. *Dietzia papillomatosis* sp. nov; a novel actinomycete isolated from the skin of an immunocompetent patient with confluent and reticulated papillomatosis. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008;58:68-72
84. Hermanns-Le T, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: Pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:199-203

85. Sánchez C, Pichardo E, López P. Epidemiología de la obesidad. Gac Méd Méx 2004;140:S3-20
86. Pérez M. 2008, 10 de Junio. México ocupa ya el segundo lugar mundial en obesidad. La Jornada. 46.
87. Atasoy M, Aliagaoglu C. Is confluent and reticulated papillomatosis without papillomatosis early or late stage of confluent and reticulated papillomatosis?. J Cutan Pathol 2006;33:52-4