



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**EFFECTIVIDAD DE TACROLIMUS UNGÜENTO
AL 0.03% EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
PITIRIASIS ALBA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
DERMATOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:
PERLA VANESA AGUILAR URIAS

ASESOR:
DRA. MIRNA TOLEDO BAHENA





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mis queridos padres, por el apoyo que siempre me han brindado.

A mis Maestros, Dra Mirna. Toledo, Dr. Carlos Mena y Dra. Adriana Valencia, por guiarme en mi formación y ser mis maestros y sobretodo amigos.

A mis compañeras por enseñarme no solo conocimiento si no el verdadero significado de la amistad.

A los niños, que fueron como libros abiertos y por quienes todo tiene sentido.

INDICE

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

I. RESUMEN

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

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

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

Método: Se realizó un ensayo clínico; en el que se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico de PA, entre 2 y 18 años, que acudieron a la consulta de dermatología del Hospital infantil de México Federico Gómez. Se les dividió en 2 grupos: Grupo A: Tacrolimus 0.03% + Protector solar, Grupo B: Protector solar. Los niños fueron valorados clínicamente a la octava semana de tratamiento en base al número y área total de las lesiones, tomando en cuenta la escala PASI modificada para una evaluación más objetiva.

Resultados:

De los 70 pacientes estudiados, 33 correspondieron al grupo de tacrolimus + protector solar y 37 correspondieron a protector solar, observándose en ellos una mejoría no estadísticamente significativa, ($p=0.4$). Lo reportado en la literatura en cuanto al tratamiento de PA con inmunomoduladores es una mejoría a corto plazo, por lo que se requieren nuevos estudios con un tamaño de muestra mayor y valdría la pena una evaluación a las 4 semanas de tratamiento para evaluar una mejoría más a corto plazo.

Conclusión: El uso de tacrolimus ungüento al 0.03% por vía tópica es útil como coadyuvante al protector solar en el tratamiento de PA. Esta asociación resultó igual de efectiva que el uso aislado del protector solar.

I. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO:

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

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

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

Se caracteriza por hipopigmentación, más evidente en zonas expuestas al sol y en fototipos oscuros.

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

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

Como se trata de una de una dermatosis inflamatoria, se ha probado el uso de esteroides tópicos con buena respuesta, sin embargo tienen la desventaja de causar atrofia cutánea como efecto secundario. ⁽⁶⁾

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

Epidemiología:

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

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

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

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

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

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

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

Etiología:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fisiopatología:

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

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

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

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

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

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

Cuadro clínico:

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

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

En 1977 Vargas-Ocampo describió tres estadios clínicos de la PA:
Temprano: Parches pequeños (0.5-2cm), eritematosos, bien delimitados, con pápulas foliculares puntiformes y a veces con costras serosas.
Intermedio: Parches medianos (0.5-5cm), hipopigmentados, pápulas foliculares diminutas y más pronunciadas en extremidades superiores, sin costras.
Tardío: Parches grandes (2-5cm), difusos, de bordes irregulares, hipopigmentados, sin pápulas foliculares y con escama fina. ⁽²⁸⁾

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

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

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

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

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

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

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

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

Existen 2 formas de presentación clínica:

Localizada: Descrita anteriormente.

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

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

Hipocrómica: La más común. Máculas hipopigmentadas.

Eritematosa: Máculas rosas, generalmente al inicio.

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

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

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

Histopatología:

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

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

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

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

Diagnóstico:

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

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

No existe ningún dato de laboratorio específico para esta entidad.

La biopsia es inespecífica e innecesaria.

Diagnóstico diferencial:

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

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

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

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

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

Nevo anémico: Desaparece a la digitopresión.

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

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

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

Tratamiento:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tacrolimus:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

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

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

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

III. OBJETIVOS:

General:

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

Específicos:

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

IV. HIPOTESIS:

Los pacientes con PA al recibir tratamiento con tacrolimus ungüento al 0.03% + protector solar, presentarán mejoría clínica en 20% mayor, tanto en el número como en el área total de las lesiones, en comparación de los que reciban protector solar.

VI. JUSTIFICACION:

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

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

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

VII. METODOLOGIA:

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Ensayo clínico abierto.

LUGAR DEL ESTUDIO:

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

POBLACION DE ESTUDIO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de PA que acudieron a la consulta externa de Dermatología Pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre marzo y Julio del 2009.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1 Pacientes con diagnóstico de PA.
- 2 Que acudieron a la consulta externa de Dermatología Pediátrica.
- 3 Edad: 2 a 18 años.
- 4 Sexo: Femenino y masculino.
- 5 Cualquier fototipo cutáneo.
- 6 Firma del consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

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

CRITERIOS DE ELIMINACION:

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

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se captaron 70 pacientes que fueron divididos en dos grupos de tratamiento mediante un muestreo aleatorio.

VARIABLES:

Independiente:

- 1 Tacrolimus ungüento 0.03%.

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

2 Protector solar FPS 60.

Producto que evita o disminuye las quemaduras debidas al sol.

Variable cualitativa nominal. Categoría: Aplicación del protector solar.

Dependiente:

1 Mejoría clínica. Escala PASI

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

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

Otras variables:

- 1 Edad: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Variable cuantitativa discreta. Categorías: meses y años.
- 2 Sexo: características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer. Variable cualitativa nominal. Categorías: Masculino, femenino.
- 3 Residencia: lugar donde se reside. Variable cualitativa nominal. Categorías: Distrito Federal, Estado de México, Otros.
- 4 Fototipo cutáneo: color de la piel y capacidad de quemarse o broncearse con el sol. Variable cualitativa ordinal. Categorías: I a VI (Fitz-Patrick).
- 5 Dermatitis atópica: enfermedad inflamatoria de la piel, que se caracteriza por alteraciones de morfología y topografía típicas; acompañadas de piel seca, prurito intenso, de evolución crónica y recidivante. Variable cualitativa nominal. Categorías: presencia o ausencia.
- 6 Tiempo de evolución: medida del tiempo que transcurre desde el diagnóstico de una enfermedad. Variable cualitativa ordinal. Categorías: < 6 meses, 6 meses a 1 año, > 1 año.
- 7 Cumplimiento del tratamiento: ejecutar o llevar a efecto una prescripción médica en 80% como mínimo. Variable cualitativa nominal. Categorías: con apego y sin apego al tratamiento.
- 8 Exposición al sol: espacio de tiempo durante el cual se expone a la radiación solar. Variable cualitativa nominal. Categorías: playas, picnic, natación, otros...
- 9 Efectos adversos: trastorno indeseable o tóxico que es producido por un fármaco. Variable cualitativa nominal. Categorías: Presencia o ausencia.

INSTRUMENTOS:

1 Tacrolimus ungüento:

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

2 Protector solar FPS 60:

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

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

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

10 Una vez diagnosticado el paciente, se informó a los padres o tutores sobre la patología y se solicitó su aprobación para ser incluido al protocolo previa firma de consentimiento informado.

11 Para la selección del tratamiento se utilizó una tabla de números aleatorios.

1 Se dividió en 2 grupos:

Grupo A: Tacrolimus + protector solar.

Grupo B: Protector solar.

1 Los pacientes iniciaron el tratamiento establecido el día del diagnóstico y posteriormente fueron evaluados a la octava semana del mismo.

2 Se tomaron en cuenta para su valoración clínica el número y área total de las lesiones pre y post-tratamiento, en base a la escala PASI modificada de psoriasis, la cual otorga una puntuación de 1,2,3 según el número de lesiones, descamación y eritema, que multiplicadas entre sí, se clasifica en leve cuando el resultado es < 5 , moderada entre 5-15 y severa cuando es > 15 .

3 El área de las lesiones se obtuvo calculándolo igual al de una figura plana del tipo elipse, multiplicando el largo por el ancho por π , las que posteriormente se sumaron para obtener el área total.

4 Se comparó el número y área total al inicio del tratamiento y al final del mismo, para evaluar la respuesta clínica al tacrolimus.

- 5 Todos los datos se registraron en una hoja diseñada para el estudio (anexo 1).

IX. ASPECTOS ÉTICOS:

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

X. RESULTADOS

En el estudio se incluyeron en total 70 pacientes, 33 correspondieron al grupo que recibió tratamiento con tacrolimus ungüento al 0.03% y protector solar y 37 al grupo que recibió protector solar como tratamiento. Ningún paciente abandonó el estudio.

El 61.4% (43) de los pacientes correspondieron al sexo femenino y el 38.5% (27) al sexo masculino. El rango de edad de los pacientes fue de los 2 a los 16 años, con una media de 8.7 años, con una desviación estándar de 3.9 años. El fototipo cutáneo según la clasificación de Fitz Patrick más frecuente en nuestros pacientes fue el tipo IV. El 44% tenía antecedente familiar de atopia, correspondiendo la más frecuente la presencia de asma y rinitis alérgica, y el 31.4% presentó algún tipo de manifestación de alergia.

El número de lesiones en la primer visita fue desde 1 hasta 10, teniendo la mayoría entre 2 y 5 parches (mediana 3 parches).

Los datos demográficos por grupos se presentan en la siguiente tabla y fueron homogéneos entre sí.

Tabla 1. Características demográficas entre los grupos de tratamiento

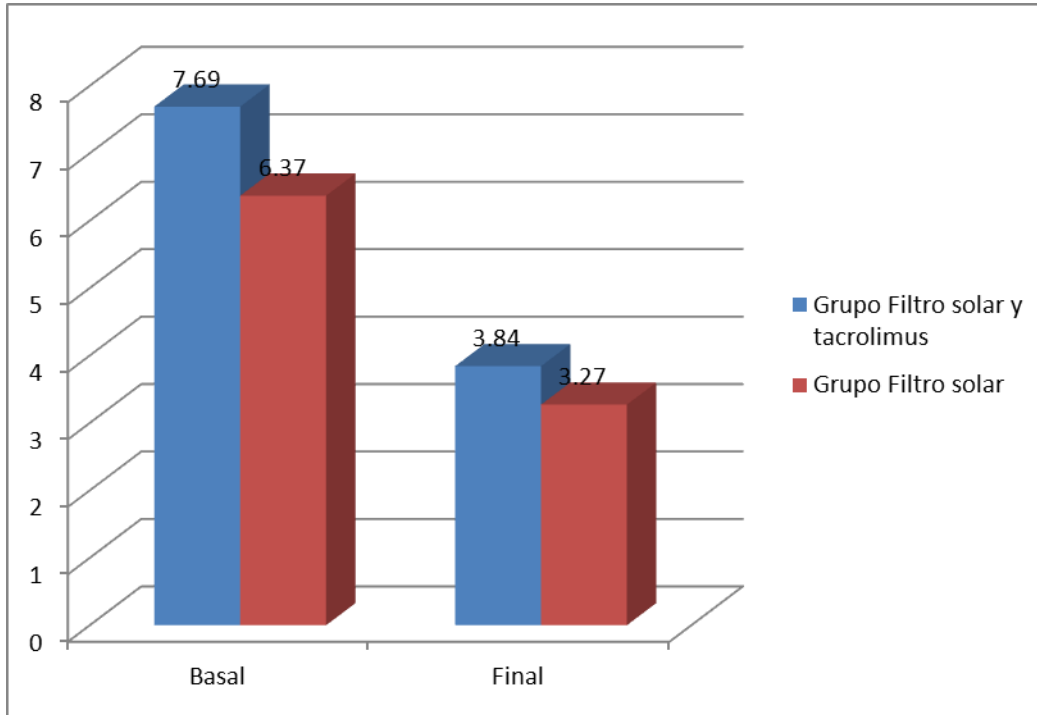
	Grupo Filtro solar y tacrolimus	Grupo Filtro solar
Femenino	12 (36%)	15(46%)
Masculino	21(57%)	22(59%)
Edad	9.58±3	8.03±3
Antecedentes atopia positivo	9(28%)	13(51%)
Tiempo de evolución	2±1	2±1
Número de manchas	5±2	5±2
Calificación basal de la escala PASI	7.70	6.38

Tabla 2. Puntuación del PASI de acuerdo al grupo de tratamiento

Medias de calificación escala PASI	Basal	Final
Grupo Filtro solar y tacrolimus	7.69	3.84
Grupo Filtro solar	6.37	3.27

Las medias de puntuación del PASI final en ambos grupos disminuyeron, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Gráfico 1).

GRAFICA 1. MEDIAS DEL PASI BASAL Y FINAL EN CADA GRUPO DE TRATAMIENTO



$p < 0.03$

Los eventos adversos que se presentaron en el grupo con tratamiento a base de protector solar fueron reacción acneiforme y ardor en el 10% de los casos; mientras que en el grupo de tratamiento con tacrolimus y protector solar se reportó irritación y eritema en el 6% de los pacientes. El cumplimiento del tratamiento en ambos grupos fue en general adecuado, el inconveniente que refirieron los pacientes en ambos grupos fue la reaplicación del filtro solar varias veces al día.

XI. DISCUSIÓN

La PA es un desorden cutáneo común en la infancia, catalogada como una de las 3 afecciones dermatológicas más frecuentes en el Hospital General de México.⁽⁹⁾ Su prevalencia ha sido reportada entre el 1 y el 5%, encontrándose en nuestro servicio durante el año 2008 de 5842 consultas 221 con diagnóstico de PA equivalente a un 3%, coincidiendo con la literatura.^(10, 11, 12, 13, 14)

En un estudio se encontró que el 90% de los afectados eran niños menores de 12 años, siendo en este caso un 85.7% de los mismos.⁽¹⁷⁾

Si bien no existen acuerdos en cuanto al sexo, se encontró un ligero predominio en mujeres (61.4%), debido esto probablemente a su mayor interés por el aspecto estético.

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

La PA es considerada como un criterio menor de DA según Hanifin y Rajka⁽⁵⁾, sin embargo se presenta en un porcentaje considerable de individuos sin ella, de acuerdo a la literatura revisada⁽¹⁹⁾. En este estudio un gran porcentaje de los casos tuvieron antecedente familiar de atopia, mientras que el antecedente personal de alergias fue de 31.4%, lo que indicaría que la PA puede ser una expresión de atopia cutánea más que un criterio secundario de DA^(12,20). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el 68.6% estuvo ausente el antecedente de atopia⁽¹⁹⁾. Así mismo existen reportes de 75% de historia familiar de atopia, siendo en este estudio de 44%.⁽¹⁸⁾

El número de lesiones en ésta entidad puede variar desde una mácula aislada hasta más de 20 lesiones, aunque lo frecuente es encontrar 2 o 3 parches como en este estudio en que el 57% tuvo menos de 5 lesiones.⁽²⁶⁾

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

Con respecto al cuadro clínico, la PA es una dermatosis de curso crónico y extremadamente variable, pudiendo ser desde autolimitada hasta persistir por meses o años. El tiempo de enfermedad en los pacientes fue también variable; sin embargo el 60% tenía la enfermedad hace menos de un año, lo cual contrasta con

la literatura que reporta un mayor tiempo de evolución ⁽¹²⁾, probablemente relacionado con el fototipo cutáneo que predominó, que hace más evidentes las lesiones y solicitar mas tempranamente la consulta.

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

La disminución del número de lesiones posterior al tratamiento no fue estadísticamente significativa, obteniéndose mejoría en ambos grupos ($p=0.4$), lo reportado en la literatura respecto al tratamiento de la PA con inmunomoduladores es una mejoría a corto plazo, sin embargo no se especifica tiempo, por lo que probablemente valdría la pena realizar un estudio similar, en donde se considere una evaluación de los casos a las 4 semanas de tratamiento, ya que en este estudio al evaluarse hasta las 8 semanas, si bien se encontró mejoría en ambos grupos, esta no fue significativa.

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

XII CONCLUSIÓN

El uso de tacrolimus ungüento al 0.03% y protección solar en este estudio no muestra diferencia comparado con el uso solo de protector solar en el tratamiento de PA.

En este estudio se utilizó como instrumento de medición de la gravedad y evolución de esta enfermedad la escala PASI modificada para PA.

Ambas terapias son útiles en el tratamiento de la pitiriasis alba.

De acuerdo a los resultados obtenidos se requieren nuevos estudios con un tamaño de muestra mayor.

XIII. ANEXO 1.

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

Fecha de **reclutamiento:**

Registro:

Nombre:

Edad:

Sexo: M F

Residencia:

Teléfono:

Antecedente familiar de Atopia: Si No

Tipo:

Presencia de Atopia: Si No

Tipo:

Tiempo de evolución:

Fototipo cutáneo: I II III IV V VI

Número de manchas:

Tamaño de las lesiones: L x a x Pi

Área total:

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

Número

aleatorio:

Grupo: A B

2ª visita, 8 semanas:

Cumplimiento del Tto: Si No

Exposición al sol: Si No

Efectos adversos: Si No Cuál:

Cumplimiento del Tto: Si No

Exposición al sol: Si No

Efectos adversos: Si No Cuál:

Escala PASI modificada:

- Extensión (E): 1= 1-2 lesiones 2= 3-6 lesiones 3=+ 6 lesiones
- Descamación(D): 1= + 2= ++ 3= +++
- Eritema(e): 1= + 2= ++ 3= +++

R= E x D x e = < 5 leve 5-15 Moderada > 15 Severa

Dra. Perla Vanessa Aguilar Urias

ANEXO 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA PEDIATRICA

México D.F.a ____ de _____ del 2009

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

Se me ha informado que el objetivo del estudio es comparar la respuesta al tratamiento de
pacientes con diagnostico de pitiriasis alba, utilizando protector solar con o sin Tacrolimus.
También se me informo de los posibles efectos adversos al tratamiento y de que toda la
información obtenida será confidencial.

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

Nombre y firma de la Madre
Padre o tutor.

Nombre y firma del testigo

Dra. Perla Vanessa Aguilar Urias

Nombre y firma del Investigador

XIV. BIBLIOGRAFÍA:

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

clínico-patológicas de La pitiriasis Alba. Estudio prospectivo con 31 casos. *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3(1): 27-37.

13. Nanda A, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. A prospective Survey of pediatric dermatology clinic patients in Kuwait: an análisis of 10000 cases. *Pediatr Dermatol* 1999; Jan-Feb; 16(1): 6-11

14. Arenas R. Pitiriasis alba. En: *Dermatología, atlas, diagnóstico y tratamiento*. McGraw-Hill. Interamericana México; 1997, 75-76.

15. Inanir I, Sahin MT, Gunduz K, et al. Prevalence of skin condition in primary school children in Turkey: differences based on socioeconomic factors. *Pediatr Dermatol*. 2002; 19: 307-311.

16. Uriarte-Félix J, Sáez-de-Ocariz M, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Julián González R, Ruíz-Maldonado R. Variación estacional de las dermatosis más frecuentes en una consulta externa de Dermatología Pediátrica en México. *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3(1): 21-25.

17. Bassaly M, Miale A. Studies on pityriasis alba. A common facial skin lesion in egyptian children. *Arch Dermatol* 1963; 88: 272-3.

18. Wells BT, White HJ, Kierland RR. Pityriasis alba: A ten year survey and review of the literature. *Arch Dermatol* 1960; 82 (Aug): 183-9.

19. Mevorah B, Frank E, Wietlisbach V, et al. Minor clinical features of atopic dermatitis. *Dermatológica* 1988; 177: 360-4.

20. Cáceres H, Rueda M. Dermatitis atópica. *Dermatología Peruana* 1999; 9(2): 24-31.

21. Unna PG, Abadía C. Pitiriasis Alba: Estudio clínico e microbiológico. Tesis de maestrado. Universidad Federal de Río de Janeiro, Río de Janeiro, 1992: 168.

22. Galadari E, Helmy M. Trace elements in serum of pityriasis alba patients. *Int J Dermatol* 1992; 31(7): 525-6.

23. Du Toit MJ, Jordaan HF. Pigmenting pityriasis alba. *Pediatr Dermatol* 1993; 10(1): 1-5.

24. Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen F. *Dermatología en Medicina General*, cuarta edición, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1997, 101-102.

25. Zaynoun ST, Aftimos BG, Tenekjian KK, Bahuth N, Kurban AK. Extensive pityriasis alba: A histological, histochemical and ultraestructural study. *Br J Dermatol* 1983; 108(1): 83-90.

26. Díaz LH. Pitiriasis Alba: Aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. *Revista de la Universidad Autónoma de Bucaramanga*, 2003, 6: 168-172.
27. Falabella R. Nongenetic disorders of hypopigmentation in Schachner, Hansen R. *Pediatric Dermatology*, 3rd ed. Mosby Ltd. 2003. Spain p 504-13.
28. Vargas-Ocampo F. Pityriasis alba: A Histologic study. *Int J Dermatol* 1993; 32(12): 870-3.
29. Pasquel A, Palacios S, Cañarte C. Estudio comparativo de la eficacia entre la pasta de zinc 10% vs pasta de zinc 10% más hidrocortisona 1% en pitiriasis alba en niños. *Dermatol Pediatr Lat* 2006; 4(1): 28-35.
30. Ruíz Avila P, Tercedor J. Técnicas de diagnóstico. Utilidad de la luz de Wood en Dermatología. *Piel* 1994; 9: 408-12.
31. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12 weeks study of Tacrolimus treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44: S47-S57.
32. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical Pimecrolimus and Tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 516-22.
33. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: Pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and Tacrolimus. *Int J Pharm* 2004; 269: 29-35.
34. Papp KA, Breuer K, Meurer M, Ortone JP, Potter PC, de Prost Y, Davidson MJ, Barbier N, Goertz HP, Paul C. Long-term treatment of atopic dermatitis with Pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 247-253.
35. Rustin MHA. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: A review. *B J Dermatol* 2007; 157: 861-73.