



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "IGNACIO MORONES PRIETO"

TESIS

ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIZADO; DOBLE CIEGO DE
CALCITRIOL AL 0.0003% COMPARADO CON VASELINA EN EL TRATAMIENTO
DE PITIRIASIS ALBA "

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

DERMATOLOGIA

Presenta

DRA. BERENICE MORENO CRUZ

Asesores clínicos:

Dra. María Bertha Torres Álvarez

Dr. Juan Pablo Castanedo Cazares

Asesor metodológico:

Dr. Juan Pablo Castanedo Cazares

San Luis Potosí, S.L.P. a 12 de Febrero del 2009

AGRADECIMIENTOS

A mi **DIOS** porque sin fe y esperanza no hubiera podido llegar a cumplir mis metas.

A mis padres , por apoyarme siempre en todo , por su amor y sus enseñanzas.

A mi hijo por ser el motivo más grande en mi vida para seguir adelante.

A mi esposo por su comprensión y tolerancia.

A mis maestros

Dr. Benjamín Moncada González.
Dra. María Bertha Torres Álvarez.
Dr. Juan Pablo Castanedo Cazares

Por darme la oportunidad de aprender Dermatología.

Por ser los mejores maestros y enseñarme a ver a los pacientes de una forma más integral y humana.

GRACIAS

INDICE

ANTECEDENTES.....	4-8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACION.....	10
OBJETIVO, HIPOTESIS.....	11
DISEÑO DEL ESTUDIO Y METODOLOGÍA.....	12-14
CRITERIOS DE SELECCIÓN Y VARIABLES DEL ESTUDIO.....	15
RECOLECCIÓN DE DATOS , METODOLOGÍA ESTADISTICA.....	16
ALEATORIZACIÓN Y ANALISIS ESTADISTICO.....	17
HOJA DE TRABAJO.....	18-22
CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	23-24
RESULTADOS.....	25-27
DISCUSION.....	28-30
CONCLUSIONES.....	31
GRAFICAS.....	32-34
FOTOS CLÍNICAS.....	35-36
REFERENCIAS.....	37-38

REGISTRO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

1. DATOS GENERALES.

1.1. TITULO DE LA INVESTIGACION:

"ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIZADO; DOBLE CIEGO DE CALCITRIOL AL 0.0003% COMPARADO CON VASELINA EN EL TRATAMIENTO DE PITIRIASIS ALBA "

1.2. AREA DE INVESTIGACION.

- TRASTORNOS DE LA PIGMENTACION

1.3. SUBAREA DE INVESTIGACION.

- PITIRIASIS ALBA

1.4. LINEA DE INVESTIGACION.

- TRATAMIENTO DE PITIRIASIS ALBA.

1.5. FECHA DE INICIO

FECHA DE TERMINACION

Primero de Septiembre del 2008

10 de Marzo del 2009

1.6. INVESTIGADOR PRINCIPAL.

NOMBRE: APELLIDO PATERNO: MORENO

APELLIDO MATERNO: CRUZ

NOMBRES: BERENICE

ADSCRIPCION:

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA

CARGO:

MEDICO RESIDENTE

NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS:

LICENCIATURA MEDICO CIRUJANO

PERTENECE AL H.C.

SI A LA UASLP: SI

AUTORIZACION:

SI

DEPARTAMENTO:

MEDICINA INTERNA.

DIVISION:

DERMATOLOGIA

1.7. CO-INVESTIGADORES ASOCIADOS:

NOMBRE: APELLIDO PATERNO: TORRES
APELLIDO MATERNO: ALVAREZ
NOMBRES: MARÍA BERTHA
ADSCRIPCION: DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA
CARGO: MEDICO ADJUNTO
NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS: MEDICO DERMATOLOGO
PERTENECE AL H.C. SI A LA UASLP: SI

NOMBRE: APELLIDO PATERNO: CASTANEDO
APELLIDO MATERNO: CAZARES
NOMBRES: JUAN PABLO
ADSCRIPCION: DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA
CARGO: MEDICO ADJUNTO
NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS: MEDICO DERMATOLOGO
PERTENECE AL H.C. SI A LA UASLP: SI
DEPARTAMENTO: DERMATOLOGÍA.

1.8. PARTICIPANTES:

DRA. BERENICE MORENO CRUZ:

FIRMA

DEPARTAMENTO DERMATOLOGIA
JEFE DE DEPARTAMENTO O SERVICIO

DR. BENJAMIN MONCADA GONZALEZ _____

Vo.Bo. JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA:

DR. GUILLERMO RODRIGUEZ RIVERA _____

1.9. INSTITUCIONES PARTICIPANTES.

INSTITUCION: HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
CONVENIO.

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE SAN
LUIS POTOSI.

INSTITUCION:
CONVENIO

1.10. INTENCION APLICATIVA

TIPO DE TESIS: ESPECIALIDAD.

AUTORIZACION:

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL
CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO".

2. ANTECEDENTES

La pitiriasis alba es una dermatosis benigna que afecta del 2 al 5% de niños preadolescentes, especialmente en edad escolar y de estrato social bajo; puede iniciar entre los 6 y 16 años de edad, no existe una predisposición genética y su aparición se encuentra en todo el mundo. Se clasifica como una dermatosis inflamatoria benigna [1,2,3].

A través de la historia se le han dado varios nombres como son impétigo furfurácea, pitiriasis simple, eritema estreptógenes, pitiriasis estreptógenes, impétigo crónico. El nombre actual fue propuesto por Hazen en 1927, pero llegó a ser ampliamente aceptado después de haber sido apoyado por O'Farrell en 1956. Él encontró que la pitiriasis alba no respondía a antibióticos y que la apariencia histológica no era consistente con infección, por lo que propuso como causante principal a la xerosis, la cuál podía ser secundaria al sol y al viento, y considero que está enfermedad siempre se resolvía al llegar la pubertad al volverse la piel más grasosa [1,2,3].

Las lesiones de la pitiriasis alba son máculas hipopigmentadas redondas u ovals, asintomáticas de 0.5 a 5 cm de diámetro, con bordes generalmente bien definidos, afectan cara, extremidades superiores y en ocasiones tronco y miembros inferiores, las lesiones de cara se encuentran con mayor frecuencia en frente y región malar. Las variantes extensa y pigmentada son raras, siendo la primera más común en adultos, simétrica y con frecuencia afectando la mitad inferior del tronco, con ausencia de eritema o historia de dermatitis atópica; la variante pigmentada puede asociarse con infección por dermatofitos y el área pigmentada se debe al depósito de melanina en la dermis [2-5].

El curso de las lesiones tiene 3 etapas:

- 1) Placa rosada con un borde elevado que puede dar prurito.
- 2) Después de algunas semanas el eritema desaparece y deja unas máculas blancas cubierta por una escama muy fina adherente.
- 3) Tardía: Mácula hipopigmentada que puede durar 10 ó más años, ó resolverse en pocos meses [2-5].

Actualmente se desconoce la etiología exacta de esta enfermedad; sin embargo, se han reportado de forma esporádica cultivos positivos para estreptococo y para varios hongos, aunque sin observar respuesta al tratamiento contra estos agentes, por lo que al momento no hay asociación definitiva con algún agente etiológico específico; por otra parte, Shoko y col. observaron anomalías funcionales y morfológicas en el estrato córneo de la lesión, encontrando defectos en la higroscopicidad y en su capacidad de retener el agua, dicho trabajo concluye que estos hallazgos sugieren la presencia de un proceso inflamatorio en la epidermis y que la hipopigmentación podría ser secundaria a una capacidad disminuida de las células epidérmicas hipermetabólicas para recibir gránulos de melanina [6,7].

También se ha asociado a varias deficiencias vitamínicas, pero no se ha identificado una relación contundente; Lin y col. observaron que los pacientes con esta enfermedad tenían niveles séricos significativamente más bajos de cobre, siendo este cofactor necesario para que la enzima tirosinasa, realice la síntesis de melanina. La exposición solar parece ser un factor desencadenante y también se ha asociado con la dermatitis atópica, considerando a la pitiriasis alba como un criterio menor para el diagnóstico de la enfermedad [6,7].

La biopsia de estas lesiones con frecuencia es innecesaria e inespecífica, pudiendo encontrar hiperqueratosis y paraqueratosis focal, acantosis, espongirosis, disminución de melanocitos y melanosomas en la capa basal, infiltrado linfocítico perivascular y atrofia de glándulas sebáceas.

La variabilidad histológica puede deberse a las diferentes etapas de la enfermedad; con microscopía electrónica se puede ver disminución en el número de melanocitos y melanosomas [8,9,10].

Dentro de los diagnósticos diferenciales hay que considerar a la dermatitis atópica, psoriasis, pitiriasis versicolor, nevo depigmentoso, vitiligo, lepra, esclerosis tuberosa y micosis fungoides.

El tratamiento de esta enfermedad incluye todas las medidas para evitar xerosis, así como la aplicación de protectores solares, retinoides tópicos, PUVA en formas generalizadas, antifúngico en la forma pigmentada, y se ha empleado esteroide tópico, este último deberá ser de baja potencia usándolo por un período muy breve de tiempo para evitar complicaciones como son atrofia cutánea, ya que las lesiones se localizan con frecuencia en el área de la cara y en niños principalmente por lo que su uso es muy limitado; sin embargo, hasta el momento actual ninguno de estos tratamientos ha tenido resultados satisfactorios, observando recaídas muy frecuentes.

Rigopoulos y col. usaron por vez primera como tratamiento para Pitiriasis alba inhibidores de la calcineurina, particularmente tacrolimus ungüento al 0.1%, debido a que este medicamento es efectivo para la dermatitis atópica, y dada la frecuente asociación de esta última con la pitiriasis alba pensaron que también podía ser efectivo para esta enfermedad. En este estudio se incluyeron 60 pacientes con pitiriasis alba, el 70% de ellos tenían además dermatitis atópica, con el objetivo de determinar la seguridad y eficacia de tacrolimus ungüento al 0.1% comparado con la eficacia de cremas hidratantes con factor de protección solar

(SPF) de 20. Se formaron 2 grupos, a uno se les aplico tacrolimus dos veces al día sobre la mancha y aparte la crema hidratante con SPF-20 30 minutos después, al segundo grupo solo se le indico la crema con SPF-20 dos veces al día, y se evaluaron las manchas de forma inicial, a las 3, 6 y 9 semanas con fotografías y con valoraciones subjetivas del paciente y del investigador con una escala del 0-3 para valorar hipopigmentación y prurito; en cuanto a los resultados de este estudio se encontró mejoría subjetiva en todos los pacientes del grupo tacrolimus y solo en 50% del grupo de la crema con SPF, solo 3 pacientes en el grupo tacrolimus reportaron leve sensación de ardor al aplicarlo, por lo que concluyeron que su uso es seguro y efectivo para está enfermedad [11-13].

Sin embargo en este estudio no se llevaron a cabo mediciones objetivas como son la pérdida transepidermica de agua, ni se utilizó colorimetría para valorar la mejoría progresiva de la mancha con el uso de los dos tratamientos, otro aspecto importante es que el grupo de la crema con SPF-20 se encontraba en desventaja por su vehículo y a que la aplicación era solamente dos veces al día, debido a que la presentación del tacrolimus es en ungüento, este solo hecho le confiere mayor protección a la piel, por lo tanto los resultados de este estudio no son valorables; existen también reportes de que el tacrolimus tiene potencial carcinogénico en ratas y un reporte de caso de exacerbación de melanoma en un paciente que se encontraba usándolo para vitiligo, por lo que el uso de este inmunomodulador debe hacerse de forma mas cautelosa.

Es por esto que en este estudio utilizamos calcitriol en ungüento y lo comparamos con el uso de vaselina; decidimos no emplear protector solar para que los resultados no se vieran influidos por este y así valorar de una forma indirecta la influencia del sol sobre la aparición de manchas, además no se modificaron las medidas de higiene de los pacientes y se excluyeron pacientes con dermatitis atópica ya que la pitiriasis alba aunque es un criterio menor para el diagnostico de esta enfermedad, con mucha frecuencia se encuentra de forma aislada.

El calcitriol es el metabolito más activo de la vitamina D, tiene actividad inmunomoduladora sobre mediadores de la inflamación y sobre melanocitos, puede estimular la producción de melanina activando los melanocitos y queratinocitos, debido a estas características del medicamento surgió la hipótesis de que podría repigmentar las lesiones en los pacientes con pitiriasis alba [14-18].

El calcitriol es un medicamento tópico sin efectos adversos importantes, es seguro emplearse durante el tiempo del protocolo en el que se valorará la repigmentación inducida, así como si éstos producen efectos antiinflamatorios y cambios en la pérdida transepidérmica de agua, todo esto nos darán conocimientos valiosos para entender mejor los mecanismos que están implicados en la fisiopatología de esta enfermedad.

Para la valoración de los resultados clínicos, se realizarán mediciones objetivas, no invasivas como son la colorimetría, y pérdida transepidérmica de agua. La primera evaluará la repigmentación alcanzada en cada visita con el uso de calcitriol y vaselina, además indica si existe eritema en la piel por lo que proporcionará un parámetro para identificar inflamación subyacente sin la necesidad de realizar biopsia. La segunda medición contribuirá objetivamente a dejar establecido si la pérdida transepidérmica de agua se encuentra aumentada en las lesiones con respecto a la piel sana y si el calcitriol y la vaselina modifican este parámetro.

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de no ser una entidad de repercusiones clínicas severas para la salud en general, la Pitiriasis alba es muy frecuente, afecta principalmente a niños, pero también se observa en adultos y existen las formas diseminadas, es una entidad con pocas opciones terapéuticas que van encaminadas a la fotoprotección y a uso de emolientes, lo que constituye solo medidas paliativas ya que no se resuelve por completo la enfermedad, desafortunadamente constituye una entidad muy olvidada incluso por los dermatólogos ya que en la mayoría de los casos se toma una conducta expectante hasta que se autolimita, lo cual llega a pasar con frecuencia pero las recaídas y los cuadros persistentes también son comunes. La pitiriasis alba toma mucha importancia al afectar el aspecto estético de quienes la padecen, principalmente si se trata de pacientes adolescentes afectando su autoestima.

Se desconoce su etiología exacta, aunque se ha propuesto que el mecanismo de hipopigmentación es post-inflamatorio, sin embargo hasta el momento actual no hay escrito en la literatura estudios donde se valore la efectividad de medicamentos nuevos mediante evaluaciones objetivas, como son la medición de la PTEA (pérdida transepidermica de agua) y la colorimetría, lo que podría dar más información acerca de este trastorno de la pigmentación.

2. JUSTIFICACION

La pitiriasis alba es una enfermedad muy frecuente y poco estudiada, su fisiopatología aún no ha sido del todo esclarecida. Se conocen ciertos factores que pueden estar contribuyendo a la aparición de las manchas como es la exposición solar prolongada y la xerosis; sin embargo no hay estudios en los que se evalúe de forma objetiva la pérdida transepidérmica de agua (PTEA) , la que de estar aumentada nos indicaría que la función de barrera cutánea en está enfermedad se encuentra alterada. Se determinara mediante colorimetría si existe o no eritema (inflamación) en la lesión y si esto se modifica con el tratamiento.

Se valorara si la vaselina o calcitriol modifican estos parámetros y si el calcitriol causa repigmentación de las lesiones, los resultados que se obtengan serán útiles debido a que valoraremos la barrera cutánea en estos pacientes, y de una forma objetiva se conocerá el grado de mejoría que se alcanza sin el uso de protector solar, ya que el sol se ha descrito hasta ahora como un factor importante en la patogenia

La Pitiriasis alba es una patología de curso crónico y con recaídas frecuentes, afecta a las personas en el aspecto psicológico por la localización visible de las manchas.

Por otro lado, es frecuente observar que los tratamientos actuales para está enfermedad no ofrecen la recuperación total en corto tiempo, por lo que es deseable la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas.

4. OBJETIVOS E HIPOTESIS

4.1. OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL

- Valorar la eficacia del calcitriol comparado con vaselina para la resolución de lesiones de pitiriasis alba.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Realizar la medición de la pérdida transepidérmica de agua antes del tratamiento, durante y al final del estudio.
- Correlacionar pérdida transepidérmica de agua con la evolución del padecimiento.
- Cuantificar valores colorimétricos de las lesiones antes del tratamiento, durante y al final del estudio.
- Valorar si el calcitriol es mejor que la vaselina para producir repigmentación en las lesiones de pitiriasis alba.

4.2. HIPOTESIS

Alternas:

El calcitriol promueve la repigmentación en las lesiones de pitiriasis alba.

Existe inflamación subyacente en las lesiones de pitiriasis alba.

La pérdida transepidérmica de agua es mayor en las lesiones de pitiriasis alba comparada con piel sana del mismo paciente.

Nulas:

El calcitriol no promueve la repigmentación de las lesiones de pitiriasis alba.

No existe inflamación subyacente en las lesiones de pitiriasis alba

La pérdida transepidérmica de agua no es mayor en las lesiones de pitiriasis alba comparada con la piel sana del mismo paciente.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1. TIPO DE INVESTIGACION

Experimental.

5.2. TIPO DE DISEÑO

Ensayo clínico controlado.

5.3. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

Estudio doble ciego aleatorizado.

6. METODOLOGIA

6.1. LUGAR Y DURACION

Consulta externa de Dermatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Duración del estudio: 6 meses

6.2. UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

-Pacientes de 6 a 27 años de edad captados por la consulta externa dermatológica afectados por pitiriasis alba.

-Tamaño de la muestra: 20 sujetos.

Métodos de muestreo:

- a) Identificación de pacientes afectados en la consulta externa de dermatología.
- b) Firma de consentimiento informado.
- c) Interrogatorio clínico dirigido.
- d) Identificación de dermatitis atópica mediante criterios Hanifin y Rajka.
- e) Realización de control fotográfico.

- f) Medición colorimétrica en manchas y zona perilesional (Chromameter CR-300 Minolta, Osaka, Japón)
- g) Medición de pérdida transepidermica de agua (PTEA) en la lesión y área perilesional mediante evaporímetro (Dermalab, Cortex Technologies. Denmark).
- h) Asignación de medicamentos
- El llenado de los frascos lo realizará uno de los investigadores.
 - Según el patrón de aleatorización descrito en la sección de métodos estadísticos, a cada paciente se les entrega 2 frascos con ungüento los cuales son del mismo tamaño, color, y cubiertos con cinta testigo para evitar sea distinguible la formulación; a un frasco se le etiquetará con la letra A y la palabra derecho, y al otro se le coloca la letra B y la palabra izquierdo, los cuales se llenan con la misma cantidad del medicamento (mediante el uso de báscula analítica cada frasco se llena con 5 gramos de medicamento), en uno se coloca calcitriol ungüento 0.0003%, y en otro vaselina .
 - La cara se dividirá siguiendo la línea media y se asignara lado A para hemicara derecha y lado B para hemicara izquierda. Ambos medicamentos ungüentos serán aplicados de manera tópica en capa fina solo sobre las maculas hipopigmentadas cada 12 hrs. Se le indicará al paciente no mezclar los medicamentos y avisar de inmediato al medico tratante en caso de presentar dudas o comentarios. Además se les dará cita libre para acudir a revisión en caso de presentar cualquier efecto adverso.
- i) Valoración basal y a las 3, 6 y 9 semanas de tratamiento, con sus controles fotográficos y mediciones objetivas con colorímetro y Dermalab.
- j) Se interrogara al paciente si ha presentado mejoría leve, moderada o importante. Además un segundo observador calificará la mejoría alcanzada mediante la observación directa de las lesiones y otro grupo de observadores a través de controles fotográficos
- k) Registro de efectos adversos en caso de presentarse en cada consulta.

PLAN DE TRABAJO

Semanas	Colorimetría	PTEA	Fotografía
0	+	+	+
3	+	+	+
6	+	+	+
9	+	+	+

El colorímetro consiste en un aparato que nos proporciona datos del color de la piel, mediante la variable L que va de 0 a 100, siendo 0 negro y 100 blanco, además proporciona datos de la existencia de eritema en la piel a estudiar, esto con la variable a^* ya que si está es $>$ ó igual a 15 indica la existencia de eritema. La medición se realizara previo aseo del área con una gasa impregnada de alcohol, en seguida se calibrará el aparato y se colocara el transductor sobre la porción central de cada placa hipopigmentada a estudiar de ambas hemicaras, y sobre el área perilesional.

La medición de PTEA se realizará con el Dermalab, el cual es un aparato que mide la pérdida cutánea de agua en $g/cm^2/minuto$, antes de la medición se le indicara al paciente no aplicarse nada 30 minutos antes del estudio y se dejara descansar 15 minutos antes de la toma, esto para evitar alteraciones en los resultados, esta medición se realizara siempre en el mismo consultorio tratando de no alterar la temperatura ambiental; esta ultima se tomara también con el Dermalab así como la humedad ambiental. Posteriormente se colocara el transductor en el centro de las placas hipopigmentadas de cada hemicara así como en el área perilesional durante 1 minuto.

6.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes de ambos sexos de 6 a 27 años de edad que acudan a consulta de dermatología del Hospital Central con Pitiriasis Alba, con el deseo de participar en el estudio.
- Pacientes con manchas hipopigmentadas simétricas en cara.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Presencia de enfermedades dermatológicas concomitantes y/o sistémicas.
- Uso de medicamentos que pudieran afectar la inmunidad celular en las últimas 4 semanas.
- Uso de medicamentos tópicos en las últimas 4 semanas.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos usados en el estudio.

6.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

- Repigmentación. Es la recuperación de la coloración normal de la piel en las lesiones de Pitiriasis Alba. Se cuantificará clínicamente (variable ordinal), y mediante colorimetría (variable continua).
- Eritema (inflamación). Se cuantificará mediante colorimetría (variable continua).
- Pérdida transepidérmica de agua (PTEA). Se cuantificará mediante evaporímetro (variable continua).

6.5. RECOLECCION DE DATOS

- Hoja personal de cada paciente.
- Fotografías a las 0, 3, 6 y 9 semanas
- Colorimetría a las 0, 3, 6, y 9 semanas.
- Pérdida transepidérmica de agua a las 0, 3, 6, y 9 semanas.
- Valoración subjetiva de la mejoría.

6.6. PRUEBA PILOTO

6.7. PLAN DE ANALISIS

METODOLOGIA ESTADISTICA

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de muestra se considera a la repigmentación como la variable de estudio más importante, ya que es el resultado final deseado de la intervención a efectuar. La literatura informa que tacrolimus tiene una eficacia en el 100% de los casos, si consideramos que el calcitriol pudiera tener una eficacia por lo menos del 80%, el cálculo de la muestra para estas dos proporciones considerando un error tipo I (alfa) de 0.1, y uno tipo II (beta) de 0.8, sería de 19 pacientes.

ALEATORIZACION

Se utilizará un procedimiento de aleatorización simple, que consiste en el uso del programa "R" versión 2.1.1® para generar un esquema uniforme de números aleatorios. Se puede producir un número aleatorio para cada participante. En este estudio se crearán dos listas de 40 números. En la primera, si el número aleatorio está entre 1 y 20, la asignación de tratamiento se lleva a cabo en el lado derecho (A); si está entre 21 y 40, se inicia en el lado izquierdo (B). En la segunda lista, 1 a 20 indica usar vaselina y del 21 al 40, el empleo de calcitriol.

Lado de inicio: 1 - 20 Derecho (A), 21 – 40 Izquierdo (B)

27,28,16,5,33,36,26,22,14,12,31,2,38,1,23,39,20,4,13,30,35,6,34,3,7,40,9,21,10, 8,15,37,32,24,29,19,11,17,18 y 25.

Lado A: 1-20 vaselina, 21- 40 calcitriol.

10,5,40,2,23,25,35,26,20,38,39,31,33,8,17,9,14,3,11,24,34,7,27,13,30,1,37,21,28, 4,36,18,32,12,22,42,15,19,6,16 y 29.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas obtenidas mediante colorimetría como son la pigmentación, el eritema y la pérdida transepidermica de agua, serán analizadas mediante la prueba t de Student.

Para la estandarización de los dermatólogos observadores encargados de la evaluación de las variables tanto clínicas como físicas durante las citas de seguimiento, se llevaran a cabo pruebas de consistencia inter e intraobservador y se calificarán según los criterios de Landis y Koch.

Hoja de Trabajo
Pitiriasis alba
Hospital Central Ignacio Morones Prieto

Nombre:
Registro:
Edad:
Domicilio:
Teléfono:

Fototipo I II III IV V

Antecedentes familiares de:

Dermatitis atopica: SI NO

Pitiriasis alba : SI NO

Otras enfermedades de la piel.....

Tiempo de evolución de la Pitiriasis alba:

Historia de recurrencia?

Tratamientos previos:

Horas de exposición solar al día:

Frecuencia del baño:

Diario cada tercer día 2 veces x semana cada 8 días

Duración del baño:

Uso de estropajo o esponja:

Medio de procedencia:

Rural Suburbano Urbano

Criterios mayores para diagnosticar dermatitis atopica de Hanifin y Radja.

	SI	NO
Prurito		
Liquenificación		
Compromiso facial		
Compromiso flexural		
Curso crónico		
Recaídas		
Historia familiar de atopia		

Criterios menores para diagnostico de dermatitis atopica:

- Xerosis
- Ictiosis
- Hiperlinealidad palmar
- Queratosis pilar
- Edad temprana de inicio
- Tendencia a infecciones cutáneas
- Dermatitis inespecifica de manos y pies
- Eccema del pezón
- Queilitis
- Conjuntivitis recurrente
- Línea de Dennie Morgan
- Ojeras
- Palidez facial
- Eritema facial
- Pitiriasis alba
- Prurito al transpirar
- Intolerancia a lana y solventes
- Acentuación peri folicular
- Dermografismo blanco

Fecha de inicio de tratamiento:

Valoración colorimetrica pre-tratamiento:

L	a	b	mancha
d/izq	d/izq	d/izq	S/N

Mejilla derecha

Mejilla izquierda

Frente

Brazo derecho

Brazo izquierdo

3 semanas de tratamiento :

L	a	b	mancha
d/izq	d/izq	d/izq	S/N

Mejilla derecha

Mejilla izquierda

Frente

Brazo derecho

Brazo izquierdo

6 semanas de tratamiento :

L	a	b	mancha
d/izq	d/izq	d/izq	S/N

Mejilla derecha

Mejilla izquierda

Frente

Brazo derecho

Brazo izquierdo

9 semanas de tratamiento :

L	a	b	mancha
d/izq	d/izq	d/izq	S/N

Mejilla derecha

Mejilla izquierda

Frente

Brazo derecho

Brazo izquierdo

Pérdida transepidermica de agua (PTEA)

	Pre-tratamiento	3 semanas	6sem
Mejilla derecha			
Mejilla izquierda			
Frente			
Brazo derecho			
Brazo izquierdo			

PTEA:

	9semanas
Mejilla derecha	
Mejilla izquierda	
Frente	
Brazo derecho	
Brazo izquierdo	

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Avenida Venustiano Carranza No 2335 Zona Universitaria, San Luis Potosi

Con fundamento en la ley General de Salud, Título quinto, Capítulo único:
Investigación para la salud, Art. 100, Fracc. IV; Arts.102 y 103; NOM-168-SSA-
11998, del expediente clínico en su numeral 4.2, se presenta el

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....,de.....años de edad.

Acepto participar voluntariamente en el "ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIZADO; DOBLE CIEGO DE CALCITRIOL AL 0.0003% COMPARADO CON VASELINA EN EL TRATAMIENTO DE PITIRIASIS ALBA ", el cual se realizará en el departamento de Dermatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

Está investigación tiene como objetivo principal, comparar los efectos curativos del calcitriol en ungüento contra placebo , los cuales se aplicaran sobre las manchas blancas de la cara del paciente, un medicamento sobre las manchas del lado derecho y el otro sobre las manchas del lado izquierdo, sin revolverlos y aplicándolos con 12 horas de diferencia y en capa fina.

Se realizaran toma de fotografías de las manchas , mediciones de estas con instrumental especializado no invasivo, como son la colorimetría, el cual es un aparato que se coloca sobre la mancha y sobre piel sana y nos indica el color, medición de la pérdida transepidermica de agua de la lesión y piel sana con el aparato Dermalab, este nos indica cuanta agua pierde la piel, además de medir la temperatura ambiente. La medición se realizara colocando el transductor sobre la mancha y sobre piel sana de cada hemicara durante 1 minuto.

Todas estas mediciones y toma de fotografías se llevaran a cabo en cada consulta, las cuales serán a las 0,3,6 y 9 semanas que es el tiempo de duración del estudio, en cada revisión del paciente se preguntara sobre la mejoría alcanzada y si existe la presencia de alguna molestia con los medicamentos aplicados.

Estos medicamentos se han aprobado ya en enfermedades como los xiotos y en otras enfermedades que causan también manchas blancas como el vitiligo, y han demostrado ser muy efectivos y seguros. En ocasiones pueden provocar enrojecimiento leve en la zona de aplicación o sensación de ardor. Aun así también estaremos al pendiente por si llega a presentarse algún efecto no esperado, para darle el manejo indicado.

Se me ha explicado y comprendo que el participar en este estudio no representa riesgo para mi salud y no existe ninguna consecuencia cosmética (desfigurante) y que los aparatos que se usaran para la realización de las mediciones de la piel no causan ningún daño.

No obstante el beneficio de participar en este estudio, radica en la elección del tratamiento más apropiado para las manchas de Pitiriasis alba o xiotos y de que recibiré el tratamiento de forma gratuita.

Mi participación en el proyecto es totalmente voluntaria, así como también existe la posibilidad de retirarme del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-paciente ni se produzca prejuicio en mi tratamiento.

San Luis Potosí, SLP, México a de..... 2008

Firma y Nombre del paciente

.....

Testigo 1

.....

Testigo 2

.....

Dra. Berenice Moreno Cruz. (investigador principal)
Número de teléfono celular: 444151833.

RESULTADOS

Se incluyeron en total 20 pacientes, 50% varones y 50% mujeres, con edad promedio de 10 años (3-13 años), evolución promedio de la enfermedad fue de 12 meses (1 – 36 meses). Los pacientes tenían fototipo IV-V de Fitzpatrick, 60% de ellos sin antecedentes familiares de la enfermedad,. El 65% con historia de recurrencia. La exposición solar diaria promedio fue de 4-7horas, en cuanto a sus hábitos higiénicos , el 60% realizaba baño diario, resto de la población cada tercer día (65% con duración de 15-30minutos, solo 2 pacientes >30minutos y el resto de 10-15 minutos). El 75% de la población usaban estropajo y el resto esponja. Solo el 60% usaba un emoliente posterior al baño de forma irregular. Solo 35% había recibido tratamientos previos que consistían en el uso de filtro solar, emolientes y un solo caso miconazol, los cuales se habían suspendido un mes antes de entrar al estudio. El 75% de la población era de estrato socioeconómica bajo, el resto medio. Se excluyeron pacientes con dermatitis atopica. (figura 4)

En cuanto a los resultados del análisis de la PTEA, se encontró que en las lesiones tratadas con vaselina a las 0 semanas fue de 14.87 (5.61 DE) y a las 9 semanas del estudio de 14.66 (5.42 DE), con la prueba T de student se obtuvo un valor de $p= 0.871$, por lo tanto no hubo diferencia estadísticamente significativa (figura 1).

En las lesiones tratadas con calcitriol a las 0 semanas se obtuvo un valor de PTEA de 14.93 (5.03 DE) y al final del estudio un promedio de 11.21 (3.22 DE), con la prueba T student se obtuvo un valor de $p=0.129$ por lo que no hubo diferencia estadísticamente significativa. (Figura 1)

La comparación entre los resultados de las 9 semanas del estudio de vaselina contra calcitriol fueron para la vaselina de 14.66 (5.42 DE) y para el calcitriol de 11.21 (3.22 DE), con la T student se obtuvo un valor de $p= 0.073$ por lo que no hubo diferencia estadísticamente significativa, aunque se observó que con el calcitriol hubo mayor disminución de PTEA al final del estudio que con vaselina (figura 1).

Al hacerse la comparación de los valores obtenidos de PTEA en piel sana perilesional 10.30 g/cm² (2.41DE), y en piel con vaselina 14.66 g/cm² (5.42 DE), se obtuvo un valor de p de 0.001, por lo que persistió la diferencia (figura 1).

En las lesiones tratadas con calcitriol se obtuvo un valor promedio de 11.21 g/cm² (3.22 DE), y en piel sana de 11.13 g/cm² (2.21 DE), por lo que la diferencia persistió siendo estadísticamente significativa ($p= 0.017$).

En cuanto a los resultados colorimétricos, en la piel con lesión tratada con vaselina a las 0 semanas $L=57.08$ (2.45 DE) y al final del estudio disminuyó a 55.17 (2.78 DE), con un valor promedio de $p=0.001$, por lo que la aplicación de vaselina sí mejoró las manchas hipocromicas. (figura 2)

En las lesiones tratadas con calcitriol a las 0 semanas, el valor promedio de $L=56.79$ (2.77 DE), y al final del estudio $L= 55.02$ (2.41 DE), mostró un valor de $p=0.005$, por lo que se asumió que el calcitriol también mejoró las lesiones hipocromicas (figura 2).

Haciendo una comparación de los resultados finales de vaselina vs calcitriol, el valor final de L en la piel con vaselina fue de 56.79 (2.77 DE) y en la piel con calcitriol de 55.02 (2.41 DE), por lo tanto podemos concluir que los 2 tratamientos fueron útiles para mejorar las lesiones hipocromicas de forma similar. (figura 2)

Es decir, tanto vaselina como calcitriol produjeron una repigmentación casi completa de las lesiones. (figura 2 y 5)

En cuanto a la cuantificación colorimetrica del eritema, en las lesiones con vaselina a las 0 semanas, fue de $a^* = 11.83$ (1.46 DE), y al final del estudio de $a^* = 11.70$ (2.02 DE), y un valor de $p=0.683$ por lo que no hubo diferencia estadísticamente significativa. (figura 3)

En las lesiones tratadas con calcitriol a las 0 semanas, el valor de $a^* = 11.77$ (1.58 DE), y a las 9 semanas de 12.12 (1.86 DE), con un valor de $p=0.382$, por lo que tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa . (figura 3)

Realizando la comparación entre los resultados finales de vaselina vs calcitriol, en cuanto al eritema, en la piel con vaselina se obtuvo un valor promedio final de 11.70 (2.02 DE) y en la piel con calcitriol un valor promedio final de 12.12 (1.86 DE) con un valor de $p=0.164$, por lo que tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa. (figura 3)

DISCUSIÓN

Hasta el momento se pensaba que la etiología de las manchas hipocromicas en la Pitiriasis alba era de origen post-inflamatorio, en este estudio por medio de mediciones objetivas con colorimetría no encontramos eritema en las lesiones , lo que nos indica la probable ausencia de inflamación dermica en está entidad, y por este motivo sería muy cuestionable el uso de medicamentos antiinflamatorios como esteroides o inmunosupresores potentes, por otra parte se observo aumentada la perdida transepidermica de agua en las lesiones, lo cual perduro a lo largo del estudio y a pesar del tratamiento recibido y a la mejoría clínica alcanzada, estos hallazgos son relevantes porque nos hablan de que en la piel de estos pacientes existe un defecto en la barrera cutánea, lo cual evita que la piel retenga una cantidad normal de agua y al contrario se pierda de forma anormal y constante , lo que nos da un valor de PTEA persistentemente elevado , la mejoría significativa alcanzada con solo emplear vaselina apoyaría está teoría , ya que con su uso restauramos de forma temporal este defecto de barrera lo que se vio reflejado en la mejoría clínica, nos explicamos la mejoría alcanzada con el uso de calcitriol en gran parte por su vehiculo en unguento, y no por sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, ya que el uso del placebo y del calcitriol provocaron la misma mejoría .

Por otra parte todos los pacientes tenían el antecedente de una exposición solar muy intensa, la creencia hasta el momento era de que el factor solar era el principal en la fisiopatología de está enfermedad, sin embargo , en este estudio decidimos no indicar fotoprotección para determinar si a pesar de esto las lesiones mejoraban, y así determinar de una forma indirecta la influencia solar en la patogenia ; los resultados del estudio indican la presencia de mejoría significativa con ambos tratamientos, por lo que consideramos que el factor solar al cual por

muchos años se le había atribuido una gran participación, no sería el factor principal en la etiología de esta enfermedad . Otro aspecto que apoya está teoría es el hecho de que existen formas generalizadas de Pitiriasis alba afectando sitios no fotoexpuestos.

Estudios que analizan la enfermedad desde el punto de vista histopatológico, muestran que en las lesiones puede existir atrofia de las glándulas sebáceas, lo que nos explicaría en parte la PTEA persistentemente aumentada en esta enfermedad y probablemente las recaídas tan frecuentes, por otra parte sabemos que el sebo es un mecanismo de defensa de la piel contra agentes externos principalmente levaduras por lo que se necesitan más estudios enfocados a este rubro.

Por todos estos hallazgos sería cuestionable el beneficio que tendría en esta patología el uso de esteroides tópicos, debido a que no encontramos inflamación y como sabemos su uso indiscriminado muy común en nuestra sociedad podría empeorar el cuadro clínico por la atrofia cutánea, medicamentos nuevos y potentes como son los inhibidores de calcineurina , no son inocuos, ya que se ha descrito riesgo cancerígeno en animales y en una publicación reciente el agravamiento de melanoma en un paciente en el cual se indico para vitiligo, en un estudio reciente en el cual se emplea tacrolimus tópico para la Pitiriasis alba, es importante puntualizar que no se llevaron a cabo mediciones objetivas, y únicamente se valoro la mejoría clínica de forma subjetiva, además de que en el grupo control solo se indico uso de filtro solar en crema dos veces al día, por lo que el vehículo diferente pudo sesgar los resultados, dados los hallazgos que nosotros encontramos con la medición de PTEA y colorimetría, consideramos que la mejoría que se puede observar tanto con tacrolimus o calcitriol se debieron en gran parte a su presentación en unguento.

En este trabajo se eligió al calcitriol por sus características antiinflamatorias y por ser un medicamento seguro por el tiempo de duración del estudio, sin embargo con los resultados obtenidos no apoyamos su uso para esta enfermedad, debido a la ausencia de eritema sobre las lesiones y al hecho de que restableciendo la barrera cutánea con uso de emolientes adecuados se alcanza mejoría significativa y en algunos casos desaparición de la lesión.

Por último se necesitan más estudios para investigar que tipo de defecto de barrera existe en estos pacientes, ya que el cuadro clínico es muy diferente al de un paciente con dermatitis atópica, y llama mucho la atención la distribución y la forma de las placas hipocromicas, que nos hacen pensar en las que se encuentran en la pitiriasis versicolor, la cual es causada por una levadura que muchas veces es comensal en la piel; aunque ya se ha buscado intencionadamente bacterias y levaduras que puedan estar causando la enfermedad, y no se ha podido llegar a concluir que sean causantes de esta enfermedad, tanto en la dermatitis atópica como en la pitiriasis alba existe una barrera cutánea defectuosa lo que las hace entidades más susceptibles a agentes externos, y captar súper antígenos, por lo tanto hacen falta más estudios que determinen el defecto de barrera cutánea específico en la Pitiriasis alba, el cual puede ser desde una alteración en la composición de lípidos o en la proteína filagrina

CONCLUSIONES

Hasta el momento no había estudios en los que se realizaran mediciones objetivas para valoración de un tratamiento en la Pitiriasis alba. En uno de los artículos más recientes se sugiere que la etiología podía ser post-inflamatoria por lo que se emplea un inhibidor de la calcineurina, sin embargo en este estudio encontramos que no existe inflamación evidente en las lesiones de la Pitiriasis alba, demostrado con uso de colorímetro; además no se encontró eritema con el uso de los tratamientos, lo que nos indica que no provocaron irritación en la piel, llama la atención que pese al tratamiento persiste la PTEA aumentada en las lesiones a pesar de la mejoría clínica observada por medio del control fotográfico y comprobada con los valores colorimétricos. Por otro lado ni el uso de vaselina o calcitriol disminuyeron la PTEA de forma estadísticamente significativa, sin embargo los pacientes mejoraron de la misma forma con ambos tratamientos, es importante enfatizar la mejoría alcanzada con uso de vaselina sola, lo que orientaría más hacia la teoría de que no se trata de una lesión post-inflamatoria.

Por lo tanto podemos suponer que en esta enfermedad en realidad existe un defecto de la barrera cutánea, y que la piel es incapaz de retener agua de forma normal lo que se traduce en un aumento persistente de la PTEA, esto aunado a los hallazgos histopatológicos registrados en estudios previos, donde se ha encontrado que estas lesiones presentan atrofia de glándulas sebáceas podría contribuir a la persistencia de la mancha y recaídas, es importante hacer énfasis que en este estudio no empleamos fotoprotección ni se les dio a los pacientes medidas higiénicas especiales, y sin embargo los pacientes presentaron una notable mejoría de las lesiones por lo que podemos concluir también que existen otros factores más importantes que la radiación ultravioleta en la fisiopatología de esta enfermedad.

Figura 1. Pérdida transepidérmica de agua

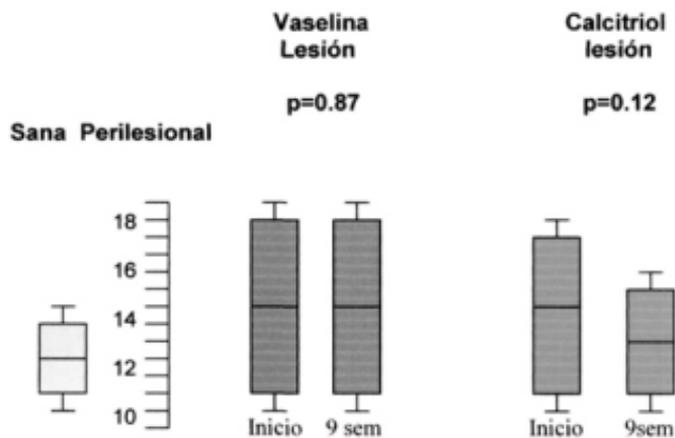


Figura 2. L* [Pigmentación]

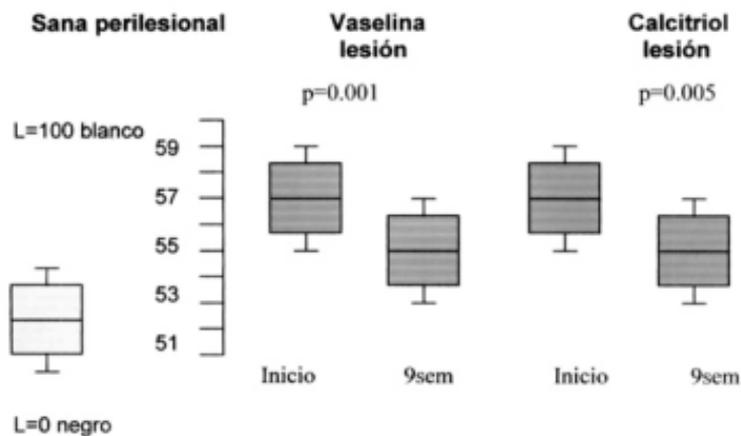


Figura 3. a* (Eritema)

> 15 eritema

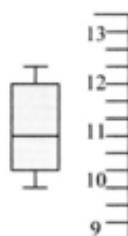
**Sana
Perilesional**

**Vaselina
lesión**

**Calcitriol
lesión**

p=0.68

p=0.38



Inicio 9sem.

Inicio 9 sem

p=0.73

p=0.63

Figura 4

BASAL

9 SEMANAS



Figura 5

BASAL

9 SEMANAS

Mejilla derecha : Vaselina



Mejilla Izquierda

CALCITRIOL



REFERENCIAS

1. Elizabeth B. Pityriasis alba. *Cutis*. 1998;61(1) 11-3.
2. Lin RL, Janniger CK. *Dermatology and pediatrics*. Pityriasis alba. *Cutis*. 2005;76(1):21-4.
3. Blessmann Weber M. Pityriasis alba: a study of pathogenic factors. *J.Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(5):463-8
4. Di Ierna V. Progressive and extensive hypomelanosis and extensive pityriasis alba: same disease, different names? *J.Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19(3):370-2
5. Dhar S. Pigmenting pityriasis alba. *Pediatr Dermatol*. 1993;10(1):1-5 .
6. Shoko Urano-Suehisa. Functional and Morphological Analysis of the Horny Layer of Pityriasis alba. *Acta Derm Venereol* 1985;65:164 -167.
7. Westerhof. *Propionibacterium acnes* and the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis . *Arch.Dermatol*. 2004;140 (2):210- 4
8. Vargas-Ocampo F. Pityriasis alba: a histologic study. *Int. J.Dermatol*. 1993;32(12):870-314.
9. Martín RF. Clinicopathologic study on pityriasis alba. *Bol. Asoc Med PR*. 1990 Oct; 82(10):463-5.
10. Zaynoun ST. Extensive pityriasis alba: a histological histochemical and ultrastructural study . *Br J Dermatol*. 1983;108(1):83-9
11. Rigopoulos D. Tacrolimus ointment 0.1% in pityriasis alba: an open-label, randomized, placebo-controlled study. *Br.J.Dermatol*.2006;155(1):152-5
12. Paul Nghiem. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:228-41.
13. Wayne H. Fujita, MD. An exploratory study to evaluate the efficacy of pimecrolimus cream 1% for the treatment of pityriasis alba. *IJD* 2007;46:700-705.

14. Holm EA. The therapeutic potential of calcipotriol in diseases other than psoriasis. *Int.J Dermatol.* 2002;41(1):38-43.
15. Effendy I. Effects of calcipotriol on stratum corneum barrier function, hydration and cell renewal in humans. *Br.J Dermatol.* 1996 Oct;135(4): 545-9.
16. Guilhou JJ. Calcipotriol. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128(3Pt1):229-37.
17. J.E.M. Körver. A double-blind, randomized quantitative comparison of calcitriol ointment and calcipotriol ointment on epidermal cell populations, proliferation and differentiation. *Br.J.Dermatol.* 2007 ;156:130-37.
18. Lebwohl M. Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(1):93-5.
19. Zaynoun S. Oral methoxsalen photochemotherapy of extensive pityriasis alba. Preliminary report. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(1):61-5.