

S.S.

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.C.

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

18
29

DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y
DIRECTORA DEL CENTRO.

TITULO: ESTUDIO DE ACNE INFLAMATORIO CON ERITROMICINA Y
PEROXIDO DE BENZOILO TOPICOS.

TESIS DE POSGRADO EN DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA.

DR. RUBEN EDUARDO VILLANUEVA CAMACHO

ASESOR

DR. JOSE ALVARO PEÑALOZA MARTINEZ

Dr. Fermín Javier Santa Cruz.
Jefe de enseñanza

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

1986 - 1989

1991



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 está 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.

INDICE

PARTE I	Página
JUSTIFICACION	1
1. DEFINICION	2
2. HISTORIA	3
3. EPIDEMIOLOGIA	5
3.1 SEXO	5
3.2 EDAD	6
3.3 RAZA	6
4. ETIOLOGIA Y PATOGENIA	8
4.1 GENETICOS	8
4.2 EMOCIONALES	8
4.3 ALTERACIONES DE LA QUERATINIZACION	9
4.4 AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE LA GLANDULA SEBACEA	10
4.5 ACCION DE MICROORGANISMOS	14
4.6 ALTERACIONES INMUNOLOGICAS	17
4.7 ALTERACIONES HORMONALES	18
4.8 INFLAMACION	25
4.9 INVESTIGACIONES ACTUALES	26
5. CARACTERISTICAS CLINICAS	30
6. CLASIFICACION	33
6.1 ACNE COMEDONICO	34
6.2 ACNE PAPULOSO	35
6.3 ACNE PUSTULOSO	35
6.4 ACNE QUISTICO	36
6.5 ACNE ABSCEDADO	36
6.6 ACNE NODULAR	36
6.7 ACNE CICATRIZAL O ATROFICO	37
7. EVOLUCION	38
8. DIAGNOSTICO	39
9. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	40
10. ACNE SECUNDARIO Y ERUPCIONES ACNEIFORMES	41
10.1 HORMONALES	41
10.2 EMPLEO DE PRODUCTOS TOPICOS	41

10.3 ESTIMULOS MECANICOS	42
10.4 PSIQUIATRICOS	42
10.5 ESTIMULOS FISICOS	43
10.6 PROFESION U OCUPACION	43
10.7 FARMACOS	44
10.8 OTROS	45
11. TRATAMIENTO	46
11.1 TRATAMIENTO TOPICO	48
11.2 TRATAMIENTO SISTEMICO	50
11.3 TRATAMIENTO COADYUVANTE	59
11.4 MEDIDAS GENERALES EN EL TRATAMIENTO DEL ACNE	61
12. ERITROMICINA	63
13. PEROXIDO DE BENOILO	67

PARTE II

INTRODUCCION	70
1. MATERIAL Y METODO	73
1.1 CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS	76
1.2 CEDULA DE CONCENTRACION DE DATOS	80
2. RESULTADOS	81
3. CASOS CLINICOS	86
4. COMENTARIO	92
5. CONCLUSIONES	93
6. BIBLIOGRAFIA	96

JUSTIFICACION

El acné ocupa uno de los primeros lugares en frecuencia dentro de las dermatosis vistas en el Centro Dermatológico Pascua. Por tal motivo, la justificación de este trabajo se apoya en el estudio clínico y terapéutico de la eritromicina tópica y el peróxido de benzoilo, ambos como único tratamiento en el acné inflamatorio. No se conocen antecedentes documentados en el Centro Dermatológico Pascua de ambos medicamentos en estudio. Los estudios en la bibliografía demuestran la eficacia de la eritromicina y del peróxido de benzoilo tópicos, en la terapia del acné; como único tratamiento o coadyuvantes a tratamientos sistémicos. Siendo el objetivo principal de esta tesis, valorar el uso de estos medicamentos dentro del gran arsenal terapéutico que existe para el acné.

1. DEFINICION

El acné se puede definir como una enfermedad inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo condicionada por la obstrucción del mismo. Afecta predominantemente a adolescentes y se caracteriza por la presencia de comedones, lesiones inflamatorias de diversos tipos y lesiones cicatrizales localizadas con preferencias en las áreas seborréicas. Afecta por igual a ambos sexos, con ligero predominio en el varón, que suele presentar las formas más severas y extensas.

La edad de aparición suele ser entre los 15 y 20 años y desaparece durante la tercera década de la vida, aunque a veces puede persistir hasta la cuarta década. Sin embargo, los adolescentes no son los únicos que muestran acné, sino que es posible su aparición en la infancia, edad media o incluso la senectud (1,52).

2. HISTORIA

El término acné fue utilizado por William para designar aquellas dermatosis que a su juicio eran debidas a las alteraciones en las glándulas sebáceas (1). La palabra acné viene del griego "akmee" que significa punta, aludiendo a los múltiples levantamientos que son característicos de esta enfermedad (54).

En 1927 Shur y Goldfard, propusieron que la acumulación de sebo en la superficie cutánea regula su propia secreción. Siendo apoyada esta teoría por Emanuel en 1938 y Butcher en 1949. En 1958 Kligman y Shelley le dieron el nombre de la teoría de retroalimentación a pesar de no estar de acuerdo con ella, por entender que la glándula sebácea funciona en forma continua, independientemente de lo que ocurre en la superficie de la piel. En 1974, la teoría renace tras las experiencias de Eberhardt. En la actualidad el problema continúa sin resolverse (87).

El origen del término, no está muy claro y ha sido atribuido a un error de traducción del griego "akmee", que significa el pico o inicio de la vida. La palabra pustulada por Cassius y Grant, fue pronunciada acné y que Cassius corrigió a acme como acné. Activos Amidenus, médico del emperador Justiniano, quien escribió en Constantinopla en el siglo VI D.C., transcribió el término "akmee" al latín como acnae, éste contrasta con el término anterior, el cual fue usualmente escrito en griego hasta el siglo XVIII. Acné aparece como nombre de mujer en latín. Existe una isla Acné (Achne) cerca de Rodas, ha sido llamada así porque a menudo el rocío la ocultaba por lo que se compara con el acné. El término acné ha sido aplicado a una gran variedad de adjetivos calificativos a muchas erupciones. Actualmente muchas escue

las dermatológicas utilizan este término para designar todas -
aquellas lesiones del folículo pilosebáceo que asocian factores
de retención de la secreción sebácea con inflamación del conduc-
to, de las cuales la más importante y más representativa es el -
acné juvenil o acné vulgar (54).

3. EPIDEMIOLOGIA

El acné vulgar juvenil o acné polimorfo es una enfermedad que es tan común que con frecuencia se le ha considerado fisiológica. En ocasiones está presente desde el nacimiento. Sin embargo, en la pubertad se transforma en un problema común, que se presenta en un 60 a 80% de adolescentes del sexo masculino y un 30 a 50% del sexo femenino. Incluyendo las formas mínimas del acné fisiológico, la proporción se eleva al 100% (26,39).

3.1 SEXO.

Afecta por igual a ambos sexos, con ligero predominio en el varón, que suele presentar las formas más severas y extensas. Los exámenes cutáneos realizados por Bloch en 4191 estudiantes de ambos sexos, demostraron que alrededor de los 17 años, el 99.4% de los muchachos y el 94.7% de las muchachas presentaban al menos comedones, o sea, la forma clínica más elemental del acné. Así en el estudio hecho por Bloch clasificó como verdaderos acnéicos al 64%, de los cuales presentaban formas severas, el 22% de las mujeres y el 57% de los hombres.

Pillsbury opina que el 75% de los individuos de ambos sexos presentan alguna manifestación de acné en la pubertad (100).

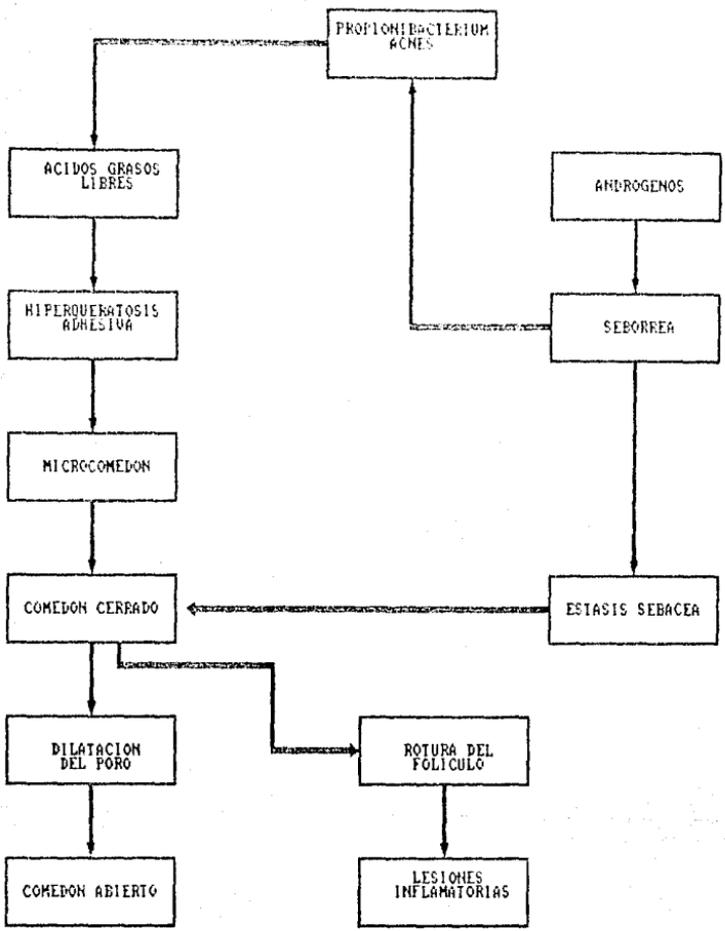
Sulzberger y Witen hacen un cálculo que oscila entre el 60 y el 90%. Damon, en un estudio realizado en 400 soldados norteamericanos cuya edad variaba entre 17 y 29 años, encontró elementos de acné en el 40%, observando el mayor porcentaje (44%) entre los 17 a 19 años. En base a una estadística que comprende 2523 hombres de 21 años de edad, nos informa Awann que padecía acné el 25% de los que habitaban en la ciudad y el 30.5% de los que residían en el campo (3,11,38,76,81).

3.2 EDAD.

La enfermedad se inicia por lo general entre los 12 y 15 años, - para encontrarse del todo desarrollada de los 16 a los 18 años. Se manifiesta más precozmente en el sexo femenino y puede preceder a la menarca en más de un año. El mayor número de casos se observa entre mediados y el final de la adolescencia; posteriormente la incidencia de la enfermedad disminuye. Sin embargo, sobre todo en mujeres, el acné puede persistir hasta la tercera década de la vida o más. El proceso decrece paulatina y espontáneamente con la edad, siendo raro que persista más allá de los - 30 años; sin embargo, se consigna que en la estadística de Forbes el 15% de sus enfermos tenían entre 40 y 50 años (1,76).

3.3 RAZA

Los estudios indican que existe un ligero predominio masculino y el compromiso más severo es definitivamente más común en hombres. El único informe que verifica la diferencia en razas es un estudio que indica que el acné es menos común en japoneses que en - las poblaciones americanas blancas. El acné aparenta ser familiar, pero por la elevada prevalencia de la enfermedad ha sido - extremadamente difícil evaluar esta hipótesis. Se ha informado que el acné noduloquístico es más común en hombres blancos que - en negros y un grupo de investigadores señaló que es más severo en pacientes con genotipo XYY (26,38,71).



FACTORES PATOGENICOS DEL ACNE

4. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

No existe teoría que explique de manera adecuada todas las manifestaciones clínicas y de laboratorio del acné. La teoría más confiable es una afección localizada en el folículo pilosebáceo. Este folículo, con un estado evolutivo particular: microcomedón, se encuentra en todas las personas en determinados momentos de la vida, pero con un franco predominio en la adolescencia y cualquiera que sea su sexo. Por ello no puede ser considerado enfermedad. Pero muy frecuentemente, de manera progresiva, evoluciona a un estado patológico: comedón cerrado y abierto y a una complicación posterior por la aparición de un proceso inflamatorio supurado. Es decir que en el acné se diferencian dos estados: - a) No inflamatorio comedónico y b) Inflamatorio pápulo pustuloso y abscedado (1).

Entre los factores patogénicos de estos procesos se mencionan:

4.1 GENÉTICOS

Son procesos no bien conocidos, probablemente se expresen como una mayor capacidad de respuesta a los andrógenos, sumándose diferentes influencias externas. Se sabe que el acné es un padecimiento poligénico con expresividad variable. Un estudio asocia al genotipo XYY con la variedad nódulo quística. Existen pacientes del sexo masculino con acné nódulo quístico que sus padres padecieron el mismo problema (1,38,76,102).

4.2 EMOCIONALES

Es evidente que ciertas alteraciones psicológicas desencadenan brotes de acné. No está claro su mecanismo de acción, aunque probablemente se deba a un aumento de la producción de andrógenos suprarrenales. Son bien conocidos por parte de los enfermos

la aparición de nuevos brotes de lesiones en estados de estrés. En algunos casos lo relacionan a la actividad sexual, ya sea ésta disminuida o aumentada. Estas últimas no están comprobadas - (3,38,100). En la actualidad, se piensa que existen otros factores en la genesis del acné, considerándose de más peso.

4.3 ALTERACION DE LA QUERATINIZACION

Lo primero que se observa en el acné es una alteración de la queratinización en el orificio excretor de las glándulas sebáceas, que ocasiona una acumulación de masas córneas con una acentuada adhesividad entre sí, lo que lleva a la aparición de una lesión solo visible por el microscopio: el microcomedón. La acumulación continua del material córneo condicionado por esta hiperqueratosis adhesiva lleva a la lesión elemental que caracteriza al acné: el comedón popularmente llamado "espínilla" (1).

El comedón es un verdadero tapón del conducto sebáceo que ocasiona una estasis sebácea y una dilatación del orificio folicular. Al inicio, el tamaño del comedón no es suficiente para dilatar el orificio folicular y se observan clínicamente como pápulas blanquecinas conocidos como comedones cerrados. Más tarde, la obstrucción se hace evidente en los comedones abiertos (puntos negros) (84,102).

Otros estudios de crecimiento celular indican un aumento en el desarrollo celular, con desprendimiento de células epiteliales en la luz del conducto y una acumulación de sebo y bacterias dentro del folículo. Estudios con microscopio electrónico muestran la acumulación de lípidos no producidos por las glándulas sebáceas, junto con células queratinizadas en la parte baja de la región infra-infundibular del epitelio folicular (61,62,100).

Las escamas de queratina en un folículo normal se pierden en forma organizada, estos folículos tienen gran número de gránulos laminares y pocos gránulos de queratohialina. Al inicio del acné esto se invierte.

4.4 AUMENTO DE LA ACTIVIDAD GLANDULAR SEBACEA

El acné es una enfermedad de la glándula sebácea y sus lesiones aparecen allí donde éstas son más numerosas. Los pacientes con acné producen más sebo que las personas normales y los que sufren de acné severo producen más sebo que los que sufren acné leve. Sin embargo, la producción de sebo en los pacientes de acné varía considerablemente indicando que la enfermedad no está relacionada exclusivamente con la actividad de la glándula sebácea - (1,86,87). Otros hechos indican que el sebo desempeña un papel en la patogenia global de la enfermedad. Estos incluyen lo siguiente: el sebo es comedogénico; causa inflamación cuando es - inyectado en la piel, se produce acné en el período neonatal - cuando las glándulas sebáceas están bien desarrolladas (74). El acné aparece como parte del espectro puberal en el momento que - se produce el desarrollo sebáceo. Los andrógenos aumentan el - tamaño y la secreción sebácea (91). La testosterona se convierte en la piel en dihidrotestosterona, por medio de la enzima 5 - alfa-reductasa y es este metabolito quien ejerce fundamentalmente esta acción (67). Por el contrario, los estrógenos disminuyen el metabolismo de la glándula sebácea (91). Durante la pubertad el estímulo androgénico ocasiona una mayor secreción sebácea, pero los pacientes con acné no presentan, salvo en raras ocasiones, niveles hormonales elevados. El defecto radica en - que estos enfermos tienen una sensibilidad especial a la acción

de los andrógenos, condicionada por una mayor capacidad de convertir la testosterona en dihidrotestosterona y otros metabolitos 5 alfa-reducidos (64).

La gran sensibilidad del folículo pilosebáceo a las hormonas andrógenicas e hipofisiarias se traduce por una hiperplasia e hipertrofia de la glándula sebácea y aumento de la producción de sebo. Probablemente la zona infundibular del folículo también sea un factor hormonal con mayor producción de queratina. Los ácidos grasos libres de sebo han sido considerados factores importantes en la causa de la inflamación (74). La eliminación de los ácidos grasos libres de muestras de lípidos de superficie, obtenidos en áreas ricas de glándulas sebáceas, reduce notablemente la respuesta inflamatoria inducida por los lípidos cuando estos son inyectados en la piel (19,85). La inyección de los ácidos grasos libres induce inflamación severa y cuando se aplican tópicamente con oclusión ácidos grasos de cadena par e impar de C2 a C16 los ácidos grasos de C8 a C14 producen más irritación que aquellos de cadenas más largas o más cortas. Este concepto sobre la importancia de los ácidos grasos libres en el acné inflamatorio ha sido cuestionado. Puhvel y Sakamoto inyectaron ácidos grasos libres en la piel, en cantidades calculadas como representativas de la cantidad presente en los folículos sebáceos. Estos autores no encontraron ninguna respuesta inflamatoria con las inyecciones. La cantidad de ácidos grasos libres inyectados por Strauss y Pochi en un estudio anterior eran muy superiores a la cantidad contenida en los folículos sebáceos. El problema aún no ha sido resuelto porque el estudio de Puhvel y Sakamoto no consideró que constantemente se generan nuevos

ácidos grasos libres en el folículo (71).

Se han realizado varios estudios para demostrar que el sebo de los pacientes con acné es diferente del de individuos normales. Se ha demostrado que existe una disminución significativa en los niveles de ácido linoléico en el sebo de pacientes con acné. La cantidad normal de ácido linoléico es inferior a 1%, pero como la hiperqueratosis forma parte del síndrome de deficiencia de ácidos grasos esenciales es interesante especular que una disminución de la cantidad de este ácido graso esencial podría intervenir en la iniciación de la hiperqueratinización en el interior del folículo.

Ultimamente se ha logrado un avance sobre el conocimiento de la lipogénesis, especialmente en los lípidos de la piel (106). Los estudios en humanos de tipo comparativo indican que la composición del sebo está hecha por triglicéridos, ésteres, ceras, esteroles y escualeno, así como ésteres de esterol. Los ácidos grasos sintetizados son de cadenas cortas 14,16 y 18 carbonos dentro de la glándula sebácea (19). La mitad de los ácidos grasos son monosaturados, con componentes de dobles bandas en posición poco común, que aparecen de derivados de precursores saturados como el ácido palmítico (85). Una pequeña parte de estos productos, de una segunda desaturación dan como resultado ácidos dienóicos, que producen ácidos grasos insaturados de 7,9,10,11,12 y 14 carbonos.

El mecanismo para la síntesis del ácido linoléico no se ha podido demostrar en los mamíferos. Esto es de importancia ya que en los pacientes con acné, se ha demostrado una disminución de este ácido y existe una correlación indirecta ya que a mayor disminu-

ción mayor severidad del acné.

Los lípidos sebáceos de otros mamíferos, difieren de los del hombre, los triglicéridos y el escualeno constituyen el 70% del sebo humano, estas cantidades ni otras significantes no se han encontrado en otras especies. Los patrones humanos de ácidos grasos insaturados, no se observan en otras especies, por lo que estas diferencias han impedido el uso de modelos animales, para el estudio de la lipogénesis en el acné (106).

Existen diferencias regionales en la cantidad de ácidos grasos cutáneos y esta diferencia está en relación al número de glándulas sebáceas, existe una diferencia radical, ya que son ricas en ácidos grasos en relación a otros constituyentes lipídicos (ceras, escualeno, etc.). Al parecer estudios efectuados recientemente sugieren que estos ácidos grasos derivan casi exclusivamente de los triglicéridos sebáceos. El papel de estos ácidos grasos libres en la patogénesis ha sido objeto de muchos estudios. Grandes cantidades de ácidos grasos libres inyectados en la piel producen inflamación, pero cantidades pequeñas no la producen, aunque una inyección repetida se produce inflamación "in vitro", los mismos ácidos grasos actúan como quimiotácticos de neutrófilos, macrófagos y pueden ser citotóxicos.

Los ácidos grasos libres parecen ser comedogénicos, ejem: si se aplican ácidos grasos libres de cadena corta en la oreja del conejo, se producen comedones (41). Al parecer dichos ácidos grasos libres tienen una influencia en la diferenciación celular folicular, así como una participación activa en el proceso de la inflamación (74). No obstante las evidencias señaladas, existe un estudio de Puhvel, el que hace una reevaluación del papel in-

inflamatorio de los ácidos grasos libres y concluye que dichos ácidos no son inflamatorios y a dosis de 500 ug, provocan discreta inflamación; señala el papel del *Propionibacterium acnes* en la patogenicidad, es mucho más compleja que la simple explicación de la liberación de una exoenzima de lipasa (105). Al anterior estudio de Weeks con inhibidores de lipasa, concluyen que ésta no juega un papel importante en la patogenicidad del acné.

4.5 ACCION DE MICROORGANISMOS

En el orificio del folículo pilosebáceo existen gérmenes saprófitos con capacidad lipolítica. El más importante de ellos es el *Propionibacterium acnes* (*Corynebacterium acnes*), aunque también se han involucrado al *Staphylococcus epidermidis* y el *Pityrosporum ovale* (1,69,75,86).

El germen predominante en la flora folicular es el difteroido pleomórfico anaeróbico *Propionibacterium acnes*. Entre los 11 y 15 años de edad prácticamente no se encuentra, *Propionibacterium acnes* en individuos sin enfermedad, mientras que en pacientes con acné la media geométrica es de 114,800 *Propionibacterium acnes* por cm². Diferencias similares se ven entre los 16 a 20 años de edad, pero en individuos mayores el número de gérmenes es el mismo en los pacientes con acné y sin ella. Bioquímicamente y serológicamente se han identificado dos grupos de microorganismos: *Propionibacterium acnes* (anteriormente *Corynebacterium acnes* tipo I) y el *Propionibacterium granulosum* (anteriormente *Corynebacterium acnes* tipo II). También se encuentran micrococcos coagulasa negativos, particularmente en la zona más superficial del folículo, sin embargo éstos no son tan numerosos como el *Propionibacterium acnes* (25).

B.

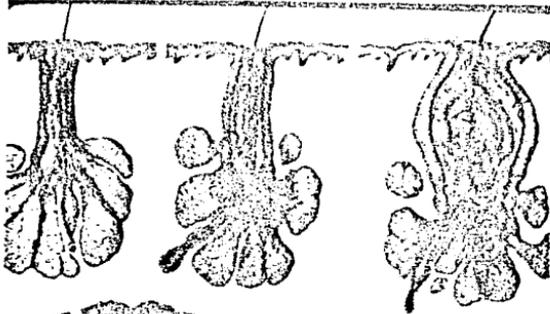
DISTENSION DEL CONDUCTO
PILOSEBACEO

OBSTRUCCION

A.

UNIDAD FILO-
SEBACEA NOR-
MAL

AUMENTO DE LA
CANTIDAD DEL
SEBO

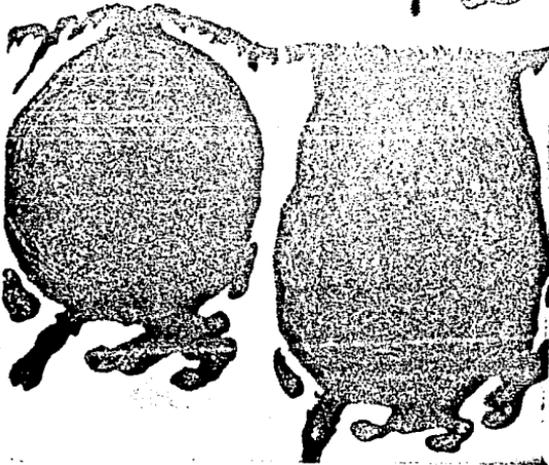


C.

ACUMULO DE QUERA-
TINA Y BACTERIAS

D.

COMEDON CE-
RRADO CON PE-
LO INTACTO



E.

COMEDON ABIERTO
CON NUMEROSAS BAC-
TERIAS Y GLANDULAS
SEBACEAS PEQUEÑAS
INFLAMACION

UNIDAD PILOSEBACEA QUE MUESTRA LOS SI-
TOS PATOGENICOS DE IMPORTANCIA EN EL
ACNE.

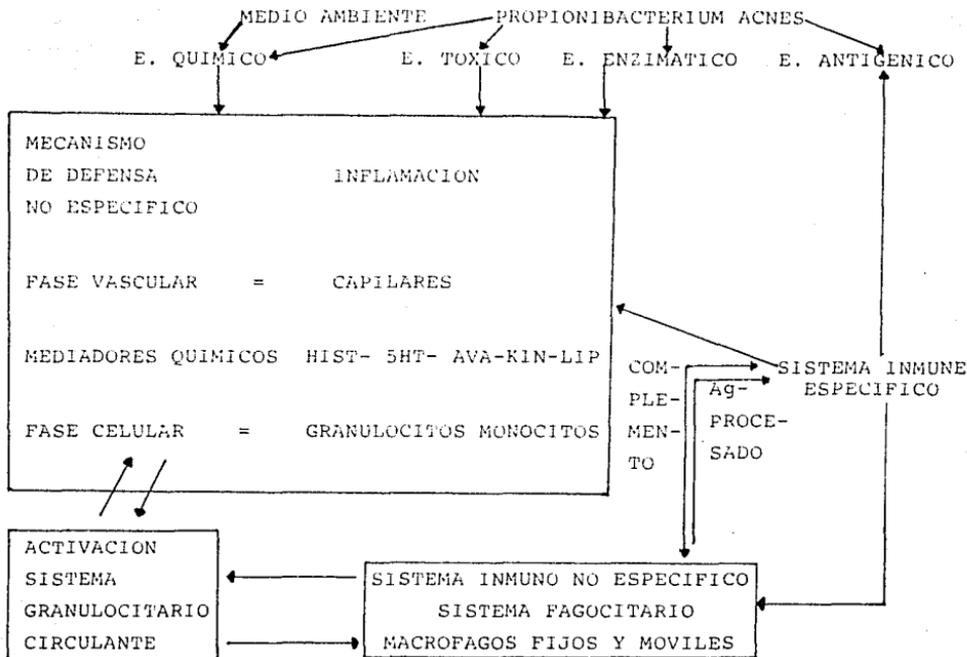
Además de estas bacterias, en muchos folículos sebáceos se encuentra la levadura *Pityrosporum ovale*. Como se mencionó anteriormente, todos los ácidos grasos en el sebo recientemente formado son esterificados, mientras que casi la mitad de los ácidos grasos de los lípidos de superficie se encuentran en la forma libre. Cualquiera de los microorganismos quede desempeñar un papel importante en la producción de inflamación en el acné mediante la metabolización de los lípidos, ya que todos ellos poseen actividad de lipasa. En experimentos en los que se inyectaron suspensiones de *Propionibacterium acnes* en quistes que solo contienen ácidos grasos esterificados se obtuvieron evidencias indirectas que este germen es responsable de la lipólisis y de la inflamación. Es de suponer que las lipasas bacterianas liberan ácidos grasos libres que ocasionan inflamación marcada (73).

El *Propionibacterium granulosum* posee mayor actividad lipolítica que el *Propionibacterium acnes* pero este último es mucho más abundante. *Propionibacterium acnes* y *Propionibacterium granulosum* son agentes lipolíticos más activos que otras bacterias cutáneas. El *Propionibacterium acnes* puede actuar de muy diversas maneras, las que se agrupan según el mecanismo fisiopatológico:

a) Enzimáticoquímico. El *Propionibacterium acnes* por medio de una exoenzima (lipasa) desdobra los triglicéridos del sebo en ácidos grasos libres y glicerol. Los primeros producen una hiperqueratosis, formando el comedón cerrado y después el comedón abierto (16).

b) Enzimaticotóxico. El *Propionibacterium acnes*, actuando sobre una gran variedad de sustancias químicas, genera tóxicos, alterando la pared folicular (102).

MECANISMOS INMUNOLOGICOS EN LA
INFLAMACION DEL ACNE



LOS ANTIGENOS DEL PROPIONIBACTERIUM ACNES PROVOCAN INICIALMENTE UNA RESPUESTA INMUNE, CON ALTERACION DE LA PARED FOLICULAR. EN ESE MOMENTO TODOS LOS OTROS ESTIMULOS ACTIVAN LOS MECANISMOS DE DEFENSA NO ESPECIFICOS, CON PRODUCCION DEL POCO PURULENTO. SERIA SIMULTANEAMENTE UN PROCESO LOCAL Y SISTEMICO.

c) Enzimático. Las numerosas enzimas del *Propionibacterium acnes*: lipasa, proteasas, lecitinasas, neuramidasa, hialuronidasa, actúan sobre el epitelio alterándolo. Estos tres mecanismos tienen en común la acción bacteriana, directa o indirecta, sobre las estructuras normales del folículo con formación del comedón: luego, alteraciones de epitelio con minirrupturas y ulterior pasaje del contenido a la dermis. Ello determina un proceso inflamatorio no específico con formación de un proceso agudo piocitario. Las minirrupturas no son la consecuencia de una simple presión interna, sino que todos esos factores, actuando simultáneamente sobre la pared, provocan la lesión. Es de hacer notar que la primera reacción inflamatoria se debe a la difusión de los productos irritantes generados en el folículo (102).

4.6 ALTERACIONES INMUNOLOGICAS

Este mecanismo considera la participación del sistema inmune específico, humoral y celular por la producción de antígenos por parte del *Propionibacterium acnes* (102).

Para el desarrollo de lesiones inflamatorias en el acné vulgar se deben tener en cuenta los procesos inmunológicos humorales y celulares, locales o sistémicos. En particular, los que desencadenan el proceso inflamatorio en el folículo pilosebáceo. Es conocido que los pacientes con acné inflamatorio desarrollan una respuesta inmune, que se manifiesta por anticuerpos elevados en el suero, e incrementa en intensidad de la hipersensibilidad humoral hacia antígenos de *Propionibacterium acnes* (70).

Estudios recientes han demostrado una correlación inmunológica con un incremento en el nivel de IgE sérica (103,110), con las formas más severas de acné inflamatorio, haciéndolo éste más

crónico. Algunos pacientes cursan con piel atópica.

Por lo tanto existe una correlación directa entre la severidad de la inflamación y los títulos de anticuerpos hacia *Propionibacterium acnes*. Aún no se ha determinado la relación entre inflamación y la respuesta inmune. En cuanto a la inmunidad celular, ésta se encuentra disminuida, pruebas intradérmicas en casos de acné nódulo-quístico severo, existen en los sistemas de quimiotáxis, fagocitosis en pacientes con acné conglobata (5,68).

Aunque estudios de Puhvel han demostrado que los pacientes con acné nódulo-quístico, la estimulación de linfocitos con fitohemaglutininas se encontró la respuesta dentro de la normalidad. Se ha encontrado también activación del complemento, Scott en estudios de pacientes con acné inflamatorio y no inflamatorio, por medio de fluorescencia para C3 e inmunoglobulinas, las cuales se encontraron a nivel de la pared de los capilares dérmicos y en la zona de la membrana basal (comedón) unión dermo-epidérmica, la inmunoglobulina encontrada fue la IgM por Dahl y ambos están de acuerdo que el complemento desempeña un papel importante en la fase primaria de la inflamación (15,83).

No se han observado otros hallazgos en el perfil inmunológico, es conveniente porque cambiarán radicalmente, los conceptos inmunológicos que tenemos en relación al acné. *Corynebacterium parvum* tiene propiedades de inmunopotenciación y esta propiedad no ha sido aun estudiada.

4.7 ALTERACIONES HORMONALES

Aunque de una manera un tanto vaga e imprecisa manifestada por Grinspon desde los albores de la dermatología se adjudicó al funcionamiento sexual un importante papel en la génesis del acné, -

pero fue necesario llegar al año 1921 para que Pick vinculara el acné con las glándulas sexuales y la hipótesis. También Hollander, Scholtz, Luithlen y Morris establecieron su relación con -- trastornos endócrinos; más es de justicia reconocer que corresponden a Bloch (1931), el mérito de haber puesto la piedra angular -- en la patogenia gonadal del acné al llamar la atención apoyándose en un amplio cotejo estadístico sobre la coincidencia de su -- aparición con el despertar de la pubertad. A partir de entonces numerosas publicaciones de carácter clínico, experimental y terapéutico han dado un apoyo científico a la concepción del acné -- (100).

En el acné los estrógenos son esenciales para establecer el cuadro clínico característico (33). La evidencia del papel jugado por los andrógenos se apoya por la ausencia de acné en eunucos, -- el hecho de que el acné puede ser inducido por andrógenos administrados a eunucos y muchachos prepúberes. Se considera al -- acné como una reacción fisiológica que se origina cuando la piel comienza a sentir la influencia de las glándulas sexuales. Los andrógenos estimulan el desarrollo de la epidermis, de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas, mientras que los estrógenos ejercen una acción inversa (91,96).

La frecuencia con que se presenta el llamado acné premenstrual -- coincide con la fase en que llega a su más bajo nivel la secreción estrogénica y por el contrario, al máximo la producción de progesterona. La presentación de brotes acnéicos en síndromes -- de definida etiología endócrina como la enfermedad de Cushing y la Acromegalia, así como en los tumores de la corteza suprarrenal acompañados de hiperandrogenismo y en los cánceres de mama --

tratados con elevadas dosis de propionato de testosterona (100). El acné, ocasionalmente presente en el nacimiento probablemente al paso de las hormonas transplacentarias y aun después en el período neonatal y lactante menor debido al paso de hormonas en la leche materna. Ya en la edad prepuberal y puberal es donde constituye un serio problema. Se considera enfermedad multifactorial por Kligman, Dulanto y Gay Prieto. Actualmente se admite que se acompaña de aumento de secreción sebácea en relación con el paso a la sangre de hormonas sexuales en la pubertad (Pochi y Strauss). Se sabe con certeza la enorme trascendencia que ejerce la influencia hormonal en este proceso, como lo demuestran su aparición en la pubertad, así como la no respuesta de las glándulas sebáceas a los estímulos nerviosos (64).

La célula sebácea es receptora de andrógenos, tanto de origen gonadal como corticosuprarrenal. En el varón la testosterona secretada proviene en su mayor parte por tejidos de Leydig testicular y una pequeña cantidad de la secreción suprarrenal; mientras que en la mujer, la mayor parte proviene del tejido suprarrenal, aunque también la cortical ovárica secreta una pequeña cantidad de andrógenos. Calman, efectuó un estudio sobre la interconversión entre la testosterona y sus precursores, a nivel de las glándulas sebáceas que tienen la 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, capaz de transformar la dehidroandrostediona en delta 4 androstediona y la 17 hidroxisteroide deshidrogenasa que transforma la delta 4 androstediona en testosterona (16,34).

La testosterona circula unida a la proteína transportadora de la testosterona, solo la fracción libre es capaz de penetrar en la célula sebácea ejerciendo su estimulación. Esta al penetrar su-

fre una 5 alfa reducción, transformándose en dehidrotestosterona que tras anclarse en el receptor citosólico penetra en el núcleo estimulando la secreción sebácea, con la consiguiente hipertrofia e hiperplasia glandular (16,22,30,82,96).

En estudios recientes se ha demostrado alteraciones hormonales - en el 87% de los pacientes, siendo el grupo de edad entre los 14 y 19 años los más afectados; le siguen los pacientes mayores de 19 años y presentando menos alteraciones los menores de 14 años, estando estos en fases iniciales del acné. Existe un predominio del acné vulgar o polimorfo sobre el comedónico, el primero presenta más alteraciones, 88% y 85%, diferencia que no es significativa (52). Sin embargo, dicha diferencia es significativa en el grupo más numeroso de edad comprendida entre los 14 y 19 años, observándose un 92% de alteraciones hormonales en los casos de acné vulgar y un 80% en el comedónico. A continuación se mencionan las principales alteraciones hormonales encontradas en sangre:

Las gonadotropinas (H.F.E.: Hormona Folículo Estimulante y la H.L.: Hormona Luteinizante) se hallan normales en casi todos los pacientes, se observan escasas alteraciones por exceso y defecto en ambos sexos, prácticamente inexistentes las alteraciones por defecto. La H.F.E., se encuentra incrementada en un 13.88% en los varones y en un 6.25% en las mujeres, hallándose disminuida únicamente en el sexo femenino en un 1.56% (52).

En la H.L., se hallan más alteraciones en el sexo femenino observándose incremento en ella en un 9.37% en la mujer y en un 8.33% en los varones y alteraciones por defecto en un 1.56% en mujeres y en un 2.7% en los varones (52).

En el 17 beta estradiol se descubren mayor número de alteraciones que las gonadotropinas, destaca un incremento en el 29.6% en las mujeres, siendo muy inferior el incremento hallado en el sexo masculino que alcanza un 13.8%. Se encuentra disminuida solamente en el sexo femenino en un 15.6% (52).

La progesterona está normal en la mayoría de los pacientes (52). El ritmo del cortisol no se ha visto elevado en ninguna de las determinaciones realizadas en un grupo de pacientes, pero de descenso en la caída nocturna del cortisol se ha observado con gran frecuencia en el sexo masculino 72.2% inferior, pero asimismo manifestado en el sexo femenino en el 32.8% (52).

Alteraciones hormonales en la orina. Los 17 hidroxisteroides, metabolito del cortisol en la orina se han secretado en exceso - en el 41.6% en los varones y en el 18.7% en las mujeres, porcentaje en relación con el descenso del ritmo del cortisol observado en ambos sexos (48,52).

Los 17 cetosteroides se han excretado en exceso en un 30% en las mujeres, siendo normal antes de los 14 años, se observa un incremento excepcional en varones.

Los estrógenos totales se han excretado en exceso en un 75% en los varones y en un 18.7% en las mujeres. No han sido descubiertas alteraciones hormonales por defecto en orina.

Sin duda merece especial atención que el andrógeno más importante debido a su potencia y más alta concentración en sangre es la testosterona. En mujeres normales el 98% de la testosterona es llevada a la globulina unida y en menor grado a la albúmina. Es la testosterona circulante biológicamente activa. Un bajo nivel de la hormona sexual unida a la globulina implica un aumento en

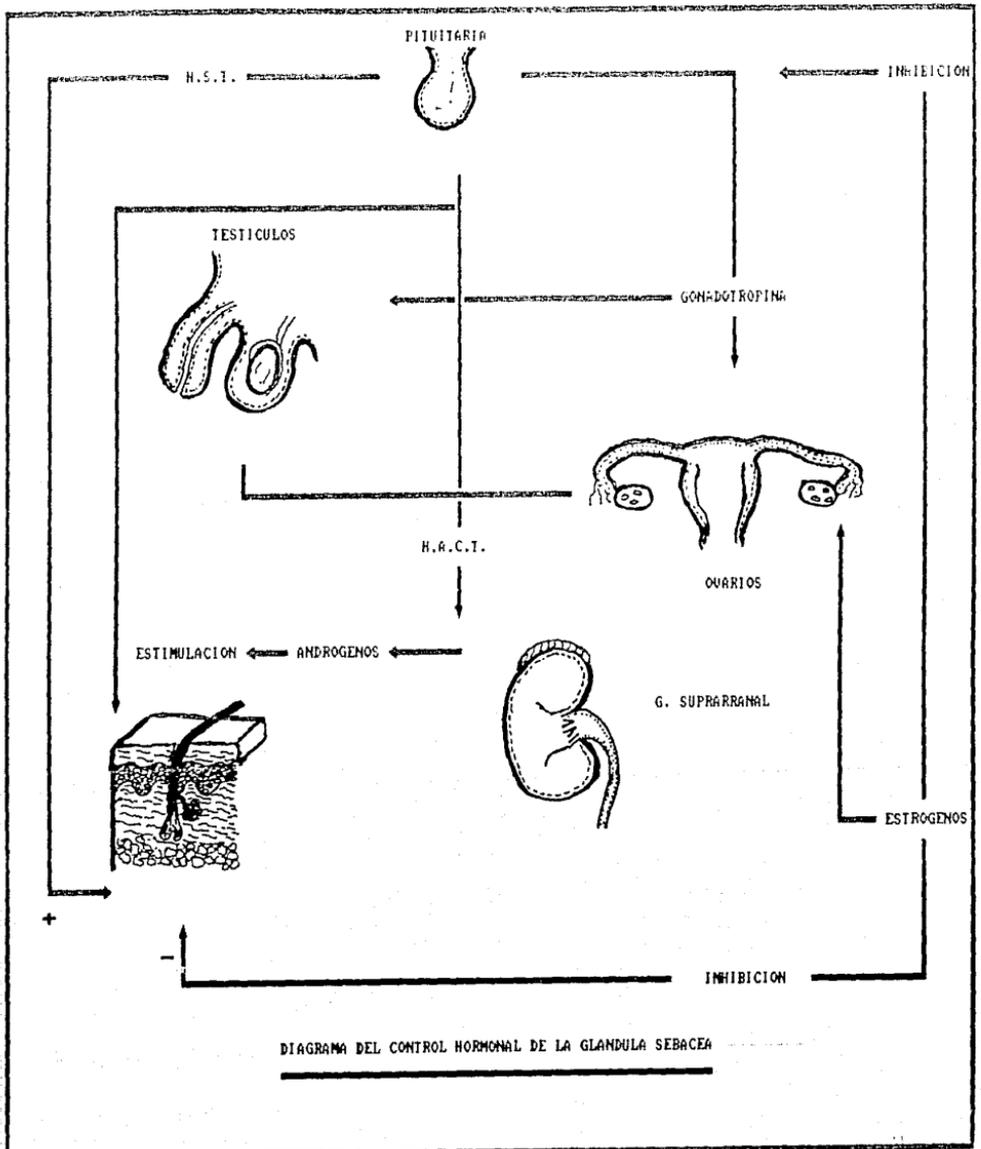
la testosterona libre aun en la presencia de valores de testosterona normal total (16). Las anormalidades de esta clase se ven en más del 50% de las mujeres con acné mayores de 18 años, que tienen acné severo por alteraciones menstruales. La enfermedad de ovarios poliquísticos es la patología más común asociada con la excesiva producción de andrógenos y el aumento libre de nivel de testosterona es una causa rara de acné. Se ha presentado ya con más frecuencia en mujeres después de la pubertad, la presencia de una deficiencia de 21 u 11 beta hidroxilasa. La deficiencia de la enzima 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa es aún más raro, en la cual hay una elevación de 17 alfa hidroxipregnenolona (16).

La dihidroepiandrosterona y el sulfato de dihidroepiandrosterona y su mecanismo de estimulación en las glándulas sebáceas ha sido estudiada. La conversión de dihidroepiandrosterona en testosterona en el humano se ha demostrado (67). Se piensa que los andrógenos suprarrenales pueden ser considerados como una prehormona a nivel de la piel. En el acné hay un aumento de la dihidrotestosterona, se ha encontrado mayor conversión de testosterona a dihidrotestorena en sitios como la cara, tórax (cara posterior) (33,48,82).

Se sabe que los estrógenos disminuyen el tamaño y la producción del sebo a nivel de las glándulas sebáceas, estos trabajos se han llevado a cabo en modelos animales.

El papel de la progesterona es poco claro e igual que los estrógenos, los estudios se han hecho en animales y no en humanos -- (34,64).

La progesterona no es androgénica en el hombre y no estimula la



producción de grasa, en la rata dosis prolongadas estimulan las glándulas sebáceas (91). Algunos autores proponen que la progesterona puede actuar como antiandrógeno en competencia con la 5 - reductasa testosterónica (96).

En resumen la estimulación de andrógenos en las glándulas sebáceas es el mecanismo por el cual los andrógenos producen acné. - Las glándulas sebáceas son dependientes de los órganos androgénicos y los pacientes con acné incrementan la secreción de sebo. - Sin embargo, la relación se rompe cuando el acné mejora y el sebo se manifiesta elevado.

4.8 INFLAMACION

Nuestro conocimiento acerca de las fases de la inflamación en el acné es incompleto. La patogénesis de la inflamación en las lesiones consisten primero en una acumulación de neutrófilos en la pared folicular, seguido de una densa infiltración de linfocitos y monocitos. Los eventos que inician la ruptura del folículo es tan pobremente conocidos, cuando esto sucede se inicia una reacción de cuerpo extraño (probablemente provocado por la queratina).

Recientemente estudios experimentales sugieren que el Propionibacterium acnes produce más sustancias quimiotácticas que pueden ser las responsables de los eventos inflamatorios (86).

Otros estudios han demostrado una proteína de poco peso molecular, producida por el Propionibacterium acnes y similar a la descrita en Escherichia coli, con actividad quimiotáctica para neutrófilos encontrada en el suero (80).

El complemento activado por el Propionibacterium acnes también -

ha sido descrito. La tetraciclina y la eritromicina son capaces de inhibir el factor quimiotáctico de los neutrófilos producido por el *Propionibacterium acnes*. Sin duda todos los mecanismos - anteriormente estudiados, hacen posible la aparición, evolución, características individuales de cada paciente en lo relacionado al espectro clínico. Aun se desconocen muchos mecanismos fisiopatológicos que explicarían con exactitud el acné. Sin embargo, en la actualidad se continúa con investigaciones clínicas, sobre todo en modelos animales.

4.9 INVESTIGACIONES ACTUALES

a) Modelos animales. El acné es una enfermedad que únicamente - afecta al hombre. La carencia de un modelo exacto animal, ha en - torpecido los avances de la investigación. La oreja del conejo ha probado ser un modelo útil para la formación del comedón, aun - que morfológicamente los cambios dinámicos patológicos del comedón en el conejo y en el humano son similares, se necesitan más estudios comparativos. Existen diferencias:

Los comedones en el conejo no son colonizados por *Propionibacterium acnes* y no progresan hacia lesiones inflamatorias, esto nos llevaría a la conclusión que el *Propionibacterium acnes* es necesario para producir lesiones inflamatorias. Las sustancias que se han utilizado como comedogénicas son hidrocarburos halogenados, ya que producen con facilidad comedones en la oreja del conejo. Se han utilizado ratones (rhino) para el estudio de los - comedones, pero su valor es limitado, también se han usado ratas y el costado vertebral del cobayo. La mayoría del estudio del - control hormonal se ha hecho en ratas, este modelo tiene grandes limitaciones, ya que existen diferencias entre el control hormo-

nal de la glándula sebácea del hombre y la rata, un ejemplo de lo anterior es: mientras la progesterona estimula la glándula sebácea de la rata, no hay evidencias que eso mismo suceda en el hombre; otro ejemplo: varios estudios en la rata indican que la Hormona Estimulante de los Melanocitos, prolactina, somatotrofina, Hormona Adreno Cortico Tropa y la Hormona Estimulante de Tiroides directamente o indirectamente afectan la producción de sebo en la rata, dichas ratas estaban hipofisectomizadas, es difícil creer que eso mismo suceda en el hombre. Los receptores pro-téticos de la dihidrotestosterona se demostrarán en la piel del cobayo. El acetato de ciproterona (ACP), posee actividad antiandrogénica y su actividad es por competencia con los andrógenos en los sitios de los receptores. El tamaño de las glándulas sebáceas se ve bastante reducido en la piel del cobayo durante la administración del ácido 13 cis-retinóico (estos efectos han sido demostrados por otros investigadores, Gómez), así como una disminución en su producción de sebo (Plewig G, Strauss J.S., Kligman, Jones, Landt, Haler, Duck).

Los efectos del 13 cis-retinóico no alteran las células pigmentarias ni el folículo piloso. Parece que el efecto de la disminución de la secreción sebácea se debe a una inhibición transcripcional en la germinación proliferativa del sebocito.

b) Pruebas en humanos. La producción de sebo en los humanos se descubre por pruebas de gaviometría, sabemos que en el clímax del acné los niveles de grasas aumentan, comparativamente con grupos control (92). Sin embargo, hay variaciones individuales importantes, ya que existen pacientes con acné severo en los cuales sus cifras de grasas son normales o más bajas que el promedio -

normal. El uso de técnicas como la cromatografía y la fotodensimetría en el análisis de sebo humano nos ha revelado datos interesantes, la composición del sebo varía en relación al número de glándulas sebáceas, la concentración de ácidos grasos libres está en relación directa con el número de *Propionibacterium acnes* a nivel del folículo (18).

Existen métodos indirectos como la composición del sebo; cera, ésteres, escualeno, tendrán una relación directa con el esteroil y ésteres de esteroil, este método ha sido utilizado para investigar el efecto del ácido 13 *cis*-retinóico en el acné, por este método demostró que la producción normal de un adulto que es 2.5 - mg lípidos /10 sg.cm/3 hrs, se redujo a 0.4 mg lípidos /10 sg. - cm/3 hrs, (93).

La técnica más utilizada para determinar microorganismos son: La técnica de raspado del tercio superior del folículo pilosebáceo, después de la administración de antimicrobianos, tetraciclina, eritromicina, tópicos, la remoción de los comedones también con tela adhesiva de cianoacrilato, para valorar ácido salicílico y ácido retinóico. Se ha utilizado la luz de wood para evaluar por método indirecto porfirias, la cantidad de *Propionibacterium acnes*, para evaluación terapéutica, aunque es conveniente recordar que la tetraciclina es fluorescente también, aunque es de color amarillo-verdoso, en contraste con la fluorescencia de las coproporfirinas III del *Propionibacterium acnes*, las cuales se verán de color rosa coral, esta prueba es poco utilizada ya que su valor es limitado.

Los cambios clínicos se determinan por dos pruebas: el conteo de lesiones, diversos grados de acné, grados 1,2,3,4 al 8 este método

de se requiere experiencia y tiempo, el segundo método es el de fotografías al inicio, durante y al final del tratamiento (108).

5. CARACTERISTICAS CLINICAS

El acné por lo general aparece por primera vez en la adolescencia. En las niñas, los primeros signos aparecen entre los 9 y 11 años de edad, con el inicio de la pubertad, pero el acné puede aparecer a cualquier edad (73).

Localización. El acné afecta predominantemente aquellas áreas - en donde las glándulas sebáceas son más numerosas. Por tanto la cara y en menor grado la espalda, región preesternal y hombros - son sus localizaciones predilectas. Las formas graves tienen - preferencia por afectar el tronco e incluso extenderse hacia las nalgas y en ocasiones piel cabelluda. Otras zonas afectadas son el cuello, parte superior del tronco y de los brazos. Existen - diferencias en la localización del acné conglobata y el acné fulminans, en el primero suele afectar cara, dorso, pecho, pliegues y en el segundo hombros, dorso, pecho (1,3,81).

Tipos de lesiones. Se pueden dividir en:

No inflamatorias. Son los ya mencionados comedones o "espinillas" que representan la lesión elemental del acné. A su vez pueden - ser cerrados (lesión de tipo papulosa de pequeño tamaño y color blanco amarillento), son precursores de lesiones inflamatorias y por tanto de mal pronóstico, o abiertos (lesiones semejantes de color negruzco -puntos negros) (1,3,8,81).

Inflamatorias. Depende de la profundidad y de la intensidad de - la inflamación pueden observarse pápulas, pústulas, abscesos, - nódulos o quistes. En los casos graves pueden formarse trayectos fistulosos y comedones dobles o triples como resultado de - inflamaciones previas. Las pústulas, quistes o abscesos drenan a veces material purulento (1,25,60).

Residuales. Son consecuencias de las anteriores, pueden aparecer: cicatrices atróficas o en ocasiones queloides muy desfigurantes que son más frecuentes en las formas graves; áreas hipopigmentadas e hiperpigmentadas y zonas endurecidas por depósito de calcio en las cicatrices. La manipulación de las lesiones por los enfermos aumenta el riesgo de secuelas, por lo que debemos insistir en el que abandonen esos hábitos (1).

Otros signos. Las lesiones del acné suelen ser asintomáticas, aunque las de tipo inflamatorio pueden ocasionar prurito antes de su aparición o ser muy dolorosas tanto espontáneamente como a la presión (1).

La enfermedad inicia, como ya se mencionó a partir de la adolescencia, es un estado casi siempre precedido por la seborrea. En general se produce la involución de la enfermedad antes de los 20 años de edad y en ocasiones se prolonga hasta los 23 o 25 años (17,76,8).

El acné aparece en primer lugar en las áreas seborréicas de la piel, en la cara aparece sobre todo en las mejillas y en menor grado en la nariz, frente y mentón. Los pabellones auriculares están afectados con frecuencia, apareciendo grandes comedones en la concha y quistes en los lóbulos. En el cuello, en especial en la zona de la nuca, pueden predominar grandes lesiones quísticas, las cuales más tarde pueden hacerse queloideas (1,3,26,54). El comedón, conocido comunmente con el nombre de "espinilla", es la lesión fundamental en el acné. Se produce por el funcionamiento defectuoso del orificio del folículo sebáceo, así como también por la alteración del proceso de queratinización del orificio del folículo. El tapón producido por el comedón dilata la

boca del folículo, produciéndose pápulas a causa de la inflamación acaecida alrededor de los comedones, donde pueden aparecer pequeños quistes superficiales, pústulas o pápulas infectadas. De acuerdo con el grado de inflamación pueden verse no solo pústulas o quistes pequeños, sino infiltraciones granulomatosas profundas, cicatrices y queloides (81).

6. CLASIFICACION

La norma es que un mismo enfermo presente diversos tipos de lesiones elementales, constituyendo un cuadro polimorfo. En función de las lesiones predominantes se pueden establecer 3 tipos de acné que además se correlacionan con su gravedad. (1).

	PAPULAS Y PUSTULAS	COMEDONES ABIERTO Y CERRADO	COMEDONES DOBLES Y TRIPLES	QUISTES Y NODULOS	ABSCESO	CICATRIZ
GRADO I ACNE COMEDONICO	+	+	+++	---	---	---
GRADO II ACNE PAPULO-PUSTULOSO	+++	++	---	---	---	---
GRADO III ACNE NODULOQUISTICO ACNE CONGLOBATA	++	++	++	+++	++	+++

Como se sabe, el acné es una enfermedad multifactorial por lo tanto en un enfermo con acné puede haber diferencias clínicas en cuanto a la intensidad de las lesiones y el predominio de éstas en un mismo paciente. La evolución del acné es su forma de historia natural de la enfermedad, en ocasiones resulta fácil clasificarlo, pero en ciertas ocasiones, tratamientos previos mal hechos, ya sea por el mismo enfermo o por médicos no conocedores del problema, modifica la evolución natural del padecimiento y por lo tanto el pronóstico y es en este momento cuando a los dermatólogos nos toca el inicio del tratamiento, teniendo como

antecedentes de importancia un terreno de las zonas de acné, complicado por: dermatitis de contacto, impétigo y muy frecuentemente corticoestropo por el uso tan frecuente de esteroides fluorinados. En algunos pacientes que cursan con lesiones comedónicas pueden pasar rápidamente a tener lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas) y posteriormente por el mal trato de estas lesiones - por encontrarse en estratos más profundos, pasan a otro estadio; primero suele haber una infección agregada con la formación de costras serohemáticas y secundariamente cicatrices deprimidas en su mayoría o cicatrices queloides. Como se puede observar, rápidamente un enfermo puede evolucionar en el espectro clínico en el grado de intensidad y variedad de las lesiones dermatológicas. Cuando estamos frente a un paciente con acné, lo primero es identificar el grado y variedad de las lesiones dermatológicas, secundariamente elaborar una historia del padecimiento, debe hacerse hincapié en fecha de inicio, tratamiento previos, ya sea con "remedios caseros" o con fármacos tópicos y sistémicos, se elaborará un diagnóstico presuntivo de acné con su respectivo apellido clínico: comedónico, papuloso, pustuloso, quístico, abscedado, nodular y cicatrizal. Puede haber combinaciones que es lo más común. Hecho el diagnóstico y clasificación clínica se procederá a establecer un tratamiento oportuno, temprano y adecuado según a las características en particular de cada enfermo y en base a la variedad clínica que corresponda. A continuación mencionaré las características clínicas más importantes de los distintos tipos de acné.

6.1 ACNE COMEDONICO

El comedón se considera la lesión elemental, aunque puede faltar

en algunas ocasiones. Este tipo de acné va precedido por una piel grasosa, brillante sobre todo en la región centro facial. Son pequeños levantamientos de 1 ó 2 mm, centrado por un punto negro que resulta del taponamiento del poro folicular con ennegrecimiento (oxidación, mugre, melanina) de la secreción sebácea que trata de salir, son las conocidas "espinillas". A veces con llamados microquistes o puntos blancos, evidentes en el curso de la explosión casi eruptiva que sucede a las exposiciones solares, a menudo en el límite de la visibilidad, revelado solamente por una tracción exagerada de la piel. La evolución es crónica y por brotes (3,81,88).

6.2 ACNE PAPULOSO

El acné papuloso está asociado con frecuencia a un número abundante de grandes comedones inflamados. Este tipo es el más común en los varones jóvenes. Las pápulas son pequeños levantamientos sólidos de 1 a 3 mm, de color rojizo en ocasiones con eritema alrededor. Se consideran lesiones inflamatorias y pueden dar una variedad clínica llamada acné excoriado frecuente en mujeres jóvenes y no es más que pápulas excoriadas y manchas ocreas residuales. Se considera una psicodermatosis (3,81,88).

6.3 ACNE PUSTULOSO

El acné pustuloso está asociado a numerosas lesiones comedónicas y pápulas previas. Las pústulas son el resultado de un proceso inflamatorio e inmunológico más severo que se ha asociado a infecciones locales. Estudios recientes por Thada Piamphongsant, demuestran cultivos de pústulas de acné, en donde en un 42% se encontraron gérmenes gram negativos, *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* en el 35%, difteroides 2% y en el 20% no hubo desarro-

llo. Las pústulas tienen contenido seropurulento, son superficiales de unos cuantos mm. Las pústulas no dejan cicatrices si no se les traumatiza. En ocasiones forman plastrones que confluyen y al romperse dejan salir pus que al secarse forma costras melicéricas. Son características del acné papulo-pustuloso o llamado acné "vulgar" y pueden formar una entidad llamada acné-pustuloso o foliculitis por gram negativos, secundario al uso múltiple de antibióticos sistémicos y abuso de corticoesteroides tópicos (3,60,81).

6.4 ACNE QUISTICO

Son llamados quistes o nódulos son colección de material queratósico, sebo y detritos celulares, quedan englobados en la dermis pero sin formarse en especial una pared limitante, puede medir de unos 2 a 5 mm, son levantamientos bien hechos, eritematosos, duros, que si se les traumatiza dejan cicatrices deprimidas o queloides, incluso pueden persistir por años. Forman parte del acné conglobata (107).

6.5 ACNE ABSCEDADO

Generalmente al presentarse abscesos en un paciente con acné es porque ha tenido todo tipo de lesiones previas (comedones, pápulas, pústulas, quistes). Son lesiones más profundas que las pústulas y más grandes pudiendo medir de unos cuantos mm, hasta de 1 a 2 cm. Son verdaderas colecciones de material purulento, con un eritema a todo su alrededor. Pueden ser dolorosos y forman parte del acné conglobata y acné fulminans (38).

6.6 ACNE NODULAR

En ocasiones es un término mal empleado ya que en el acné no hay nódulos histopatológicamente hablando en este tipo de acné, son

en realidad lesiones quísticas (38,107).

6.7 ACNE CICATRIZAL O ATROFICO

Es la huella que dejan las lesiones abscedadas, quísticas o incluso pápulas o pústulas traumatizadas por el paciente o por tratamientos mal empleados. Se caracteriza por la aparición de pequeñas oquedades y cicatrices residuales atróficas. Lo contrario a este cuadro son las innumerables cicatrices queloides que se observan no solo en individuos de raza negra, sino también en blancos. La topografía habitual suele ser en la barba, región preesternal y cara posterior de tronco. Son individuos con tendencia a la formación de cicatrices hipertróficas (26,38,98).

7. EVOLUCION

La evolución del acné es crónica y por brotes, en ocasiones hay pocas lesiones, otras veces son numerosas. La desaparición a la edad de 20 años es frecuente, pero no resulta rara la persistencia en el adulto, a veces de una forma atenuada. Los factores de agravación son variables y diferentes de un paciente a otro. Los elementos del régimen, a menudo acusado por los padres de los adolescentes, son raramente el origen de los accesos. El clima cálido y húmedo es un factor de agravación a veces muy importante (acné tropical) (2).

Los conflictos psicoafectivos, las emociones y los períodos de tensión son una causa frecuente de agravación. El sol es beneficioso para el acné quístico y pustuloso de la espalda y es perjudicial para el acné microquístico de la cara, donde agravan la composición retencional y aumentan la hiperqueratosis del folículo pilosebáceo. Los brotes premenstruales son frecuentes. Ante cualquier caso inexplicado debemos buscar si se ha tomado algún medicamento oral o tópico acnegénico.

La sobre infección aguda por bacilos gram-negativos aparece en el adulto tratado durante mucho tiempo con tetraciclinas, o un exceso de esteroides tópicos (98).

8. DIAGNOSTICO

El diagnóstico del acné debe hacerse por los hallazgos clínicos y no precisa de datos de laboratorio o estudios histopatológicos para su confirmación. Es preciso erradicar la idea de que en el acné son necesarios estudios hormonales, ya que en general son normales; solo deben realizarse en ciertos casos. Si en algún paciente aislado realizamos un estudio histopatológico observaremos como lesiones más significativas: comedones constituidos por queratina, sebo, microorganismos (su color negro es debido a la presencia de melanina); infiltrado inflamatorio de carácter mononuclear o polinuclear alrededor del folículo pilosebáceo o ruptura del folículo con reacción a cuerpo extraño (90).

Es fundamental la valoración adecuada de las lesiones cutáneas para establecer el grado de acné y de acuerdo con éste, elegir el tratamiento más adecuado. En el estudio del acné es preciso además, diferenciarlo de otras dermatosis que pueden semejarse a aquellas y descartar la presencia de acné secundario o erupciones acneiformes.

En la mayoría de las ocasiones el dermatólogo no tiene dificultad, pero debe tenerlas en cuenta para evitar errores diagnósticos. El estado endocrinológico de las mujeres con acné leve a moderado suele ser normal. En el acné más grave, el hirsutismo o ambos pueden estar relacionados con una producción anormal o una alteración en el metabolismo de los andrógenos ováricos o suprarrenales. Las mujeres con acné grave, en especial cuando no se limita a la cara, deberán ser valoradas en forma sistemática a través de las concentraciones de testosterona libre y dehidroepiandrosterona.

9. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los comedones son muy característicos del acné, pero no patognomónicos, ya que pueden aparecer, por ejemplo, en la elastosis nodular a quistes y comedones de Favre y Racouchot, en el nevo comedónico o tras la exposición a ciertos productos químicos.

En la rosácea que con frecuencia se denomina acné rosácea y aparecen pápulo-pústulas sobre regiones malares, frente o mentón, aunque la edad de presentación es más tardía, predomina en mujeres y sobre todo la presencia de un eritema telangiectásico de base.

Otras dermatosis que pueden inducir a error diagnóstico son la foliculitis estafilocócica o la foliculitis por gram-negativos, tiña de la barba, miliaria, lupus miliar diseminado de la cara o la candidosis diseminada en heroínómanos (1).

10. ACNE SECUNDARIO Y ERUPCIONES ACNEIFORMES

Existen ciertas lesiones acnéicas en las que algún factor o enfermedad de base desencadena o mantiene lesiones cutáneas. En general una buena anamnesis y exploración física revelarán estas causas y debemos reservar los estudios más complejos para los casos en que estén indicados según la información obtenida por éstas. La existencia de acné secundario se debe sospechar ante: - acné de aparición fuera de la adolescencia; localización inhabitual de las lesiones; presencia de lesiones monomorfas o ausencia de comedones; resistencia a los tratamientos habituales; - signos o síntomas clínicos de virilización o endocrinopatía y - evidencia de trastornos psiquiátricos (1).

Estos cuadros pueden deberse a:

10.1 HORMONALES

Un pequeño número de acnés pueden ser secundarios a problemas ginecológicos o endocrinológicos.

Deben sospecharse si aparece alguno de los datos anteriormente comentados. En estos casos es preciso confirmar el diagnóstico mediante estudios de laboratorio, exploraciones complementarias, consulta con el especialista o pruebas hormonales.

Además, algunas mujeres presentan exacerbaciones de acné previo, unos días antes de la menstruación por acción de la progesterona: con frecuencia los anovulatorios impiden la aparición de lesiones en este tipo de pacientes (1).

10.2 EMPLEO DE PRODUCTOS TOPICOS

Determinados cosméticos, filtros solares, jabones o detergentes agravan el acné persistente o desencadenan nuevas lesiones por ser comedogénicos. Al probar diversos compuestos cosméticos -

aplicados en el canal auditivo de conejos, ciertos cosméticos indujeron formación de comedones.

Según estos hallazgos se propuso que un acné con comedones cerrados, persistente, leve, observada en la cara de mujeres de 20 a 40 años de edad sería ocasionada por cosméticos. Es más frecuente en pacientes con antecedentes pasados de acné. Desafortunadamente es muy difícil establecer una relación causal verdadera ya que la mujer moderna utiliza una diversidad de productos. El aclaramiento es muy lento aun cuando se suspenden los cosméticos (1,81).

10.3 ESTIMULOS MECANICOS

Se observan erupciones acneiformes después de traumatismos físicos reiterativos de la piel, como frotamiento. Puede ser ocasionada por prendas (cinturones, sombreros, aparatos ortopédicos), equipos deportivos. Ha sido inducida por la oclusión de la piel con tela adhesiva. Estos factores extrínsecos probablemente producen exacerbaciones de acné preexistente. Se desconoce si pueden ocasionar acné en piel no afectada con anterioridad. Probablemente la localización más común de esta forma de acné es en la frente y en el área del mentón en los que utilizan cascos de fútbol (1,26).

10.4 PSIQUIATRICOS

Algunos pacientes, sobre todo del sexo femenino, tienen el hábito compulsivo de manipular y pellizcar su cara induciendo la aparición de lesiones o transformando un acné leve en otro grado con múltiples excoriaciones, que dejan secuelas cicatrizales. En estos casos suele existir una personalidad neurótica de base que precisa de tratamiento psiquiátrico (acné excoriado de las - -

adolescentes) (1,3,46).

10.5 ESTIMULOS FISICOS

Aunque el sol suele mejorar el acné, existen formas raras que aparecen durante la primavera y el verano, desaparecen en otoño que probablemente estén desencadenadas por la luz solar (acné estival o acné de Mallorca). El calor y la humedad de los países tropicales desencadenan lesiones principalmente en tronco y nalgas, poseo muchos nódulos inflamatorios profundos, grandes, con múltiples áreas de drenaje. Es semejante al acné conglobata. Se desconoce la patogenia de este tipo de acné, aunque casi siempre se produce infección secundaria con Staphylococcus coagula positivos. Deben administrarse antibióticos sistémicos, pero con frecuencia es necesario trasladar al paciente a un ambiente más frío (1,98).

10.6 PROFESION U OCUPACION

Diversos compuestos industriales pueden causar erupciones acneiformes: alquitrán de hulla y sus derivados, aceites lubricantes e hidrocarburos clorados (cloronaftalenos, clordifenilos, clordifeniloxidos). Se presentan sobre todo en ciertas profesiones como cerrajeros, empleados de pavimentación de calles e industria eléctrica. El acné producido por estos agentes tiende a ser inflamatorio, además de los grandes comedones, se caracteriza por pápulas, pústulas, grandes nódulos y quistes.

El acné por alquitrán se acompaña de hiperpigmentación. Este tipo de lesiones aparecen en áreas cubiertas donde el contacto con la ropa impregnada del compuesto es más importante: brazos, hombros, cara externa de muslos y genitales. Las lesiones del acné industrial no están limitadas a la cara. Como los aceites

lubricantes son muy utilizados, constituyen la causa más común de acné industrial. Sin embargo, los hidrocarburos clorados constituyen un problema más difícil por la severidad de la enfermedad inducida por estos compuestos (26,76).

10.7 FARMACOS

El acné por esteroides se presenta en una frecuencia bastante elevada y es debida al tratamiento prolongado con corticoides sistémicos. Una erupción semejante en la cara de los enfermos tratados con esteroides tópicos. Pueden aparecer a cualquier edad y las lesiones son sobre todo pápulas foliculares queratósicas que aparecen en la cara y en el tronco, no hay comedones porque en realidad solo se produce una hiperqueratosis folicular y no una hipertrofia sebácea. Este tipo de acné difiere claramente del acné inflamatorio en su distribución y en el tipo de lesiones observadas. Estas, habitualmente en la misma etapa de desarrollo, consisten en pequeñas pústulas y pápulas rojas y a diferencia del acné aparecen en hombros, brazos y menor compromiso en cara. Puede producirse hiperpigmentación posinflamatoria, pero los comedones, los quistes y la cicatrización son raros (1,3,81).

Aunque los anticonceptivos orales son un tratamiento útil para el acné, aquellos que contienen progestágenos con cierta actividad androgénica como el norgestrel y la noretindrona pueden inducir acné. Otros fármacos que pueden inducir lesiones acneiformes son: isoniacida, vitamina B 12, bromo, yodo, fenobarbital, halógenos, difenilhidantoína, carbonato de litio.

Fármacos productores de erupción acneiforme (1).

- | | |
|------------------------|-----------------------|
| a) Corticoides. | g) Quinina. |
| b) Andr6genos. | h) Disulfiram. |
| c) Gest6genos. | i) Tiouracilo. |
| d) Isoniacida. | j) Tiourea. |
| e) Difenilhidantoina. | k) Trimetadiona. |
| f) Carbonato de litio. | l) Hidrato de cloral. |

10.8 OTROS

La presencia de lesiones acnéicas en el recién nacido (acné - neonatorum) puede deberse al paso transplacentario de hormonas - maternas y aparece en la cara con tendencia a resolverse de manera espontánea. Aunque es excepcional, siempre se deben descartar enfermedades endócrinas asociadas y con más frecuencia factores iatrógenos. Otro tipo de lesiones papulosas y comedónicas, aparecen en personas que se lavan la cara compulsivamente con ja bones comedogénicos, que han sido evaluados en el canal auditivo de conejos y por lo tanto propusieron que estos agentes podrían inducir acné (1).

11. TRATAMIENTO

El tratamiento del acné debe estar basado en la correcta clasificación morfológica y topográfica del cuadro y teniendo en cuenta las alteraciones morfofisiológicas descritas. En cuanto a las dermatosis acneiformes, deben ser valoradas por el dermatólogo y en ocasiones por el especialista en medicina del trabajo. La falta de información y los conceptos erróneos han difundido la idea de que el acné es un proceso fisiológico sobre el cual los tratamientos disponibles no son efectivos. Durante los últimos años, la dermatología ha hecho grandes progresos en la terapéutica de esta enfermedad, ya que la mayoría de los tratamientos actuales no existían hace una década. En la actualidad se puede afirmar que el acné puede ser controlado. Como se sabe, se trata de un proceso autoinvolutivo, ya que no existe ningún agente que lo erradique definitivamente puesto que se desconoce su causa primaria, el objeto de la terapéutica consistirá en disminuir el número de lesiones, prevenir su aparición y conseguir que las secuelas sean mínimas.

Existen diversas opciones terapéuticas encaminadas a alterar de modos diversos, la fisiopatología del acné (tabla) o a corregir sus secuelas. Ninguna de ellas es útil por si sola, debiendo ser utilizadas de acuerdo con la forma clínica, el grado de afectación y sobre todo la idiosincrasia del paciente que vaya a recibirlas.

PRINCIPIOS DE LA TERAPEUTICA DEL ACNE

I. Corregir la queratinización.

- a) Tópico: vitamina A ácida. Peróxido de benzoilo.
- b) Sistémico: retinoides (isotretinoin).

c) Cirugía: extracción de comedones.

II. Disminuir la actividad de la glándula sebácea.

a) Tratamiento hormonal: antiandrógenos, anovulatorios.

III. Reducir la población de *Propionibacterium acnes*.

a) Tópico: antibióticos; peróxido de benzoilo, eritromicina, clindamicina.

b) Sistémico: antibióticos.

IV. Producción de efecto antiinflamatorio.

a) Esteroides sistémicos o intralesionales (excepcionalmente).

b) Retinoides (isotretinoín).

c) Sulfona.

d) Criocirugía.

V. Medidas generales.

Como se mencionó anteriormente en el tratamiento del acné se valorará el grado de acné, características de las lesiones, tratamientos previos, evolución, complicaciones, idiosincrasia del enfermo y en ocasiones recursos económicos de los pacientes. En base a esto podemos observar que cada tratamiento que prescribamos a un paciente con acné, es individual y por lo tanto no hay régimen para iniciar un tratamiento. Valorando la tabla anterior se observa que clasifica a los fármacos actualmente utilizados en la terapia del acné, en base a los principales mecanismos fisiopatológicos que ocurren en el acné, independientemente de las lesiones dermatológicas que predominen.

Todo tratamiento de acné que empleemos en nuestros pacientes consistirá en cuatro grandes arsenales de los que comentaré: tratamiento tópico, tratamiento sistémico, medidas generales y tratamientos coadyuvantes.

11.1 TRATAMIENTO TÓPICO

En general debe emplearse en acné leve, moderado a severo, o como coadyuvante del acné grave. Tiene por objeto principal evitar la formación de comedones y si ya lo hay, facilitar su apertura y vaciamiento exterior lo cual evitará la inflamación.

Queratolíticos.

Tratamiento tópico Antibióticos.

Limpiadores abrasivos.

Para este tipo de tratamiento se han utilizado sustancias desengrasantes y queratolíticos. Entre los primeros tenemos el Alcohol, el éter, la cetona. Los dos primeros a partes iguales constituyen el conocido licor de Hoffman (9).

a) Queratolíticos. Son fármacos que disminuyen el grosor de la capa córnea. En el acné alternan la hiperqueratosis adhesiva y actúan por tanto como comedolíticos. Los agentes como el resorcinol, azufre o ácido salicílico ampliamente empleados con anterioridad, siguen siendo utilizados por mostrar efectividad y por la facilidad de dosificarlo a distintas concentraciones (27,99, 104).

La vitamina A ácida (ácido transretinóico, tretinoína) se expende en una gran variedad de excipientes y es el agente más activo que existe para el tratamiento de los comedones (28). Su acción es aumentar la tasa de recambio celular y elimina la queratina impregnada en el folículo pilosebáceo. Aumenta además la permeabilidad a otros medicamentos. Es útil también en el acné inflamatorio, reduce comedones en más de un 50%, combinándolos con -

antimicrobianos tópicos y sistémicos. Se puede utilizar en crema, gel al 0.025% ó 0.1%. El tratamiento se inicia aplicando tretinoína en crema al 0.05 - 0.1% por la noche. Desgraciadamente es un agente muy irritante, por lo que al principio se debe emplear a baja concentración y en aplicaciones espaciadas, aumentando progresivamente según la tolerancia, pero es lógico que produzca cierto eritema.

Llega a producir eritema importante, descamación intensa, estos efectos a veces obligan a suspender el medicamento, además incrementa la susceptibilidad a la luz solar (43).

Es necesaria una educación médica satisfactoria al paciente sobre los efectos secundarios del medicamento. Cuando exista fotosensibilidad se podrán emplear filtros solares.

b) Antibióticos tópicos. Su acción se basa en reducir la población de *Propionibacterium acnes* y con ello la producción de ácidos grasos libres. Se emplean sobre todo en las lesiones inflamatorias (89).

Además son útiles en el tratamiento de las sobreinfecciones bacterianas. Los más empleados son la clindamicina y la eritromicina en solución hidroalcohólica al 1 ó 2% (36). Como alternativa se utilizan las tetraciclinas o la meclociclina. El peróxido de benzoilo tiene una acción mixta: comedolítica y antibacteriana, es muy eficaz y su uso está muy difundido ya que puede asociarse a otros medicamentos. Se utiliza sobre todo en gel cuya concentración varía entre el 1.5, 5 y 10% (36,77). Más adelante se comentará más específicamente las consideraciones generales de los antibióticos tópicos y específicamente a la eritromicina y a el peróxido de benzoilo, motivo de la realización de esta tesis.

11.2 TRATAMIENTO SISTEMICO

El tratamiento sistémico debe reservarse para los casos que no responden al tratamiento tópico o asociado de inicio al tratamiento tópico.

	Antibióticos.
	Hormonales.
Tratamiento sistémico	Retinoides.
	Otros.

a) Antibióticos sistémicos. Su acción consiste sobre todo en inhibir el *Propionibacterium acnes*, pero también ejerce un efecto antiinflamatorio por inhibir la quimiotaxis de los neutrófilos. Su efecto puede demorarse de 6 a 8 semanas. Las tetraciclinas son los fármacos de elección por su efectividad, bajo costo y escasos efectos secundarios a las dosis habituales (12,21, 77,89).

El más empleado es el clorhidrato de tetraciclina. El tratamiento debe iniciarse con dosis de 0.5 a 1.0 g por vía oral, repartida en dos tomas en ayunas, ya que los alimentos o antiácidos disminuyen su absorción. Debe mantenerse la misma dosis hasta la mejoría de las lesiones, en general de 4 a 5 semanas y disminuir posteriormente a la mitad durante varios meses. Algunos casos severos requieren dosis de 2 a 3 gramos al día. Los efectos secundarios son escasos, pero pueden presentarse gastritis, vaginitis candidásica, discrasias sanguíneas, toxicodermias, fototoxicidad o foliculitis por gram negativos. Esta última posibilidad obliga a suspender el tratamiento y debe sospecharse ante la ausencia de respuesta o el súbito empeoramiento de enfermos

tratados con tetraciclinas (25).

Nunca debe ser utilizado en mujeres embarazadas o en niños menores de 12 años, por inducir pigmentaciones dentales o anomalías óseas. La eritromicina es útil en aquellos pacientes que no pueden ser tratados con tetraciclinas. Se utiliza en dosis iguales que las tetraciclinas y parece tener la misma eficacia (65). Algunas eritromicinas deben administrarse junto con los alimentos. Parece haber un aporte interminable de compuestos nuevos de eritromicina y ninguno demuestra ser superior a los otros. La clindamicina se emplea para acné muy resistente (43,65). Este es un medicamento potente y tiene un empleo muy limitado, debe interrumpirse en caso de que aparezca cualquier signo de intolerancia gastrointestinal. Una dosis de 75 mg, 2 ó 3 veces al día, produce un intenso efecto antiacné. Pero el riesgo de colitis pseudomembranosa ha limitado su uso.

La minociclina probablemente es más útil que los anteriores, aunque su elevado costo limita su uso, debiéndose reservar para aquellos casos más severos que otros antibióticos no controlan. La dosis es de 100 a 200 mg al día. El trimetoprim con sulfametoxazol en dosis de una tableta 4 veces al día, se cree puede tener algún beneficio (43). Es eficaz en los casos resistentes a los anteriores, no debe emplearse en forma habitual, hasta que los estudios a largo plazo demuestren su eficacia y ausencia de toxicidad. Su uso está poco difundido.

b) Tratamiento con hormonas. Los estrógenos disminuyen la actividad de la glándula sebácea y están indicados en el acné grave, de mujeres mayores de 16 años que no responden a otros tratamientos (79).

La forma más eficaz es el uso de anovulatorios que contienen etinilestradiol o mestranol a dosis de 100 mg, asociada a gestágenos con baja actividad androgénica (noretinodrel) o antiandrogénos (acetato de ciproterona) (4,24). Deben evitarse los gestágenos como el norgestrel o la noretindrona, que tiene elevados efectos androgénicos, por su capacidad de inducir o empeorar el acné. Siempre se debe tener en cuenta que al principio del tratamiento con anovulatorios puede empeorar el acné y que son necesarios de 3 a 4 ciclos para valorar su eficacia. Las mujeres siempre mejoran cuando comienzan a usar anticonceptivo oral con predominio de estrógenos. Estos agentes tienen la capacidad de suprimir la producción suprarrenal de andrógenos, originando una disminución en la secreción sebácea de aproximadamente 60 a 80%. Actualmente se ha utilizado la combinación de acetato de ciproterona y etinilestradiol, ha demostrado eficacia en el acné femenino de acuerdo a numerosas publicaciones sobre el tema (79).

Lechucher y Ceyrac efectuaron graficación y medida de la secreción sebácea en 37 mujeres tratadas con la asociación de acetato de ciproterona y etinilestradiol durante 12 ciclos, comprobaban una disminución de lesiones acnéicas a partir del tercer mes, se acentúa al sexto mes y a partir del séptimo lo hace lentamente. La respuesta favorable es más precoz en la espalda comparado con la cara, hecho que plantea la posibilidad de una mayor densidad de receptores para andrógenos en esta región, o una sensibilidad de los mismos a la medicación. Mauss observa iguales cambios regionales, en su trabajo el acné vulgar de cara mejoró en un 94% y el de espalda en un 96%. Las pacientes con edades comprendidas entre 19 y 25 años, obtuvieron una respuesta más rápida. La medición de la secreción sebácea motivo de otro trabajo de Woscoff, Vidra, Danczinger, Sárlica, Jaimovich, fue efectuada también a alguna de las pacientes de estos mismo estudios. En general existe una correlación significativa entre las lesiones acnéicas y la tasa de secreción sebácea. Todas las pacientes registraron disminución del sebo a partir del segundo mes. El efecto colateral más frecuente observado fue la mastodinia, que no obliga a la suspensión de la medicación. Lo mejor es que el tratamiento con este tipo de medicamentos sea en asociación con un ginecólogo que lleve un control de estas pacientes, mediante el examen de los senos, pruebas de Papanicolaou y vigilancia de la presión arterial.

c) Tratamiento con corticoides. Los glucocorticoides tienen indicaciones precisas en la dermatología, como lo es el Lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, pénfigo, son unos ejemplos. Sabemos los beneficios que producen, así como los efectos adver-

sos, que en muchos casos son la complicación que con más frecuencia vemos y lo es el corticoestropeo, bien demostrado por el Doctor Fernando Latapí. Los glucocorticoides, aunque pueden producir "acné esteroideo" son antiinflamatorios eficaces, inhibiendo entre otras cosas la migración de leucocitos polimorfo nucleares al sitio de la inflamación y en el acné tienen indicaciones precisas, sobre todo se utilizarán cuando se ha fracasado al tratamiento con fármacos convencionales. Los cuadros clínicos en donde se utilizan son en el acné conglobata severo y en el acné fulminans. Se emplean corticoides del tipo de la prednisona (63). Las dosis utilizadas son de 20 a 40 mg al día, algunos reportes indican hasta 60 mg al día por vía oral, se emplean en lapsos cortos de 2 a 3 semanas y se reducen lo más rápidamente posible para evitar los efectos secundarios. Como ya mencioné se utilizarán en casos severos, por lo general no son medicamentos de mantenimiento, pero en algunos casos se ha hecho a una dosis de 5 mg al día.

La aplicación intralesional no es generalmente aceptada, sin embargo se ha utilizado en el acné quístico y queloide. Los quistes grandes y dolorosos puede inyectarse la triamcinolona a una dosis de 1 mg/cm³ y hasta 2.5 mg/cm³ en quistes (43).

Sólo debe usarse una dosis total de 0.1 a 0.4 cm³/lesión. Se utiliza esta dosis mínima con objeto de no ocasionar atrofia. Con esta dosis cualquier glucocorticoide induce depresión suprarrenal, la cual desaparece de manera espontánea para volver a la normalidad antes de 6 a 8 meses. Se puede repetir la aplicación cada 2 semanas. Sin embargo, ciertas patologías impiden su uso por tiempo prolongado: Síndrome de Cushing, diabetes, sobreinfección

ciones, osteoporosis, hipertensión arterial.

d) Tratamiento con retinoides. Un inciso especial merece el comentar del ácido 13 *cis*-retinóico (isotretinoin). Este retinoide fue de los primeros estudiados, pertenece a la primera generación de ellos (57,58). Los de la primera generación son compuestos resultantes de la modificación química del grupo terminal polar y de la cadena lateral. Se eligió el isotretinoin a causa de su baja toxicidad en roedores; induce la regresión de papilomas provocados por sustancias químicas. En 1973 Runne y colaboradores demuestran una buena respuesta con el uso del isotretinoin en el tratamiento de la psoriasis y a partir de entonces se empieza a utilizar para el manejo del acné por vía oral, a dosis de 15 a 20 mg, pero debido a los efectos teratogénicos se suspende su uso hasta 1976, en que Peck y Yoder lo utilizan en dermatosis en que existen alteraciones de la queratinización: ictiosis, psoriasis y en el acné. En 1979 los mismos autores confirman la eficacia del mismo, en las formas graves del acné.

Tiene menos problemas que el etretinato, se absorbe en el intestino delgado alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 2 ó 3 horas; se une en el 99% a la albúmina, no se deposita en el hígado, se elimina por vía renal y biliar, la vida media es de 10 a 20 horas. El mecanismo de acción no es bien conocido, se sabe que actúa sobre la disminución de la actividad sebácea (94). Esta reducción alcanza el máximo, a las 4 semanas de iniciado el tratamiento, parece que actúa sobre la diferenciación de la glándula llevándola a la reducción y hasta la completa desaparición (79). También actúa sobre la queratinización del folículo pilosebáceo, produce una reducción del número de comedo-

nes.

Strauss investiga el efecto de esta droga, estudió 16 pacientes de acné conglobata a los cuales se les administró 0.1, 0.5 y 1.0 mg por Kg en un lapso de 12 semanas y encontró una marcada disminución de la producción sebácea, ésteres de ceras, escualeno y ligero incremento del colesterol; las observaciones clínicas nos muestran que las lesiones de la cara remiten más rápidamente que los del tórax, lesiones queloides de hidrosadenitis responden lentamente a tratamientos largos a dosis altas. El isotretinoin tiene efectos secundarios que pueden obligar a suspenderlos durante la terapia y son los siguientes:

Graves. (contraindican el tratamiento y obligan a la suspensión)

1. Teratogenicidad.
2. Elevación de lípidos y enzimas hepáticas.
3. Pseudotumor cerebral.

Leves. (no obligan a suspender el tratamiento).

1. Queilitis 100% de los pacientes.
2. Xerosis cutánea, prurito, sequedad de mucosas, epistaxis.
3. Conjuntivitis.
4. Musculoesqueléticos.
5. Exantema, alopecia reversible, descamación de palmas y plantas, infecciones cutáneas, cefalea, fotosensibilidad (1).

El efecto secundario más llamativo y frecuente es la queilitis - ya que aparece en el 100%, se presenta a los pocos días del tratamiento, hay edema de labios, fisuras; mejora con cortisona tópica. Otro punto de interés es que a nivel del S.N.C., puede -

haber manifestaciones: cefalea, cambios emocionales, visuales y casos de pseudotumor cerebral cuando se asocia a tetraciclinas o minociclinas. La xerosis, prurito, sequedad de mucosas, epistaxis, conjuntivitis, alopecias son reversibles que recibirán tratamiento sintomático (1,26,57).

Sus contraindicaciones absolutas para su empleo: el embarazo o el riesgo de gestación, por ser teratógeno. No se utilizará en acné leve, ni en mujeres en edad fértil y si hay que utilizarlos, se hará junto con medios anticonceptivos eficaces, que deberán prolongarse hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Las dosis utilizadas de isotretinoin es entre 0.5 y 1.0 mg/Kg de peso, la duración del tratamiento puede durar de 4 a 6 meses; a la dosis de 1 mg hay menos recidivas y se considera que es el tratamiento de elección en el acné nódulo-quístico.

e) Otros tratamientos. Entre los tratamientos sistémicos, se ha utilizado la sulfona por su capacidad antiinflamatoria en acné grave (23,43). Se utiliza en resistencia a otros medicamentos, se emplea combinada con un antibiótico oral y tratamiento tópico continuo. La variedad clínica en la que se le utiliza es el acné quístico, en particular cuando hay lesiones hemorrágicas. No debe utilizarse en el acné comedónico. Antes de empezar el tratamiento se debe realizar: biometría hemática, si se puede determinación de glucosa seis fosfato deshidrogenasa y posteriormente, biometría hemática a intervalos. Todo esto porque la droga puede producir anemia hemolítica que puede ser severa en presencia de una deficiencia enzimática. Se observa agranulocitosis y metahemoglobinemia.

Las dosis iniciales son de 50 a 100 mg al día para mantenerla a 100 mg por día, es eficaz para suprimir los elementos inflamatorios. Después de varios meses se reduce de modo gradual la dosis y luego si es posible suspenderse.

En el último lustro, el uso de Sulfato de Zinc en el tratamiento del acné (59,109), estuvo de moda con resultados alentadores, - posteriormente trabajos de Hillstrom y Cunliffe señalan que su efecto es similar al placebo (35) e inferior a la tetraciclina - (10,50) respectivamente, Prasad encontró efectos de disminución del cobre en forma importante, por la ingestión del sulfato de zinc 45 mg tres veces al día y por último Witkowsky y Parrish hacen un comentario en que no le dan ninguna trascendencia al sulfato de zinc en el tratamiento del acné y lo comparan con la vitamina "E", como la panacea que resolvería todos los problemas dermatológicos. Se llegó a utilizar el sulfato de zinc a una dosis de 220 mg dos veces al día, en el acné inflamatorio. Actualmente está en desuso, pudiendo producir hipocropemia (66).

La cimetidina. En dosis de 300 mg 5 veces al día, suprime el acné inflamatorio (43). Al usarse en combinación con antibióticos favorece una mejoría en algunos pacientes resistentes al tratamiento habitual. Su acción principal, antagoniza los andrógenos, al bloquear la conversión periférica de testosterona en dihidrotestosterona.

Recientemente se realizó un estudio que demuestra que la Ciproheptadina (51) que se utiliza en complementos vitamínicos por ser estimulante del apetito, además de tener acciones antihistamínicas y antiserotonínicas. La ciproheptadina es antagonista de la H.A.C.T., con menos efectos secundarios. Del estudio de -

las alteraciones hormonales realizado en 150 pacientes, el 71% (41 varones) y 35% (32 mujeres), presentaban descenso en el ritmo del cortisol, o sea, una caída nocturna inferior al 45% con aumento de su metabolismo en la orina. Al comprobar el descenso del ritmo del cortisol y aumento de su metabolismo de degradación en orina en gran número de pacientes afectados de acné, se pensó que estos pacientes padecían Cushing hipofisiario pero se sabe que el cortisol por sí solo tiene poca acción sobre la producción sebácea y no hace más que adecuar el terreno para que actúe la H.A.C.T., cuya acción sobre el metabolismo lipídico es mayor. La ciproheptadina al ser antagonista de la H.A.C.T., ha demostrado que a dosis de 4 mg al día por ocho semanas, obtiene mejores resultados en pacientes con acné vulgar o polimorfo mayores de 14 años de edad; la remisión de las lesiones es rápida al comienzo, consiguiendo 58% de remisión al final del tratamiento. Faltan más estudios que apoyen a este ensayo.

Por último, la Vitamina A a altas dosis se ha citado como útil, pero su uso requiere evaluaciones más completas (43).

11.3 Tratamientos coadyuvantes. Generalmente son tratamientos físicos, requieren una práctica considerable y deben emplearse solo como tratamientos que interactúan. Se han utilizado múltiples métodos:

a) Esteroides intralesionales. Son especialmente eficaces en la reducción de las lesiones quístico-nodulares. Se utilizan sobre todo el acetónico de triamcinolona. Siempre existe el riesgo de atrofia cutánea secundaria (1).

b) Cirugía. La extracción de los comedones proporciona un alivio psicológico para el paciente y el médico. Los comedones

abiertos requieren de una gran presión para extraerse. Algunos pacientes desean eliminarlos, para lo que pueden servir de ayuda, cuando se posee práctica, las compresas calientes. Algunos enfermos presentan comedones cerrados muy visibles que pueden inflamarse con mayor facilidad; con buena luz es posible abrir el poro excéntrico con la ayuda de un pequeño bisturí, lo que permitirá enuclear el tapón de queratina con un extractor de comedones (1,43).

c) Criocirugía. La congelación superficial con nieve de dióxido de carbono o nitrógeno líquido en una torunda de algodón o aplicada mediante un equipo de diseño especial, acelera la resolución de las lesiones quístico-nodulares y en comparación, es menos doloroso. Se recomiendan dos ciclos de congelación de 15 segundos cada uno. No se conoce con certeza el mecanismo de acción del tratamiento, pero parece que provoca una reacción inflamatoria para destruir el tejido indolente que rodea a la lesión nódulo-quística. Los autores consideran que la crioterapia es superior a las inyecciones intralesionales en el tratamiento de las lesiones nódulo-quísticas, aunque otros prefieren esteroides. La criocirugía produce un efecto exfoliante al provocar eritema y descamación, por lo que se utiliza para la eliminación de cicatrices, así como en acné grave (1,43).

d) Radioterapia. En general ha caído en descrédito en el campo de la dermatología a sus potenciales efectos secundarios. Su empleo en el acné se basaba en la reducción temporal del tamaño de la glándula sebácea (1,26).

e) Luz ultravioleta. Es de todos sabido que el acné mejora durante el verano. La luz solar condiciona eritema y descamación

cutánea, por lo que algunos autores recomiendan la aplicación de PUVA durante los meses de invierno; no obstante la exposición solar cuando es posible, es el método más eficaz y económico (1, - 26).

f) Tratamiento de las cicatrices. La mayoría de las cicatrices, tras un período de varios meses, son mucho menos visibles; los queloides constituyen una excepción. Sin embargo, algunas cicatrices requieren cirugía. Se han empleado múltiples métodos:

1. La dermoabrasión. Puede tener cierto valor en las cicatrices incluso en las profundas. Las cicatrices múltiples en piolet y queloides responden mal; las cicatrices hipertróficas responden en forma variable. El procedimiento implica el uso de cepillos de alambre a alta velocidad o fresas de diamante, que aplanan la piel a distintos niveles. Es probable que sea mejor realizar la cirugía cuando la enfermedad está bien controlada, aunque algunos abogan por ella, incluso en las lesiones activas. Es preferible evitarlas en verano, por el riesgo de la hiperpigmentación postoperatoria y si la luz solar puede suponer algún problema, - debe aplicarse un filtro solar tópico tras la cirugía. También puede representar un problema la hiperpigmentación y los errores en el tratamiento. Las mejorías oscilan entre el 30 y 75% (76).
2. Extirpación de cicatrices. Pueden extirparse de forma satisfactoria las cicatrices pequeñas y bien definidas (1).
3. Inyección de colágeno. Recientemente se han introducido las inyecciones de colágeno dérmico bovino purificado, para aumentar los defectos de tejidos. Treinta días después de una inyección intradérmica para detectar una posible hipersensibilidad, se inyectan 0.5 - 2.0 ml de colágeno. Las cicatrices profundas en -

piolet responden mal. Se requieren tratamientos repetidos, así como experiencia en la técnica. Sin embargo, el valor preciso de este procedimiento aun está por evaluarse (76).

11.4 Medidas generales en el tratamiento del acné.

- a) La mayoría de los acnés son leves.
- b) No curamos el acné, pero podemos controlarlo hasta su autoinvolución.
- c) Informar al paciente facilitará su colaboración.
- d) Cada paciente necesita un tratamiento personal.
- e) La manipulación de las lesiones aumenta el riesgo de secuelas
- f) La limpieza es fundamental para evitar la sobreinfección.
- g) No hay inconvenientes para el maquillaje, pero los cosméticos con excipiente graso pueden inducir acné.
- h) Siempre que sea posible se controlará el acné con tratamiento tópico.
- i) El tratamiento hormonal o con retinoides se reservará para los casos más severos, teniendo en cuenta sus efectos secundarios.
- j) En general, las restricciones dietéticas no mejoran el acné; solo se han escrito casos anecdóticos, pero aun no se han con firmado.
- k) Ninguna vacuna es útil en el acné.
- l) La aplicación de "remedios caseros" complica el cuadro.
- m) Hacer entender al paciente que durante el tratamiento, puede tener nuevo brote de lesiones, pero será en menor cantidad y que el único tratamiento que resolverá en un gran porcentaje de los casos el acné es la edad (32,37,47,72).

12. ERITROMICINA

Historia y origen. La eritromicina es un antibiótico descubierto en 1952 por Mc Guire en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus* Waksman, hongo que se obtuvo de una muestra de suelo en el archipiélago de Filipinas. Este investigador hizo los estudios iniciales in vitro, determinó la toxicidad y demostró la eficacia del medicamento en las infecciones experimentales y naturales debidas a cocos gram-positivos.

Química. La eritromicina es uno de los antibióticos macrólidos, llamados así por el gran anillo de lactona de su estructura, al que están unidos uno o más desoxiazúcares. Es un compuesto blanco cristalino, poco soluble en agua (31).

Actividad bacteriana. La eritromicina es bacteriostática o bactericida según la naturaleza del germen y la concentración del antibiótico. Su eficacia es máxima in vitro sobre los cocos gram-positivos como *Staphilococcus aureus*, *Estreptococos* del grupo A, *Enterococos*, *Neumococos*, muchos bacilos gram-positivos son inhibidos. *Neisseria*, unas cepas de *Hemophylus Influenzae* sufren inhibición a concentraciones bajas. En el acné inhibe a *Propionibacterium acnés* en los folículos pilosebáceos (95).

Mecanismo de acción. La eritromicina inhibe la síntesis de proteína fijándose a las subunidades ribosómicas 50 S de los microorganismos sensibles. Algunos microorganismos resistentes con mutaciones en componentes de esta subunidad del ribosoma no fijan la droga. Las bacterias gram-positivas acumulan unas 100 veces más eritromicina, que los microorganismos gram-negativos. Fulton y Pablo en 1974 demostraron que la aplicación tópica de eritromicina es eficaz en el tratamiento del acné, basándose en

un control clínico (40). Estos autores utilizaron la eritromicina a una concentración del 2% y el vehículo empleado fue con etanol, etilen glicol y propilen glicol.

Los autores hacen mención que la eritromicina juega un papel importante al disminuir la población de *Propionibacterium*. Pero la supresión de ácidos grasos juega probablemente un efecto directo antibacteriano (29). En este primer estudio en que se utilizó la eritromicina tópica, se concluyó que es eficaz en lesiones inflamatorias que disminuyen en las primeras tres semanas del tratamiento, pero los comedones no disminuyeron significativamente. Subsecuentemente a este estudio surgieron muchos otros con resultados a favor y en contra de la eritromicina y asimismo de la clindamicina.

En 1980 Crawford, encontró en un estudio, que 4 de 21 pacientes con acné tuvieron resistencia a la eritromicina, después de un tratamiento de 8 semanas. Lo mismo ocurrió con la clindamicina. Esto explicaría en el desarrollo de cepas nuevas y con mutaciones, en su genoma (6).

En 1981 E Linn Jones, demuestra la eficacia de la eritromicina en el acné grado 2 y 3 con disminución del 32% de las lesiones pápulo pustulosas, comparando la eritromicina con el vehículo. No encontraron reacciones adversas de importancia con la aplicación de la eritromicina. Los principales efectos secundarios fueron eritema y descamación de leve a moderada (40).

En 1982 Danny R Thomas, comparó a la eritromicina al 1.5% contra la clindamicina al 1% y valoró que ambos producen una disminución en el número de lesiones inflamatorias y no inflamatorias,

concluyen que es ligeramente superior la eritromicina a la clindamicina; con una duración de un tratamiento de 12 semanas (45, 97).

En 1983 B.Burke y W.J. Cunliffe, estudian al peróxido de benzoilo tópico y a la eritromicina. Los resultados de este estudio confirman la eficacia clínica del peróxido de benzoilo y la eritromicina tópica y muestran que ambos tratamientos fueron igualmente efectivos al reducir el número de lesiones inflamatorias superficiales (7).

El peróxido de benzoilo es superior en la reducción de lesiones no inflamatorias, con efecto comedolítico que fue documentado por Kligman en 1975. El estudio original de la eritromicina tópica por Fulton y Pablo (1974), demostró una reducción del 39% en lesiones no inflamatorias, después de una terapia de 8 semanas con eritromicina al 2% (29).

Feucht en 1980, encuentra una reducción significativa de lesiones no inflamatorias con eritromicina y zinc mezclados en una solución acuosa, después de 10 semanas.

Bernstein y Shalita, en 1980, encuentra reducción en la cuenta de los comedones, después de una terapia de 8 semanas con eritromicina al 2% (6).

En contraste Stewart y Kligman (1975), Bernstein y Shalita (1980) han encontrado resistencia de *Staphylococcus* en la superficie de la piel y Crawford (1979), encontró resistencia en *Propionibacterium acnes* (6).

En 1983 Chalcker y Shalita encontraron que la combinación de eritromicina y peróxido de benzoilo usados tópicamente, tienen ma-

yor efecto curativo que utilizándolos solos. El mecanismo benéfico resulta del efecto queratolítico del peróxido de benzoilo y con el efecto antibacteriano de la eritromicina, con la capacidad de actuar en lesiones inflamatorias, inhibiendo en el estrato córneo, dicha acción también se efectúa con el peróxido de benzoilo.

En 1985 Jack, L. Lesher y colaboradores, comprobaron una vez más la eficacia de la eritromicina en unguento al 2% y postulan un mecanismo de acción alternativo de la eritromicina y otros antibióticos que podría ser a través de un efecto antiinflamatorio y de hecho los estudios han revelado que la eritromicina pue de suprimir la inflamación inducida por el yoduro de potasio in vitro in vivo y que puede inhibir la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares in vitro (44). Se requieren más estudios adicionales para definir los mecanismos exactos de los antibióticos por medio de los cuales resultan útiles en el tratamiento del acné.

13. PEROXIDO DE BENZOILO

Historia. El primer trabajo clínico con peróxido de benzoilo fue realizado por Paré (1965), quien desarrolló y estudió varias combinaciones de peróxido de benzoilo y azufre con diversos vehículos. El notó la supresión definitiva de la seborrea, de la descamación y la disminución de pápulas y pústulas en la mayoría de los pacientes. Otras comunicaciones han confirmado las observaciones de estos éxitos clínicos (101).

Danto en 1966, realizó un ensayo controlado, trató 120 pacientes con acné activo en dos grupos, usando 5% de azufre con 10% de peróxido de benzoilo y 5% de azufre solamente. El tratamiento duró 2 semanas, obteniendo mejores resultados con la combinación con azufre, en un 82% de los pacientes (53).

El peróxido de benzoilo, es un potente agente oxidante, también utilizado como catalizador de resinas y agente blanqueador de harina (101).

Actividad antibacteriana. Se ha demostrado que es un fármaco germicida y útil para reducir la flora de la piel, con un efecto comparado al que se consigue con tetraciclina sistémica. Tiene actividad antimicrobiana contra el Propionibacterium acnes, que juega un papel importante en la patogenia del acné.

Mecanismo de acción. El mecanismo no ha sido determinado con exactitud, pero está relacionado con una actividad antiseborréica y exfoliante. Se absorbe en cantidad considerable tras su aplicación tópica y se ha comentado que es un fármaco no tóxico para el hombre.

El peróxido de benzoilo tiene buena absorción, ya que penetra en

el comedón y liberan oxígeno dentro del conducto sebáceo y *Propionibacterium acnes*, es un germen anaerobio estricto y es destruido por esta acción. Otros efectos que produce directamente son la exfoliación que es secundaria a la acción antiborréica, produce desecación del estrato córneo, vasodilatación y un infiltrado inflamatorio crónico con aumento de las mitosis, que constituyen una respuesta al estímulo de oxidantes sobre las uniones de disulfuro de los puentes intercelulares o el cemento intercelular (42,111). El peróxido de benzoilo incrementa la oxidación del azufre.

Vasarinish, realizó varios estudios en grupos de pacientes que recibieron solamente peróxido de benzoilo y les realizó biopsia semanalmente, el autor refiere que el peróxido de benzoilo, aunque provoca resequedad y exfoliación, no libera la obstrucción folicular por acción directa sobre el tapón comedónico. Probablemente su efecto benéfico es debido a la combinación de varios mecanismos, especialmente por cambios dérmicos, vasculares y linfocíticos, en adición a las propiedades antibacterianas y antioxidantes. Se ha comprobado que su eficacia se incrementa, cuando se combinan el peróxido de benzoilo con el ácido retinoico. Smith, en 1980 efectuó un estudio en un grupo de pacientes (110) que utilizaron peróxido de benzoilo al 20% en una base sin grasa comparado con otro grupo en que utilizaron solamente la base oleosa, los resultados son satisfactorios, porque redujo las lesiones inflamatorias en forma importante, este hallazgo concuerda con Fulton (1974), quien señala que el peróxido de benzoilo reduce el número de *Propionibacterium acnes* y por lo tanto la

cantidad de ácidos grasos libres (78). Al parecer el efecto celular del peróxido de benzoilo es una alteración en las tonofibrillas y en los puentes intercelulares, por competencia debido a un grupo disulfuro.

Indicaciones. El peróxido de benzoilo está indicado en acné, sobre todo en lesiones no inflamatorias, por su poder comedolítico observado por Kligman (1975). Este fármaco tiene también acción en el acné inflamatorio y a pesar de su poder irritante, se tolera bien en la mayoría de los casos si se aplica con cuidado durante las primeras etapas del tratamiento (78). Existen preparaciones tópicas conteniendo concentraciones con azufre y son de suma utilidad, se deben indicar cuando las lesiones son mínimas y poco inflamatorias (49).

Kligman impugna el uso de lociones de azufre en el acné, ya que produjo comedones con el azufre, en la oreja del conejo, posteriormente un trabajo de Strauss, desmintió lo encontrado por Kligman.

Otras indicaciones del peróxido de benzoilo al 20% se han hecho en las úlceras de pierna ya que promueve la rápida reepitelización. El peróxido de benzoilo se ha utilizado desde hace 65 años, pero recientemente se ha popularizado su empleo.

Efectos secundarios. Vasarinish considera que el peróxido de benzoilo es un irritante primario, capaz de producir sensibilidad alérgica en el 1% al 2% de los pacientes. Al 5% o al 10% puede provocar eritema moderado y descamación fina y seca, sólo después de 10 a 20 días de aplicación. El grado de eritema y exfoliación es directamente proporcional a la frecuencia de aplica-

ción, a la concentración del preparado y a la duración del tratamiento. Los pacientes de piel más "blanca" pueden sensibilizarse más que los de piel más "oscura". Para disminuir la posibilidad de "irritación" el paciente debe ser cuidadoso en la aplicación. La absorción percutánea del fármaco no ha sido descubierta por excreción urinaria de metabolitos.

P A R T E II

INTRODUCCION

Se han empleado múltiples tratamientos locales y sistémicos; en nuestro medio se utilizan ambos. Los antibióticos tópicos se han utilizado como una alternativa más, combinándose con tratamientos sistémicos o empleándose como único tratamiento.

La eritromicina y peróxido de benzoilo tópicos son unos de los que se han llegado a utilizar. La eritromicina es un antibiótico eficaz que inhibe el crecimiento de gérmenes gram positivos. Se utiliza tópicamente en el acné inflamatorio al 1% o 2% en solución con etanol y propilen glicol. El peróxido de benzoilo es probablemente el agente tópico más utilizado, es antibacteriano, disminuye la población bacteriana y reduce la hidrólisis de los triglicéridos. Disminuye la población de anaeróbios en un 97%. Los estudios que existen en la literatura, demuestran que ambos fármacos pueden ser utilizados en la terapia del acné predominantemente inflamatorio.

Problema. La eritromicina tópica al 2% y el peróxido de benzoilo al 2.5% son fármacos eficaces por separado, en el tratamiento del acné inflamatorio.

Hipótesis. En nuestro medio el acné es un padecimiento frecuente. El efecto antibacteriano de la eritromicina y del peróxido de benzoilo favorecerá el control del factor infección en la unidad pilosebácea, utilizándose como antibióticos por separado produciendo mejoría del acné.

Objetivos. a) Evaluar la seguridad, tolerancia y eficacia de la eritromicina y peróxido de benzoilo, empleándose tópicamente como único tratamiento en acné inflamatorio.

b) Conocer el resultado benéfico de la eritromicina y del peró-

- xido benzoilo tópicos en acné. Con disminución de las lesiones.
- c) Identificar los efectos secundarios de ambos fármacos.
 - d) Revisión bibliográfica del acné.

Antecedentes. El acné es un estado inflamatorio del folículo pilosebáceo, localizado principalmente en la cara y torax. En la adolescencia se presenta en un 20% al 30% y predomina ligeramente en el sexo masculino, iniciándose aproximadamente a los 10 años de edad y disminuyendo a los 25 años, no habiendo una edad límite para su desaparición. Tiene como antecedentes de importancia factores genéticos, estimulación androgénica, presencia de gérmenes del tipo de: Staphylococcus, Demodex folliculorum, Pitiriosporum ovale y Propionibacterium acnes, produciendo alteraciones en los ácidos grasos, secundariamente un proceso inflamatorio. Se sabe también de factores cosméticos, psicógenos, dietéticos que pudieran agravar la dermatosis, estos últimos aun no comprobados.

1. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trataron 30 pacientes con acné inflamatorio (pápulo-pustuloso), todos ellos seleccionados de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de 15 pacientes cada uno. El grupo I recibió como tratamiento eritromicina tópica al 2%, con un vehículo de acetona.* El grupo II recibió como tratamiento peróxido de benzoilo al 2.5% en gel. La selección de los pacientes para recibir eritromicina o peróxido de benzoilo, se hizo en el orden cronológico de la numeración del 1 al 30, siempre y cuando reunieran las características clínicas de acné pápulo-pustuloso. El primer paciente recibió eritromicina, el segundo recibió peróxido de benzoilo, el tercero eritromicina y así sucesivamente. No se utilizó ningún otro tratamiento tópico.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica dermatológica, con ficha de identificación, topografía de las lesiones cutáneas, así como un recuento numérico de los comedones abiertos, cerrados, pápulas, pústulas, abscesos y recuento total de las lesiones. Se hizo hincapié en los siguientes datos: fecha de inicio, causa aparente, si existieron antecedentes familiares de acné. El tipo de evolución y síntomas que ocasionaba. Otros datos fueron: manipulación de las lesiones, si utilizaban algún instrumento para "exprimir" las lesiones. Lo que el paciente pensaba de su padecimiento y la influencia del mismo en su vida social. Conocimiento de su enfermedad. Las con-

* El preparado comercial utilizado lleva como nombre Eryderm, en frasco de 120 ml. (Laboratorio Abbott).

sultas recibidas anteriormente por otros médicos y principalmente tratamientos, dosis y tiempo; se hizo énfasis en los tratamientos tópicos.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos - con diagnóstico de acné inflamatorio (pápulo-pustuloso). Con edades que oscilaban de 14 a 25 años. Las lesiones dermatológicas (comedones de cabeza abierta y cerrada, pápulas, pústulas, abscesos) se localizaron en frente, mejillas, mentón, nariz por arriba de la línea mandibular.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que recibieron - antibióticos sistémicos, corticoides, hormonas androgénicas; en un término de 30 días anteriores al inicio del estudio. Se excluyeron pacientes que cursaban con dermatitis de contacto.

Antes de instalar el tratamiento se le explicó a cada paciente lo que es el acné (inicio, evolución, causas, tratamientos utilizados), buscando específicamente si hubo tratamientos tópicos que utilizaban. El paciente recibió información en cuanto a - las medidas generales que son coadyuvantes del tratamiento utilizado. Entre estas medidas se incluyeron; no manipular las lesiones, lavar la cara con agua caliente y jabón 2 veces al día. No utilizar cosméticos durante los tratamientos, no usar otros tratamientos tópicos o sistémicos.

El primer grupo recibió eritromicina al 2% durante todas las noches y el segundo grupo peróxido de benzoilo al 2.5% también - por la noche. La duración del estudio fue durante 8 semanas, con citas de control de 2 semanas. Al inicio y al final del estudio se tomó control fotográfico. En cada cita se contó el -

número de las lesiones y se cuestionó sobre los posibles efectos de ambos fármacos, con la posibilidad de suspender el tratamiento si fuera necesario.

Histo de piel y anexos _____

Interrogatorio. Fecha de inicio _____
causa aparente _____
algun problema familiar. SI o NO _____

Evolucion. Por brotes _____
constante _____
remisiones _____
agudo _____
prurito _____
ha aumentado _____
ha disminuido _____
relato del paciente _____

? Ha manipulado o pelliscado las lesiones ? SI o NO _____
y con que frecuencia _____
? Ha utilizado algun instrumento para eliminar las lesiones ? SI o NO con que frecuencia _____
? Que piensa de su padecimiento _____

? Como ha influido en su vida personal, familiar, social, cultural o economica : _____

? Ha recibido informacion sobre su enfermedad ? _____
? Ha consultado antes con dermatologos ? SI o NO con cuantos dermatologos? _____
? Que medicamentos ha recibido, dosis y tiempo ? _____
pomadas _____
antibioticos tomados o inyectados _____

cosmeticos _____
vitaminas _____
cirugias previas _____
? Piensa que su enfermedad se termina en un tiempo previsto ? SI o NO.

Diagnosicos : _____

Tratamiento a instituir : _____

Medidas generales _____

Proxima visita : _____

Evolucion a citas posteriores

- 1.- ? Esta tomando otro medicamento que no haya sido prescrito ?
 _____ cual _____ cuanto tiempo _____
- 2.- ? Esta durmiendo bien ? _____
- 3.- ? Esta participando en actividades deportivas que le obligan a su-
 dar mucho ? _____
- 4.- ? Ha tenido dificultad para que le sequen las lesiones con su trata-
 miento, desde la ultima visita ? _____
- 5.- ? Ha estado expuesto a una cantidad excesiva de calor o humedad ? _____
- 6.- ? Tiene dificultad para usar el tratamiento ? _____
- 7.- ? Ha usado maquillajes o cosmeticos para ocultar el acne ? _____
- 8.- ? Le atribuye usted a alguna causa el brote reciente de acne ? _____
 _____ ? Cual causa ? _____
- 9.- ? Ha notado que alguna lesion empeore con el tratamiento ? _____
- 10.- ? Usa agua caliente para el lavado de la cara ? _____
 ? Cuantas veces ? _____ tipo de jabon _____
- 11.- ? Utiliza vapor o calor en su cara ? _____
- 12.- ? Usa cremas limpiadoras o cualquier otra locion ? _____
- 13.- ? Ha estado expuesto a los rayos del sol en forma intensa ? _____
- 14.- ? Usa fijador de pelo ? _____
- 15.- ? Toma anticonceptivos ? _____ ? Cuales ? _____

Interrogatorio : Fecha de inicio, tratamientos previos utilizados.

EFFECTOS SECUNDARIOS CON ERITROMICINA 2 %

FECHA	ERITROMICINA	FOTOSENSIBILIDAD	DESCAMACION	OTROS
2A SEM				
4A SEM				
6A SEM				
8A SEM				

EFFECTOS SECUNDARIOS CON PEROXIDO DE BENZOILO 2.5 %

FECHA	ERITROMICINA	FOTOSENSIBILIDAD	DESCAMACION	OTROS
2A SEM				
4A SEM				
6A SEM				
8A SEM				

EFFECTOS SECUNDARIOS : Negativo -
 Leve +
 Moderado ++
 Severo +++

E

CEDULA DE CONCENTRACION DE DATOS:

GRUPO I

GRUPO II

ERITROMICINA 2.5 %					PEROXIDO DE BENCIDILO 2.5 %						
SEMANA	% DE CURACION	EFITEMA	FOTOSENSIBILIZACION	DESCAMACION	SUSPENSION	SEMANA	% DE CURACION	EFITEMA	FOTOSENSIBILIZACION	DESCAMACION	SUSPENSION
1ª SEMANA						1ª SEMANA					
4ª SEMANA						4ª SEMANA					
6ª SEMANA						6ª SEMANA					
8ª SEMANA						8ª SEMANA					

L LEVE M MODERADO E SEVERO

RESULTADOS :

% PORCENTAJE	RESULTADO	PACIENTES	ERITROMICINA 2.5 %	PACIENTES	PEROXIDO DE B. 2.5 %
100% A 75%	EXCELENTE				
74% A 50%	BUENO				
49% A 25%	REGULAR				
24% A 0%	HALO				

At:

CONSIDERA QUE EL ESTUDIO NO PLANTEA PROBLEMAS ETICOS PARA LA REALIZACION.

ANEXA CONSENTIMIENTO DEL INTERESADO: _____

DR. RUBEN VILLANUEVA CAMACHO
R III DERMATOLOGIA

2. RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos, con diagnóstico clínico de acné inflamatorio. Todos los pacientes fueron obtenidos de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua, de primera vez; 21 pacientes correspondieron al sexo masculino (70%) y 9 pacientes al sexo femenino (30%). La edad de los pacientes osciló entre 15 y 25 años, con edad promedio de 17.6 años. Entre los antecedentes de importancia para el padecimiento actual destacan:

Tener un promedio de evolución de 2 años con acné antes de ser incluidos en este estudio, el 100% de los pacientes comentó que manipulaban las lesiones, 5 pacientes (16%) mencionó que el acné es un estado normal propio de la edad y los 25 enfermos restantes mencionaban que el acné es una infección, de causa nerviosa, hereditario, con exceso de grasa en la piel. En 6 casos (20%) los pacientes refirieron tener información del acné proveniente de los medios masivos de comunicación (radio, televisión, revistas). En 10 pacientes (33%) habían tenido una consulta previa con dermatólogos y en 12 pacientes (40%) había el antecedente de tratamientos con medicamentos propios o adecuados para el acné, entre estos se mencionaron: la tetraciclina, oral. También existió el antecedente de la utilización de múltiples "remedios caseros". En 3 pacientes (10%) hubo el antecedente de la utilización de algún esteroide tópico y en un caso, sistémico.

RESULTADOS TABLA I. GRUPO I ERITROMICINA TOPICA AL 2%

SEMANA DE TRATAMIENTO	% DE MEJORIA
SEGUNDA SEMANA -----	28.8
CUARTA SEMANA -----	44.4
SEXTA SEMANA -----	53.7
OCTAVA SEMANA -----	66.0

FUENTE: PACIENTES DE PRIMERA VEZ DE LA CONSULTA DEL C.D.P.

De los pacientes que iniciaron el tratamiento con eritromicina tópica, uno de ellos no regresó a la primera cita de control, desconociéndose el motivo. De los que continuaron el tratamiento los resultados fueron los siguientes:

En la segunda semana de tratamiento la mejoría clínica obtenida fue del 28%, en la cuarta semana fue del 44.4, en la sexta semana 53.3% y en la octava semana 66%. Esta última cifra representa el promedio general de mejoría clínica, al final del tratamiento.

RESULTADOS TABLA II. GRUPO II PEROXIDO DE BENZOILO TOPICO AL 2.5%.

SEMANA DE TRATAMIENTO	% DE MEJORIA
SEGUNDA SEMANA -----	40.2
CUARTA SEMANA -----	53.5
SEXTA SEMANA -----	63.3
OCTAVA SEMANA -----	69.1

Los resultados obtenidos con el peróxido de benzoilo fueron los siguientes:

De los 15 pacientes que utilizaron el tratamiento con peróxido de benzoilo tópico, uno de ellos suspendió el tratamiento a la cuarta semana por motivo de un viaje. De los que continuaron el tratamiento los resultados son los siguientes:

En la segunda semana de tratamiento la mejoría clínica obtenida fue del 40.2%, en la cuarta semana del 53.5%, en la sexta semana 63.2% y en la octava semana 69.1%. El último dato numérico representa el promedio general de mejoría clínica, al final del tratamiento.

RESULTADOS TABLA III. RESULTADOS COMPARATIVOS FINALES ENTRE ERITROMICINA Y PEROXIDO DE BENZOILO TOPICOS.

MEJORIA	ERITROMICINA	PEROXIDO DE BENZOILO
100 - 75% EXCELENTE	3 PACIENTES 21.42%	5 PACIENTES 35.71%
74 - 50% BUENO	9 PACIENTES 64.30%	8 PACIENTES 57.14%
49 - 25% REGULAR	2 PACIENTES 14.28%	1 PACIENTE 7.14%
24 - 0% MALO	0 PACIENTES 0.0%	0 PACIENTES 0.0%
TOTAL	14 PACIENTES 100%	14 PACIENTES 100%

FUENTE: PACIENTES DE PRIMERA VEZ DE LA CONSULTA DEL C.D.P.

Para obtener los resultados individuales se calificó de excelente a una mejoría de 100 a 75%, bueno de 74 a 50%, regular de 49 a 25% y malo de 24 a 0%. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: para eritromicina tópica 3 pacientes (21.42%) excelente, 9 pacientes (64.30%) bueno, 2 pacientes (14.28%) regular y 0 pacientes (0.0%) malo.

Para el peróxido de benzoilo: 5 pacientes (35.71%) excelente, 8 pacientes (57.14%) bueno, 1 paciente (7.14%) regular y 0 pacientes (0.0%) malo.

RESULTADOS TABLA IV. EFECTOS SECUNDARIOS

ERITEMA	ERITROMICINA			SEMANA	PEROXIDO DE BENZOILO		
	No. DE PACIENTES	L.M.S.	TOTAL %		No. DE PACIENTES	L.M.S.	TOTAL %
2a.	1	1 - -	7.14	2a.	4	3 1 -	28.5
4a.	0	- - -	-	4a.	5	4 1 -	35.7
6a.	1	1 - -	7.14	6a.	3	1 2 -	21.4
8a.	0	- - -	-	8a.	3	- 3 -	21.4

RESULTADOS TABLA IV. EFECTOS SECUNDARIOS

FOTOSENSIBILIDAD	ERITROMICINA			SEMANA	PEROXIDO DE BENZOILO		
	No. DE PACIENTES	L.M.S.	TOTAL %		No. DE PACIENTES	L.M.S.	TOTAL %
2a.	1	1 - -	7.14	2a.	1	1 - -	7.14
4a.	0	- - -	-	4a.	0	- - -	-
6a.	0	- - -	-	6a.	0	- - -	-
8a.	0	- - -	-	8a.	0	- - -	-

RESULTADOS TABLA IV. EFECTOS SECUNDARIOS

DESCAMACION	ERITROMICINA			SEMANA	PEROXIDO DE BENZOILO		
	No. DE PACIENTES	L.M.S.	TOTAL %		No. DE PACIENTES	L.M.S.	TOTAL %
2a.	1	1 - -	7.14	2a.	8	5 3 -	57.12
4a.	1	1 - -	7.14	4a.	9	6 3 -	64.26
6a.	1	1 - -	7.14	6a.	10	7 3 -	71.40
8a.	1	1 - -	7.14	8a.	10	7 3 -	71.40

L - LEVE

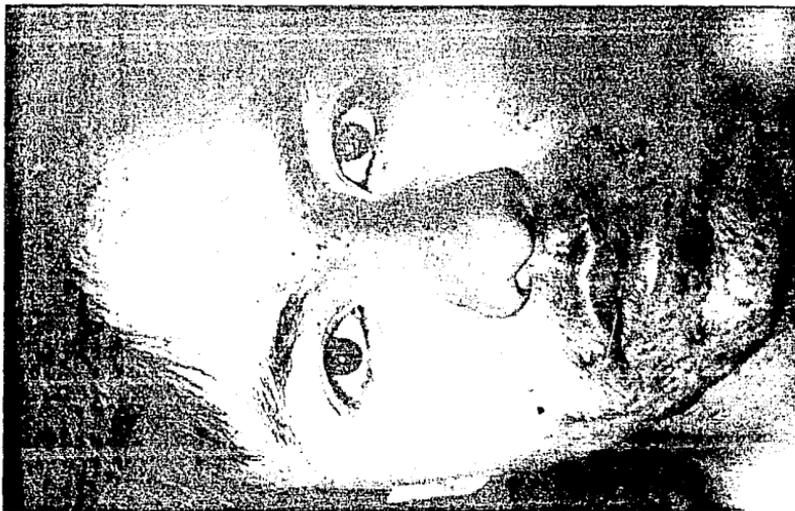
M - MODERADO

S - SEVERO

Entre los efectos secundarios que se presentaron al final del tratamiento para el grupo que recibió eritromicina. Ningún paciente presentó eritema, ni fotosensibilidad y solo uno presentó leve descamación que representó el 7.14%.

Durante las 8 semanas de observación de los efectos secundarios que se presentaron para el grupo que recibió peróxido de benzoilo fueron los siguientes: al final del tratamiento 3 pacientes presentaron eritema moderado que representó el 21.4%. Ningún paciente presentó fotosensibilidad, la descamación fue en 10 pacientes de leve a moderado, lo que representó el 71.40%. En ninguno de los casos tratados con eritromicina o con peróxido de benzoilo, hubo la necesidad de suspender el tratamiento antes de terminar las 8 semanas, ya que ambos medicamentos fueron bien tolerados. Los pacientes fueron constantes en sus citas de control, mencionaron no haber recibido otros medicamentos tópicos ni sistémicos durante el curso del estudio. Anexo al tratamiento, en cada cita de control se hizo hincapié en las medidas generales, recordando al paciente que forman parte del tratamiento médico.

3. CASOS CLINICOS



CASO 1. ERITROMICINA TOPICA 2%. ANTES DEL TRATAMIENTO

CASO 1. ERITROMICINA TOPICA 2%. DESPUES DEL TRATAMIENTO
DE 8 SEMANAS

CASOS CLINICOS



CASO 2. ERITROMICINA TOPICA 2%. ANTES DEL TRATAMIENTO

CASO 2. ERITROMICINA TOPICA 2%. DESPUES DEL TRATAMIENTO
DE 8 SEMANAS

CASOS CLINICOS



CASO 3. ERITROMICINA TOPICA 2%. ANTES DEL TRATAMIENTO



CASO 3. ERITROMICINA TOPICA 2%. DESPUES DEL TRATAMIENTO DE 8 SEMANAS

CASOS CLINICOS



CASO 1. PEROXIDO DE BENZOILO 2.5%. ANTES DEL TRATAMIENTO



CASO 1. PEROXIDO DE BENZOILO 2.5%. DESPUES DEL TRATAMIENTO DE 8 SEMANAS

CASOS CLINICOS



CASO 2. PEROXIDO DE BENZOILO 2.5%. ANTES DEL TRATAMIENTO



CASO 2. PEROXIDO DE BENZOILO 2.5%. DESPUES DEL TRATAMIENTO DE 8 SEMANAS

CASOS CLINICOS



CASO 3. PEROXIDO DE BENZOILO 2.5%. ANTES DEL TRATAMIENTO



CASO 3. PEROXIDO DE BENZOILO 2.5%. DESPUES DEL TRATAMIENTO DE 8 SEMANAS

4. COMENTARIO

El acné es un padecimiento que afecta a ambos sexos. En este estudio se observaron 21 pacientes del sexo masculino y 9 del sexo femenino con mayor incidencia en el sexo masculino, en una relación de 3-1 y promedio de edad de 17.6 años, acorde con otros estudios previos donde es más frecuente el acné en este grupo de edad y aumenta entre los 17 y 20 años.

Los pacientes tenían por lo menos 2 años de evolución antes de acudir con un especialista, destaca que el 100% de los pacientes manipula las lesiones, situación que influye en el pronóstico para las secuelas que deja el acné cuando es mal tratado. No existe conocimiento médico del padecimiento en la mayoría de los pacientes y los que la tienen la han obtenido de fuentes mal informadas.

En 10 pacientes (33%) hubo el antecedente de consultas previas con dermatólogo, pero probablemente la inconstancia de los pacientes, o la misma evolución del padecimiento hace que se desesperen y no lleven a cabo tratamientos bien hechos, por descuido, inconstancia, factores económicos para seguir un control con un dermatólogo o errores terapéuticos por parte del médico. Pudo observarse que estos pacientes de acné utilizaban múltiples "remedios caseros".

5. CONCLUSIONES

- 1.- Se logró tener una muestra de pacientes para la elaboración de esta tesis.
- 2.- En cada paciente se realizó historia clínica para obtener antecedentes de interés (tratamientos previos, manipulación de las lesiones) que son pronósticos para la resolución final del acné.
- 3.- Se estudiaron 30 pacientes, pero los resultados obtenidos - fue de 28 pacientes que concluyeron el estudio, representan el 93.3%.
- 4.- Los resultados revelan que la eritromicina tópica al 2% y el peróxido de benzoilo al 2.5% son eficaces, cada uno utilizado por separado en el tratamiento del acné inflamatorio.
- 5.- El peróxido de benzoilo al 2.5% resultó actuar más rápido - que la eritromicina, en el 11.2% que resulta de hacer una diferencia entre los valores 40.2 y 28.8 obtenidos entre el peróxido de benzoilo y la eritromicina respectivamente, en las 2 primeras semanas del tratamiento, sobre las lesiones inflamatorias comparado con la eritromicina (tabla I).
- 6.- Al final del tratamiento los resultados muestran que con el peróxido de benzoilo al 2.5%, se obtienen mejores resultados - clínicos sobre la eritromicina, no siendo tan significativos o distantes, (tabla III).
- 7.- El peróxido de benzoilo tiene una cifra de 69.1%; la eritromicina al 2% resultó ser más útil en el tratamiento del acné - inflamatorio, con 66.0% ligeramente inferior al peróxido de benzoilo, ambos a las 8 semanas de tratamiento.

8.- Los efectos secundarios se observaron, el 64.36% más en la utilización del peróxido de benzoilo al 2.5% sobre la eritromicina. Fueron de leves a moderados, no hubo necesidad de suspender el tratamiento.

9.- El principal efecto secundario fue la descamación que se observó desde la segunda semana del tratamiento con peróxido de benzoilo al 2.5% (71.4% de los pacientes). Aunque también se observó eritema (21.4%) en 3 pacientes y fotosensibilidad (7.14%) en un paciente.

10.- La ventaja que tiene el peróxido de benzoilo al 2.5% sobre la eritromicina al 2% fue que actuó más rápido al inicio del tratamiento principalmente en los comedones, con disminución de las lesiones. La desventaja más importante es la de producir mayor descamación, que ha sido motivo de suspensión del tratamiento en muchos estudios con deserción del paciente.

11.- La eritromicina al 2% comparándola con el peróxido de benzoilo al 2.5%, tiene menos efectos secundarios, ambos medicamentos por vía tópica. La eritromicina actúa más sobre las pápulas y pústulas al inicio del tratamiento. El inconveniente de la eritromicina es que actúa más lento, pero la disminución de las lesiones inflamatorias se mantiene constante durante todo el tratamiento. La eritromicina actúa sobre los comedones a partir de la cuarta semana, en cambio el peróxido de benzoilo a partir de la segunda semana.

12.- La conclusión final a la que llegué en esta tesis fue el conocer que la eritromicina al 2% y el peróxido de benzoilo al 2.5% son útiles como tratamiento por separado en el acné. Son

dos opciones más en el tratamiento del mismo. Los dos medicamentos tienen indicaciones precisas. El peróxido de benzoilo es más comedolítico y la eritromicina más antiinflamatoria. -- Ambos fármacos pueden ser utilizados junto a tratamientos sistémicos. Y una opción que estaría por estudiar sería la combinación de ambos alternadamente, para lograr una sinergia comedolítica y antiinflamatoria y reducir las dosis de ambos.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Almagro M. Acne. Piel, 1987; 2: 85-92.
- 2.- Allen H. Acne vulgaris agravated by sunlight. Cutis, 1980; 26: 254-256.
- 3.- Arenas R. Dermatología, Atlas, diagnóstico y tratamiento. México, D.F.: Mc Graw Hill, 1987: 24-29.
- 4.- Aydinlik S. Una combinación estrógena con efecto anti andrógeno. Med. Monatssche, 1977; 31: 425-429.
- 5.- Bajka G. Delayed reactivity to bacterial and viral extracts in different dermatoses. Acta dermatovener, 1970; 50: 281-286.
- 6.- Bernstein J, Shalita A. Effects of tropical erythromycin on anaerobic and anaerobic surface flora. Acta dermatovener, 1980; 60: 537-539.
- 7.- Burke B, Endy E, Cunliffe W. Benzoyl peroxide versus tropical erythromycin in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol, 1983; 108: 199-204.
- 8.- Burke B, Cunliffe W. The assessment of acne vulgaris the leeds technique. Br J Dermatol, 1984; 111: 83-92.
- 9.- Campas C. Terapéutica dermatológica. México, D.F.: Tesis C.D.P. 1983: 109-112.
- 10.- Cunliffe W, Burke B. A double blind trial of a zinc sulphatel citrate complex and tetracycline in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol, 1979; 101: 321.
- 11.- Cunliffe W, Gould D. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. Br Med J, 1979; 1: 1109-1110.
- 12.- Cunliffe W, Forster R, Grewodd N. Tetracycline and acne vulgaris. Br Med J, 1973; 4: 332.
- 13.- Cunliffe W, Holland T. The effect of benzoyl peroxide on acne. Acta dermatol, 1980; 61: 267-269.
- 14.- Chalker D, Shalita A, Smith J. A double blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoil peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol, 1983; 9: 933-936.
- 15.- Dahl M, Mc Gibbo D. Complement c3 and inmunoglobulin in inflamatory acnes vulgaris. Br J Dermatol, 1979; 101: 633-640.
- 16.- Darley Ch. Recent advances in hormonal aspects of acne vulgaris. Int J Dermatol, 1984; 23: 639-641.

- 17.- Damonkos A. Tratado de dermatología. Barcelona España. Salvat, 1975: 276-281.
- 18.- Dowling D. Photodensitometry in the thin-Layer chromatographic analysis of neutral lipids. J Chromatog, 1968; 38: 99.
- 19.- Dowling D, Strauss J. Synthesis and composition of surface lipids of human skin. J Invest Dermatol, 1974; 62: 228-244.
- 20.- Drucker W, Blumberg J, Gandy H. Biologic activity of dehydroepiandrosterone sulfate in man. J Clin Endocrinal Metab, 1972; 35: 48-53.
- 21.- Eady E, Holland K, Culinffe W. Should topical antibiotics be used for the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol, 1982; 107: 235-264.
- 22.- Ebling F, Ebling E, Mc Caffrey V. The response of the sebaceous glands of the hipophysectomized castrated male ratto dihydrotestosterone, dehydroepiandrosterone and androsterone. J Endocrinol, 1971; 51: 181-190.
- 23.- Espinoza M. Acné su tratamiento con la diamino difenil sulfona, estudio de 40 casos. México, D.F.: C.D.P. 1976: 33-39.
- 24.- Fanta D, Schneider W. El empleo de los antiandrógenos en el tratamiento del acné. Wien Klin Wochenschr, 1977; 18: 622-627.
- 25.- Feibleman C, Rasmussen J. Gram-negative acne. Cutis, 1980; 25: 194-199.
- 26.- Fitzpatrik T. Dermatología en medicina general. Bs. As. Argentina: Panamericana, 1988
- 27.- Forsey R, Jackson R. Acne therapy (1934-1949) a review of 50 records. Int J Dermatol, 1988, 1988; 27: 661-663.
- 28.- Frank S. An update on acne vulgaris. Int J Dermatol, 1977; 16: 409-410.
- 29.- Fulton J, Pablo G. topical antibacterial therapy for acne. Arch Dermatol, 1974; 110: 83-86.
- 30.- Gómez E, Llewellyn A, Frost P. Metabolism of testosterone-4-C by hamster skin and flank organ. J Invest Dermatol, 1974; 63: 383-388.
- 31.- Goodman L, Gilman A. Bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F.: Panamericana, 1978: 1027-1029.
- 32.- Gordon B. Neglected aspects in the management of acne. J Royal Society Med, 1985; 78: 10-14.

- 33.- Hamilton J. Male hormone substance: A prime factor in acne. *J Clin Endocrinol*, 1941; 1: 570-573.
- 34.- Hay J, Hodgins M. Metabolism of androgens "in vitro" by human facial and axillary skin. *J Endocrinol*, 1971; 59: 475-478.
- 35.- Hillstrom L, Petterson L, Hellbe L, Comparison of oral treatment with zinc sulphate and placebo in acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 1977; 97: 681.
- 36.- Hirschman J. Topical antibiotics in dermatology. *Arch Dermatol*, 1988; 124: 1691-1700.
- 37.- Hulme N, Parish L, Witkowski J. Skin cleansing as an accompaniment to acne therapy. *Arch Dermatol*, 1986; 25: 505.
- 38.- Hurwitz J. *Clinical Pediatric Dermatology*. Toronto Canada: Library of Congress Catalog, 1981: 106-122.
- 39.- Johnson M, Robert J. Prevalence of dermatological disease among person 1-74 years of age: United States. *Vital and Health Statistics*, 1977; 4: 77.
- 40.- Jones E, Crumley A. Topical erythromycin us blank vehicle in a multiclinic acne study, 1981; 17: 551-553.
- 41.- Kligman A, Katz A. Pathogenesis of acne vulgaris. Comedogenic properties of human sebum in external ear canal of the rabbit. *Arch Dermato*, 1968; 98: 53-57.
- 42.- Kligman A, Leyden J, Stewart R. New uses for benzoyl peroxide a broad spectrum antimicrobial agent. *Int J Dermatol*, 1977; 16: 413-417.
- 43.- Landow K. *Manual de Terapéutica dermatológica*. México D.F.: Manual Moderno, 1985: 1-7.
- 44.- Leshner J. et al. Evaluación de un ungüento de eritromicina al 2% en el tratamiento tópico del acné vulgar. *J Am Acad Dermatol*, 1985; 12: 526-531.
- 45.- Leyden J. et al. Comparación de un gel de eritromicina al 2% con una solución de fosfato de clindamicina al 1% en el tratamiento del acné vulgar. *J Am Acad Dermatol*, 1987; 16: 822-827.
- 46.- Macotela E. Conceptos actuales en el tratamiento del acné. *Rev Med I.M.S.S*, 1981; 19: 103-105.
- 47.- Marks R. Acne social impact and health education. *J Royal Society Med*, 1985; 78: 21-24.

- 48.- Mauvais J, Charrensol G, Bobas M. Simultaneous determination of urinary androstaneidol and testosterone as an evaluation of human androgenecity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1973; 36: 452-458.
- 49.- Marsden J. Evidence that method of use, dose and duration of treatment with benzoyl peroxide and tetracycline determines response of acne. *J. Royal Society Med*, 1985; 78: 25-28.
- 50.- Michaelsson G, Jublin L, Ljunoball K. A double blind study of the effect of zinc and pxytetracyclin in acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 1977; 97: 561.
- 51.- Millaruelo L, et al. Resultado del ensayo con ciproheptadina en el tratamiento del acné. *Actas dermo sif*, 1988; 79: 149-152.
- 52.- Millaruelo L, et al. Alteraciones hormonales en el acné. *Actas dermo sif*, 1988; 79: 43-48.
- 53.- Mills O, et al. Comparing 2.5%, 5% and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*, 1986; 25: 664-667.
- 54.- Naar J. Acné revisión bibliográfica. México D.F.: Tesis C.D.P. 1986: 1-16.
- 55.- Navarrete M. Tratamiento del acné con sulfato de zinc oral. México D.F.: Tesis C.D.P. 1980: 33-49.
- 56.- Orrisl, Shalite A, Sibulkin D. Oral zinc therapy of acne absorption and clinical effect. *Arch Dermatol*, 1978; 114: 1018.
- 57.- Peck G. Retinoids in dermatology. *Arch Dermatol*, 1980; 116: 283-284
- 58.- Peck G. Synthetic retinoid used in dermaphaties. *J Am Acad Dermatol*, 1978; 240: 610.
- 59.- Peck G. et al. Prolonged remission of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *New England J Med*, 1979; 300: 329-333.
- 60.- Piamphongsant T. Pustular acne. *Int J Dermatol*, 1985; 24: 441-443.
- 61.- Plewig G. Follicular Keratinization. *J. Invest Dermatol*, 1974; 62: 308-315.
- 62.- Plewig G, Fulton J, Kligman A. Celular dynamics of comedoformation in ance vulgaris. *Arch Dermato*, 1971; 242: 12-29.
- 63.- Pochi P, Strauss J. Effect of prednisone on sebaceous gland secretion. *J Invest Dermatol*, 1967; 49: 456-459.

- 64.- Pochi P, Strauss J. Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J Invest Dermatol*, 1974; 62: 191-201.
- 65.- Poulos E, Tedesco F. Acne vulgaris. *Arch Dermatol*, 1976; 112: 974-976.
- 66.- Prasad A, Brewed G, Shomaker E. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *J Am Acad Dermatol*, 1979; 18: 704-705.
- 67.- Price H. Testosterone metabolism in the skin. *Arch Dermatol*, 1975; 3: 1496-1502.
- 68.- Puhvel S, et al. Lymphocyte transformation in subjects with nodulocystics acne. *Br J Dermatol*, 1977; 97: 205-211.
- 69.- Puhvel S, Amiriam D. Bacterial flora of comedones. *Br J Dermatol*, 1979; 101: 543-548.
- 70.- Puhvel S, et al. Study of antibody levels to corynebacterium acnes in serum of patients with acne vulgaris. *Arch Dermatol*, 1964; 90: 421-425.
- 71.- Puhvel S, Sakamota M. A reevaluation of fatty acids as inflammatory agents in acne. *J Invest Dermatol*, 1977; 68: 93-97.
- 72.- Rasmussen J. Diet and acne. *Int J Dermatol*, 1977; 16: 488-491.
- 73.- Rasmussen J. Tratamiento del acné. *Mundo Médico*, 1987: 49-55.
- 74.- Ray T. Acne vulgaris, studies in pathogenesis free fatty acids irritancy in patients with and without acne. *J Inest Dermatol*, 1971; 57: 6-9.
- 75.- Resh W, Stoughton R. Topically applied antibiotics in acne vulgaris. *Arch Dermatol*, 1976; 112: 182-184.
- 76.- Rook A. Tratado de Dermatología. Barcelona España: Doyma, 1988: 2070-2095.
- 77.- Rothman K, Pochi P. Use of oraland topical agents for acne in pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 1988; 19: 431-442.
- 78.- Rower J. Benzoyl peroxide gel in acne. *Arch Dermatol*, 1975; 111: 1535.
- 79.- Rubio D, Woscoff A, Jaimovich L. Mapeo de las lesiones de acne en el tratamiento con acetato de ciproterona y etinil estradiol. *Rev Arg Derm*, 1984; 65: 27-32.

- 80.- Rucker B, et al. Inflammation in acne vulgaris: Leukocyte attraction and cytotoxicity by comedol material.
- 81.- Saúl A. Lecciones de dermatología. México D.F.: Méndez Cervantes, 1985: 495-510.
- 82.- Sansone G, Reisner. Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin a possible pathogenic factor in acne. J Invest Dermatol, 1971; 56: 366-372.
- 83.- Scott D, Cunliffe W, Gunland G. Activation of complement a mechanism for the inflammation in acne. Br. J Dermatol, 1979; 101: 315-320.
- 84.- Shalita A. Acne vulgaris: Current concepts in pathogenesis and treatment. Int J Dermatol, 1976; 15: 182-187.
- 85.- Shalita A. Genesis of free fatty acids. J Invest Dermatol, 1974; 62: 245-256.
- 86.- Simpson N. Chairman's introduction: The pathogenesis of acne. J Royal Society Med, 1985; 78: 1-3.
- 87.- Smith O. Autorregulación de la secreción sebácea. Rev Arg Derm, 1982; 63: 151-153.
- 88.- Steigleder G. Atlas de dermatología. México D.F.: P.L.M., 1985: 2-8.
- 89.- Stern R, et al. Topical and Systemic agent treatment for papulopustular acne. Arch Dermatol, 1984; 120: 1571-1578.
- 90.- Strauss L, Pochi P. Intracutaneous injection of sebum and comedones. Histological observations. Arch Dermatol, 1965; 92: 443-456.
- 91.- Strauss J, Kligman A, Pochi P. The effect of androgens and estrogens on human sebaceous glands. J Invest Dermatol, 1962; 39: 139-155.
- 92.- Strauss J, Pochi P. The quantitative gravimetric determination of sebum production. J Invest Dermatol, 1961; 36: 293-298.
- 93.- Strauss J, Stranieri A. The effect of marked inhibition of sebum production with 13-cis-retinoic acid on skin surface lipid composition. J Invest Dermatol, 1980; 74: 66-67.
- 94.- Strauss J, et al. The effect of marked inhibition of sebum production with 13-cis-retinoic acid on skin surface lipid composition. J Invest Dermatol, 1980; 116: 283-284.

- 95.- Teaffe A, et al. Topical erythromycin in ane a double blind study. *J Am Acad Dermatol*, 1980; 3: 478.
- 96.- Takayasu S. Androgen binding to cytosol and nuclei of hamster sebaceous glands. *J Steroid Biochem*, 1978; 9: 181-185.
- 97.- Thomas D, Raimer S, Smith E. Comparison of topical erythromycin. 1.5 percent solution versus topical clindamycin phosphate 1.0 percent solution in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*, 1982; 29: 624-630.
- 98.- Tourain R, Revuz J. *Manual de dermatología clínica y venereología*. Barcelona España: Masson, 1984: 189-195.
- 99.- Turner T. Acne vulgaris: Yesterday, today and tomorrow. *Int J Dermatol*, 1977; 16: 569-573.
- 100.- Vallejo V. Acné; su importancia, consideraciones y etiopatogenia, conducta terapéutica. *Rev Fac Med*, 1966: 273-313.
- 101.- Vasarinsh P. Las lociones de peróxido de benzoilo-azufre en el acné vulgar. *Cutis*, 1969; 5: 1-6.
- 102.- Vignale R, Lasalvia E, Assandri J. Mecanismos fisiopatológicos en el acné vulgar. *Med Cut I.L.A.*, 1981: 79-86.
- 103.- Vignale R, Lasalvia E, Paciel J. Nivel de IgE sérica total en el acné vulgar. *Actas Dermo sif*, 1987; 78: 763-765.
- 104.- Waisman M. Present - day treatment of acne: doubts, disappointments and discontent. *Int J Dermatol*, 1977; 16: 493-499.
- 105.- Weeks J, et al. The inability of bacterial lipase inhibitor to control vulgaris. *J Invest Dermatol*, 1977; 69: 236-243.
- 106.- Wheatley V. Cutaneous lipogenesis. *J Invest Dermatol*, 1974; 62: 245-256.
- 107.- Wilkins J, Voorhees J. Prevalence of nodulocystic acne in white and negro males. *Arch Dermatol*, 1970; 102: 631-634.
- 108.- Wilson R. Office application of a new acne grading system. *Cutis*, 1980; 25: 62-64.
- 109.- Witkowski J, Parrish Ch. Zinc and acne: Does it work. *Int J Dermatol*, 1978; 18: 704-705.
- 110.- Woscoff A, Bozzola C, Trotta M. Estudio inmunológico de las formas severas de acné. *Med Cut I.L.A.*, 1976; 6: 449-462.

111.- Yeung D, et al. Benzoyl peroxide: Percutaneous penetration and metabolic disposition. II. Effect of concentration. J. Am Acad Dermatol, 1983; 9: 920-924.