

11212

8

2ej

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.A.

DERMATOLOGIA

ACETATO DE CIPROTERONA EN EL TRATAMIENTO DEL ACNE

Estudio de 15 casos

Autor: Dra. Ma Cecilia Vázquez González

Tutor: Dr. Amado Sadi.

Jefe del Servicio de Dermatología

Hospital General de México S.S.A.

TESIS DE POSTGRADO

Especialidad de Dermatología

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

U.N.A.M. 1982.

V. B.
[Signature]

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

I .- INTRODUCCION

II.- GENERALIDADES DEL ACNE

III.- ANTIANDROGENOS

IV .- ACETATO DE CIPROTERONA EN EL TRATAMIENTO DEL ACNE

V .- PROTOCOLO DE ESTUDIO

VI .- RESULTADOS

VII.- CONCLUSIONES Y COMENTARIO

VIII.-RESUMEN

IX .- BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCION

El acné es una de las enfermedades más frecuentes en Dermatología, por lo tanto el estudio de nuevos tratamientos para lograr su mejoría es de gran importancia y esto depende principalmente de investigaciones - clínicas y básicas así como de los avances industriales.

En las dos últimas décadas se han desarrollado notables conocimientos acerca de la patogenia, por lo que se han ensayado diversos medicamentos para combatir cada uno de los factores patogénicos del acné

Como es ya conocido el factor androgénico juega un papel importante en la etiología del acné, por lo cual se han hecho diversos estudios enfocados hacia este punto.

Por un lado la utilización de estrógenos por vía oral suprime la secreción sebacea en forma efectiva a dosis de 50 mgs. al día. Su utilidad es limitada a mujeres y su uso prolongado puede traer efectos colaterales importantes.. Además de todo los resultados no son espectaculares y en ocasiones son contradictorios.

Desde hace varios años se ha iniciado el tratamiento con sustancias - antiandrogénicas que actúan interfiriendo con la acción de los andrógenos en las glándulas sebáceas. Los reportes actuales principalmente - provenientes de Europa y Estados Unidos de Norteamérica mencionan resultados halagadores.

Existen diversas sustancias antiandrogénicas y de éstas el acetato de ciproterona que es un derivado de la 17-alfa-hidroxi-progesterona es - la que más se ha utilizado en el tratamiento del acné.

Este compuesto fué descubierto hace más de diez años y numerosos estudios han demostrado su efectividad. Sin embargo aún es poco empleado

en Dermatología, tal vez porque su empleo es delicado o porque no ha sido dado a conocer adecuadamente.

El presente estudio se refiere al tratamiento del acné con acetato de ciproterona 2 mgs. más etinil estradiol 0.05 mg., esperando que contribuya para una mejor valoración del empleo de antiandrógenos para el tratamiento del acné.

II. GENERALIDADES DEL ACNE.

1.- DEFINICION.

El acné es una enfermedad inflamatoria, crónica y autolimitada del folículo pilosebáceo que afecta principalmente al adolescente y cuyo cuadro clínico se caracteriza por la presencia de comedones, pápulas, pústulas " nódulos ", " quistes ", cicatrices y seborrea.

2.- HISTORIA.

El origen de la palabra acné se remonta al siglo III A.C. cuando Cassius declara " Esas manchas aparecen en la cara al tiempo del " ACME " que - significa el punto máximo o pico de una curva, refiriéndose en forma de metáfora a la etapa de la pubertad, posteriormente cambió a Acnae-Acnae -Acnae y finalmente Acné (16).

3.- EPIDEMIOLOGIA.

a) Frecuencia.- El acné es una de las enfermedades más frecuentes de la piel. Dentro de la población que se encuentra cursando la segunda década de la vida, llega a ocupar hasta un 80%, tomando en cuenta que el grado de presentación del padecimiento varía desde ser un estado fisiológico de la pubertad, hasta constituir una enfermedad severa, con grandes trastornos psicosociales, debido a los problemas inestáticos que se producen durante una etapa de la vida en que se está gestando el proceso mental de identidad.

b) Edad.- La edad promedio en que se presenta es a los 12 años. Puede aparecer desde los 8 ó 10 años, como manifestación del espectro puberal incluso en la mujer puede preceder un año a la menarca.

Los principales picos de incidencia son de 14 a 17 años en la mujer y de 16 a 19 años en el hombre, Puede persistir después de los 25 años.

El acné es considerado como una enfermedad universal ya que todo individuo antes de llegar a la edad adulta, ha presentado algunos comedones o pústulas.

c) Sexo.-- Las estadísticas revelan que la incidencia es ligeramente mayor en el hombre que en la mujer, aunque no en forma definitiva.

d) Severidad.-- Las variaciones que existen en la severidad y el aspecto clínico del acné, son atribuidas tanto a los factores genéticos como a las influencias ambientales. La forma quística severa se presenta de los 18 a los 32 años y afecta más a hombres que a mujeres.

e) Raza.-- El acné ocurre en todas las razas, aunque algunos estudios revelan que afecta más a la raza caucásica en comparación a los negros. En los japoneses la incidencia y severidad son significativamente bajas.

4.- ETIOPATOGENIA.

El acné es una enfermedad que se debe a varios factores, los cuales intervienen en mayor o menor proporción. En las dos últimas décadas se han desarrollado más los conocimientos acerca de la patogenia pero no se ha determinado una causa específica.

Los principales factores del acné son: a) Factores genéticos, b) Factores endócrinos, c) Factores infecciosos, d) Factores psicológicos.

Existen otros factores como ambientales, dietéticos (que son discutibles), químicos etc., que intervienen en menor proporción.

Antes de analizar cada uno de estos factores, es necesario mencionar las principales propiedades anatómicas y fisiológicas de los folículos

los pilosebáceos, para comprender mejor la forma en que se produce el acné.

En la piel hay tres tipos de folículos que son : Velloso, sebáceo y terminal. El acné afecta los folículos sebáceos. (Figura 1)

Los folículos sebáceos predominan en ciertas áreas del cuerpo como cara y parte superior de tronco (30). Esto determina la topografía de las lesiones. En estas áreas se calcula que puede haber entre 400 a 900 glándulas por cm^2 , en comparación con otras áreas de la superficie cutánea donde solo hay 100 glándulas por cm^2 (28).

El canal de éstos folículos es profundo y cavernoso. La unidad pilosa tiene un grosor menor que la décima parte del diámetro de este canal por lo cual se pierde virtualmente en el enorme lumen.

Las glándulas son excepcionalmente grandes y lobuladas y se comunican al fondo del canal folicular por medio de conductos cortos.

(6)



Figure 1. a) Folliculo velloso. b) Folliculo Sebáceo. c) Folliculo Terminal.

La región localizada por arriba de la inserción de las glándulas sebáceas al folículo, es llamada infundíbulo y éste se divide en dos porciones; acroinfundíbulo e infrainfundíbulo.

El acroinfundíbulo es la porción terminal y mide 200 micras hacia abajo. Esta porción presenta una queratinización similar a la epidermis contigua, formando una barrera córnea que va desapareciendo poco a poco hacia abajo hasta el límite con el infrainfundíbulo.

El infrainfundíbulo tiene un epitelio de revestimiento que ratiniza en una delgada capa de células córneas que son frágiles y se desprenden fácilmente; perdiendo su contenido, forman en el interior del canal folicular una masa de detritus córneos que junto con el material sebáceo procedente de las glándulas situadas en la profundidad y las masas difteroides gram-positivas, (Corynebacterium acné), formando los llamados filamentos seborréticos de Seboursaud, que cuando son extraídos por presión, aparecen como típicos "gusanillos blancos".

Cuando toda esta mezcla se solidifica, se produce obstrucción y dilatación del folículo, apareciendo así un microcomedón (26).

Para continuar con el breve análisis del sustrato anatómico y fisiológico de los folículos sebáceos, mencionaremos las principales características de la producción sebácea.

El sebo es una compleja mezcla de lípidos que varía mucho de una especie a otra.

Los lípidos que se encuentran en la superficie de la piel humana, no son sólo los que proceden de las glándulas sebáceas, sino también proceden de la epidermis queratinizante y posiblemente también de las glándulas apócrinas y acríneas.

Los lípidos de la superficie de la piel humana están constituidos -

por; triglicéridos, ácidos grasos libres, ésteres grasos, escualeno, - colesterol y ésteres de colesterol.

La producción de lípido varía según el área de la piel. Por ejemplo en la piel de los musculos la producción sebácea es de 5 a 10 microgramos por cm^2 .

La cantidad de lípidos aumenta en proporción directa a la presencia de ésteres grasos y escualeno, los cuales son producidos por la glándula sebácea únicamente.

El escualeno constituye el 10 % de los lípidos totales. Los glicéridos constituyen el 45%. Los ácidos grasos libres del 20 al 30%, pero éstos últimos son muy irritantes y son los más culpados como causantes del acné. Los ésteres grasos constituyen un 25%.

En el análisis del sebo humano no se demuestra la presencia de ácidos grasos libres, sino que únicamente se encuentran triglicéridos; por lo cual se piensa que los ácidos grasos provienen de la actividad de enzimas lipolíticas (*propionibacterium acnes*), que se llevan a cabo en los conductos sebáceos o en la superficie de la piel.

Los ácidos grasos libres insaturados como el oléico y el palmítico son más potentes ya que tienen gran poder comedogénico. Mientras más larga sea la cadena de carbonos de los ácidos grasos menor es la comedogenicidad que producen.

La producción sebácea está regulada por factores como son: la inervación, influencias endócrinas etc., que serán analizadas posteriormente. Además existen otros factores que influyen aunque en menor proporción como son la sudoración, la temperatura y el efecto que tienen algunas sustancias como por ejemplo los metales pesados y los anticolésterolmicos.

Ahora pasaremos a describir cada uno de los factores etiopatogénicos del acné

a) Factores genéticos

El acné es considerado como una enfermedad poligénica con una expresividad variable. Existen estudios que demuestran que en pacientes con acné hasta en un 45% hay antecedentes en ambos padres. En comparación con un 7.6% de jóvenes que no presentan acné (28).

Definitivamente el acné tiene una diatesis familiar que es influenciada por factores externos e internos que influyen significativamente en la expresión fenotípica de la enfermedad (28).

Tal parece que esta especial reactividad del componente pilosebáceo ante otros factores etiológicos está relacionada con el patrón clínico, la distribución de las lesiones y la severidad del cuadro (28)

b) Factores endócrinos.

Es bien conocido que las hormonas tienen un profundo efecto sobre la actividad de las glándulas sebáceas. El papel predominante es el de los andrógenos, sin embargo cada día se conocen más los mecanismos hormonales que intervienen e interactúan unos con otros, que potencian su efecto o que pueden incluso limitar la respuesta de otra hormona. A todo esto han contribuido estudios realizados en animales de experimentación que deberán ser corroborados en el hombre posteriormente.

La intervención de los andrógenos en la patogenia del acné es innegable pues el hecho de que la enfermedad aparezca en la etapa de la pubertad, que es cuando se establecen los niveles hormonales normales en el adulto, viene a confirmarlo.

Ha sido bien estudiada la acción, que tienen la dihidrotestosterona y el sulfato de dihidrotestosterona sobre las glándulas sebáceas. También es conocido que los andrógenos adrenales estimulan la produc

ción sebácea aunque en menor proporción que la testosterona. (30)

En el acné se ha encontrado que hay mayor conversión de testosterona - en dihidrotestosterona en la piel de la cara y en la cara posterior de tórax (23).

Básicamente existen dos acciones de los andrógenos que son: estimula - ción de la lipogénesis y al incremento de las mitosis de las células - epidérmicas. También se ha observado que la administración de testos - terona aumenta el tamaño y la actividad de la glándula sebácea (30).

En animales de experimentación se ha demostrado que la dihidrotestosta - rona es un andrógeno más potente que la testosterona y se piensa que - en el hombre exista algo similar. En el acné hay aumento de la enzima 5 alfa reductasa que convierte la testosterona en DHT por lo tanto hay un aumento en la actividad de las glándulas sebáceas (30).

Con respecto a los niveles hormonales en los pacientes con acné, la - mayoría de los investigadores han encontrado que los adolescentes varo - nes que padecan acné no tienen mayores niveles de andrógenos que aque - llos que no presentan el padecimiento. En la mujer con acné algunos estudios revelan que los niveles de andrógenos se encuentran ligeramen - te elevados por lo que se asegura que la mayor frecuencia de acné en - el hombre es debido a que sus niveles androgénicos normales, son mayo - res en proporción a la cantidad que existe en la mujer.

La relación que existe entre el ciclo menstrual y el acné ha sido muy discutida. En la primera mitad del ciclo hay un aumento de la secre - ción sebácea. Algunos autores refieren que hay exacerbaciones premen - struales en el acné pero no han sido definitivamente explicadas.

Williams y Cunliffe han demostrado que hay disminución del orificio - folicular durante la segunda mitad del ciclo, lo cual favorece el meca - nismo obstructivo lo cual podría explicar lo mencionado anteriormente.

Steinberg y Rodríguez (33) encontraron en un grupo de 139 pacientes - con acné bajo diferentes tratamientos que el 90% presentaban niveles - elevados de testosterona. Lógicamente se trataba de pacientes de diffi- cil manejo. Concluyeron que a mayores niveles de testosterona mayor - fué la presencia de disfunción ovárica. (ciclos irregulares, amenor - rrea, ciclos anovulatorios) sumando un 35%. También fué directamente proporcional a la instalación del acné en el grupo de edad más joven , por lo cual sugieren que la presencia de acné es una de las primeras - manifestaciones de hiperandrogenismo en las mujeres. A pesar de que el 39% referían tener ciclos regulares, al ser estudiadas encontraron que el 19.2% presentaban ciclos anovulatorios.

Finalmente enfatizan la importancia de realizar una evaluación cuida- da de la función del sistema reproductivo en los casos de acné revel - des a diferentes tratamientos.

Como regla los estrógenos disminuyen los niveles de testosterona circula - nte cuando son administrados por vía oral. En esta forma disminuyen la producción sebácea. Este medicamento no parece ser tan simple.

Varios estudios de experimentación demuestran que los estrógenos admi - nistrados por vía oral o I.M. producen disminución en el tamaño de la glándula sebácea. Sin embargo no hay evidencia de que estas hormonas jueguen un papel fisiológico importante en la actividad de la glándula sebácea.

En el embarazo la producción sebácea no disminuye.

La administración de anticonceptivos disminuye la producción sebácea - del 20 al 40%. Sin embargo existen respuestas paradójicas a este tipo de tratamiento ya que algunas mujeres empeoran.

Otros estudios sugieren que los estrógenos actúan disminuyendo la ac - ción de los andrógenos sobre la glándula sebácea (26).

disminución de la producción sebácea.

c) Factores infecciosos.

En las lesiones de acné se encuentran los microorganismos que forman parte de la flora normal de la piel como Staphilococcus albus que se encuentran en la desembocadura de los folículos sebáceos, levaduras como Pythiriusporum ovale que se encuentra en la superficie de los comedones y Propionibacterium acnes que es el más frecuente encontrado en lesiones pustulosas y papulosas. Esta bacteria no tiene capacidad de producir invasión tisular por lo que se considera no patógena. Su acción se debe a la producción de una lipasa que hidroliza a los triglicéridos produciendo liberación de ácidos grasos que son muy irritantes y responsables de los cambios inflamatorios del acné (26).

Existe un factor quimiotáctico de P. acnes el cual es un factor termoestable, dializable, de bajo peso molecular que en la fase primaria de la inflamación produce acumulación de leucocitos polimorfonucleares a lo largo de la pared de los comedones (principalmente cerrados) dando como resultado el cambio importante de una lesión no inflamatoria a una lesión inflamatoria. (30).

La respuesta de las lesiones de acné al tratamiento con eritromicina va asociado a una disminución en la cantidad de ácidos grasos libres de la piel así como una supresión de lipasas y esterases foliculares.

d) Factores psicológicos.

La importancia del stress emocional en la patogenia del acné se considera menor a otros factores, aunque a este respecto ha habido gran controversia pues algunos consideran que el acné es una enfermedad psicosomática originada por reacciones afectivas del adolescente en un periodo de vivencias estresantes, lo cual se ha observado en ciertos casos en que las exacerbaciones del acné guardan relación con periodos de stress.

e) Otros factores como el clima húmedo de algunas áreas tropicales puede entorpecer la evolución del acné.

Es conocido también que la luz ultravioleta tiene acción benéfica sobre el acné.

El factor dietético ha sido exagerado durante mucho tiempo, múltiples estudios han comprobado que no existe influencia práctica de los alimentos en la producción de lesiones de acné, una investigación bien planeada no pudo demostrar que el chocolate tenga algún efecto deteriorante del acné. Tampoco se ha comprobado que una dieta rica en carbohidratos modifique el curso del acné (28).

5.- CUADRO CLINICO.

Topografía.- El acné se presenta donde hay un número mayor de folículos sebáceos como son: cara, de la cual afecta frente, mejillas, mentón y nariz. En el tronco afecta la parte superior de cara anterior y posterior, principalmente en la parte central. Algunos casos severos puede afectar hasta abdomen, región glútea, así como parte superior de brazos.

Morfología.- El acné se caracteriza por ser una enfermedad polimorfa, por la gran gama de lesiones que presenta: comedones, pápulas, pústulas, quistes, abscesos y cicatrices. El comedón es la lesión primaria e inicial del acné.

Los comedones son impactaciones corneas en los folículos sebáceos, se dividen en primarios y secundarios.

La teoría más aceptada acerca de la formación del comedón es la teoría de tipo obstructivo la cual menciona que hay una hiperqueratosis en el infundíbulo produciendo un aumento en la descamación y retención de células corneas foliculares que producen una obstrucción, desplazándose

hacia la parte superior y dando como resultado la formación de un comedón cerrado que puede transformarse en comedón abierto o puede romperse en el interior de la dermis originando una lesión inflamatoria.

El comedón cerrado da la apariencia de una pápula blanquecina, firme - de 2 mm. de diámetro. El comedón abierto aparece como un punto negro que se debe a la presencia de melanina en su superficie.

Los comedones poliporos y quistes son grupos de comedones abiertos que confluyen. Se originan de rupturas, formación de abscesos o reencapsulaciones sucesivas de un comedón primario. Estas lesiones son no inflamatorias y tienden a perpetuarse por años.

Las pústulas se originan de comedones cerrados. Hay una reacción inflamatoria producida por la ruptura parcial del comedón. Después de la salida de su contenido hay una reencapsulación con mínima cicatrización.

El absceso es formado por una reacción inflamatoria más importante y - de mayor extensión que incluye unidades pilosebáceas adyacentes, glándulas sudoríparas etc. que evoluciona crónicamente y deja una cicatriz severa.

6.- CLASIFICACION.

Todas estas lesiones se combinan unas con otras dando cuadros realmente polimorfos y según el predominio del tipo de lesiones el acné se ha clasificado en acné papuloso, acné pustuloso, acné comedónico, acné - conglobata, acné quístico, acné escoriado, acné queloides etc.

Otra clasificación divide al acné en tres tipos: acné comedónico, b) acné pápulo-pustuloso c) acné conglobata.

Existen otras clasificaciones que más que a la forma clínica se refieren a la causa que lo produce ejem.: acné vulgar, acné estival, acné

fesional. El acné es una enfermedad controlable pero no curable, antes de los 25 años.

Debe darse al paciente una explicación con palabras sencillas acerca de los factores que intervienen en el padecimiento así como las medidas que se tomarán para combatir dichas causas y la necesidad de su cooperación para obtener mejores resultados. (30), (22), (3), (26).

Más del 75% de la población afectada de acné puede ser tratada en forma efectiva debido al arsenal terapéutico y utilizándolo en forma racional puede reducir en un 50% el número de lesiones (30)

a) Medidas Higiénicas.- Las áreas afectadas deben ser lavadas dos veces al día con agua y jabón, no se requiere de ningún jabón especial.

Debe recomendarse evitar la manipulación de las lesiones, así como el uso de cosméticos ya que la mayoría tienen aceites o lanolina o fragancias que pueden tener cierta comedogenicidad.

b) Tratamiento tópico.

Los agentes tópicos más frecuentemente usados son el azufre, el resorcinol y el ácido salicílico que tienen acción queratolítica y actúan favoreciendo la apertura de los folículos sebáceos. Estos medicamentos tienen un papel importante en el acné comedónico.

El ácido retiónico al 0.5 % es útil en el acné comedónico e inflamatorio, aunque es muy irritante usando el vehículo apropiado es efectivo.

El peróxido de benzoylo es antimicrobiano y reduce la cantidad de ácidos grasos libres de la superficie cutánea y además tiene poder comedolítico. Generalmente se utiliza a concentraciones del 5 al 10%.

Los antibióticos tópicos están indicados en aquellos casos de acné moderado con lesiones inflamatorias. Estudios recientes indican la utilidad de la eritromicina, tetraciclina, clindamicina etc., según una --

Se limitará al manejo de lesiones individuales antiestéticas como son los quistes, senos drenantes, comedones poliporos y cicatrices muy se veras.

h) Otros Tratamientos.

Algunos tipos de tratamiento como la luz ultravioleta, la crioterapia y la radioterapia actúan aumentando el flujo sanguíneo local lo cual acelera el aclaramiento tisular de los mediadores de la inflamación y remoción de productos tóxicos (3).

III. ANTIANDROGENOS

1.- DEFINICION.

Un antiandrógeno es una sustancia que es capaz de inhibir la actividad biológica de los andrógenos en los órganos blanco. Refiriéndose a la piel diríamos que actúa directamente inhibiendo ciertas enzimas del metabolismo androgénico en el sistema histoquímico a nivel de las glándulas sebáceas (4), (7), (34). Por esta razón los antiandrógenos son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades que son causadas o agravadas por los andrógenos.

2.- SUSTANCIAS ANTIANDROGENICAS.

Dorfman en 1965 (7), hizo una revisión de sustancias esteroideas y no esteroideas que tienen poder antiandrogénico tales como: Metilcolantreno, benzapireno, estival, aminopirina, sulfato de neomicina y cinco-pheno.

Levin en 1969 (7), demostró que la fenobarbitona o clordano inhibe la actividad de los andrógenos por medio de reacciones hidroxilantes.

La flutameida es otro antiandrógeno no esteroideo que tiene una potencia equivalente a la del acetato de ciproterona y actualmente está siendo estudiada (34).

La espironolactona que actúa compitiendo con la aldosterona, tiene efectos antiandrogénicos colaterales, tales como ginecomastia y disminución de la libido. Sin embargo no suprimen efectivamente la actividad de las glándulas sebáceas en el hombre (34).

Los antiandrógenos esteroideos son: Acetato de clormandiona, Delta uno Acetato de clormandiona, Acetato de 2-formil-21 prednisolona, Acetato de ciproterona, Clormetrona, A-Norprogesterona, 17 alfa-metil- β -nor -

testosterona.

3.- MECANISMO DE ACCION.

M.E. Stewart menciona dos mecanismos de acción para toda sustancia antiandrogénica en general que son: a) inhibición de la reducción de testosterona a dihidrotestosterona y b) inhibición de la acción de los andrógenos activos en los receptores citoplasmáticos. Esto se lleva a cabo en todos los órganos que poseen este tipo de receptores para lo cual se han llevado a cabo diversos estudios de experimentación principalmente en ratones de los cuales las vesículas seminales y las glándulas prepuciales parecen ser los tejidos más adecuados para este tipo de estudios (34), (7). También se ha experimentado en órganos costovertebrales de hamster y ratas (31), (2).

Weichert en 1961 sintetizó el Acetato de Ciproterona (25).

En 1964 Newman realiza un estudio para observar el efecto de esta sustancia y de los estrógenos sobre las glándulas sebáceas de los ratones tomando como parámetros de estudio el número y tamaño de las glándulas sebáceas y encontró que el acetato de ciproterona inhibe tanto a la testosterona endógena como a la exógena (administrada I.M.) a diferencia de los estrógenos que sólo son capaces de inhibir a la testosterona endógena, además observó una disminución hasta en un 80% del tamaño de las glándulas sebáceas en ratones intactos y un poco menor en los ratones tratados previamente con testosterona. Finalmente encontró que hay una disminución en el grosor de la epidermis posterior a la administración del antiandrógeno (24).

En 1970 Ebling realizó un estudio en ratones para estudiar el efecto del acetato de ciproterona sobre las glándulas sebáceas (9), posteriormente efectuó otro experimento en ratas castradas y tratadas con testosterona, para comparar la acción del acetato de ciproterona y el estro-

diol, demostrando también que el acetato de ciproterona produce una disminución de la incidencia de mitosis celulares y una disminución en la producción sebácea. Además proponen la hipótesis de que los estrógenos actúan inhibiendo la síntesis intracelular del sebo (12).

El acetato de ciproterona tiene un poder antiandrogénico 45 veces mayor que la progesterona (28), por lo que se considera como uno de los más potentes que se han descubierto hasta la actualidad. Por los múltiples estudios realizados podemos concluir que su efecto es principalmente competir con los andrógenos por los sitios activos o receptores de los órganos blanco. Por otro lado se ha visto que el acetato de ciproterona no interfiere en la reducción de testosterona a dihidrotestosterona como lo podrían hacer otros antiandrógenos.

Otros estudios demuestran que el acetato de ciproterona tiene efectos opuestos a la ciproterona que es un alcohol libre pues mientras que el acetato de ciproterona disminuye los niveles de testosterona la ciproterona los aumenta, aunque esta acción del acetato de ciproterona no parece ser la más importante en cuanto a su poder antiandrogénico. También se sabe que la ciproterona aumenta la producción sebácea de tres semanas de tratamiento lo cual es totalmente opuesto al efecto del acetato de ciproterona (34).

Con lo que respecta al mecanismo de acción de otros antiandrógenos, Ebling en 1967 estudió la acción de la 17-alfa-metil-beta-nortestosterona sobre la producción sebácea en ratas tratadas con testosterona al mismo tiempo que estudió el efecto de los estrógenos. Para todo esto cuantificó la producción sebácea y el índice de mitosis celular e hizo las siguientes demostraciones: La 17-alfa-metil-beta-nortestosterona produce una disminución en la secreción sebácea y disminuye el índice de mitosis de las células sebáceas, principalmente esto último. En cuanto a la acción de los estrógenos observó que éstos actúan disminuyendo la secreción sebácea por un mecanismo diferente ya que sólo disminuyen el tiempo del ciclo celular lo que produce una disminución en el tamaño de la glándula y no parecen alterar el índice de mitosis (11). También Ebling en 1970 estudió el efecto de otro antiandrogénico, el acetato de

delta-uno clormendiona (12).

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo que tiene una potencia similar al acetato de ciproterona y se ha demostrado que inhibe el tamaño y la producción de sebo de las glándulas prepuciales del ratón. Estudios en vivo sugieren que actúa también compitiendo con los andrógenos por los sitios activos, pero esto no ha sido bien demostrado ya que existen reportes contradictorios (34), (20).

4.- ESTUDIOS EN HUMANOS.

J. Strauss y M. Pachi estudiaron la respuesta de la glándula sebácea en el hombre, posterior a la administración de diferentes sustancias antiandrógenicas utilizando su método de medición del sebo en la piel de la frente que consiste en la aplicación de un papel absorbente, sujeto con una banda elástica y a las tres horas se cuantifican los lípidos, así los resultados se expresan en $mg/10\text{ cm}^2/3\text{ hs.}$

Catorce hombres recibieron de 20 a 40 mg. V.O. de acetato de clormendiona. A esta dosis no hubo resultados significativos, pero a dosis de 40 a 60 mg. hubo una reducción de la producción sebácea en un 27.5%

La aplicación tópica de este compuesto no dió buenos resultados.

La aplicación de acetato de delta uno clormendiona y acetato de 2-for-mil-21-prednisolona en crema al 10%, sólo mostró disminución de la secreción sebácea en dos de 9 hombres.

El acetato de ciproterona fué dada a dos hombres a dosis de 300 mg - al día y los dos mostraron disminución de la producción de sebo.

La 17-alfa-metil-beta-nortestosterona a dosis de 300 mg. V.O. al día mostró una disminución en la producción sebácea de un 15% en hombres y 30% en mujeres. La aplicación tópica de la misma en crema al 10 y 2%, mostraron resultados similares con una disminución del 14 al 20%

Finalmente mencionan que se requieren de más estudios de tipo clínico que permitan evaluar el efecto benéfico de estas sustancias (32).

K. Colman realizó un estudio histoquímico por medio del cual estudia biopsias obtenidas de pacientes con acné, las cuales son expuestas primeramente a un andrógeno y posteriormente a un antiandrógeno, después por medio de tinciones especiales que fijan la sustancia antiandrogénica, esta puede medirse y cuantificar su efecto. Sin embargo este tipo de estudios implica grandes dificultades, ya que el tamaño de las glándulas sebáceas de la cara es muy variable y existen problemas en cuanto a la cuantificación y la limitación de los sustratos utilizados (4).

IV. ACETATO DE CIPROTERONA EN EL TRATAMIENTO DEL ACNE.

El acetato de ciproterona, que es un derivado de la 17-alfa-hidroxiprogesterona, además de ser un componente progestágeno y antigonadotrófico es un compuesto antiandrogénico, cuyas principales propiedades - hemos mencionado en párrafos anteriores.

La utilidad de este medicamento en el tratamiento del acné ha sido estudiada por varios autores, basados en que si el factor androgénico - juega un papel importante en la etiopatogenia del acné, el acetato de ciproterona puede ser un arma terapéutica de mucha utilidad, sobre todo en los casos de acné de difícil manejo, que no responden adecuadamente a otro tipo de tratamientos, como por ejemplo los antibióticos (17), aunque su uso por el momento es limitado a pacientes del sexo femenino, pues no existe en la actualidad una casuística significativa de su uso en hombres.

La dosis indicada es de 2 mg. al día ya que esta es la dosis mínima - adecuada, en combinación con etinil estradiol, no solamente con el fin de no alterar el ciclo menstrual, ya que se utiliza como terapia sustitativa, sino también porque se ha visto que en esta forma se disminuye más efectivamente la secreción sebácea pues tienen mecanismos de acción diferentes, además de que los estrógenos aumentan los niveles de una - proteína ligadora que se une a los andrógenos. De esta manera disminuye la cantidad de andrógenos circulantes y se potencializa el efecto - antiandrogénico del acetato de ciproterona. La dosis de etinil-estradiol es de 0.05 mg. por día.

Dösterberg y Rümpel, realizaron un estudio por medio de métodos de radioinmunoensayo para medir las concentraciones plasmáticas de acetato de ciproterona y de etinil-estradiol y de esta manera determinar la vida media de cada una de estas sustancias y encontraron que el nivel - máximo de acetato de ciproterona se logra a las 2 horas de su administración y tiene una vida media de dos días. El etinil-estradiol mues-

tra un nivel máximo a 1.6 horas y tiene una vida media de 24 hrs.

Estos datos son importantes para determinar la absorción de los ingredientes activos y para que exista un equilibrio entre la toma del medicamento y la eliminación del mismo.

En cuanto a factores que puedan hacer variar la respuesta de las glándulas sebáceas a los antiandrógenos se han situado a las hormonas hipofisarias. Ebling ha hecho estudios a este respecto y parece ser que ni los estrógenos ni los antiandrógenos varían su respuesta aún en animales hipofisectomizados (9).

Hamerstein (17), fué el primero en utilizar una dosis baja de acetato de ciproterona para el tratamiento del acné (2 mg. al día), en combinación con 0.05 mg. de etinil-estradiol de los días 5 a 25 del ciclo menstrual en pacientes con acné leve.

J.L. Van Velde utilizó este tipo de esquema en 10 mujeres con acné moderado o severo durante 21 días del ciclo menstrual por varios meses. Ocho pacientes obtuvieron mejoría notable a los 2 ó 3 meses y una mostró mejoría moderada y sólo una no presentó mejoría. Algunas de estas pacientes se encontraban recibiendo antibióticos por V.O. pero éstos fueron suspendidos al poco tiempo (17).

En 1976 Fanta realizó un estudio de este tipo en 30 pacientes y su porcentaje de mejoría fué de 83% (25).

Riitta Reilei aplica este tratamiento a 20 pacientes con acné durante un periodo de 6 meses y observó buenos resultados en un 50% y mejoría leve en un 25%. Todas las pacientes presentaban un acné severo y ninguno había respondido a otro tipo de tratamientos (25)

Nardi ha reportado que en algunas pacientes los primeros dos meses de tratamiento muestran una exacerbación del acné pero que al siguiente -

mes comienzan a mejorar. Winkler y Schafer compararon este tratamiento, con otros que se dan en forma ordinaria, mediante la medición de producción sebácea y encontraron que el acetato de ciproterona reduce la producción de sebo en una forma más efectiva (34).

U. Lechnit realizó un estudio doble ciego en comparación con otro compuesto que contiene 0.25 mg. de levonorgestrel mas 0.05 mg. de etinil-estradiol en 88 pacientes con acné, durante 6 meses y para evaluar los resultados establecieron dos categorías de mejoría; mejoría en distintos grados o no mejoría. La mejoría obtenida con acetato de ciproterona mas etinil-estradiol (Diane) fué mucho más marcada que la obtenida con el otro compuesto y la diferencia entre los dos medicamentos fué significativamente alta (21).

En otro estudio de 60 pacientes que presentaban diferentes datos de virilismo, entre las cuales 30 presentaban acné, fueron sometidas a un tratamiento consistente en la administración de 100 mg. de acetato de ciproterona de los días 5 a 14 de cada ciclo menstrual y 0.05 mg. de etinil estradiol al día, durante los días 5 a 25. A los dos o tres meses de tratamiento encontraron notable mejoría del acné hasta un 94%.

La razón de administrar una dosis tan alta de acetato de ciproterona es porque las pacientes presentaban varios datos de androgenismo que normalmente no responden a dosis bajas, por lo cual debe estudiarse cada caso individualmente, para obtener los mejores resultados.

Algunos estudios mencionan las observaciones posteriores al suspender el tratamiento con acetato de ciproterona, como el realizado por R. Palatsi en 20 pacientes, de las cuales pudo seguir a doce y a los dos meses solamente cuatro presentaban inicios de recurrencia. Otros autores mencionan que existe una remisión completa del acné en un 47% de los casos (25).

En lo que se refiere a los niveles de hormonas androgénicas durante o

posterior al tratamiento está establecido que el acetato de ciproterona disminuye los niveles de testosterona.

En un estudio de 20 pacientes se encontró una disminución significativa de la testosterona plasmática durante el tratamiento y no se encontraron cambios significativos de los 17 cetos e hidrocorticosteroides en orina durante el tratamiento. Otros estudios mencionan que no hay cambios significativos, sin embargo todo esto es más complicado de como se menciona (15), (25), (13).

El acetato de ciproterona también se ha utilizado por vía tópica en el tratamiento del acné. En 1970 Kenneth estudia el efecto de este antiandrógeno al 5%, en hamsters y refiere no haber encontrado cambios sobre las glándulas sebáceas (2), otros autores también realizaron estudios de este tipo y tampoco encontraron cambios significativos (2) (6)

Otro estudio más realizado por Cunliffe en 5 hombres y 7 mujeres, a los cuales aplicó acetato de ciproterona al 10%, tampoco demuestra variaciones en la secreción sebácea. Sin embargo este estudio no distingue si fué por una inadecuada absorción o por falta de efecto de este antiandrógeno y además existe la evidencia que el vehículo utilizado - (dimetil-sulfóxido) no es el adecuado para las sustancias esteroides (6).

Strauss y Pochi mencionan resultados variables en la disminución de la producción sebácea posterior a la aplicación de acetato de ciproterona al 1% en emulsión agua-aceite, en 4 hombres y 7 mujeres, durante 4 a 16 semanas (32).

Una posible explicación para esta diferencia de resultados podría ser que la ciproterona se absorbe con mayor rapidez que el acetato (34).

Existen por otro lado otras aplicaciones del acetato de ciproterona en dermatología, principalmente en el hirsutismo.

A. Ismail reporta buenos resultados en el tratamiento de cinco mujeres

hirsutas tratadas con la combinación de acetato de ciproterona más -
 etinil-estradiol, durante doce meses (18). Otros estudios en los cua-
 les realizaron mediciones del grosor y la longitud del pelo por medio
 de técnicas especiales, también demuestran que después de 6 a 7 ciclos
 se produce una marcada disminución del crecimiento y grosor del pelo -
 (1), (10).

Existen resultados variables de remisión del hirsutismo según la región
 del cuerpo estudiada, por ejemplo el vello de la cara disminuye hasta
 en un 70%, en la piel del abdomen sólo un 50% de las pacientes estudia-
 das muestran remisión y en la piel de las piernas sólo un 55% logran -
 disminución del vello (21).

J.M.Ekss demostró en 53 mujeres con hirsutismo tratadas con 100 mg. de
 acetato de ciproterona al día, durante los días 5 a 14 de cada ciclo -
 menstrual más 0.05 mg. de etinil estradiol de los días 5 a 25, buenos
 resultados hasta en un 85%, logrando una remisión completa en el 27% -
 de los casos. El tiempo del tratamiento varió de 3 a 39 meses ya que
 muchas pacientes al no observar mejoría a corto plazo abandonen el tra-
 tamiento, sin embargo el autor menciona que aún cuando no se logre una
 remisión completa el aspecto estético y el beneficio psicológico, jus-
 tifican que el tratamiento sea administrado por varios periodos de --
 tiempo (13).

Existen otros esquemas de tratamiento para el hirsutismo como por ejem-
 plo la combinación de Diane (acetato de ciproterona 5 mg. más 0.05 mg)
 más 50 mg. de acetato de ciproterona con lo cual se logran buenos resul-
 tados en el 90% de los casos, sin embargo se ha visto que existe buena
 respuesta terapéutica administrando "Diane" únicamente ya que los efec-
 tos logrados son comparativos (19).

Otra aplicación terapéutica del acetato de ciproterona: es la alopecia
 en el hombre con lo cual se han reportado hasta un 50% de mejoría des-

pués de un año de tratamiento, aunque en la mayoría de los casos los síntomas regresan una vez terminado el tratamiento (34).

La dosis utilizada en hombres es de 100 a 200 mg. diarios, sin embargo se ha visto que suprime la lívido y la agresión en hombres hipersexuales (27).

Existen pocas referencias acerca de la observación de las pacientes una vez suspendido el tratamiento. Riitta Palatsi en un estudio de 20 pacientes, solamente pudo seguir a 12 durante dos meses posteriores y de estas 4 mostraron datos de recurrencia de acné. En otro estudio de hirsutismo a los 3 meses de suspender el tratamiento se encontró aumento en el crecimiento del pelo.

Con respecto a los efectos colaterales que se presentan en algunas pacientes tratadas con acetato de ciproterona son principalmente cefaléa disminución de la lívido en el 10 a 20% de los casos (25), (26), depresión, aumento de peso (aunque algunos reportan pérdida de peso) (27), exacerbación de várices preexistentes (17), sensación de tensión de las glándulas mamarias, lo cual puede presentarse al inicio del tratamiento y que se presenta más frecuentemente que con el uso de los derivados de la 19-nortestosterona. Otro dato importante es que el porcentaje de presentación de sangrado intermenstrual es de 2.1% lo cual se considera aceptable, tomando en cuenta el número total de ciclos de tratamiento (2), (5).

La disminución de la lívido se debe a la actividad antiandrogénica del acetato de ciproterona y el resto de los síntomas son atribuidos al efecto progestacional de la misma (34).

En cuanto a su efecto anovulatorio, hay una evaluación hecha en 1354 mujeres que en total suman 12,800 ciclos de tratamiento y no hubo embarazo aún cuando el índice de errores en la toma del medicamento -

(Diane) se consideró alta (21).

Otros usos del acetato de ciproterona, fuera del campo de la Dermato -
logía han sido en el tratamiento de la hipersexualidad masculina y pu-
bertad precoz en hombres y mujeres. Además tiene un efecto inhibidor
de la hormona ACTH lo cual parece contribuir a su actividad antiandro-
gónica especialmente en el tratamiento de la hiperplasia adrenal congé-
nita (13).

En cualquier caso, antes de someter a una paciente a tratamiento con
acetato de ciproterona debemos asegurarnos de que no exista ninguna -
contraindicación ginecológica, para lo cual debe hacerse un examen clí-
nico previo y además debemos de tener la certeza de que no existe emba-
razo ya que se corre el riesgo de feminización del feto masculino.

También es importante mencionar que el tratamiento debe ser suspendido
ante la presencia de efectos colaterales. (13).

V. PROTOCOLO DE ESTUDIO

ACETATO DE CIPROTERONA EN EL TRATAMIENTO DEL ACNE.

Estudio de 15 casos.

MATERIAL Y METODOS.

En el presente estudio se incluyeron 15 pacientes del sexo femenino - con acné de diversos grados que variaban de moderado a severo, las cuales existieron a la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México S.S.A. durante el periodo que comprende del mes de diciembre de 1980 al mes de diciembre de 1981.

Todas las pacientes fueron asignadas a un solo grupo.

El medicamento utilizado lleva el nombre de DIANE y su presentación es en forma de grageas secuenciales, cada una de las cuales contiene una combinación de acetato de ciproterona 2 mg. (componente progestacional) y 0.05 mg. de etinil estradiol (componente estrogénico).

Cada paquete contiene 21 grageas de las cuales se administró una gragea diaria a partir del 5o. día del ciclo menstrual y al terminar se dejaron siete días de descanso sin tomar el medicamento, para iniciar un nuevo ciclo, tomando en cuenta que es importante seguir la secuencia de los días de la semana que vienen anotados por encima de cada gragea. Esta forma de administración es similar a los tratamientos hormonales sustitutivos comunes, dados por la vía oral.

No se aplicó ningún otro tipo de tratamiento para el acné; solamente se recomendó lavado facial con agua y jabón dos veces al día.

Otra recomendación especial fué que por ningún motivo se omitiera tomar alguna de las grageas ya que de hacerlo se presentaría sangrado intermenstrual, además de interrumpir el esquema de tratamiento.

Duración del estudio.- La duración del tratamiento fué variable en cada paciente pero inicialmente fué planeado administrar el medicamento durante 6 meses.

Criterios de inclusión.

- 1) Sexo femenino.
- 2) Edad mayor de 15 años.
- 3) Historia clínica completa.
- 4) No presentar problemas ginecológicos
- 5) No haber recibido anovulatorios hormonales anteriormente.
- 6) Poca respuesta del acné a otro tipo de tratamientos.
- 7) Fotografía al inicio del tratamiento.
- 8) Capacidad de acudir a las citas cada mes.

Criterios de exclusión.

- 1) Presencia de várices.
- 2) Presencia de mastopatía fibroquistica.
- 3) No desear la anticoncepción.
- 4) Presencia de efectos colaterales.

Perímetros de evaluación.

Para evaluar la severidad del acné se utilizó la clasificación de -- Blaney quien propone los siguientes grados:

Grado 0: Menos de 3 comedones y pocas pápulas pequeñas.

Grado 2: Pocas pústulas, lesiones poco visibles a 2.5 mts.

Grado 4: Lesiones inflamatorias moderadas.

Grado 6: Comedones abundantes, pápulas pequeñas y numerosas, lesiones fácilmente reconocibles a 2.5 mts.

Grado 8: Acné conglóbata.

Cada caso fué clasificado, según el número y tipo de lesiones que presentaron antes de iniciar el estudio y se efectuaron valoraciones por medio de la observación clínica durante los diferentes meses en que fué administrado el medicamento y posteriormente al final se clasificaron nuevamente para valorar el cambio de un grado a otro menor según los resultados obtenidos.

Además de efectuar una valoración desde el punto de vista clínico, se realizó la misma clasificación por medio de control fotográfico, antes y después del tratamiento.

V. RESULTADOS.

1.- En cuanto se refiere a la composición del grupo, fueron 15 pacientes, la edad de éstos fué variable entre 15 y 26 años, dando un promedio de 18.6 años (tabla 1).

2.- El tiempo de evolución del acné antes de iniciar el tratamiento tuvo una variación entre 1 y 8 años. Un 33% de las pacientes tenían una evolución de 2 años y un 20% tenían una evolución de 4 años.

3.- Con respecto a la severidad del acné encontramos que la mayoría de las pacientes presentaban un acné grado 4 (siete pacientes) y seis pacientes presentaban acné grado 6. Solamente una paciente presentó acné grado 2 y otra acné grado 8 (tabla 3).

4.- La duración del tratamiento fué variable. Solamente 4 pacientes recibieron el tratamiento por 6 meses como había sido planeado inicialmente, 3 pacientes recibieron el medicamento por 5 meses, 3 pacientes por 4 meses, 4 pacientes por 2 meses y una paciente por 1 mes.

Esto se debió principalmente a la presencia de efectos colaterales los cuales se presentaron en 7 pacientes, 2 pacientes suspendieron el tratamiento voluntariamente y 2 más no regresaron a su cita. (tabla 4).

5.- La efectividad del tratamiento se valoró de la siguiente manera:
Sin cambios .- Aquellas pacientes que no mostraron diferencia en cuanto al aspecto y número de lesiones después del tratamiento en cuanto a su estado inicial.

Mejoría leve .- Cuando hubo una ligera variación en el número de lesiones aunque no hubo cambio de un grado de acné a otro de menor severidad.

Mejoría moderada .- Se refiere a pacientes que mostraron disminución

de un grado según la clasificación de Blaney.

Mejoría notable.- Cuando hubo una disminución de dos grados o más en relación al grado inicial.

Los resultados fueron los siguientes: solamente 2 pacientes no mostraron cambios; una de ellos recibió el medicamento por dos meses y no regresó para su nueva cita a la Consulta Externa. La otra solamente se le administró un mes el medicamento por presentar intolerancia al mismo. (13.3%).

Las pacientes que mostraron mejoría leve fueron 3 y éstas recibieron solamente dos meses de tratamiento (20%)

El 26.2% de las pacientes presentaron mejoría moderada y de este grupo formado por 4 pacientes, 2 tomaron el medicamento por 4 meses y 2 por 5 meses.

Finalmente el grupo de pacientes que presentaron mejoría notoria estuvo formado por 6 pacientes que constituyen un 40% del total. A este grupo pertenecen las pacientes que recibieron el tratamiento durante 6 meses más dos pacientes más, una de las cuales lo recibió por 5 meses y otra durante 4 (tabla 5).

6.- Efectos colaterales.- Del grupo total de 15 pacientes, 7 presentaron efectos colaterales y esto constituye un 46.6%. Cefaléa, náuseas y vómito se presentaron con mayor frecuencia y otro dato que se presentó en 4 pacientes fué nostalgia y galterreas. Estos datos se muestran con mayor claridad en la tabla 6.

Table 1
CARACTERISTICAS DEL GRUPO

No. Pacientes	Edad	Sexo
15		Femenino
1	15 años	
1	16 años	
1	17 años	
2	18 años	
3	19 años	
1	20 años	
3	21 años	
1	23 años	
1	25 años	
1	26 años	

PROMEDIO 18.6 AÑOS

Tabla 2.
TIEMPO DE EVOLUCION DEL ACNE

Años.	No. de Pacientes	%
1	2	13.3
2	5	33.3
3	1	6.6
4	3	20
5	1	6.6
6	1	6.6
7	1	6.6
8	1	6.6

Tabla 3.
SEVERIDAD DEL ACNE

Grado	No. de Pacientes	%
2	1	6.6
4	7	46.6
6	6	40
8	1	6.6

Tabla 4.
TIEMPO DE TRATAMIENTO

Meses	No. de Pacientes	%
1	1	6.6
2	4	26.6
4	3	20
5	3	20
6	4	26.6

Tabla 5.

EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO.

Mejoría	No. de Pacientes	%
Leve	3	20
Moderada	4	26.6
Notoria	6	40
Sin cambios	2	13.3

Tabla 6.

EFECTOS COLATERALES

Paciente	Síntoma					
	Cefaléa	Mareo	Nauseas	Vómito	Mastalgia	Galectorreas
VPE.	X					
SVL.					X	X
MM.	X				X	X
LCD.					X	
RBR.		X	X			
EVV.		X	X	X		
RVE.	X					
Total 7 pacientes.						

Tabla 7.

CONCENTRACION DE DATOS

Paciente	Severidad del acné		Tiempo de Tratamiento	Mejoría	Efectos colaterales
	Grado Inicial	Grado Final			
E.V.V.	2	2	1	Sin cambios	X
R.B.R.	6	6	2	Leve	X
S.V.L.	6	6	2	Leve	X
B.L.L.	4	4	2	Leve	X
C.M.R.	6	6	2	Sin cambios	
M.R.R.	4	2	4	Moderada	
M.R.M.	4	2	4	Moderada	X
E.N.A.	6	2	4	Notoria	
L.C.B.	4	2	5	Moderada	X
R.V.E.	6	2	5	Notoria	X
F.L.C.	4	2	5	Moderada	
E.V.P.	4	0	6	Notoria	
L.G.G.	6	2	6	Notoria	
A.N.V.	4	0	6	Notoria	
C.L.C.	8	2	6	Notoria	

VII. CONCLUSIONES Y COMENTARIO.

Por los resultados obtenidos podemos concluir que:

- 1.- El acetato de ciproterona a dosis de 2 mg. al día más 0.25 mg. de etinil-estradiol (DIANE), es efectivo en el tratamiento del acné en un 66.6% de los casos si tomamos en cuenta los dos grupos de pacientes - que presentaron mejoría moderada (26.6%) y notoria (40%).
- 2.- Para obtener buenos resultados es necesario administrar el medicamento de 4 a 6 meses ya que los dos grupos de pacientes que presentaron mejoría, lo recibieron durante este periodo.
- 3.- La suma de pacientes que solamente presentaron cambios leves o - que no presentaron cambios nos da un 33.3%. Sin embargo es importante mencionar que este grupo es poco comparativo con el grupo que mostró - buenos resultados debido a que el tiempo de tratamiento fué muy dife - rente pues en el primero fué de 1 a 2 meses.
- 4.- El porcentaje de efectos colaterales fué de 46.6%. Cefaléa 20%, mareo y náuseas en un 13.3%, vómito 6.6%, mastalgia 20% y galactorrea en un 13.3%.
- 5.- Estos síntomas indeseables se presentaron en 3 pacientes después de 2 meses, en 2 después de 5 meses y en 2 pacientes después de 4 y 1 mes respectivamente, por lo cual, concluimos que la presencia de es - tos datos es independiente del tiempo de administración del tratamien - to. En el momento en que se presentaron los síntomas se suspendió el tratamiento.

En los últimos años el estudio del tratamiento hormonal del acné ha - avanzado a grandes pasos y es innegable que el acetato de ciproterona ha demostrado ser efectivo hasta en un 94% según Lechnit (1979), in-

cluso comparado con otros compuestos hormonales administrado por lo -
 menos durante 6 meses.

Los resultados del presente estudio son aceptables tomando en cuenta -
 que el grupo de pacientes que no mostró datos de mejoría no recibió el
 tratamiento en el tiempo planeado para poder observar los resultados,
 aunque otros autores mencionan que la mejoría puede observarse a par -
 tir del tercer mes.

Como la mayoría de los anovulatorios orales este compuesto hormonal no
 está exento de producir síntomas indeseables los cuales se presentaron
 en una buena proporción de las pacientes estudiadas y aunque algunos -
 como la cefaléa y las náuseas pueden ser más o menos toleradas durante
 algunos meses, otros síntomas son objeto de mayor atención y nos indi -
 can que hay que suspender el tratamiento, estos son la mastalgia y ga -
 lactorrea que se encuentran descritos en la literatura y que son produ -
 cidos precisamente por el componente progestágeno del medicamento (ace -
 tato de ciproterona), aunque mencionan que estos datos se presentan al
 primer mes de tratamiento en nuestros casos no hubo una correlación -
 cronológica.

Definitivamente que el uso de este medicamento es delicado y por lo -
 tanto deben de seleccionarse cuidadosamente a las pacientes que lo re -
 quieran, principalmente aquellas que tengan una larga evolución del -
 acné en las cuales el factor androgénico sea importante o que muestren
 algunos otros datos de androgenización como hirsutismo por ejemplo o -
 que tengan poca respuesta a tratamientos con antibióticos u otro tipo
 de tratamiento.

Por otro lado es lamentable el hecho de que el tratamiento sea limita -
 do a pacientes del sexo femenino ya que excluye a más de la población
 que padece acné aunque aún se encuentra en estudio el uso de acetato de
 ciproterona en hombres, por lo que en algunos años no sería sorpren -
 de que se lograra descubrir un antiandrógeno útil en el tratamiento -

del acné que no produzca los efectos no deseados que frecuentemente se encuentran.

Algunas de las pacientes fueron observadas durante meses posteriores a la suspensión del medicamento aunque no en forma sistemática pero -- nos atrevemos a decir que pocas presentan recidiva, y el acné puede -- controlarse con los tratamientos habituales.

PACIENTE TRATADA DURANTE 6 MESES



ANTES DEL
TRATAMIENTO.



DESPUES DEL
TRATAMIENTO.

PACIENTE TRATADA DURANTE 6 MESES.



ANTES DEL TRATAMIENTO

DESPUES DEL TRATAMIENTO.



PACIENTE TRATADA DURANTE 6 MESES

ANTES DEL TRATAMIENTO.



DESPUES DEL
TRATAMIENTO.



PACIENTE TRATADA DURANTE 5 MESES.

ANTES DEL TRATAMIENTO.

DESPUES DEL TRATAMIENTO.

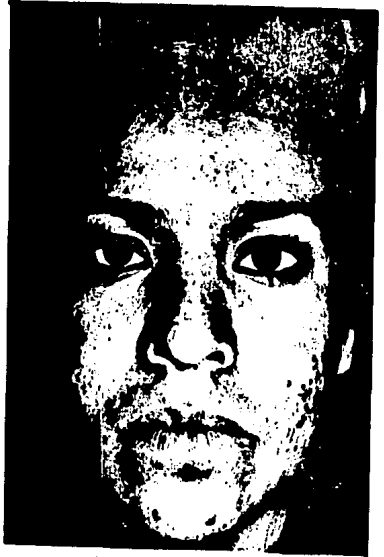


ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



PACIENTE TRATADA DURANTE 4 MESES

ANTES DEL TRATAMIENTO.



DESPUES DEL TRATAMIENTO

PACIENTE TRATADA DURANTE 4 MESES



ANTES DEL TRATAMIENTO



DESPUES DEL
TRATAMIENTO.



PACIENTE TRATADA DURANTE 2 MESES

ANTES DEL TRATAMIENTO.

DESPUES DEL TRATAMIENTO.



VIII. RESUMEN.

El acetato de ciproterona es un antiandrógeno que se ha utilizado en el tratamiento del acné, hirsutismo y saborrea.

El presente estudio se refiere a la utilización de acetato de ciproterona 2 mg. en combinación con etinil-estradiol 0.05 mgs. (DIANE), en el tratamiento de 15 pacientes del sexo femenino con acné de diversos grados que existieron a la Consulta Externa del Hospital General de México S.S.A. La duración del tratamiento fué variable entre 2 a 6 meses y los resultados se valoran desde el punto de vista clínico, según la variación de un grado de acné a otro menor según la clasificación de Blaney. Un 20% mostraron mejoría leve, 26.2% presentaron mejoría moderada y un 40% presentaron mejoría notoria. A éste último grupo corresponden los pacientes que recibieron el medicamento por más tiempo.

Siete pacientes presentaron efectos colaterales (46.6%). Los síntomas que se presentaron fueron: cefaléa, náuseas, mastalgia y galactorrea.

IX. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anderson, J.A.R.: An assesment of (1) cyproterona acetate and (2) ethinyl-estradiol and Lynosterol (Minilyn) in the treatment of -- idiopathic hirsutism. *Brit.,J. Dermat.*, 99: 545-552, 1978.
- 2.- Burdick, K.H.: The topical efect of the antiandrogen chlormandione acetate and some of its chemical modifications on the hamater costovertebral organ. *Brit. J. Dermat.*, 82: sup 6, 19-25, 1970.
- 3.- Cohn, R.L.: Current status of acne treatment. *Postgraduate Medicine*, 67: 117-130, 1980.
- 4.- Calman, K.C.: Androgens and acne. *Brit. J. Dermat.*, 82: sup. 6 26-32, 1970.
- 5.- Caplan, R.M.: Gynecomastia from a non-estrogenic antiandrogen. *J. Clin. Endoc.*, 26: 1394-1395, 1966.
- 6.- Cunliffe, W.J.: The efect of topical cyproterone acetate on sebum secretion in patients with acne. *Brit. J. Dermat.*, 81: 200-201, 1969.
- 7.- Dorfman, R.L.: Biological activity of antiandrogens. *Brit, J. - Dermat.*, 82: sup. 6, 2-8, 1970.
- 8.- Dösterberg, B.M.: Plasma levels of active ingredients after single and repeated administration of a new oral contraceptive containing 2 mg. of cyproterona acetate and 50 microgr. of ethinyl-estradiol to five women. *Acta Obstet-Gynecol. Scand.*, 88: 27 - 31, 1979.
- 9.- Ebling, F.J.: Factors influencing the respose of the sebaceous glands of the rat to androgens. *Brit. J. Dermat.*, 82: sup: 6, - 9-14, 1970.
- 10.- Ebling, F.J.: Efect of cyproterone acetate in hair growth and sebum secretion. *Brit. J. Dermat.*, 97: 371, 1977.
- 11.- Ebling, F.J.: The action of an antiandrogenic steroid, 17-alpha-metil-nortestosterone, on sebum secretion in rats treated with - testosterone. *J. Endocr.*, 38: 181-185, 1967.
- 12.- Ebling, F.J.: The effects of cyproterone acetate and estradiol - upon testosterone stimulated sebaceous activity in the rat. *Acta*

Endocr., 72: 361-365, 1973.

- 13.- Ekoe, J.M.: treatment of hirsutism, acne and alopecia with cyproterone acetate. *Dermatologica*, 160: 393-404, 1980.
- 14.- Fitzpatrick, T.B.: *Dermatology in General Medicine*. McGraw Hill Book company, New York, 1971
- 15.- Frölich, M.: The influence of combined cyproterone acetate- ethinyl oestradiol therapy on serum levels of dehydroepiandrosterone, androstenedione and testosterone in hirsute women. *Acta Endocr.*, 84: 333-342, 1977.
- 16.- Goolamali, S.K.: The origin and use of the word "acne". *Brit. J. Dermat.*, 96: 291-295, 1977.
- 17.- Hamerstein, J.: Use of cyproterone acetate in the treatment of - acne, hirsutism and virilism. *J. Steroid. Bioch.*, 6: 827-836, - 1975.
- 18.- Ismail, A.A. and Davidson, D.W.: The evaluation of the role of - androgens in hirsutism. and the use of a new antiandrogen. Cy - proterone acetate for therapy. *Clin. and endocr. and metab.* 39: 81-95. 1974.
- 19.- Jones, K.R.: Effect of cyproterone acetate on rate of hair growth in hirsute females. *Brit. J. Dermat.* 105: 685-692, 1981.
- 20.- Katchen, B. and Buxbaum, S.: disposition of a new nosteroid anti - androgen alpha-trifluoro-2-methyl-4-nitro-m-propionotoluidine -- (flutamide) in men, following a single oral 200 mg. dose. *Clin. - Endoc. Met.*, 41: 373, 1975.
- 21.- Lachnit, U.: The development and evaluation of an ovulation, inhi - bitor (DIANE) containing an antiandrogen. *Acta Obstet. Gynecol Scand.*, 88: 33-42, 1979.
- 22.- Leyden, J.J. and Kligman, A.M.: Acne vulgaris. *Drugs*, 12: 292-300 1976.
- 23.- López, M.P.: Tratamiento del acné con eritromicina tópica. Tesis. UNAM, México, 1981.
- 24.- Newmann, F.: The effect of a new antiandrogenic steroid, 6-chloro- 17-hidroxy-1-2-methynelenapregna-4-6-diene-3-20-dione acetate -- (cyproterone-acetate) on the sebaceous glands of mice. *J. Invest.*

- Dermat., 46: 561-572, 1966.
- 25.- Palacsy, H. treatment of acne with cyproterone acetate and ethinyl estradiol. Acta Derm. Stock., 58: 449-454, 1978.
- 26.- Plewiny, G. and Kligman, A.M.: Acne Morphogenesis and treatment. Springer-Verlag, Berlin, 1975
- 27.- Pochi, P.E.: Current status of the use of hormonal agents. International Congress Series 451. Excerpta medica. 511-514, 1979.
- 28.- Rook, A. and Wilkinson, D.S.: Textbook of Dermatology. Blackwell Scientific publications, Oxford, 1979
- 29.- Sadl, A.: lecciones de Dermatología 9a. edición, Ed. Francisco - Méndez C. México, D.F., 1979.
- 30.- Shalita, A. and Fienkel, R.: Acné. Jour. Invest. Dermat., 73: - Part. II, 434-492, 1979.
- 31.- Shuster, S.: The bioassay of androgens, antiandrogens and other - hormones on the sebaceous gland, Brit., J. Dermat., 82; sup 6, 15 - 18, 1970.
- 32.- Strauss, J.S.: Assay of antiandrogens in men by the sebaceous gland response. Brit. J. Dermat., 82; sup 6, 33-42, 1970.
- 33.- Steinberger, E.: The menstrual cycle and plasma testosterone levels in women with acne. Jour. Am. Acad. of Dermat., 4: 54-58, 1981
- 34.- Stewart, M.E.: Antiandrogens and the skin. Review. Int. Jour. Dermat., 17: 167-179, 1978.
- 35.- Zarate, A.: Effect of an antiandrogen, 17-methyl-B-nortestosterone on acne and hirsutism. J. Clin. Endoc. Metab., 26: 1394, 1966.