

11212
4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.

TRATAMIENTO DEL ACNE VULGAR CON
ESPIRONOLACTONA CREMA AL 5 % VS
MINOCICLINA VIA ORAL

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A :
LINDA GARCIA HIDALGO

JEFE DE SERVICIO Y ASESOR DE TESIS
DR. AMADO SAUL CANO

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
RESUMEN	
I. INTRODUCCION	2
A. Antecedentes	
1. Acné	4
2. Espironolactona	35
3. Minociclina	43
B. Situación actual	44
C. Objetivo	44
D. Hipótesis	44
E. Justificación	44
II. MATERIAL Y MÉTODOS	44
III. RESULTADOS	46
IV. DISCUSION	47
V. CONCLUSIONES	48
VI. ICONOGRAFIA	69
VII. BIBLIOGRAFIA	50

RESUMEN

Se realizó un estudio con 20 pacientes, al azar, doble ciego, con acné vulgar, que fueron tratados con crema de espirolactona al 5% dos veces al día, en comparación con minociclina vía oral dos veces al día, durante 12 semanas, con el objeto de valorar la eficacia y tolerancia de la espirolactona.

Se demostró que el tratamiento con la crema de espirolactona al 5% es útil, ya que en el grupo así tratado, se presentó mejoría progresiva de las lesiones de acné entre la tercera y sexta semana de tratamiento, así como mejoría total en algunas de ellas, no demostrándose una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los resultados obtenidos en los pacientes que fueron tratados con minociclina.

La crema resulta de fácil aplicación, aunque un buen porcentaje de los pacientes la encontraron muy grasosa.

Los efectos secundarios fueron eritema, prurito y descamación, que se presentaron con mayor frecuencia al principio del tratamiento, pero en ningún caso requirió suspensión del mismo.

El acné, la enfermedad de la piel quizá más universal, compleja en su etiopatogenia, variada en su sintomatología, perjudicada en su tratamiento y manejo, puede ser un hecho más en la evolución de la vida del ser humano o hechar a perder los mejores años de una persona. El médico que sabe, con tratamientos sencillos nada sofisticados, con explicación clara y sincera al paciente y a su familia y con una actitud honesta, tiene un papel importante en su adecuado control y tratamiento.

INTRODUCCION

El acné es una enfermedad obstructiva e inflamatoria de la unidad pillo - sebácea, la cual afecta principalmente la cara, pecho y espalda.

Los factores patogénicos que se le atribuyen son un aumento en la ex - creción de sebo, queratinización folicular anormal, colonización bacteriana e inflamación local.

La enfermedad tiene un gran espectro, que puede variar desde un grado mínimo hasta ser una enfermedad severa y deformante.

De presentación casi siempre en la adolescencia , ocasionalmente puede presentarse desde el nacimiento y otras veces puede persistir hasta la cuarta y quinta década de la vida.

Los tratamientos empleados son numerosos y van desde preparaciones tópicas hasta administración oral de antibióticos , antiandrógenos o retinoi - des. La combinación de tratamiento tópico y sistémico es frecuentemente la más apropiado.

La elección del medicamento requiere por parte del médico el conoci - miento de su eficacia, así como de los efectos adversos (1).

Recientemente se ha planteado el uso de espironolactona tópica como un recurso más en la terapéutica para el acné.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad de la crema espironolactona al 5% , en comparación con minociclina por vía oral, en pacientes con acné vulgar.

Es mi deseo que esta sencilla revisión, ofrezca en su oportunidad, a quien se interese en ello, una visión práctica y concisa sobre el tema.

DEFINICION

El acné es una enfermedad crónica, obstructiva e inflamatoria del folículo pilosebáceo, de etiología multifactorial, caracterizada por la presencia de comedones, pápulas, pústulas, abscesos, " quistes " y cicatrices atróficas e hipertróficas (2).

ETIMOLOGIA

El origen del término acné, no está muy claro y ha sido atribuido a un error de traducción del griego AKMEE, que significa el inicio o inicio de la vida. La palabra postulada por Cassius y Grant, fué pronunciada "acné", se duda si escrita como achne o acné, y que Cassius corrigió a acne como acné. Aelius Amidenus, médico del emperador Justiniano, a 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 fué usualmente escrito en griego hasta el siglo XVIII.

Acné aparece también como nombre de mujer en latín. La isla de Achne (Achne) cerca de Rodas se ha dicho que ha sido llamada así porque a menudo el rocío la ocultaba, por lo que se compara metafóricamente con las lesiones de acné. Este término ha sido aplicado con una variedad de adjetivos calificativos a muchas erupciones, basados en una supuesta relación etiológica o una similitud morfológica, con el acné de la adolescencia o acné vulgar, actualmente este término se utiliza para designar aquellas lesiones del folículo pilosebáceo que asocian factores de retención de la secreción sebácea con inflamación del conducto (3).

EPIDEMIOLOGIA

El acné es uno de los padecimientos más frecuentes , prácticamente se puede decir que afecta en algún modo a todos los seres humanos (7).

Pero es en la pubertad cuando se transforma en un problema común.

En las mujeres 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, sin embargo, sobre todo en la mujer el acné puede persistir hasta la tercera década o más (8).

Existen estudios que indican que hay un ligero predominio masculino , según algunos autores el acné es menos común en los orientales y tiende a ser de carácter familiar (4).

También se ha informado que el acné nódulo quístico es más común en blancos que en negros y grupos de investigadores han observado que es más severo en pacientes con genotipo XYV (3,6).

ETIOPATOGENIA

Aunque la causa básica del acné es desconocida, en los últimos años se ha acumulado considerable información sobre los diversos factores que intervienen en su patogenia.

Para entender el acné es indispensable conocer el substrato anatómico donde se desarrolla la enfermedad.

Los folículos pilosos se hallan unidos a una glándula sebácea constituyendo la unidad embriológica, anatómica y funcional. Las unidades pilosebáceas se originan en el germen epitelial primario durante el tercer mes de la gestación, extendiéndose en dirección céfalo caudal.

Existen tres clases de folículos pilosebáceos; los del cabello y barba que producen pelos terminales y están libres de acné; los folículos lanuginosos con grandes glándulas sebáceas, producen vellos y están libres de acné y los folículos sebáceos de la cara y tronco que tienen una porción pilar tan delgada que pueden o no producir minúsculos vellos invisibles, un canal ancho y profundo y una inmensa glándula sebácea multilobular. En estos folículos se desarrolla el acné.

Los folículos están constituidos por una matriz, el bulbo piloso que rodea la papila dérmica seguida del cuello inferior, el istmo o cuello superior y el infundíbulo con una parte intradérmica, el infrainfundíbulo, y otra intrapidérmica el acroinfundíbulo, que desemboca por un orificio, el ostium.

Por encima del bulbo el folículo es un cilindro constituido por vainas que envuelven el tallo piloso el cual se hace libre en el infundíbulo rodeado de restos hialinizados de la vaina interna y de productos de la secreción sebácea.

Los pelos terminales ocupan toda la anchura del infundíbulo, mientras que los de los folículos sebáceos ocupan tan solo un décimo de su anchura. El resto de la cavidad está lleno por la mezcla de sebo, láminas córneas y colonias de corynebacterias, pitiosporum y estafilococos. Se calcula en cinco mil el número de folículos sebáceos de la cara.

El folículo piloso tiene un ciclo evolutivo de recambio, el ciclo pilar, que en los folículos terminales está dividido en tres fases: anógena o de crecimiento, dura de 2 a 3 años en el hombre y 6 a 8 años en la mujer; catagénica o de cese de la actividad mitótica y queratogénica, dura 3 semanas y la fase telógena o de reposo que dura de 3 a 6 meses. El ciclo de los vellos de los folículos sebáceos es tan sólo de 80 días.

Las glándulas sebáceas, presentes al nacimiento se hipertrofian, por efecto de los andrógenos maternos, se atrofian poco después, permaneciendo en fase quiescente hasta los 8 o 9 años de edad en que se inicia la "pubertad sebácea", marcada por el desarrollo de las glándulas, el cambio en la composición y el aumento en la tasa de excreción del sebo.

La glándula sebácea es una glándula holocrina cuya secreción se produce por autólisis lisosomal. Cada lóbulo posee dos tipos de células: las indiferenciadas y las germinativas, localizadas en la periferia y las células diferenciadas hacia el centro del acini, que son células más grandes, de citoplasma lleno de gotitas lipídicas. Próximo al canal pilosebáceo confluyen todos los acini, las células se alargan y se desintegran dando lugar al sebo.

El tiempo de diferenciación media es de 7 a 10 días y 7 a 8 más, corresponden a la fase de síntesis seguida de la desintegración celular. Para este proceso el glicógeno parece ser la reserva mayor de energía de la célula sebácea, poseyendo una relativa autonomía energética con respecto al aporte nutricional global del organismo (9).

Entre los ácidos grasos libres, los insaturados tales como el oleico son los relativamente más potentes. La comedogenicidad disminuye mientras aumenta la longitud de la cadena de carbonos, sin embargo los componentes más cortos están presentes en pequeñas cantidades. El ácido palmítico (C16) constituye el 25% del total de ácidos grasos libres y es un constituyente comedogénico importante (23).

Los glicéridos son el material predominante en cantidad en el sebo y aunque son comedogénicos débiles, pueden ser significativos debido a su cantidad (24,25).

El sebo es muy irritante, ya que su salida del folículo provoca una respuesta tisular violenta. Experimentalmente, la inyección intradérmica de ácidos grasos libres sebáceos induce inmediatamente una pápula inflamatoria la cual puede supurar, la inyección de sebo sin ácidos grasos libres produce menor daño, pero con reacción granulomatosa crónica, que se ha atribuido al escualeno y ésteres cíclicos que son componentes altamente insolubles que permanecen mucho tiempo en los tejidos (14,16).

Los factores hereditarios son muy importantes para determinar el tamaño y la actividad de la glándula sebácea. Los glándulas sebáceas de los pacientes con acné tienen una superficie de sección hasta 5 veces mayor que en los normales, además muestran un recambio celular más rápido como ha sido mostrado mediante estudios de timidina tritiada (9).

Hay estudios en gemelos idénticos que muestran un alto grado de concordancia en la distribución y severidad del acné. Hay estudios donde se ha encontrado que el 45% de los adolescentes con acné también uno o ambos padres con antecedentes de la enfermedad, mientras que solo el 7% de adolescentes sin acné presentaba este tipo de afección familiar. Parece ser que hay un factor de herencia poligénica (26).

Se sabe que la glándula sebácea tiene un control endocrino complejo, que depende de andrógenos predominantemente, siendo la testosterona el principal implicado en el desarrollo y mantenimiento de la glándula sebácea (21,22).

Asimismo se sabe, que existen dos vías en las cuales los andrógenos pueden actuar sobre la unidad pilosebácea: la primera sería, elevando los andrógenos circulantes o bien aumentando la sensibilidad de la unidad pilosebácea a los mismos, como postula Darley (27). Vale la pena mencionar que en la mujer normal el 98% de la testosterona sérica está ligada a una globulina ligada a una globulina ligadora de la hormona sexual (SHBG); por lo tanto, una baja en el nivel de esta SHBG, implica un aumento en los niveles de testosterona libre aún en presencia de valores normales de testosterona total.

Resulta de primordial importancia conocer el metabolismo de los andrógenos y sus precursores, para entender más esta relación de hormonas y acné. Así tenemos que el sulfato de dehidroepiandrosterona da origen a la hidroxipandrosterona (DHA) y que ésta por la acción enzimática de la 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa da lugar a la formación de androstenediol, uno de los precursores de la testosterona, que más tarde por la acción de la 5 alfa reductasa dará paso a la formación de dehidrotestosterona, que se encuentra aumentada en muchos casos de acné. Además la DHA va a dar origen por otra vía la formación de androstenediona, otra vez por la acción de la ya mencionada 5 alfa reductasa.

Steinberger y cols. (28) estudiaron a un grupo de 285 mujeres con hirsutismo y acné, determinando en ellas sus correspondientes niveles séricos de testosterona, dehidroepiandrotestosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), y encontrando que los niveles de testosterona estaban elevados en un 75% de estas pacientes, los DHEA también estaban elevados.

en un 57.5% y los DHEA-S en un 21.10% ; mientras que por otra parte, sólo un 13% de estas mujeres presentaron niveles normales de todos estos andrógenos; esto mismo fue verdad para mujeres de este grupo a quienes por laparoscopia se les diagnosticó la presencia de ovarios poliquísticos; estas pacientes fueron tratadas con dosis bajas de prednisona y mostraron mejoría aceptable. Como se sabe la enfermedad ovárica poliquística es la anomalía ovárica más frecuente en la mujer.

Sin embargo en un estudio llevado a cabo en 35 varones con acné severo, no encontraron niveles diferentes de los andrógenos estudiados, entre ellos y el grupo control (29). Es difícil decir el porque de estas diferencias entre ambos estudios, pero una de las posibles razones, es que en los anteriores estudios efectuados en mujeres, fueron siempre a pacientes con alguna mayor o menor afección endocrinológica, y concluyen, diciendo que sus experimentos apoyan el que el acné resulte finalmente de un problema localizado en el órgano "blanco" (piel) y/o alrededor de la glándula sebácea.

Empero, otros autores mencionan que es indudable que los niveles elevados de andrógenos séricos se van a encontrar con más frecuencia en aquellos enfermos con acné severo y resistentes a la terapéutica dermatológica convencional, y que casi siempre estos enfermos, generalmente mujeres, presentan hirsutismo y acné, además de irregularidades en su ciclo menstrual.

Sciavone y cols. (31), demostraron en un grupo de 24 mujeres con acné, que cuatro de ellas tenían niveles también elevados de testosterona total y once presentaban también niveles elevados de testosterona libre. La concentración promedio de testosterona en los pacientes con acné fué de 1.035ng/dl mientras que el promedio en los sujetos control fue de 0.54 ng/dl.

Marynick y cols. (32), midieron los niveles hormonales de andrógenos en 50 mujeres y 32 hombres con acné quístico de larga evolución, resistentes a

la terapia convencional, encontrando que ambos presentaban niveles altos de dehidroepiandrosterona y bajos de SHBG, en relación al grupo control, las mujeres además tenían elevación en la cantidad de hormona luteinizante. Para tratar ambos grupos se utilizaron dosis equivalentes a 20 mg de hidrocortisona y en las mujeres se añadió también pastillas anticonceptivas en algunos casos, con lo que se lograron éxitos en el 97% del grupo femenino y en el 81% del masculino.

Por otra parte se sabe que, los andrógenos circulantes son producidos en alguna proporción por las glándulas suprarrenales. Lucky y cols. (33), demostraron una respuesta exagerada a la estimulación con ACTH en las mujeres hiperandrogénicas, y estos hallazgos entre otras cosas, explicaban, en cierta medida el porqué de la observación clínica de exacerbación del acné en situaciones de stress. Sin embargo, usaron dosis bajas de glucocorticoides y mejoraron en forma considerable a mujeres con hiperandrogenismo y acné, además de que pudieron constatar disminución considerable en los niveles séricos de sus andrógenos (34).

Para Orfanos (35) casi se podría hablar de un síndrome SAMA (seborrea, acné, hirsutismo y alopecia) considerando que todos estos componentes del mencionado síndrome serían andrógeno-dependientes y que no necesariamente se originarían dentro del marco de alguna endocrinopatía, sino que también puedan presentarse en sujetos con niveles normales de andrógenos, pero que de una u otra manera requerirían de terapia antiandrogénica.

Los antiandrógenos pueden actuar en dos lugares diferentes del complejo camino metabólico, ya sea evitando la transformación de testosterona en 5 gama dehidrotestosterona, que inhibiría la 5 alfa reductasa o bien inhibiendo competitivamente los receptores androgénicos en el folículo o en la glándula sebácea.

En 1893 se detectaron difteroides en las lesiones de acné por lo que rápidamente se especuló su participación en la enfermedad. Unna (36) fue el primero en sugerir esta participación, y Sabouraud (37) quien más tarde describe las propiedades del bacilo del acné, pero concluye en su estudio que la

inflamación en las lesiones de acné se deba probablemente a un estafilococo. Gilcreat posteriormente reporta una prevalencia del 100% en los cultivos de lesiones de acné únicamente del bacilo (38) al cual se le nombró *Bacillus acnes* que tenía la habilidad de aglutinarse en el suero de los pacientes con acné; estos hallazgos fueron confirmados y ampliados por Fleming en 1909 (38).

El objeto de estas investigaciones fue un difterioide anaeróbico, gran positivo que ahora se conoce como *Propionibacterium acnes*.

El *P. acnes* es el organismo que predomina en las regiones sebáceas de la piel, el cual prolifera en la parte profunda del folículo sebáceo y es expulsado a la superficie de la piel junto con el sebo.

Se han encontrado tres propionibacterias en la piel: el *P. acnes*, *P. avidum* y el *P. granulosum*. También se encuentran micrococcos coagulasa negativos, sin embargo estos no son tan numerosos como el *P. acnes*.

La población de *P. acnes* depende de la presencia de triglicéridos en el sebo para su nutrición, es por esto que esta ausente o en muy baja cantidad en los niños y aumentan rápidamente en la pubertad, que es cuando hay aumento en la producción de sebo.

Como se mencionó anteriormente, todos los ácidos grasos en el sebo son esterificados, y otros se encuentran en forma libre, así que cualquiera de los microorganismos puede desempeñar un papel importante en la producción de la inflamación en el acné, mediante la metabolización de los lípidos ya que todos ellos poseen actividad de lipasa (39,40), también se ha demostrado que estos géneros poseen otras enzimas como proteasas (41) y hialuronidasas (42).

Dos trabajos recientes demuestran otros mecanismos por los cuales el *P. acnes* producirá inflamación (43,44), ya que se demostró que el *P. acnes* segrega factores quimiofácticos (45,46) y se observó actividad quimiofáctica en los comedones (47).

El factor dializable de bajo peso molecular no requiere complemento sérico para la activación, y por su bajo peso molecular de menos de 2000 (48) es probable, que pueda escapar del folículo y atravesar a los leucocitos polimorfonucleares.

Si estas células ingresaran en el folículo podrían ingerir al P. acnes produciendo la liberación de enzimas hidrolíticas, las que a su vez podrían ser importantes en la producción del daño epitelial folicular (49).

También se ha demostrado que la activación de las vías clásica y alterna del complemento son estimuladas por el P. acnes, lo que también podría contribuir a la respuesta inflamatoria (50,51).

Los anticuerpos circulantes contra P. acnes están elevados en pacientes con acné severo (52). No se ha probado que esto tenga un efecto directo, pero se demostró que la inducción por el P. acnes de las hidrolasas lisosomales por los leucocitos polimorfonucleares depende de los anticuerpos anti P. acnes (53).

HISTOPATOLOGIA

El acné es una obstrucción e inflamación del folículo sebáceo. El comedón es la lesión inicial y primaria del acné.

Lesiones no inflamatorias del acné :

- 1) Comedones primarios a) microcomedón
 - b) comedón cerrado o punto blanco
 - c) comedón abierto o punto negro

a) Microcomedón :

La transformación del filamento sebáceo en un microcomedón es un proceso continuo. La alteración más importante es la disminución en la dehiscencia de las células cornoas que determinan una hiperqueratosis por retención. El acroinfundíbulo no participa en el proceso de proliferación- hiperqueratosis por retención. Las glándulas sebáceas están bien proporcionadas pero disminuyen de tamaño según la duración de la lesión.

b) Comedón cerrado :

Son secuelas de microcomedones. Las escamas cornoas están dispuestas densamente en láminas concéntricas. El epitelio del comedón se adelgaza. Los acini sebáceos disminuyen de tamaño y se desdiferencian. Los conductos sebáceos están totalmente queratinizados y se convierten en parte de la pared del comedón. La unidad pilosa continúa produciendo pelo. El drenaje en el comedón cerrado está totalmente ocluido y este tiene tendencia a romperse.

c) Comedón abierto :

La región del poro del comedón cerrado se extiende y se ensancha y da origen al comedón abierto. El material cornoas se mueve a través del orificio y lo erosiona. A través de ese orificio puede escapar sebo y material líquido. El aparato piloso continúa produciendo y eliminando pelos retenidos en el material cornoas. La pared del comedón se adelgaza con el tiempo y en el interior del comedón se forman canales centrales que contienen Pacros. Las glándulas sebáceas desaparecen casi completamente. la unidad pilosa se encuentra intacta.

2) Comedones secundarios : a) quistes

b) comedones poliporados

Son el resultado de la ruptura y reencapsulamiento de comedones. La ruptura de la pared del comedón, " bomba de tiempo " del acné puede ocurrir en el estado de microcomedón o aún en el estado de filamento seborreico o en comedones cerrados. Se distinguen de los comedones abiertos por la forma y por el tamaño más grande. Muestran signos histológicos de episodios inflamatorios previos.

a) Quistes .

Son redondos u ovales, frecuentemente exceden los 20 mm de diámetro , aparecen principalmente en dorso y menos frecuentemente en cara. Son típicos del acné conglobata. El epitelio está adelgazado y produce material córneo no coherente y laxo. La unidad pilosebácea se destruye por múltiples roturas inflamatorias durante la formación del comedón.

b) Comedón poliporado :

Se localiza en la espalda en pacientes con acné conglobata, comparten aberturas comunes y están interconectados. La pared epitelial varía considerablemente entre atrofia y acantosis con brotes irregulares de epitelio migrando a través de la dermis, existen signos histológicos de inflamación previa con bandas de haces colágenos. Las glándulas sebáceas y pelos están virtualmente destruidos.

Lesiones inflamatorias del acné :

Se desarrollan siempre a partir de comedones o precomedones y sus características dependen de la extensión y lugar de ruptura.

Las lesiones inflamatorias son : a) pústulas

b) pápulas

c) abscesos

d) abscesos hemorrágicos

a) Pústulas :

Es una intensa reacción inflamatoria infrafolicular con algún compromiso perifolicular. La parte inferior del comedón generalmente permanece intacta. Evolucionan a cicatriz.

b) Pápulas :

Es similar a la pústula aguda pero con más y profunda colapso de la estructura del comedón. Existen rupturas de la pared del comedón y fragmentos del material córneo son desplazados a la dermis adyacente. Se observa infiltrado inflamatorio con gran predominio de neutrófilos. La cicatriz es inevitable.

c) Absceso :

Es la característica del acné severo. Representa la total expulsión y colapso del comedón con densa infiltrado, con abundantes neutrófilos. El epitelio está completamente destruido. El absceso llega al tejido adiposo. La cicatriz es la regla.

d) Absceso hemorrágico :

Es un signo del acné conglobata. Son abscesos necróticos que erosionan los vasos sanguíneos ocasionando focus hemorrágicos en el centro de las lesiones.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La localización primaria del acné es la cara 99% ; pecho 15% y espalda 6% (64) y los hombros.

La enfermedad se caracteriza por una gran variedad de lesiones clínicas. Aunque puede predominar un tipo de lesión, la observación atenta habitual - mente revela varios tipos de ellas.

La seborrea es casi siempre la primera manifestación y posteriormente - aparecen los comedones que pueden ser abiertos (puntos negros) o cerrados (puntos blancos), el comedón abierto aparece como una lesión aplanada o li - geramente elevada con una impactación folicular central de queratina y líqui - do. El color pardo o negro no es el resultado de la acumulación de tierra ni - de la compactación del material queratínoso en el orificio folicular . Las evi - dencias indican que existen melanocitos en el orificio folicular y el pigmento del punto negro ha sido identificado como melanina (64,65).

Los comedones cerrados, en contraste con los comedones abiertos, son di - ficiles de visualizar. Aparecen como levantamientos pequeños, pálidos. No tie - nen un orificio clínicamente visible. El estiramiento de la piel ayuda a detec - tar las lesiones.

Como los comedones cerrados son los precursores de las grandes lesiones inflamatorias tienen considerable importancia clínica. Los comedones son las - lesiones primarias del acné pero no son exclusivos de esta enfermedad, ya que pueden observarse en otras afecciones, por ejemplo; los denominados comedo - nes seniles que son particularmente comunes en la región periorbitaria de las personas mayores.

Las lesiones inflamatorias varían desde pápulas pequeñas con una areola inflamatoria hasta pústulas y grandes abscesos fluctuantes y sensibles y quis - tulos.

Además de las lesiones descritas, los pacientes tienen quistes y cicatrices de tamaño variable. La cicatriz característica del acné es un hoyo netamente demarcado. Habitualmente son aisladas pero cuando la inflamación ha sido importante los hoyos pueden tener múltiples aperturas. Con menor frecuencia se producen hoyos más anchos y en raras casos, especialmente en el tronco las cicatrices pueden ser hipertróficas.

Existen algunos mitos acerca de factores que pueden favorecer un empeoramiento en las manifestaciones del acné, entre ellos tenemos :

a) Dieta :

Es clásico considerar que ciertos alimentos, en particular el chocolate y las grasas inducen el aumento de las lesiones de acné. Los investigadores han probado que esto generalmente es falso.

El chocolate no parece tener una influencia significativa (66,67). Por lo que una restricción dietética lo único que trae como resultado es pérdida de peso importante que puede llegar a disminuir la seborrea, pero esto no está considerado ni fisiológica ni farmacológicamente beneficioso.

Algunos consideran que si hay alguna relación entre la dieta y el acné (68) ya que han observado que éste se presenta con menor frecuencia en Zambia, Nigeria y Japón (69) donde los hábitos dietéticos difieren marcadamente de aquellos de Europa oriental.

En realidad no hay nada concluyente al respecto.

b) Premenstrual :

Cerca del 70% de las mujeres refieren aparición de lesiones de 2 a 7 días antes de la menstruación, y esta observación ha podido ser confirmada (70).

No se sabe si hay variaciones en la excreción del sebo durante el ciclo menstrual, pero sí que la progesterona y el estrógeno tienen efectos antiinflamatorios.

c) Sudor :

Más del 15 % de los pacientes con acné refieren que el sudor agrava la enfermedad, especialmente si viven o trabajan en un ambiente húmedo y caliente . La hidratación ductal parece ser el factor responsable.

d) Radiaciones ultravioleta :

Se ha observado que las radiaciones ultravioleta naturales mejoran el acné, no así las artificiales que parecen dar resultados menos satisfactorios y la exposición al PUVA a reportado que induce lesiones de acné (73), además se ha observado que las radiaciones ultravioleta aumentan la capacidad comedogénica del sebo.

e) Stress :

El acné se agrava durante las tensiones y episodios de angustia. La personalidad y la vida emocional de los pacientes con acné severo está afectada por lo que este aspecto debe recibir atención adecuada como parte del tratamiento (74).

f) Acné y relaciones sexuales :

Desde tiempo inmemorial se había relacionado el acné con las relaciones sexuales, unos con exceso y otros con la carencia. Es clásica la frase de Von Plenck " matrimonium varus curat " : el matrimonio cura los barros, Nada más falso, no hay ninguna relación. La masturbación, fenómeno normal y frecuente en los adolescentes y que tanto preocupa a las madres, nada tiene que ver con el acné (7).

DIAGNOSTICO

Es relativamente sencillo, ya que el cuadro clínico es muy característico tanto en su topografía como en su morfología.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

a) Rosácea :

Se presenta en personas mayores, sobre todo en mujeres cercanas a la menopausia. En este padecimiento no hay comedones, abscesos ni quistes. Ocasionalmente estos pacientes pueden tener rosácea y acné. Los pacientes pueden tener afección ocular y muy raramente lesiones en tronco, con evolución por brotes.

b) Dermatitis perioral :

sobre todo en mujeres es posible confundirlo, pero las lesiones de estos pacientes son pruriginosas, la piel es seca y hay antecedente del uso de corticoesteroides fluorinados.

c) Milia :

Se confunde principalmente con los comedones de punto blanco pero la milia predomina en la región infraorbitaria.

d) Erupciones acneliformes por drogas :

Los halógenos, los corticoesteroides, la isoniacida, la vitamina B12, los anticonceptivos pueden producir lesiones que simulan acné. Las lesiones son pápulas foliculares queratósicas, no hay comedones.

e) Foliculitis :

Las foliculitis debidas a gram negativos, pueden complicar el tratamiento del acné, aunque las foliculitis debidas a candida también pueden estar presentes como una erupción múltiple pustulosa. Erupciones pustularas también pueden estar presentes debidas a una sobreinfección, principalmente sobre la espalda, la foliculitis debida a *Pityrosporum* también se ha descrito, pero esta responde al tratamiento con ketoconazol.

f) Verruugas planas :

También pueden causar confusión.

Otras enfermedades que nos pueden confundir son el acné agminata, a -
denomas sebáceos, erupción facial sarcoidal micropapular, la cual se ha re -
portado es debida a la selectiva absorción perifolicular de aceites de ciertas
gomas de mascar, así como la severa erupción papulopustular asociada con la
deficiencia de zinc, también se han reportado casos después de administra -
ción prolongada de alimentación parenteral.

TRATAMIENTO

En general el tratamiento del acné está gobernado por cuatro principios fundamentales y las modalidades terapéuticas individuales enumeradas a continuación estarán en lo posible relacionadas con estos principios que son:

- 1) Corregir el patrón alterado de queratinización folicular.
- 2) Disminuir la actividad de las glándulas sebáceas.
- 3) Disminuir la población bacteriana folicular, particularmente la de P. acnes e inhibir la producción de productos inflamatorios extracelulares (ya sea directo o indirectamente) mediante la inhibición de los gérmenes bacterianos.
- 4) Producir un efecto antiinflamatorio.

El primero de estos principios terapéuticos, o sea el cambio del patrón alterado de queratinización folicular, deberá ser la forma primaria de tratamiento en el acné no inflamatorio; el resto de las modalidades está diseñado principalmente para el acné inflamatorio (1).

TRATAMIENTO TOPICO

Limpieza :

No existen evidencias que indiquen que el sebo o las bacterias superficiales sean perjudiciales en el acné. Por lo tanto para que un jabón o un agente antibacteriano tópico sean útiles en el tratamiento del acné se debe presumir que este agente producirá la remoción de la grasa o de las bacterias del interior del folículo. Ciertamente la acción del jabón no eliminará los " puntos " blancos ni los negros, sin embargo muchos pacientes tienen seborrea pronunciada y el lavado o la limpieza para eliminar este aceite excesivo frecuentemente brinda un beneficio subjetivo.

Agentes tópicos :

Con los años se utilizó una gran variedad de lociones, cremas, ungüentos y pastas en el acné. Durante mucho tiempo se utilizó azufre, resorcinol y ácido salicílico. Se desconoce su modo de acción aunque han sido considerados "agentes secantes" o "peladores". Hasta el momento no existen evidencias que indiquen que inhiben la función de las glándulas sebáceas. Su actividad queratolítica también es relativamente débil y a lo sumo estos agentes serían efectivos para eliminar el estrato córneo que cubre la mayoría de las pústulas superficiales. Por lo que en gran medida su eficacia estará relacionada con la capacidad para ocasionar eritema y descamación. La solución de Vlemirox, que contiene azufre, polisulfuro de calcio y tiosulfato de calcio, es útil en los casos severos de acné, aunque el empleo prolongado puede ocasionar sequedad excesiva y fisuración de la piel.

Peróxido de benzoilo :

Los preparados con peróxido de benzoilo son probablemente los medicamentos tópicos más utilizados por el dermatólogo actual. El peróxido de benzoilo es un agente bacteriano poderoso y su efecto probablemente está relacionado con la disminución de la población bacteriana y una reducción acompañante de la hidrólisis de los triglicéridos (75).

Los preparados se encuentran en forma de lociones y gales, estos últimos en general considerados más activos. El peróxido de benzoilo puede producir sequedad significativa e irritación y se ha producido dermatitis alérgica por contacto (76). La sensibilización es un evento infrecuente observado más comúnmente en los preparados de azufre-peróxido de benzoilo.

Ácido retinóico :

El ácido retinóico (tretinoína) es muy efectivo en el tratamiento de acné leve a moderado (77). Se pueden aplicar altas concentraciones sobre la piel sin causar toxicidad sistémica, porque la tretinoína permanece en el estrato córneo de la epidermis y lo poco que se absorba es rápidamente metabo-

lizado en el hígado (78,79) . La principal acción de este agente es reducir la epidermopoyesis, dando como resultado una disminución en la cohesión entre los corneocitos. Esto reduce la hiperqueratosis folicular previendo así la formación de comedones (80).

La tretinoína causa un grado variable de irritación en la piel con un discreto eritema y descamación (81) . Pacientes con piel grasa refieren un efecto secante aceptable (82) el grado de irritación va a estar influido por el vehículo que se emplee, las soluciones y los geles son más irritantes que las cremas y por la concentración del producto, así como por la frecuencia de aplicación . El uso concomitante con otros irritantes como jabones alcalinos, detergentes y soluciones astringentes en alcohol pueden empeorar la irritación . Se ha observado un aumento de la irritación después de la exposición a la luz ultravioleta (fotoirritación) en 2 de 27 pacientes tratados con tretinoína al 0.05 % en gel (83).

No se ha reportado la dermatitis alérgica por contacto secundaria al uso de tretinoína (82).

Una forma tópica de un esteroisómero de la tretinoína , 13 cis ácido retinóico, ha sido recientemente estudiado y parece ser efectivo (84).

Tratamiento: tópicos combinados :

La tretinoína tópica al 1% ha demostrado ser más efectiva que el peróxido de benzilo al 5% (85,86) en resolver las lesiones de acné , pero se pueden obtener mejores resultados y menos irritación con la combinación de peróxido de benzilo más tretinoína en forma alternada por la mañana y la noche (87), así como también la tretinoína puede ser empleada en combinación con antibióticos tópicos o sistémicos (88,89).

La tretinoína tópica también es efectiva en otro tipo de alteraciones comedogénicas como son la erupción acneliforme que se ve en la administración de esteroides sistémicos y otras drogas (90).

Antibióticos :

En el acné moderado y severo se requiere terapia con antibióticos por vía oral, pero los antibióticos tópicos pueden ser efectivos en casos menos severos .

Los antibióticos tópicos son probablemente la terapia apropiada en pacientes con pequeñas pápulas y pústulas más que en lesiones no inflamatorias (85,91).

Los antibióticos tópicos usados actualmente son la clindamicina, la tetraciclina y eritromicina. Existen estudios que confirman que el uso de clindamicina y eritromicina reducen la cuenta de P. acnes (92). Una solución de tetraciclina al 2% no ha demostrado que reduzca el número de bacterias, pero lo que sí se sabe es que todos estos antibióticos reducen el porcentaje de ácidos grasos libres, lo que hace pensar que estos antibióticos interfieren con la producción de lipasa más que con el crecimiento bacteriano (93). Las tetraciclinas tienen también un efecto antiinflamatorio (94).

El hidrócloruro de clindamicina se absorbe rápidamente, y la aplicación tópica en hamsters causa una colitis fatal asociada con la presencia de una toxina de Clostridium difficile, quizá estos animales son particularmente sensibles a la clindamicina (95) . Sólo hay un reporte de colitis pseudomembranosa en humanos asociada a la administración tópica del hidrócloruro de clindamicina (96) .

La solución de fosfato de clindamicina al 1% es la preparación comercial más ventajosa, se absorbe menos y parece no producir alteraciones en la microflora intestinal en los pacientes con acné (97).

Las preparaciones tópicas que contienen eritromicina al 2% son probablemente las que dan resultados más satisfactorios y eficaces, ya que se ha observado una reducción de aproximadamente del 50% en el número de lesiones, entre las 8 y 12 semanas de tratamiento (98,99).

Las preparaciones comerciales de estos antibióticos son cosméticamente aceptables. Se pueden aplicar de una a dos veces al día diariamente. En ocasiones se observa una irritación leve y en raras ocasiones una dermatitis alérgica por contacto. Las tetraciclinas tópicas pueden causar coloración sobre la piel que fluoresce bajo la luz ultravioleta que se usa en las discotecas (100).

Los problemas asociados con la terapia tanto con antibióticos tópicos y sistémicos son : falla en el tratamiento asociada al desarrollo de resistencia del P. acnes al antibiótico o por colonización por bacterias gram negativas ; el desarrollo de colitis como resultado de una alteración en la flora intestinal.

Otros tratamientos tópicos :

El ácido azelaico es efectivo en crema al 20%, puede ser de ayuda en el tratamiento de acné leve. El modo de acción es incierto, pero tiene propiedades antibacterianas, reduce la actividad de la 5 alfa reductasa y modifica la queratinización (101).

Liciones astringentes con efecto secante sobre la piel inflamada, han mostrado ser benéficas en algunos pacientes.

Preparaciones moderadamente abrasivas pueden ser de ayuda por su capacidad para remover comedones.

Preparaciones que contienen azufre, son remedios tradicionales que continúan usándose, aunque se ha postulado que el azufre es comedogénico (86,89).

TERAPIA SISTEMICA

La terapia sistémica está indicada cuando el tratamiento tópico ha fallado, o cuando el acné es severo con la presencia de quistes y abscesos que incrementan la posibilidad de formación de cicatrices.

Antibióticos orales :

Las tetraciclinas, la eritromicina y clotrimoxazol son activos in vitro - contra el P. acnes. Hay muchos agentes antibacterianos, como las penicilinas que son activas contra el P. acnes, y no parecen ser clínicamente muy efectivas (102).

La tetraciclina también tiene una acción directa antiinflamatoria (94, - 103) y reduce la concentración de sebo y ácidos grasos libres (104). El hidroclohidro de tetraciclina es el antibiótico más frecuentemente prescrito en los pacientes con acné. Es efectivo, barato y relativamente seguro (105). A una dosis de 250 mg dos veces al día puede ser suficiente en algunos pacientes, pero la terapia inicial con un gramo diario puede ser necesaria, - mostrando una mejoría del 60% al 70% dentro de los 4 a 6 meses de iniciada la terapia (106).

La eritromicina a una dosis de un gramo diario es efectiva y es una terapia alternativa (85).

La absorción de las tetraciclinas puede ser disminuída si se ingieren - junto con los alimentos, con la leche, preparaciones con hierro y antiácidos (107).

La minociclina y la doxiciclina son mejor absorbidas, pero no son tan efectivas como el hidroclohidro de tetraciclina y la oxitetraciclina (108).

La administración por tiempo prolongado de los antibióticos orales puede conducir a alteraciones asintomáticas sobre la flora intestinal, la inducción de resistencia hacia el P. acnes. También se puede observar.

Ocasionalmente en algunos pacientes en quienes no parece haber respuesta a la terapia con antibióticos, esto puede ser por una folliculitis por gram negativos, o porque los organismos comensales son reemplazados por Enterobacter, Klebsiella sp., Proteus o Pseudomonas aeruginosa (109). El cultivo de estos organismos así como la determinación de la sensibilidad a los antibióticos es necesaria antes de decidir algún cambio en el tratamiento; la ampicilina parece ser el antibiótico de elección en estos casos (110).

Tratamiento hormonal :

Una reducción en la producción del sebo y una mejoría en el acné en algunas mujeres se puede observar con la administración oral de estrógenos o antiandrógenos. Para los hombres no hay tratamiento adecuado por los efectos adversos que se producen, como son la impotencia y la ginecomastia. Muchas mujeres con acné mejoran durante el uso de contraceptivos orales combinados, esto como resultado en la disminución en la actividad de la glándula sebácea inducida por los estrógenos. Dosis más altas de estrógenos son más efectivas para suprimir la producción de sebo. Los efectos adversos que se tienen con la administración de 30 µg de etinilestradiol son náuseas, aumento de peso, mastalgia son los más frecuentes.

El acetato de ciproterona es un potente competidor de los receptores de andrógenos en el citosol. Es un efectivo antiandrógeno y se administra combinado con estrógenos como terapia contraceptiva para prevenir el riesgo de androgenización fetal. Bajas dosis de acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol son efectivas en acné moderado y las lesiones - se reducen en un 70% después de 6 meses de tratamiento (111).

La espirolactona que también compite por los receptores de andrógenos en el citosol, inhibe la excreción de sebo cuando se administra por vía oral. Se ha reportado que el acné mejora, pero su uso está limitado por los efectos adversos que produce, principalmente irregularidades menstruales entre otros.

Retinoides :

La isotretinoína es altamente efectiva para el tratamiento del acné severo nódulo quístico, que no ha respondido a la terapia convencional (112).

El efecto de la isotretinoína en el tratamiento del acné no está mediado por un solo mecanismo. Una característica sorprendente es la marcada reducción en el tamaño de la glándula sebácea así como la producción de sebo, dentro de las dos primeras semanas de iniciado el tratamiento (110), otra característica es su actividad antibacteriana lo que causa una reducción de la población bacteriana de la piel, esto se cree también sea secundario a la reducción en la producción del sebo (113). La isotretinoína también tiene un efecto directo sobre los mecanismos inflamatorios. Una acción endocrinológica no bien reconocida es el causar irregularidades menstruales (114).

Una revisión de 22 pacientes en tratamiento con isotretinoína con acné severo mostraron una reducción del 60% al 90% en el número de lesiones inflamatorias (115).

Se recomienda una dosis de un miligramo por kilogramo de peso al día por 4 meses. Puede haber recurrencias, pero generalmente son menos severas que al inicio del tratamiento, las cuales pueden ser controladas con terapia tópica o antibióticos sistémicos.

La isotretinoína es cara y su uso está limitado por los efectos adversos que son similares a los que se ven con la hipervitaminosis A (116).

Los efectos adversos involucran piel y mucosas en un 90% . lo más común es la queratitis la cual aparece dentro de los primeros días del tratamiento, xerostomía también es frecuente y puede mejorar con la administración de lágrimas artificiales en gotas, la xerosis generalizada con prurito puede ocurrir.

La paroniquia relacionada con la pérdida de la cutícula es común y un excesivo tejido de granulación puede desarrollarse en el pliegue de la uña.

El dolor muscular se presenta en una minoría de los pacientes, generalmente es tolerable y responde a analgésicos.

La mayoría de los pacientes tratados con isotretinoína muestran una pequeña elevación sérica de lípidos, particularmente de la fracción LDL, por lo que se debe hacer una determinación sérica de lípidos antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Moderadas elevaciones de triglicéridos pueden ser manejados con algunas restricciones en la dieta, pero cuando la elevación es significativa, será necesario suspender la droga para evitar la presentación de una pancreatitis aguda.

Transitorias anomalías en la función hepática, también son comunes pero no hay una asociación definitiva entre isotretinoína y hepatitis.

Se sabe que la isotretinoína es un potente teratógeno (117), de tal manera que los pacientes femeninos deben ser informados de este riesgo, por lo que su prescripción deberá ser bajo un adecuado control de la contracepción.

Como vemos existen muchos compuestos que pueden ser empleados para el tratamiento del acné. La elección del medicamento dependerá de la extensión y el tipo de acné, tomando en cuenta los posibles efectos adversos que cada uno de los medicamentos puede ocasionar.

La mayoría de los pacientes con acné tienen un control con un solo medicamento o la combinación de terapia tópica, la terapia sistémica deberá reservarse cuando la enfermedad es muy severa o si la respuesta al tratamiento es pobre.

PRONOSTICO

Es un padecimiento benigno que bien manejado conduce a la curación sin dejar secuelas pero que puede ser una tragedia cuando el paciente esta mal informado, cuando usan medicamentos o maniobras indebidas o cuando afecta en forma importante el aspecto estético.

ESPIRONOLACTONA

Descripción :

Su nombre químico es 17 hidroxí - 7% - mercapto - 3 - oxo - 17% - pregn - 4 - eno - 21 ácido carboxílico γ - lactona acetato.

La espirolactona tiene un peso molecular de 416.59, es prácticamente insoluble en agua y es soluble en alcohol así como en el benceno y cloro - formo.

Mecanismo de acción :

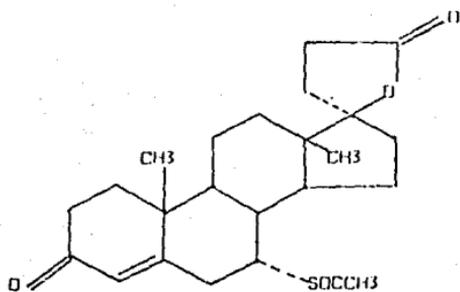
Es un antagonista competidor de la aldosterona , el mineralocorticoide endógeno más potente, compite por los sitios receptores a nivel de los tú - bulos distales causando un aumento en la excreción de sodio y agua así como retención de potasio, es por esto que se ha usado en el tratamiento de hipertensión, estados edematosos, hiperaldosteronismo primario y secundario e hipocalemia.

Otro mecanismo de acción es ser un antagonista androgénico , compite - bloqueando los sitios receptores de dihidrotestosterona (DHT) y también posee características inhibitorias sobre la esteroidogénesis glandular (118), por lo que puede ser de ayuda en entidades como el acné, que es andrógeno dependiente, y puede actuar a través de la acción en DHT sobre la producción de sebo en la unidad pilosebácea.

Una terapia prolongada con espirolactona se asocia con efectos secundarios estrogénicos, como con la ginecomastia, impotencia y disminución de la libido.

Estos efectos pueden ser en parte debidos a la inhibición de la bio - síntesis de testosterona, el mecanismo exacto por el cual se lleva a cabo - estas reacciones no es muy claro (54,55).

ESPIRONOLACTONA
FORMA ESTRUCTURAL



Experimentos en animales han demostrado que la espironolactona disminuye la actividad de la 17 alfa hidrolasa en los testículos de las ratas, la cual es necesaria para la formación de testosterona a partir de pregnenolona y progesterona (56). Al contrario de los resultados publicados en estudios realizados en humanos, en quienes se encontró un aumento de progesterona y 17 alfa hidroxiprogesterona en el plasma después de la aplicación sistémica de espironolactona (57).

Pacientes que tomaron 200 - 400 mg de espironolactona al día, mostraron una rápida depuración de la testosterona (58) de tal manera que la conversión de testosterona a estradiol esta aumentada, lo que conduce a una elevación sérica del estradiol y esto da como resultado un aumento en la concentración de SHBG la cual limita la actividad de los andrógenos (59).

La espironolactona también tiene un efecto antiandrogénico específico a nivel de los receptores periféricos del citosol y reduce las concentraciones de testosterona y dehidrotestosterona, esto se ha demostrado experimentalmente cuando se examinan los receptores de la piel (60) y la próstata (61,62), además de que reduce las áreas de los folículos, causando una inhibición de las mitosis en los sebocitos así como de la producción de lípidos.

Farmacocinética :

La espironolactona es rápidamente metabolizada. El principal metabolito es la canrenona, el cual tiene un pico en los niveles séricos entre 2 y 4 horas después de su administración.

Las concentraciones de canrenona declinan durante dos fases distintas la primera fase es de 3 a 12 horas y es más rápida que la segunda que dura de 12 a 96 horas.

La depuración de canrenona se lleva a cabo después de múltiples dosis de espirolactona, lo que indica que la acumulación de canrenona en el cuerpo con 100 mg una vez al día de espirolactona puede ser tan baja como si se administraran 25 mg cuatro veces al día.

Ambas espirolactona y canrenona se ligan en más del 90% a las proteínas plasmáticas. Los metabolitos de la espirolactona se excretan principalmente por orina pero también por la bilis.

Indicaciones de su uso :

Hiperaldosteronismo primario

Estados edematosos :

Insuficiencia cardíaca congestiva

Cirrosis

Síndrome nefrótico

Hipertensión esencial

Hipocalcemia

Durante el embarazo

Contraindicaciones :

Pacientes con anuria

Insuficiencia renal aguda

Hipercalemia

Advertencias :

No deben ser administrados suplementos de potasio, dietas ricas en potasio en forma conjunta con la espirolactona porque se puede causar hipercalemia

Precauciones :

Por su acción diurética los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por la posibilidad de provocarse o agravarse un desequilibrio hidroelectrolítico. Hiponatremia.

La ginecomastia se puede desarrollar que parece ser reversible al discontinuar el tratamiento.

También puede ocasionar elevación transitoria del BUN especialmente en pacientes con daño renal preexistente.

Puede causar moderada acidosis.

Interacción con otras drogas :

Cuando se emplea en combinación con otros diuréticos o agentes antihipertensivos, la espironolactona potencia sus efectos.

La indometacina y el captopril se han reportado asociados con hipercalemia cuando se usan en combinación con diuréticos ahorradores de potasio.

La espironolactona reduce la respuesta vascular a la norepinefrina.

Conociendo la farmacología de la espironolactona, algunos investigadores decidieron investigar la actividad de la espironolactona cuando se emplea por vía tópica y fue Weisman (119) quien demostró que la administración tópica de espironolactona (0.3 mg y a 3 mg / día por 27 días) en hamster producía únicamente efectos locales. La aplicación diaria dió como resultado una significativa reducción en el tamaño de la glándula sebácea en el sitio de la aplicación, no así en el lado contralateral en donde no hubo cambio alguno. No se observaron efectos sistémicos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Los autores concluyen que la espironolactona tópica produce una acción local por inhibición competitiva en los receptores de dihidrotestosterona, la falta de efectos sistémicos nos conduce a pensar que la espironolactona es absorbida en grado mínimo después de la administración tópica.

En otro estudio donde se empleo espironolactona en crema al 5% , no se pudo determinar la presencia de canrenona en orina y plasma a las 72 horas de haber iniciado el tratamiento, sin embargo 7 horas después de la administración oral de 100 mg de espironolactona, se pudieron detectar en plasma de 193.5 más 26.5 ng/ dl de canrenona (120,121), por lo que ellos también concluyeron que la absorción sistémica del medicamento no es significativa cuando se administra por vía tópica.

Ludersmith (122) evaluó la inhibición de la actividad de las glándulas sebáceas causada por la administración de espironolactona tópica en hamster, esto fue mediante la inyección subcutánea de espironolactona. La actividad de las glándulas fue evaluada por planimetría y autoradiografía, después del tratamiento se encontró una reducción del 40% en el grupo tratado con 0.5 mg y en un 53% en los animales tratados con 2.0 mg. El índice de células germinativas en la glándula sebácea disminuyó en un 67%.

Los niveles sanguíneos de testosterona se redujeron al 60% y 87% respectivamente.

Así que podemos decir que la aplicación tópica de espironolactona va a actuar en forma local inhibiendo los receptores de dihidrotestosterona, no se observan efectos sistémicos, lo que sugiere que la espironolactona tiene un efecto antiandrogénico local, probablemente a su rápida degradación en compuestos inertes como la canrenona que es un antagonista de la aldosterona sin actividad antiandrogénica.

Existen algunos estudios sobre la eficacia de la espirolactona t6p1 ca en el tratamiento del acné (120,123,124),en uno de ellos (120) se estudiaron a 30 sujetos entre 13 y 36 años de edad con acné grado II - IV, los cuales fueron tratados dos veces al día con crema de espirolactona al 2% y 5% durante 3 meses, observándose una mejoría clínica excelente, es decir, hubo una reducción de más de un grado en la severidad del acné en el 60 %, en el 17% fue mediocre y únicamente el 10% no mostraron mejoría.

La espirolactona en crema conduce a una regresión de todos los tipos de acné, estos resultados se observan después del primer mes de tratamiento.

Conociendo todas estas características podemos decir que la espirolactona t6pica podría ser útil en el tratamiento de dermatosis dependientes de andrógenos.

MINOCICLINA

Historia :

La obtención de antibióticos tetraciclínicos fue el resultado de una selección sistemática de microorganismos productores de antibióticos aislados de muestras de tierra recolectadas de muchas partes del mundo.

El primero de estos compuestos, la clorotetraciclina, fue puesto en uso en 1948, y dos años más tarde se dispuso de la oxitetraciclina. El descubrimiento de la estructura química de estos agentes confirmó su similitud y suministró la base para la producción del tercer miembro de este grupo, la tetraciclina, en 1957. Han seguido descubriéndose otros congéneres como la minociclina que fue introducida en 1972.

Descripción :

Son derivados congéneres de la naftacenocarboxamida policíclica.

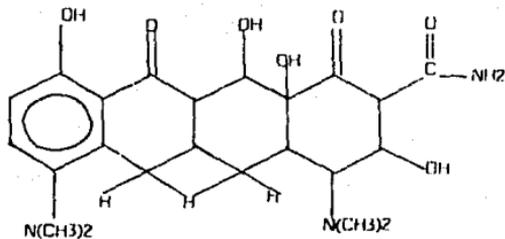
Son compuestos de color amarillo pálido, amargos, inodoros, un poco solubles en agua a pH 7, pero forman clorhidratos y sales sódicas solubles. Al paso que las bases y los clorhidratos son muy estables en forma de polvos secos, la mayor parte de estos agentes pierden su actividad con bastante rapidez cuando están en solución.

Mecanismo de acción :

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis de proteína y, como los aminoglucósidos, se fijan específicamente a ribosomas 30S. Parecen impedir el acceso de aminoacil-ERNA al complejo mRNA-ribosoma.

Sólo una pequeña parte del fármaco se une de modo irreversible y los efectos inhibidores de las tetraciclinas se pueden anular por el lavado. Por lo tanto, es probable que en la unión reversible del antibiótico estriba la acción antibacteriana.

MINOCICLINA
FORMA ESTRUCTURAL



Farmacocinética :

Todas las tetraciclinas son absorbidas, aunque no completamente, en el conducto gastrointestinal. La absorción es más activa en el estómago y en la porción superior del intestino delgado y es mayor en el estado de ayuno.

La absorción de estos agentes es impedida en grado variable por la leche y productos lácteos y muy especialmente por la administración concomitante de gel de hidróxido de aluminio, bicarbonato sódico, sales de calcio y de magnesio y preparados de hierro. Los mecanismos que explican la menor absorción parecen ser la quelación y un aumento del pH gástrico.

Todas las tetraciclinas, son separadas de la sangre por el hígado, que las concentra y las excreta con la bilis en el intestino, donde se resorben en parte.

Las tetraciclinas se almacenan en las células reticuloendoteliales de hígado, bazo y médula ósea, en el hueso, y en la dentina y el esmalte de los dientes que no han hecho erupción. Atraviesan la placenta y penetran en la circulación fetal y el líquido amniótico.

Todas las tetraciclinas son excretadas en la orina y en las heces, siendo el riñón la vía principal.

El aclaramiento de la minociclina es lento. La droga persiste en el cuerpo después de interrumpir la administración; esto puede depender de retención en tejidos grasos.

Indicaciones de su uso :

Acné

Infecciones por rickettsias

Linfogranuloma venéreo

Infecciones por mycoplasma

Infecciones bacilares

Infecciones venéreas

Profilaxis en cirugía intestinal

Infecciones por cocos
Infecciones de vías urinarias

Efectos secundarios :

Reacciones de hipersensibilidad :

Causan a veces diversas reacciones cutáneas como urticaria, eritema polimorfo . Entre las respuestas alérgicas más serias están el angioedema y la anafilaxia.

Efectos tóxicos e irritativos :

Todas las tetraciclinas producen irritación gastrointestinal de grado variable.

La diarrea es también uno de los efectos irritativos.

El tratamiento a largo plazo con tetraciclinas produce alteraciones en la sangre periférica.

Los niños que reciben tratamiento presentan a veces coloración parda de los dientes. El riesgo de este efecto es mayor cuando se da a los recién nacidos y a los lactantes antes de la primera dentición.

Informes recientes indican que una proporción importante de pacientes que reciben minociclina sufren toxicidad vestibular, que se manifiesta por vértigo, ataxia, náuseas y vómitos. Los síntomas aparecen poco después de la dosis inicial, y suelen desaparecer en plazo de 24 a 48 horas después de interrumpir la administración.

Conociendo la farmacología de las tetraciclinas, algunos investigadores han demostrado que empleándolas en el tratamiento del acné se obtienen buenos resultados. Como el beneficio se ha producido con dosis demasiado pequeñas para suponer un efecto antibacteriano, se ha sugerido que estas sustancias obran quizá disminuyendo el contenido de ácidos grasos del sebo.

B. SITUACION ACTUAL

Hasta la fecha no existe un tratamiento tópico completamente satisfactorio, que produzca disminución en la secreción sebácea, que como sabemos es uno de los factores etiológicos del acné.

C. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de la crema de espironolactona al 5 % aplicada 2 veces al día en comparación con minociclina por vía oral 2 veces al día, en pacientes con acné vulgar, durante 12 semanas.

D. HIPOTESIS

La espironolactona aplicada tópicamente es efectiva en el tratamiento del acné vulgar, al disminuir la secreción de la glándula sebácea.

E. JUSTIFICACION

Hasta la fecha no existe un tratamiento tópico completamente satisfactorio que produzca disminución en la secreción sebácea, que como sabemos es uno de los principales factores etiológicos del acné.

En nuestro estudio empleamos la espironolactona en forma tópica por su acción antiandrogénica, ya que existen reportes en la literatura acerca de su efectividad para disminuir la producción de sebo por la glándula sebácea, sin observarse efectos colaterales sistémicos. Además de no existir reportes de un estudio similar en nuestro medio.

II. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio al azar, doble ciego, con dobles falsos, en pacientes mestizos mexicanos con acné vulgar, que acudieron al servicio de Dermatología del Hospital General de México SS. Se incluyeron 20 pacientes de ambos sexos, entre 13 y 30 años de edad durante el periodo del mes de enero al mes de julio de 1990.

Las pacientes mujeres no estaban embarazadas y tenían un método de -
contracepción durante el periodo completo del estudio y 8 semanas previas al
mismo. Asimismo los pacientes no tuvieron tratamiento para el acné, por lo me-
nos 2 semanas previas al estudio. Posteriormente previa firma de la carta de -
consentimiento, se realizó a los pacientes el siguiente cronograma de activi -
dades.

48 horas antes del tratamiento (visita 1) se les realizó historia clínica -
completa, evaluación clínica de laboratorio que constaba de la realización de
biometría hemática, nitrógeno urínico, creatinina sérica, enzimas hepáticas, -
fosfatasa alcalina, bilirrubina total y examen general de orina.

También se realizó evaluación clínica consistente en la cuenta del nú -
mero de pápulas, pústulas, nódulo quistes, comedones abiertos y cerrados. Una
vez que los pacientes fueron evaluados, para asegurarse de que reunían to -
dos los criterios de inclusión, se ingresaron al estudio.

Antes de iniciar el tratamiento, cada paciente recibió instrucciones -
tanto orales como escritas sobre los procedimientos para la limpieza de la -
cara y la aplicación del medicamento. La crema se aplicó dos veces al día -
después de lavar la cara con agua y jabón, a todos los pacientes se les pidió
también que tomaran una cápsula dos veces al día.

Todo lo anterior se llevó a cabo durante 12 semanas, que fue el tiempo
de duración del estudio.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente a la primera, tercera, sex -
ta, novena y doceava semana de tratamiento. La evaluación de laboratorio se
repitió a la sexta y doceava semana.

La eficacia del medicamento se midió utilizando una escala de 6 puntos ,
comparando el estado de los pacientes en las visitas subsecuentes contra el
estado inicial de acuerdo a la siguiente escala: completamente desaparecidas,
muy mejoradas, mejoradas, sin cambio, peor y mucho peor.

Se hizo una revisión para ver si había eritema, descamación o rash.

En la visita número 5 (semana 12) fin del tratamiento, se le realizaron a los pacientes todas las evaluaciones clínicas y de seguridad además de repetir el examen físico completo y valoración general acerca de la efectividad del tratamiento se hizo de acuerdo a una escala de 4 puntos en comparación con el estado inicial de excelente, bueno, regular y malo.

El paciente se hizo una evaluación general acerca del medicamento en estudio respondiendo a las siguientes preguntas: ¿ es fácil de usar el medicamento ? ¿ el medicamento es grasoso o aceitoso ? ¿ utilizaría el medicamento otra vez ? ¿ considera que el medicamento le ayudó para su acné ?.

III. RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes con acné vulgar, 9 (45%) hombres y 11 (55%) mujeres.

La edad fluctuó entre los 15 y 26 años de edad, con una media de 19 años.

8 pacientes fueron tratados con minociclina vía oral y 12 con la crema de espiroonolactona al 5 %.

No se reportaron alteraciones en los estudios de laboratorio realizados.

Se graficaron el promedio del número de lesiones, considerando las 12 semanas de observación clínica, efectuando un promedio de los valores obtenidos para cada paciente, y correspondiente a cada variable, considerando a los dos grupos por separado.

Estos resultados se encuentran representados en las gráficas del número 4 a la 8.

Con respecto a la evolución de las lesiones de acné, en ambos grupos, se pudo observar una disminución importante en relación al número inicial, aunque no se demostró una diferencia significativa entre los dos grupos (gráficas 4 a la 8).

Los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente mediante pruebas no paramétricas de T Wilcoxon y análisis de varianza por rangos de Mann Whitney.

En cuanto a los efectos secundarios, en ambos grupos se pudieron observar durante las primeras 3 semanas de tratamiento.

Se presentó el mayor número de efectos secundarios en el grupo de pacientes tratados con minociclina (6) que representa un 75% y en grupo tratado con espironolactona fue de 3 pacientes (25%), (gráfica 9). El tipo de efectos secundarios que se presentó fue de : eritema en 2 pacientes, prurito en 4 pacientes de los 8 pacientes tratados con minociclina y de los pacientes del grupo de espironolactona, uno tuvo eritema; uno prurito y uno descamación.

Sin embargo, se pudo observar, que estos efectos fueron siempre tolerables, no ameritaron suspensión del tratamiento en ningún caso.

IV. DISCUSION

La espironolactona es un antagonista competidor de la aldosterona, compete por los sitios receptores a nivel de los túbulos distales, causando un aumento en la excreción de sodio y agua, también es un antagonista androgénico que compete bloqueando los sitios receptores de dihidrotestosterona (DHT) y también posee características inhibitorias sobre la esteroidogénesis glandular, y disminuir así la producción de sebo en la unidad pilosebácea.

Weissman (119) demostró que la administración tópica de espironolactona en hamster producía únicamente efectos locales, demostrando que su administración daba como resultado una significativa reducción en el tamaño de la glándula sebácea en el sitio de aplicación, sin observarse efectos sistémicos.

Se han llevado a cabo otros estudios (120,123) sobre la eficacia de la espironolactona tópica en el tratamiento del acné, demostrando una reducción de más de un grado de severidad del acné en más del 60% de los pacientes estudiados.

En nuestro estudio demostramos que la crema de espironolactona al 5% es útil en el tratamiento del acné, ya que observamos una regresión del mismo aproximadamente a las 6 semanas de tratamiento, sin observar efectos sistémicos, resultados muy similares a lo reportado en la literatura, esto apoya el hecho de que la espironolactona tiene un efecto antiandrogénico local y ser así útil en el tratamiento del acné que es andrógeno dependiente.

V. CONCLUSIONES

1. La espironolactona tópica al 5% demostró ser eficaz en el tratamiento del acné vulgar.
2. No se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre los resultados obtenidos, entre el tratamiento con minociclina vía oral y espironolactona tópica.
3. Los pacientes mostraron mejoría, con los dos tratamientos, dentro del periodo de 3 a 6 semanas, algunos de ellos en forma notoria.
4. Los efectos colaterales observados con ambos tratamientos fueron: eritema prurito y descamación, con una frecuencia entre 25% a 75%, sin embargo, estos efectos fueron tolerables y no ameritaron en ningún caso, la suspensión del tratamiento.
5. El 91% de los pacientes refirieron facilidad en el empleo de la crema, a pesar de que el 50% la encontraron grasosa.

*** ICONOGRAFIA ***

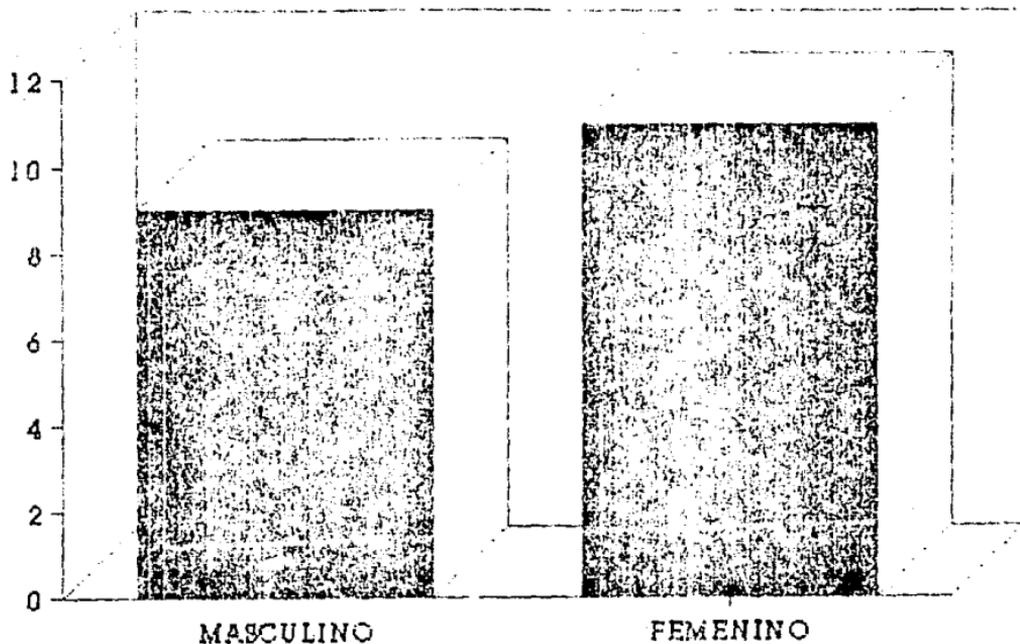
DIA NUMERO	-2	1	21	42	63	84
SEMANA NUMERO	0	0	3	6	9	12
VISITA NUMERO	0	1	2	3	4	5
HISTORIA						
EXAMEN FISICO						
EVALUACION CLINICA						
EVALUACION DE LABORATORIO						
VALORACION TOTAL						
REGISTRO DE REACC. ADVERSAS						

C R O N O G R A M A

D E

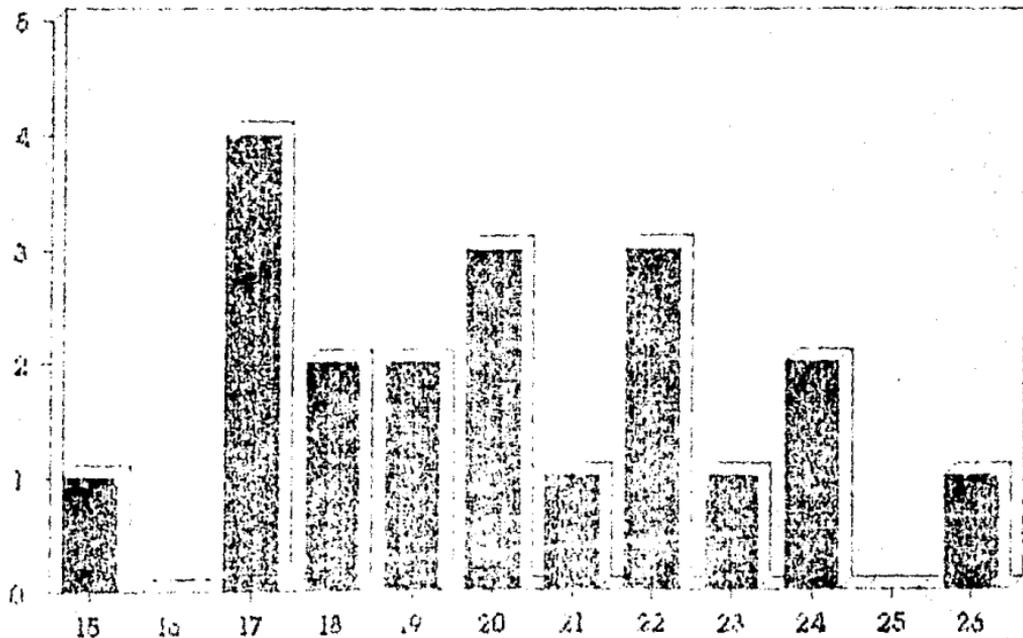
A C T I V I D A D E S

DISTRIBUCION POR SEXO



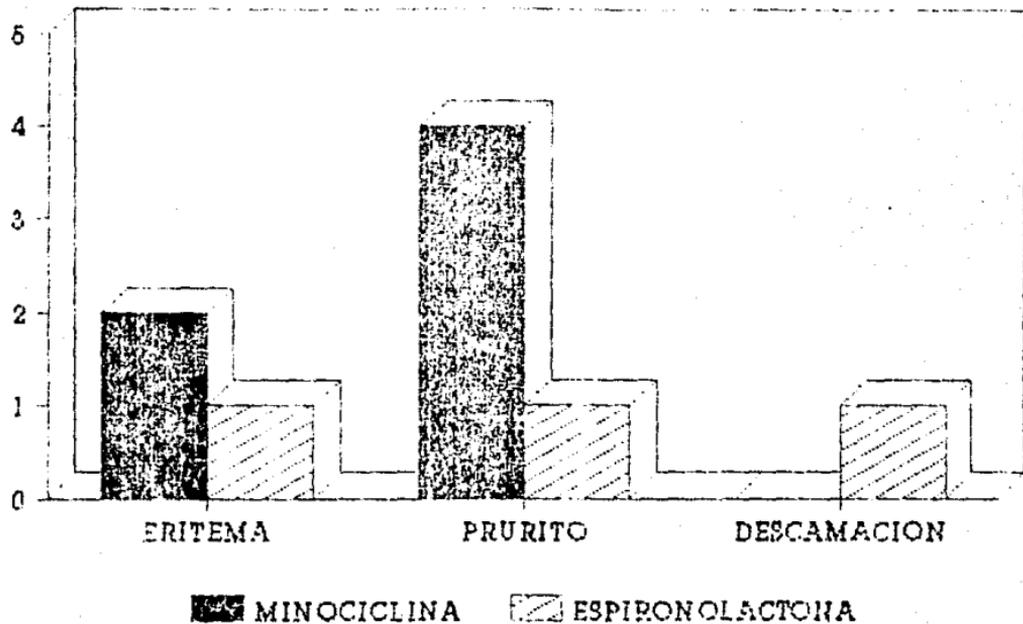
IGH.SP.HGM.

DISTRIBUCION POR EDADES



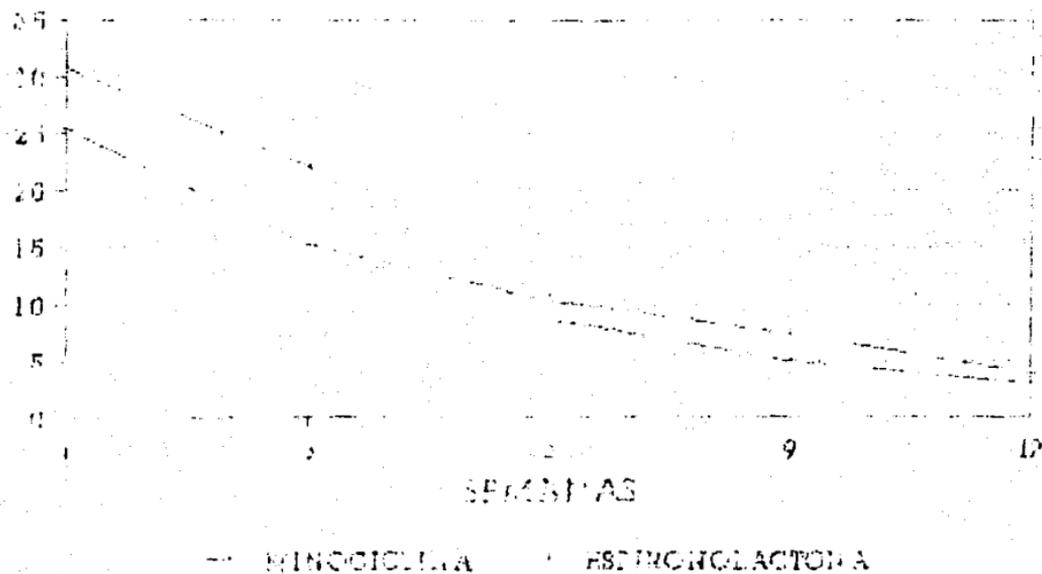
LEGENDA

EFFECTOS SECUNDARIOS



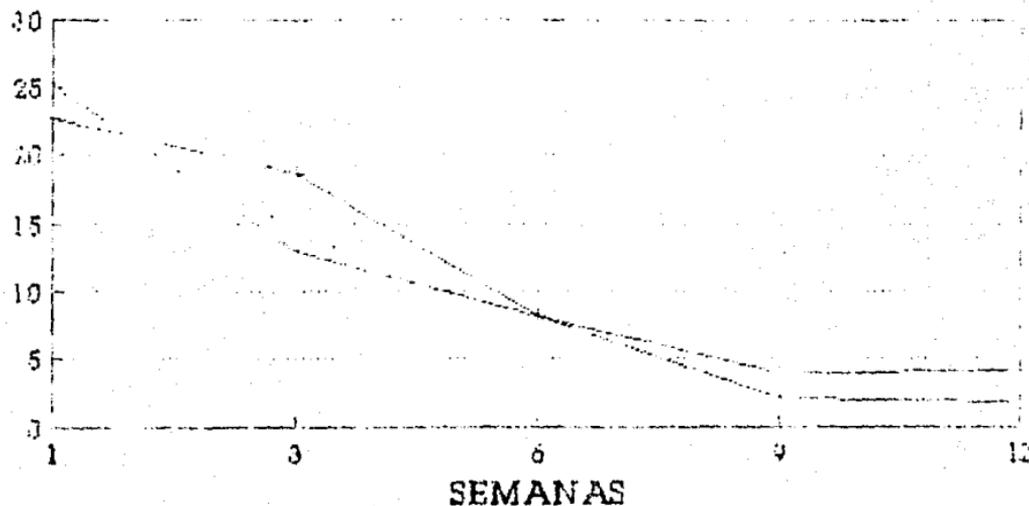
LGK52.KGM.

PROMEDIO NUMERO DE PAPULAS



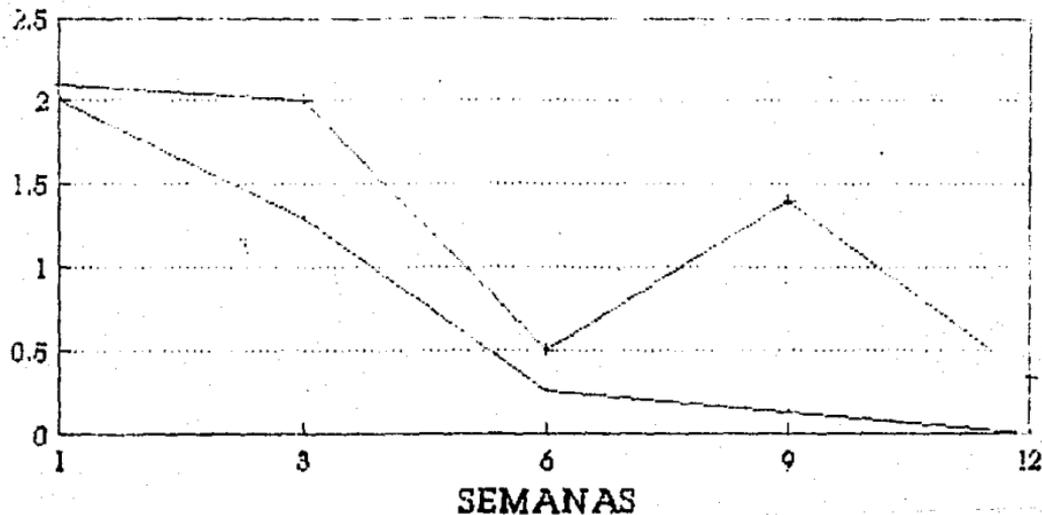
1980.808

PROMEDIO NUMERO DE PUSTULAS



— MINOCICLINA - - - - - ESPIRONOLACTONA

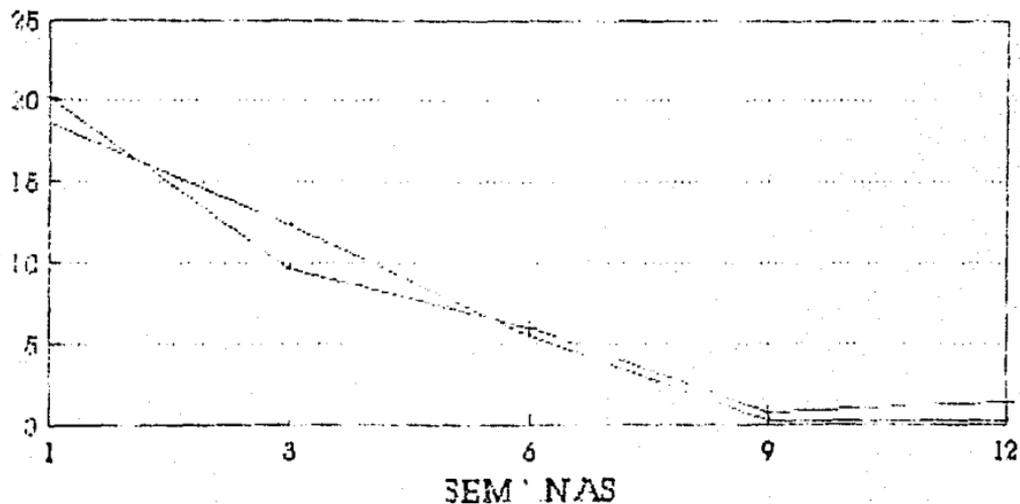
PROMEDIO NUMERO NODULOQUISTES



— MINOCICLINA + ESPIRONOLACTONA

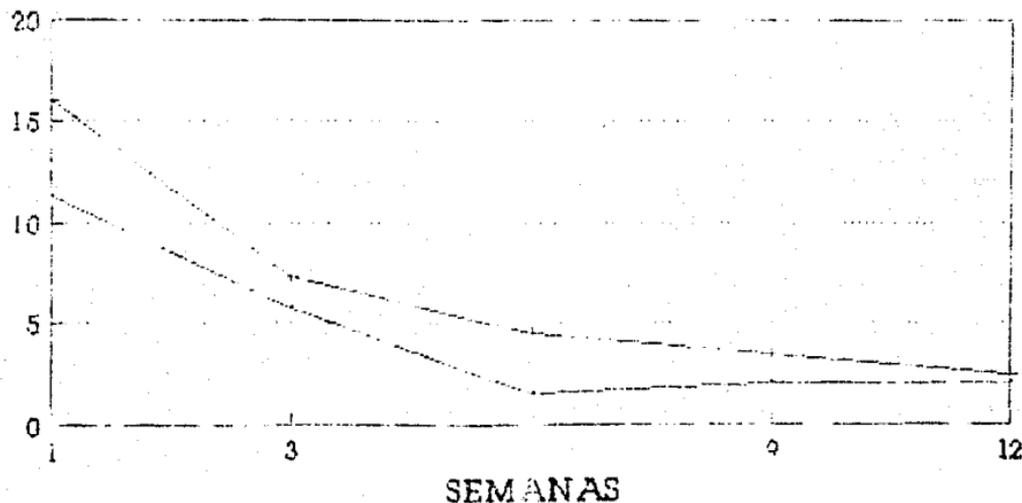
LGE 82. HGM.

PROMEDIO NUMERO COMEDONES ABIERTOS



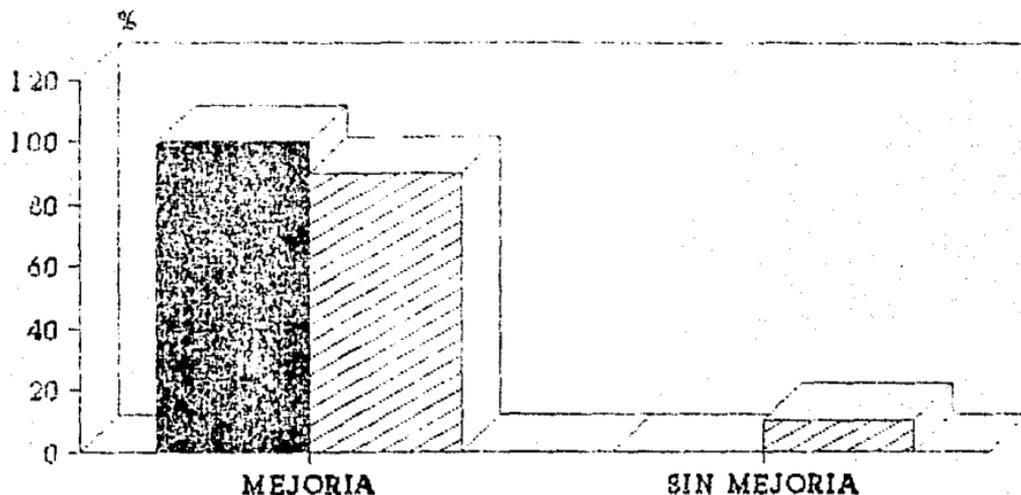
— MINOCICLINA - ESPRONOLACTONA

PROMEDIO NUMERO COMEDONES CERRADOS



— MINOCICLINA - - - - - ESPIRONOLACTONA

RESPUESTA TERAPEUTICA GLOBAL

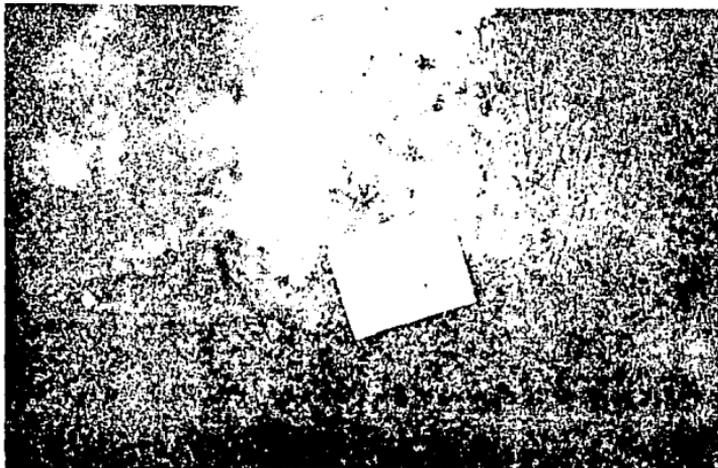


 MINOCICLINA

 ESPIRONOLACTONA

IGH SD KGM

PACIENTE TRATADO CON ESPIRONOLACTONA EN CREMA 5%

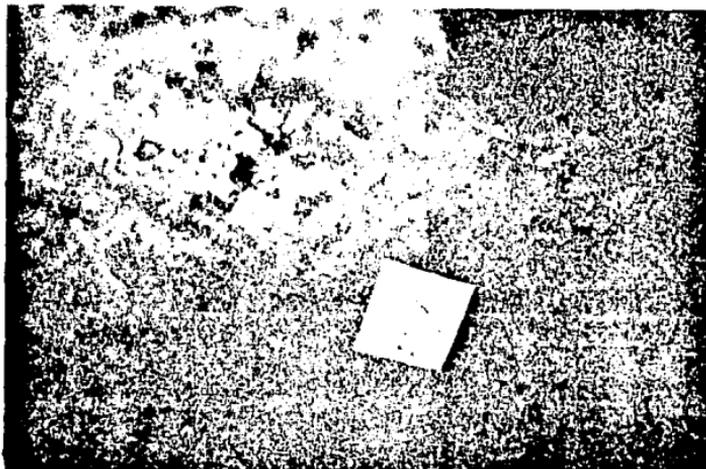


AL INICIO

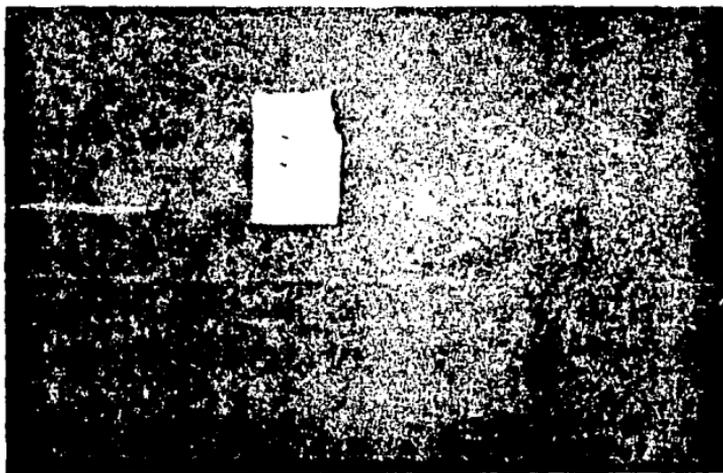


SEMANA 12

PACIENTE TRATADO CON RSPIRONOLACTONA CRMA 5%

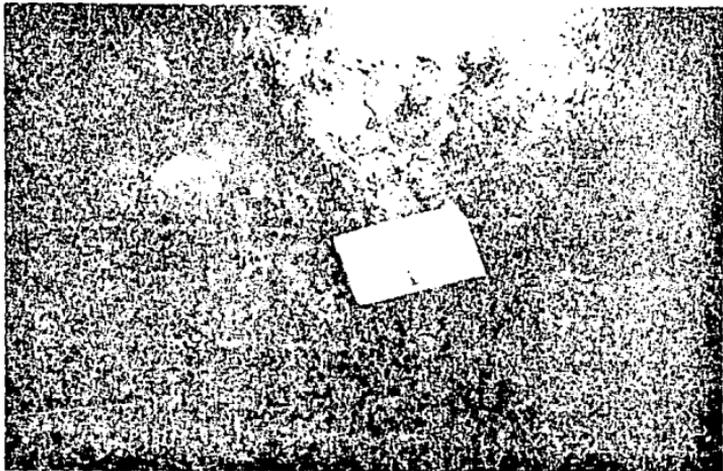


AL INICIO



SEMANA 12

PACIENTE TRATADO CON MINOCICLINA VIA ORAL.

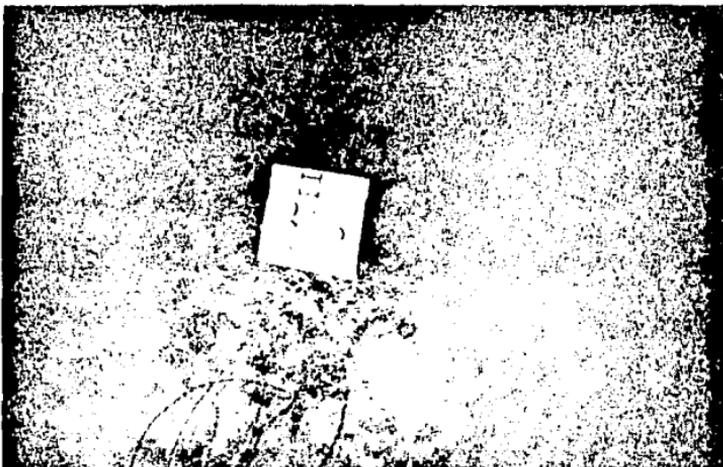


AL INICIO

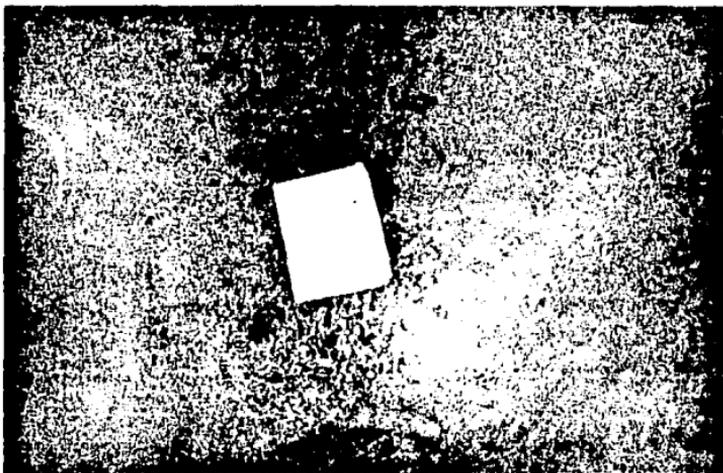


SEMANA 12

PACIENTE TRATADO CON MINOCICLINA VIA ORAL



AL INICIO



SEMANA 12

*** BIBLIOGRAFIA ***

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lever I, Marks R. Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Drugs*. 1990; 39:681-692.
- 2.- Arnold H, Odum R, James W. *Diseases of the skin*. Philadelphia Pa: Saunders Co 1990: 250-258.
- 3.- Naar J. Acné revisión bibliográfica. Tesis Centro Dermatológico Pascua, 1986:3.
- 4.- Hamilton Jb et al. Tendency to acne in white american than in japanese populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964; 24:267.
- 5.- Wilkins JR, Voorhees J. Prevalence of nodulocystic acne in white and negro males. *Arch Dermatol*. 1970; 102:631.
- 6.- Voorhees J et al. Nodulocystic acne as a phenotypic feature of the XY genotype. *Arch Dermatol*. 1972; 105:913.
- 7.- Saul A. *Lecciones de Dermatología*. 16a Ed. México DF: Eco. Mendez Cervantes 1981: 495-510.
- 8.- Straus J. Glándulas sebáceas en Fitzpatrick I et al. *Dermatología en medicina general*. 3ª Ed Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA 1988: 797.
- 9.- Knutson D. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle - acne lesions. *J Invest Dermatol*. 1974; 62:288-307.
- 10.- Marples R. The microflora of the face and acne lesions. *J Invest Dermatol*. 1974; 62:326-331.
- 11.- Pochi P, Strauss JS. Skin surface lipid composition, acne, pubertal development and urinary excretion of testosterone and 17 ketosteroids in children. *J Invest Dermatol*. 1977; 69:485.
- 12.- Boughton B, Mackenna R et al. The fatty acid composition of the surface skin fats in acne vulgaris and seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 1959; 33:57-64.
- 13.- Ramasastry P, Downing D et al. Chemical composition of human skin surface lipids from birth to puberty. *J Invest Dermatol*. 1970; 54:139-144.
- 14.- Strauss J, Pochi P. Effect of cyclic progesterin-estrogen therapy on sebum and acne in women. *JAMA*. 1964; 190:815-819.
- 15.- Strauss J, Pochi P. Intracutaneous injection of sebum and comedones. Histological observations. *Arch Dermatol*. 1965; 92:443-456.
- 16.- Ray T, Kellum RE. Acne vulgaris. Studies in pathogenesis: free fatty acid irritancy in patients with and without acne. *J Invest Dermatol*. 1971; 57:6-9.
- 17.- Strauss J, Pochi P et al. Effect of oral and topical 17 methyl B nortestosterone on sebum production and plasma testosterone. *J Invest Dermatol*. 1969; 52:95-99.
- 18.- Strauss J, Kilgman A. Effect of X ray on sebaceous glands of the human face; radiation therapy of acne. *J Invest Dermatol*. 1959; 33:347-356.

- 19.-Strauss J,Pochi P et al.Suppression of sebaceous gland activity with elcosa 5:8;11:14 - -
tetroynoic acid.J Invest Dermatol.1967;48:492-493.
- 20.-Freinkel R,Shin Y.Effect of tetracycline on the composition of sebum in acne vulgaris. -
N Engl J Med.1965;273:850-854.
- 21.-Pochi P,Strauss J et al.Skin surface lipid composition,acne,pubertal development and uri-
nary excretion of testosterone and 17 ketosteroids in children.J Invest Dermatol.1977;69
485-489.
- 22.-Lee P.Acne and serum androgens during puberty.Arch Dermatol.1976;112:482-484.
- 23.-Kellim R. Acne vulgaris:studies in pathogenesis:relative irritancy of free fatty acids -
from C2 to C16.Arch Dermatol.1968;92:722.
- 24.-Downing D,Stewart M et al.Essential fatty acids and acne.JAAD.1986;14:221-225.
- 25.-Stewart M,Downing D et al.The effect of changes in sebaceous gland activity on the fat-
ty acids composition of sebum.In Martin Dunitz.Acne and related disorders.London:Marks -
and Plewig 1989.
- 26.-Walton S,Cunliffa W.Genetic control of sebum excretion and acne a twin study.Br J Der-
matol.1988;118:393-396.
- 27.-Darley C.recent advances in hormonal aspects of acne vulgaris.Inter J Dermatol.1984;8:
539-541.
- 28.-Steinberger E et al.Testosterone,dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sul-
fate in hyperandrogenic women.J Clin Endocrinol Metab.1984;59:471-477.
- 29.-Van der Meeren H,Thijssen H.Circulating androgens in male acne.Br J Dermatol.1984;110:
609-611.
- 30.-Held B et al.Acne and hyperandrogenism.JAAD.1984;10:223-226.
- 31.-Schiavone F,Robert L et al.Elevated free testosterone levels in women with acne.Arch -
Dermatol.1983;119:799-802.
- 32.-Marynick S,Zaven M et al.Androgen excess in cystic acne.N England Med.1983;308(17):983-86
- 33.-Luckv A,Rosenfield R et al.Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin
in women with acne and or hirsutism:adrenal enzyme defects and exaggerate adrenache.
J Clin Endocrinol MeLab.1986;62(5):840-848.
- 34.-Nader S et al.Acne and hyperandrogenism:Impact of lowery androgen levels with glucocor-
ticoid treatment.JAAD.1984;11(2):256-259.
- 35.-Orfanos C.Antiandrogenos en Dermatología.Arch Argent Dermatol.1982;XXXII (supl):51-52.
- 36.-Flemming A.On the etiology of acne vulgaris and by vaccines.Lancet.1909;1:1035-1038.
- 37.-Voss J.Differentiation of two groups of Corynebacterium acnes.J Bacteriol.1970;101:392.
- 38.-Leyden J et al.propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris.J In-
vest Dermatol.1975;65:482.

- 39.-Frolinkel R. The origin of free fatty acids in sebua.(Role of coagulase negative staphylococci).J Invest Dermatol.1968;50:186.
- 40.-Reisner M,Puhvel M.Lipolytic activity of Staphylococcus albus.J Invest Dermatol.1969;54:1
- 41.-Kirschbaum J,Kligman A.The pathogenic role of corynebacterium acnes in acne vulgaris. Arch Dermatol.1963;88:832.
- 42.-Puhvel S,Reisner R.The production of hyaluronidase (hyaluronate lyase)by Corynebacterium acnes J Invest Dermatol.1972;58:66.
- 43.-Puhvel S.Propionibacterium acnes and acne vulgaris.Semin Dermatol.1982;1:203.
- 44.-Webster G,Loyden J.Mechanisms of Propionibacterium acnes-mediated inflammation in acne vulgaris.Semin Dermatol.1982;1:299.
- 45.-Puhvel S,Sakamoto M.The chemoattractant properties of comedonal components.J Invest Dermatol.1978;71:324.
- 46.-Puhvel S, sakamoto M.cytotoxin production by comedonal bacteria.J Invest Dermatol.1980; 74:36.
- 47.-Tucker S et al.Inflammation in acne:Leukocyte attraction and cytotoxicity by comedonal material. J Invest Dermatol.1980;74:21.
- 48.-Webster G,Loyden J et al.Characterization of serum independent polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors produced by Propionibacterium acnes.Inflammation.1980;4:261-271.
- 49.-Webster G et al. Neutrophil lysosomal release in response to Propionibacterium acnes.J Invest Dermatol.1979;72:209.
- 50.-Webster G et al. Complement activation in acne vulgaris: In vitro studies with P acnes and P granulosum.Infect Immun.1978;22:523.
- 51.-Webster G et al. Complement activation in acne vulgaris.Consumption of complement by comedones.Infect Immun.1979;26:183.
- 52.-Puhvel S et al. Study of antibody levels to C. acnes.Arch Dermatol.1964;69:221.
- 53.-Webster G et al. Polymorphonuclear leukocyte lysosomal release in response to P.acnes in vitro and its enhancement by sera from inflammatory acne patients.J Invest Dermatol. 1980;74:398.
- 54.-Dymling J,Nilson K et al.The effect of soldactona on plasma testosterone and androstenedione and urinary 17 ketosteroids and 17 hydroxycorticosteroids.Acta Endocrinol.1977;70: 104-112.
- 55.-Steelman S,Brooks J et al.Antiandrogenic activity of spironolactone.Steroids.1969;14:669.
- 56.-Menard R,Stripp B et al.Spironolactone and testicular cytochrome P450,decreased testosterone formation in several species and changes in hepatic drug metabolism.Endocrinology.1975;94:1628-1636.

- 57.-Stripp B,Taylor A et al.Effect of spironolactone on sex hormones in man.J Clin Endocrin. 1975;41:777-781.
- 58.-Ressa I,Underwood R et al.Pathophysiology of spironolactone induced gynecomastia.Ann Int Med.1977;87:398-403.
- 59.-Burke C,Anderson D.Sex hormone binding globulin is an estrogen amplifier.Nature.1972;240: 38-41.
- 60.-Boisselle A,Dione F et al.Interaction of spironolactone with rat skin androgen receptor. Can J Biochem.1979;7:1042-1046.
- 61.-Corvol P,Michaud A et al.Antiandrogenic effect of spironolactone:mechanism of action. - Endocrinology.1975;97:52-58.
- 62.-Pita J,Lippman M et al.Interaction of spironolactone and digitalis with 5-DHT receptor of rat ventral prostate.Endocrinology.1975;97:1521-1527.
- 63.-Rasmussen J.Diet and acne.Semin Dermatol.1982;1:257.
- 64.-Blair C,Lewis C.The pigment of comedones.Br J Dermatol.1970;82:572.
- 65.-Kaidbey K,Kligman A.Pigmentation in comedones.Arch Dermatol.1974;109:60.
- 66.-Hicht J,Greenburg B.Adolescent acne and dietary iodine.Arch Dermatol.1961;84:898.
- 67.-Fulton J et al.Effect of chocolate on acne vulgaris.JAMA.1969;210:2071.
- 68.-Ebling F,Conliffe J.In Rook A et al.Textbook of Dermatology.4th Ed.London:Blackwell Scientific publications 1988:1917-1918.
- 69.-The sebaceous glands.In Rook A et al.Textbook of Dermatology.4th Ed.London:Blackwell - Scientific publications 1988:1897-1917.
- 70.-Steinberger E et al.The menstrual cycle and plasma testosterone levels in women with acne.JAAD.1981;4:54.
- 71.-Pochi P.Hormones and acne.Semin Dermatol.1981;1:265.
- 72.-Bieland R,Zorn E.Effect of chronic glucorticoid and estrogen on serum androgens and - androgen binding in hirsutism.Cutis.1979;23:458.
- 73.-Navy F.A severe form of acne developing in the tropics.Arch Dermatol Syphilol.1949;60:2
- 74.-Kenyon F.Acne vulgaris and stress.Br J Dermatol.1966;76:344.
- 75.-Fulton J et al.Studies on the mechanism of action of topical benzoyl peroxide and vita - min A acid in acne vulgaris.J Cutan Pathol.1974;1:191.
- 76.-Ponle R et al. Experimental contact sensitization with benzoyl peroxide.Arch Dermatol. - 1970;102:635.
- 77.-Juhling L.topical vitamin A acid in acne vulgaris.Acta Dermato-Venereologica.1975;Suppl.74 133-136.

- 78.-Thomas J,Doyle J.The therapeutic uses of topical vitamin A acid.JAAD.1981 4:505-513.
- 79.-Zbinden G.Pharmacology of vitamin A acid.Acta Dermato-Venereológica.1975; 74:21-24.
- 80.-Wolff H,Parish H et al.Ultrastructure of human sebaceous follicles and comedones following treatment with vitamin A acid.Acta Dermato-Venereológica.1975;74:99-110.
- 81.-Peachey R,Connor B.Topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris.Br J Dermatol.1971;85:462-466.
- 82.-Papa C.The cutaneous safety topical tretinoin.Acta Dermato-Venereológica 1975;74:128-132.
- 83.-Pedace FJ,Thoughton R.Topical retinoic acid in acne vulgaris.Br J Dermatol 1971;84:465-469.
- 84.-Chalker DK,Lesher J et al.Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris:results of a multicenter double blind in investigation.JAAD. 1987;17:251-254.
- 85.-Cunliffe WJ.Evolution of a strategy for the treatment of acne.JAAD.1987;16 591-599.
- 86.-Kligman A,Fulton J et al.Topical vitamin A acid in acne vulgaris.Arch Dermatol.1969;99:469-476.
- 87.-Hurwitz S.Acne vulgaris:current concepts of pathogenesis and treatment.Am J Diseases Child.1979;133:536-544.
- 88.-Kligman AM,Mills OH et al.Acne therapy with tretinoin in combination with antibiotics.Acta Dermato-Venereológica.1975;74:111-115.
- 89.-Mills OH,Kligman AM et al.The clinical effectiveness of topical erythromycin in acne vulgaris.Cutis.1975;15:93-96.
- 90.-Plewing G,Kligman AM.Vitamin A acid in acneiform dermatoses.Acta Dermato-Venereológica.1975;74:119-127.
- 91.-Layden JJ,Shalita AR et al.Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris.JAAD.1987;16:822-827.
- 92.-Cunliffe WJ.Topical erythromycin:clinical and laboratory studies.In Martin - Dunitz.Topical antibiotics in acne.London:Mark ed 1989.
- 93.-Eady EA,Holland KT et al.Should topical antibiotics be used for the treatment of acne vulgaris?.Br J Dermatol.1982;107:235-246.
- 94.-Elewsky BE,Lamb B et al.In vivo suppression of neutrophil chemotaxis by systemically and topically administered tetracycline.JAAD.1983;8:807-812.

- 95.-Falgout DF,Chen WC et al.Induction of colitis in hamsters by topical application of antibiotics. Arch Dermatol.1979;115:580-581.
- 96.-Milstone EB,McDonald AJ et al.Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin.Arch Dermatol.1981;117:154-155.
- 97.-SiegleRJ,Fekety R et al.Effects of topical clindamycin on intestinal microflora in patients with acne.JAAD.1986;15:180-185.
- 98.-Jones EL,Crumley AF.Topical erythromycin versus blank vehicle in a multi-center study.Arch Dermatol.1981;117:551-553.
- 99.-Lesher JJ,Clarker DK et al.An evaluation of a 2% erythromycin ointment in the topical therapy of acne vulgaris.JAAD.1985;12:526-531.
- 100.Fisher AA.Adverse reactions to topical clindamycin,erythromycin and tetracycline.Cutis.1981;32:415-428.
- 101.BladonPT,Burke BM et al.Topical azelaic acid and the treatment of acne: a clinical and laboratory comparison with oral tetracycline.Br J Dermatol.1986 114:693-699.
- 102.Smith EI,Mortimer FR.tetracycline in acne vulgaris.Br J Dermatol.1967;79:78.
- 103.Dalziel K,Cykes PJ et al.The effect of tetracycline and erythromycin in a model in acne type inflammation.Br J Exper Pathol.1987;68:67-70.
- 104.Frankel RK,Strauss JS et al.Effect of tetracycline on the composition of sebum in acne.N Engl J Med.1965;273:850-854.
- 105.Sauer GC.Safety of long term tetracycline for acne.Arch Dermatol.1976;112 1603-1605.
- 106.Cunliffe WJ.Acne vulgaris:pathogenesis and treatment.Br Med J.1980;280:1394.
- 107.Leyden JJ.Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride.JAAD.1985;12:308-312.
- 108.Lever LA single blind comparative study of doxycycline 50mg daily in the management of inflammatory acne vulgaris.In Marks and Plewing.London:1989.
- 109.Leyden JJ,McGinley et al.Pseudomonas aeruginosa gram negative folliculitis. Arch Dermatol.1979;115:1203-1204.
- 110.Strauss JS,Steward MD et al.The effect of 13 cis retinoic acid of sebaceous gland.Arch Dermatol.1987;123:1538-1541.
- 111.Carlborg L.Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne.Acta Obst Gynecol Scand.1986;134:29.
- 112.Peck GI,Olson TG et al.Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13 cis retinoic acid.N Engl Med.1979;300:329-333.
- 113.Weissman A,Wagner A et al.Reduction of bacterial skin flora during oral treatment of severe acne with 13 cis retinoic acid.Arch Dermatol Resch. 1981;270:179-183.

114. Christmas T. Roaccutane and menorrhagia. Correspondence. JAAD. 1988; 18:576-577
115. Ward A, Brogden R. Isotretinoin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. Drugs. 1984; 28:6.
116. Silverman AQ, Ellis CN et al. Hypervitaminosis A syndrome: a paradigm of retinoid side effects. JAAD. 1987; 16:1027-1039.
117. Berke PJ. The isotretinoin teratogen syndrome. J Amer Med Assoc. 1984; 251: - 3262-3269.
118. Mudge GI. Diuretics and other agents employed in mobilization of edema fluid. In Goodman and Gilman. The pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Mcmillan Publishing Co 1969: 827-858.
119. Weissman A, Bowden J et al. Antiandrogenic effects of topically applied spironolactone on the hamster flank organ. Arch Dermatol. 1985; 121:57-62.
120. Messina M, Manieri C et al. A new therapeutic approach to acne: an antiandrogen percutaneous treatment with spironolactone. Current Therapeutic Research. 1983; 34:319-324.
121. Keahey TM, Martinez S et al. Suppression of sebum excretion following treatment of acne and hirsutism with spironolactone. J Invest Dermatol. 1983; 80:35
122. Ludersmith C et al. Inhibition of sebaceous gland activity by spironolactone in siriam hamster. J Invest Dermatol. 1982; 78:253.
123. Weissman A. Double blind placebo controlled study to evaluate the effects of topically applied spironolactone in the treatment of acne. Study #1 of IND #23,537 key pharmaceuticals, 1986; the clinical trial was conducted Sinal Medical Center, Miami Beach, Florida.