INSTITUTO DE SALUBRIDAD Y ENFERMEDADES TROPICALES

CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA

(1968-1969)

VALORACION CLINICA DE LA EFICACIA DEL ACETATO DE FLUOCINOLIDE EN PSORIASIS Y EN ECZEMAS COMUNES

Vº Bº

Dr. Antonio González Ochoa

Alumna:

Mª Teresa Hojyo Tomoka

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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).

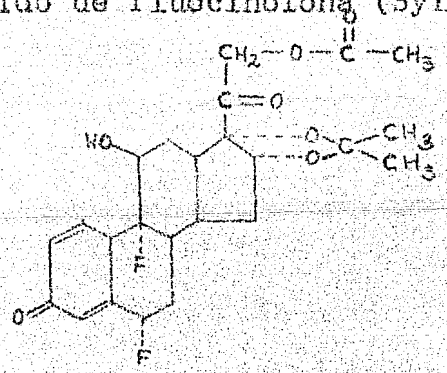
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

VALORACION CLINICA DE LA EFICACIA DEL ACETATO DE FLUOCINOLIDE EN PSORIASIS Y EN ECZEMAS COMUNES

Dra. María Teresa Kumiko Hojyo Tomoka
Departamento de Dermatología Tropical.
Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.

En el curso del desarrollo de un corticosteroide tópico primeramente se determinan las propiedades físicas y químicas del compuesto, después su conducta en ciertos sistemas "in vitro", y finalmente se selecciona la formulación apropiada. Su actividad se valora en bioensayos de vasoconstricción, aceite de croto y en la psoriasis, sin embargo, las pruebas clínicas son el juicio final sobre la eficacia de cualquier fármaco y el sistema de conducción en el que está incorporado (1).

El acetato de fluocinolide o acetato de acetónido de fluocinolona (16 alfa, 9 alfa difluoro, 16 alfa hidroxi prednisolona, 16 alfa, 17 acetónido, 21 acetato) es un compuesto que difiere del acetónido de fluocinolona (Synalar), en que lleva un acetato en posición 21 (C_{21}), lo que al parecer aumenta su actividad biológica. Se ha discutido si este aumento puede deberse a un cambio en el coeficiente de partición del compuesto, en favor de su mayor solubilidad en los lípidos, favoreciendo una mayor penetración al través de la membrana celular. Desde el punto de vista químico parece que el acetato "protege" el C_{21} de la molécula de esteroide retardando así la degradación biológica de su actividad, lo que se ha demostrado por estudios realizados en animales de laboratorio y en el hombre.(2).



Acetato de fluocinolide

En cultivo de fibroblastos inhibe su crecimiento 100 veces más que el cortisol, y dos veces más que el acetónido de fluocinolona (Synalar).(3).

En el hombre las pruebas de vasoconstricción sugieren que el acetato de fluocinolide es cinco veces más activo que el cortisol (4). Los ensayos clínicos preliminares llevados a cabo en Estados Unidos mostraron respuesta semejante del acetato de fluocinolide al 0.02% con el del acetónido de fluocinolona al 0.025%. En Inglaterra encontraron evidencia estadística de que el acetato de fluocinolide tiene actividad superior al acetónido de fluocinolona (2).

Indudablemente que la penetración de un fármaco al través de la piel es un proceso simple de difusión pasiva, y que ésta varía bajo circunstancias complejas, y entre los factores que pueden influir tenemos:

a) La variedad en especies.

b) El sujeto, la edad y la condición física.

c) El efecto de la enfermedad sobre la piel.

d) El sitio de aplicación del medicamento.

e) El metabolismo del medicamento en la piel.

f) El efecto del medicamento y/o vehículo sobre el estado de hidratación de la piel.

g) El efecto de la droga sobre la circulación local.

Algunos autores (5,6,7) han investigado los factores que influyen en el vehículo con relación al grado de penetración de los fármacos aplicados tópicamente, tomando en consideración:

a) El efecto del vehículo sobre la integridad de la piel o sobre la permeabilidad de la piel.

b) El tamaño de las partículas del fármaco poco soluble, suspendido en el vehículo.

c) La naturaleza química del fármaco.

d) El coeficiente de partición del fármaco entre la piel y el vehículo.

e) La viscosidad del vehículo.

f) La concentración del fármaco en el vehículo.

OBJETIVO DEL TRABAJO

Con base a conceptos teóricos recientes y a las pruebas prácticas realizadas por algunos investigadores, se demostró que la eficacia de un esteroide difiere no sólo por las variantes en los componentes del vehículo, sino también por las concentraciones del esteroide; ésto ha sido demostrado por las pruebas de vasoconstricción (2,4,8), del aceite de croto (1), y del efecto en la psoriasis (9, 10,11); sin embargo la valoración final debe hacerse en casos clínicos. Tomando en cuenta lo anterior se investigó la eficacia del acetato de fluocinolide al 0.05% en una base de alcohol graso-propilen glicol (F.A.P.G.)(5,6,7) en comparación con el 17-valerato de betametasona al 0.1% en su base comercial; el primer fármaco se aplicó en forma abierta, es decir no recurriendo a la oclusión (1) que es comunmente utilizada para aumentar la penetración y prolongar la actividad del fármaco.

MATERIAL

Pacientes dela Consulta Externa del Departamento de Dermatología Tropical del I.S.E.T. que fueron colocados en dos grupos:

Grupo A. Enfermos con lesiones de psoriasis en placa, simétricas y bilaterales.

Grupo B. Enfermos con lesiones simétricas y bilaterales de eczemas comunes (neurodermatitis, dermatitis de contacto, actinodermatitis, dermatitis seborreica, eczema numular, rosácea, dermatitis exfoliativa).

En ninguno de los enfermos de ambos grupos se tomó en cuenta la edad ni el sexo.

Los fármacos por valorar se presentaron en tubos de 15 gr. conteniendo el acetato de fluocinolide al 0.05% en una base de F.A.P.G.

y el 17-valerato de betametasona al 0.1% en su base comercial. Los tubos se enumeraron para cada paciente y se etiquetaron con letras en azul unos y en rojo otros con las palabras "derecho" e "izquierdo" respectivamente para ser aplicados en esos lados.

METODO

Este estudio se llevó a cabo con dos tipos de protocolo.

Protocolo I. Comparando la eficacia del acetato de fluocinolide aplicado dos veces al día, en forma abierta en los enfermos del Grupo A, o sea enfermos con psoriasis, con la eficacia del 17-valerato de betametasona también aplicado dos veces al día, pero una de ellas con oclusión de ocho horas.

Protocolo II. Comparando la eficacia de la dosis en los enfermos del Grupo B. Para ésto se empleó el acetato de fluocinolide una vez al día, frente al 17-valerato de betametasona aplicado dos veces al día.

Se instruyó al enfermo para la aplicación de las cremas y la técnica de oclusión.

EVALUACION DE LOS RESULTADOS

La valoración de los resultados se hizo en forma objetiva y subjetiva cada tres días, durante dos semanas en los enfermos con tratamiento ambulatorio, y diariamente, durante dos semanas, en los enfermos tratados intrahospitalariamente.

En la valoración objetiva el lado con mejor respuesta se señaló con el signo ↑ ; ++ cuando hubo curación, + en el caso de observarse mejoría, empeoramiento con el signo — , y cero (0) cuando no hubo cambio.

En la valoración subjetiva se consignaron los síntomas de prurito y ardor.

RESULTADOS

Protocolo I.

De 41 casos de psoriasis estudiados como se observa en el Cuadro No. 1, en 14 enfermos 34%, la crema de 17-valerato de betametasona mostró mejores resultados que el acetato de fluocinolide. En 3 casos 7%, la crema de acetato de fluocinolide fue mejor que 17-valerato de betametasona. En 24 casos 58%, ambas cremas mostraron actividad semejante.

CUADRO No. 1

RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO DEL ACETATO DE FLUOCINOLIDE (AF) Y DEL 17-VALERATO DE BETAMETASONA (VB) EN PSORIASIS

VB mejor que AF	14 (34%)
AF mejor que VB	3 (7%)
AF igual que VB	24 (58%)

Protocolo II.

Los 84 fueron enfermos que presentaron algun tipo de eczema, correspondiendo 57 casos a neurodermatitis, 13 a actinodermatitis, 9 a dermatitis de contacto, 2 a dermatitis seborreica, 1 caso de eczema numular, 1 de rosácea y 1 de dermatitis exfoliativa.

Los resultados sintetizados en el Cuadro No. 2 muestran que:

De 57 casos de neurodermatitis, 27 tuvieron curación clínica con ambas cremas, y 30 casos mejoría con las dos cremas.

De los 13 casos de actinodermatitis, 3 tuvieron curación y 10 mejoraron con ambas cremas.

De 9 casos de dermatitis de contacto tratados con acetato de fluocinolide un caso curó y 8 mejoraron, y con 17-valerato de betametasona 2 curaron y 7 mejoraron.

Los dos casos de dermatitis seborreica mejoraron con ambas cremas.

El caso de eczema numular curó con las dos cremas.

El caso de rosácea mejoró con las dos cremas y el de dermatitis seborreica también mejoró con ambas cremas.

En total, de los 84 caso de eczemas 32 enfermos curaron con acetato de fluocinolide, 33 curaron con 17-valerato de betametasona; 52 enfermos mejoraron con acetato de fluocinolide y 51 mejoraron con 17 valerato de betametasonaa.

La gran mayoría de los pacientes tuvieron un tratamiento ambulatorio, y escaso número tuvo tratamiento intrahospitalario.

CUADRO No. 2

RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO DEL ACETATO DE FLUOCINOLIDE (AF) (VB) Y DEL 17-VALERATO DE BETAMETASONA EN ECZEMAS COMUNES

RESULTADOS:	CURACION		MEJORIA		NINGUN CAMBIO		EMPEORAMIENTO	
FARMACOS:	AF	VB	AF	VB	AF	VB	AF	VB
DIAGNOSTICO								
Neurodermatitis	27	27	30	30				
Actinodermatitis	3	3	10	10				
Dermatitis de contacto	1	2	8	7				
Dermatitis seborreica	-	-	2	2				
Eczema numular	1	1	-	-				
Rosácea	-	-	1	1				
Dermatitis exfoliativa	-	-	1	1				
TOTAL	32	33	52	51				

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el estudio de pacientes con psoriasis se observó mejoría inmediata con el 17-valerato de betametasona; sin embargo ésta se aplicó en forma oclusiva la que ayuda a penetrar y prolongar la acción del esteroide. Teniendo en cuenta que 24 enfermos presentaron resultados semejantes con ambas cremas y 3 casos curación con el acetato de fluocinolide, el que fue aplicado en forma abierta, cabe suponer que si se practicara la oclusión con este fármaco mostraría mayor eficacia que el 17-valerato de betametasona. Resumiendo: de estos resultados es posible inferir que el acetato de fluocinolide es más eficaz que el 17-valerato de betametasona, ya que el primero se utilizó en concentración menor y se aplicó sin oclusión.

Con respecto a los enfermos de eczemas comunes, tanto el acetato de fluocinolide como el 17-valerato de betametasona mostraron actividad semejante; sin embargo, el 17-valerato de betametasona se aplicó dos veces al día y a una concentración mayor, por lo que también se está autorizado a concluir que el acetato de fluocinolide es más eficaz, ya que se aplicó una vez al día y a concentración menor.

No hubo diferencia en cuanto a la eficacia entre los casos tratados en forma ambulatoria e intrahospitalaria, aunque ésto no se puede valorar por el número reducido de enfermos hospitalizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Schlagel, C.A.: Comparative Efficacy of Topical Anti-inflamatory Corticosteroids. Jour. Pharm. Sci. 54 (3): 335-353, 1965.

2. Monograph of the Fluocinolide Acetate 0.05% Cream. Syntex Internacional de Asistencia Técnica, S.A. México Oct., 1968.

3. Ruhmann, A.G. and Berliner, D.L.: Effect of Steroids on Growth of Mouse Fibroblasts in Vitro. Endocrinology 76:916, May,1965.

4. Stoughton, R.B.: Vasoconstrictor Activity and Percutaneous Absorption of Glucocorticosteroids. Arch. Derm. (Chicago) 99 (6): 753-756, 1969.

5. Poulsen, B.J.; Young, E.; Coquilla, V. and Katz, M.: Effect of Topical Vehicle Composition on the In Vitro Release of Fluocinolone Acetonide and its Acetate Ester. Jour. Pharm. Sci. 57 (6): 928-933, Jun. 1968.

6. Coldman, M.F.; Poulsen, B.J.; and Higuchi, T.: Enhancement of Percutaneous Absorption by the Use of Volatile:Nonvolatile Systems as Vehicle. Jour. Pharm. Sci. 58 (9): 1098-1102, Sept.1969.

7. Poulsen, B.J.: The Use of Models in Estimating Vehicle Effects on the Activity of Topical Corticosteroid Formulations. Brit. J. Derm. 82 (Suppl. 6): 49-52,1970.

8. Place, V.A.; Giner, J. and Burdick, K.H.: Precise Evaluation of Topically Applied Corticosteroid Potency. Modification of the Stoughton-McKenzie Assay. Arch. Derm. 101: 531-537, May 1970.

9. Björnberg, A. and Hellgren, L.: Betamethasone-17-Valerate for Topical Treatment in Psoriasis and Eczema. Acta derm-venereol. 44: 33-337, 1964.

10. Stahle, I.O. Melb, B.S. et al.: Double-blind Comparisons of Topically Applied Steroids. Brit. Jour. of Derm. 79: 460-474, 1967.

11. Groth, O.; Juhlin, L. Michaëlsson, G. and Svenöhman. Comparison of Steroids in topical Treatment of Psoriasis. Acta derm-venereol. 47: 216-221, 1967.

SYNTEX INTERNACIONAL
DIVISION MEDICA
REPORTE CLINICO

RS-2317 PROTOCOLO No. 1

ESTUDIO: EFICACIA COMPARATIVA DEL TRATAMIENTO ABIERTO CONTRA LA OCLUSION EN PSORIASIS.

Paciente No.	
Investigador	
Paciente	
Sexo	
Edad	
País	

DIAGNOSTICO
PSORIASIS
Tipo:

ANTECEDENTES CLINICOS Y ESTADO ACTUAL

Duración

Semanas	Meses	Años

Marque uno en cada grupo

Topografía

Estado Actual

1-a Agudo ( )	1-b Subagudo ( )	1-c Crónica ( )
2-a Severo ( )	2-b Moderado ( )	2-c Leve ( )
3-a Lesión Nueva ( )	3-b Recidiva ( )	3-c Estático ( )

Terapia Previa

	Medicamento(s)	Duración	Respuesta*
Tópica			
Sistémica			

*Mejoría (+) Ningún cambio (=) Empeoramiento (-)

Terapia Actual

Fecha de Inicio: _____ [ ] [ ]

Clave: _____ Lado Izq. _____ Lado Der. _____

Frecuencia de Aplicación

	UNA	DOS	OCLUSION
Lado Izquierdo			
Lado Derecho			

Anótese (+) en la primera columna para la mejor respuesta, o (=) si son iguales

Anótese: Curación (**) mejoría (*) discreto o ningún cambio (o) empeoramiento (-) en la segunda columna

	Día 0	Día 3	Día 6	Día 9	Día 12	Día 15
Derecho						
Izquierdo						

Comentarios o molestias observados o reportados:

Fecha

SYNTEX INTERNACIONAL
DIVISION MEDICA
REPORTE CLINICO

RS 2317 PROTOCOLO NO. 1-2

ESTUDIO: EFICACIA COMPARATIVA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON PSORIASIS O ECZEMA.

Paciente No.	
Investigador	
Paciente	
Sexo	
Edad	
País	

DIAGNOSTICO
PSORIASIS
Tipo:
ECZEMA
Tipo:

ANTECEDENTES CLINICOS Y ESTADO ACTUAL

Duración

Semanas	Meses	Años

Marque uno en cada grupo

Topografía:

Estado Actual

1-a Agudo ( )	1-b Subagudo ( )	1-c Crónica ( )
2-a Severo ( )	2-b Moderado ( )	2-c Leve ( )
3-a Lesión Nueva ( )	3-b Recidiva ( )	3-c Estático ( )

Terapia Previa

	Medicamento(s)	Duración	Respuesta*
Tópica			
Sistémica			

* Mejoría (+) Ningún Cambio (=) Empeoramiento (-)

Terapia Actual

Fecha de Inicio: _____ [ ] [ ]

Clave: _____ Lado Izq. _____ Lado Der. _____

Frecuencia de Aplicación

	UNA	DOS	TRES	CUATRO	OCLUSION
Lado Izquierdo					
Lado Derecho					

Anótese (+) en la primera columna para la mejor respuesta, o (=) si son iguales
Anótese Curación (**) Mejoría (*) discreto o ningún cambio (o) empeoramiento (-) en la segunda columna.

	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6		Día 7	
Derecho														
Izquierdo														

	Día 8		Día 9		Día 10		Día 11		Día 12		Día 13		Día 14	
Derecho														
Izquierdo														

Comentarios o molestias observados o reportados:

Dr. _____ Fecha _____

SYNTEX INTERNACIONAL
DIVISION MEDICA
REPORTE CLINICO

RS-2317 PROTOCOLO No. 2

ESTUDIO: EFICACIA COMPARATIVA EN ECZEMAS.

Paciente No.	
Investigador	
Paciente	
Sexo	
Edad	
País	

DIAGNOSTICO
ECZEMA Tipo:

ANTECEDENTES CLINICOS Y ESTADO ACTUAL

Duración

Semanas	Meses	Años

Topografía

Marque uno en cada grupo:

Estado Actual

1-a Agudo ( )	1-b Subagudo ( )	1-c Crónico ( )
2-a Severo ( )	2-b Moderado ( )	2-c Leve ( )
3-a Lesión Nueva ( )	3-b Recidiva ( )	3-c Estático ( )

Terapia Previa

	Medicamento(s)	Duración	Respuesta*
Tópica			
Sistémica			

* Mejoría (+) Ningún cambio (=) Empeoramiento (-)

Terapia Actual

Fecha de Inicio: _____ [ ] [ ]

Clave: _____ Lado Izq. _____ Lado Der. _____

Frecuencia de Aplicación

	UNA	DOS	TRES	CUATRO
Lado Izquierdo				
Lado Derecho				

ANOTESE: (+) en la primera columna para la mejor respuesta, o (=) si son iguales

ANOTESE: Curación (**) Mejoría (*) Discreto o ningún cambio (o) Empeoramiento (-) en la segunda columna.

	Día 0	Día 3	Día 6	Día 9	Día 12	Día 15
Derecho						
Izquierdo						

Comentarios o molestias observados o reportados:

Dr. _____ Fecha _____