

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**TRATAMIENTO DE ACNE CON ISOTRETINOINO ORAL Vrs.
PEROXIDO DE BENZOILO ASOCIADO A TETRACICLINA ORAL**

Estudio descriptivo realizado en 46 pacientes tratados por Acné moderado, en una
clínica dermatológica privada de la ciudad de Guatemala.

TESIS

*Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.*

POR

NILMO NOEL CHAVEZ PEREZ

En el acto de investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, MAYO DE 1995

**PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central**



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

R
05
T
(7322)
C
2

FORMA C

Guatemala, 2 de mayo de 1995
I.F.-08-95


Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las
Ciencias de la Salud - Unidad de Tesis

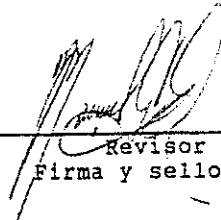
Se informa que el: BACHILLER EN CIENCIAS Y LETRAS NILMO NOEL
Título o diploma de diversificado, Nombres y ape-
CHAVEZ PEREZ Carnet No. 89-16852
lidos completos

ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
TRATAMIENTO DE ACNE CON ISOTRETINOINO ORAL VRS. PEROXIDO DE BENZOILO
ASOCIADO A TETRACICLINA ORAL

y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los con-
ceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, perti-
nencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad
técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:


Firma del estudiante


Asesor
Firma y sello personal
Dr. Carlos Villanueva O.
Colegiado Activo No. 5283


Revisor
Firma y sello
Registro Personal 15217
Dr. Hector M. GARCIA LEMUS
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 5481

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

HACE CONSTAR QUE:

El (La) Bachiller: NILMO NOEL CHAVEZ PEREZ
Carnet Universitario No. 89-16852

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al
Titulo de Médico y Cirujano, el trabajo de Tesis titulado:
TRATAMIENTO DE ACNE CON ISOTRETINOINO ORAL VRS. PEROXIDO DE
BENZOILO ASOCIADO A TETRACICLINA ORAL

Trabajo asesorado por: DR. CARLOS VILLANUEVA O.

y revisado por: DR. VICTOR M. GARCIA-LEMUS
quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite,
firma y sella la presente

ORDEN DE IMPRESION:

Guatemala, 2 de mayo de 1995

~~DR. EDGAR DE LEON BARRILLAS~~
Por Unidad de Tesis


X DR. R. BUL CASTILLO RODAS
DIRECTOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

IMPRIMASE:



~~Dr. Edgar Axel Oliva González~~
DECANO

INDICE

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION DEL PROBLEMA	2
III.	JUSTIFICACION.....	3
IV.	OBJETIVOS.....	4
V.	METODOLOGIA.....	5
VI.	REVISION BIBLIOGRAFICA.....	9
	A.- ISOTRETINOENO.....	9
	B.- PEROXIDO DE BENZOILO	12
	C.- TETRACICLINA.....	12
	D.- ACNE.....	13
VII.	PRESENTACION DE RESULTADOS.....	15
VIII.	ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	19
IX.	CONCLUSIONES.....	21
X.	RECOMENDACIONES.....	22
XI.	RESUMEN.....	23
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	24
XIII.	ANEXOS.....	26

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

Acné Vulgar es una enfermedad que afecta a la mayor parte de adolescentes, y a personas de mayor edad. Aunque esta se ha considerado como un evento fisiológico, tiene repercusión psicosocial en el paciente.

Se decidió realizar un estudio descriptivo, para dar a conocer la efectividad de 2 tratamientos alternos, entre otros, para lograr remisión de las lesiones activas, en los que se puede mencionar los tratamientos con antibioticos orales, como la Eritromicina y Clindamicina.

La revisión se realizó en una clinica dermatológica privada de la ciudad capital, con la asesoria y colaboración de medicos dermatologos, en el periodo comprendido de el 10 de Enero al 31 de Marzo de 1,995, en 2 grupos, de 23 pacientes. Para obtener datos de efectos adversos, causas de suspensión del medicamento y otros aspectos, se visitó al paciente, comparandolo, posteriormente con las historias clinicas.

En esta revisión se informa la dosis necesaria para lograr remisión de las lesiones acneicas, tiempo necesario de tratamiento, efectos colaterales más frecuentes en ambos esquemas, y se hace una comparación de su eficacia, para que el medico tratante pueda, en un momento dado, elegir a su criterio el que mejor se adapte a su paciente. Para lograr establecer el metodo mas eficaz de tratamiento, se tomó la cantidad de respuestas favorables de cada uno, en este caso el número de remisiones obtenidas y se utilizó la distribución t Student para comprobar la hipótesis formulada. Así, entre otros resultados se concluyó que el tratamiento del Acné es mas eficaz con Isotretinoíno, pues se obtuvieron 16 remisiones de 23 pacientes tratados, y en el esquema de Peróxido de Benzoilo asociado a Tetraciclina se obtuvo 1 remisión, el tiempo de remisión, oscilo entre 8 y 24 semanas para ambos esquemas de tratamiento.

La importancia de esta revisión, es la frecuencia de esta enfermedad, encontrandose en aproximadamente 8 de cada 10 personas adolescentes..

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

Acné Vulgar es la enfermedad cutánea mas común en la adolescencia, prolongandose durante un tiempo variable; En el 75 % de los adolescentes esta presente.(1,15)

La mayoría de los adolescentes, tienen lesiones mínimas y solo un pequeño grupo llega a presentar lesiones que causan trastornos psicosociales.(9)

"La aparición de este tipo de acné, se ha cosiderado un hecho fisiológico, y se presenta casi universalmente durante la adolescencia y frecuentemente persiste en los adultos".(15)

En las mujeres la incidencia máxima es entre los 16 y 19 años y en los varones entre los 15 y 21 años . Probablemente influyan factores genéticos, pero no hay patrones de transmisión evidentes.

Hay Varias formas de tratamiento tópico, como el Peróxido de Benzoilo, preparados con Azufre, Clindamicina, Eritromicina, Acido Retinoico, y Acido Azelaico, ademas de tratamientos sistémicos como la Tetraciclinas, Minociclina, Doxiciclina, Clindamicina, y recientemente el ácido 13-cis-retinoico, en los cuales se ha observado una remisión de la enfermedad de 50 y 75 % respectivamente.

III. JUSTIFICACION

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

IV. OBJETIVOS



IV OBJETIVOS

GENERAL

- 1.- Describir la eficacia del tratamiento del Acné moderado, con Isotretinoíno oral Vrs. Peróxido de Benzoilo asociado a Tetracina oral en 46 pacientes tratados por Acné moderado.

ESPECIFICOS

- 1.- Determinar tiempo de remisión del Acné, en los pacientes que fueron tratados con ambos esquemas.
- 2.- Mencionar los efectos colaterales más frecuentes en la terapia con ambos esquemas.
- 3.- Investigar las causas de abandono del tratamiento mas frecuentes, en ambos esquemas de tratamiento.
- 4.- Determinar la dosis promedio, para lograr la remisión, en los pacientes tratados con Isotretinoíno.

V. METODOLOGIA



V. METODOLOGIA

A. Tipo de Estudio: Descriptivo, que permite evaluar el tratamiento de Acné moderado con Isotretinoíno oral Vrs. Peróxido de Benzoilo asociado a Tetraciclina.

B. Selección de la muestra: Se tomarán a los pacientes tratados por Acné moderado con Isotretinoíno oral, y con Peróxido de Benzoilo asociado a Tetraciclina. No se tomó en cuenta la edad, y el sexo pues la incidencia es similar en ambos sexos y rangos de edad.

C. Tamaño de la muestra: Se tomó el total de pacientes tratados con Isotretinoíno oral, en una clínica dermatológica privada, de la ciudad de Guatemala, los cuales suman 23 y el mismo numero de pacientes se utilizó para el grupo que recibió tratamiento tópico y sistémico.

D. Recursos:

1.- Materiales

- fichas clínicas de pacientes seleccionados
- computadora e impresora
- papel de impresión
- Software "Epiinfo Ver 5.0"

2.- Humanos

- personal paramédico de una clínica dermatológica privada
- colaboración especial de dermatólogos guatemaltecos del INDERMA
- investigador

3.- Físicos

- Instalaciones de clínica dermatológica privada

E. Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes con diagnóstico inicial de Acné moderado.
- 2.- Personas que han sido tratadas con Peróxido de Benzoilo y tetraciclina, en un esquema de 1 aplicación por la noche y 500 mg PO BID.
- 3.- Pacientes con Acné moderado con criterios de falla terapéutica.
- 4.- Pacientes que, al inicio del tratamiento presenten pruebas sanguíneas de colesterol, triglicéridos, transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas normales.

Criterio de Falla terapéutica:

- Pacientes con Acné moderado, que después de 6 meses de tratamiento con Peróxido de Benzoilo y Tetraciclinas no obtuvieron remisión de la enfermedad.

Criterio de Remisión de la enfermedad:

- Pacientes con Acné moderado tratados con los medicamentos objeto de estudio, que no presenten actividad de lesiones acnéicas, excluyendo a aquellos que continúan el uso de medicamentos.

F. Plan para la recolección de datos:

- 1.- Se revisó los expedientes médicos de los pacientes tratados con Isotretinoíno o diferenciándolos según el diagnóstico inicial de Acné moderado.
- 2.- Se realizó una lista de los pacientes tratados con Peróxido de Benzilo asociado a Tetraciclina y se asignó un número correlativo, se escogió, con la tabla de números aleatorios, un número de pacientes.
- 3.- A los pacientes seleccionados, se revisó el expediente clínico y se obtuvo la información solicitada en el anexo 1.
- 4.- Para obtener la información de los efectos colaterales, se visitó a cada paciente, y se le preguntó si los presentó y en qué intensidad.

G. Procesamiento de datos:

- 1.- Se comparó el tiempo para lograr remisión completa con ambos esquemas de tratamiento.
- 2.- Se estableció cuál es el esquema terapéutico más eficiente, con la evaluación de la remisión completa de las lesiones, se utilizó la distribución t student.

H. Presentación de resultados:

- 1.- Los datos se presentan en cuadros estadísticos y en gráficas de barras.

I. Definición de Variables

Variable Dependiente: Acné

Variables Independiente: Efecto adverso, Causa de suspensión, tiempo de remisión.

variables

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Causa de Suspensión	Razón o efecto, por lo que abandona el tratamiento	Causa de suspensión del tratamiento	Descriptivo
Tiempo de remisión	Tiempo que se administró el medicamento para remisión de las lesiones	Tiempo en semanas	Semanas
Efecto adverso	Síntomas o signos, desfavorables, producidos por el medicamento	Signos y síntomas que se presentan durante el tratamiento	Signos y síntomas adversos
Acné	Inflamación de las glándulas sebáceas de la piel	Número de lesiones en cara, pecho y espalda	Descriptivo
Dosis	Cantidad en mg/kg/día	Cantidad en mg/kg/día	mg/kg/día

Trato Estadístico:

La distribución muestral de las proporciones es normal, sin embargo por el tamaño de la muestra (6), se tomó la distribución t Student.

proporción Mancomunada:

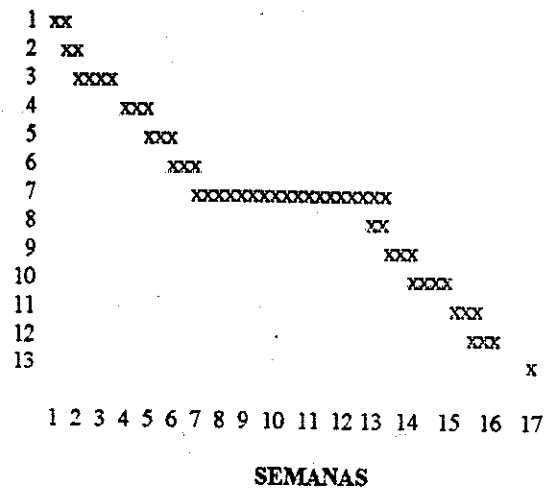
$$p = \frac{X_1 + X_2}{n_1 + n_2}$$

estadística de prueba:

$$t = \frac{(p_2 - p_1) - (p_2 - p_1)}{\frac{p(1-p)}{n_2} + \frac{p(1-p)}{n_1}}$$

regla de decisión: Se tomó un nivel de significancia de 0.05.

ACTIVIDADES **GRAFICA DE GANTT**



- 1.- Selección del tema
- 2.- Elección del asesor y revisor
- 3.- Recopilación de material bibliografico
- 4.- Elaboración del diseño de investigación
- 5.- Aprobación del proyecto por asesor y revisor
- 6.- Aprobación del proyecto por la unidad de Tesis
- 7.- Inicio del trabajo de campo
- 8.- Procesamiento de resultados, elaboración de tablas y graficas
- 9.- Analisis y discusión de resultados
- 10.- Elaboración de conclusiones y recomendaciones
- 11.- Entrega de informe final para correcciones
- 12.- Impresión de Tesis
- 13.- Examen publico en defensa de Tesis

VI. REVISION BIBLIOGRAFICA

VI. REVISION BIBLIOGRAFICA

Retinoides:

Historia

"En la búsqueda de un ácido derivado de la vitamina A, que pudiera ser tan efectivo como esta, y relativamente libre de sus efectos colaterales, Bollag, sintetizó el ácido 13-Cis-Retinoico (Isotretinoíno) en 1971 y Ott y Böttig, sintetizaron el retinoide aromático Etreinate en 1978". (3)

A principios de los sesentas, se hizo el primer reporte de Beer and Stuttgart, sobre un ácido de la Vitamina A (Tretinoína), se inicio a usar para el tratamiento tópico del Acné y en Psoriasis. Esto fue seguido al inicio de los sesenta por el uso de sustancias sistemicas en hiperqueratosis, tumores epiteliales y Acné. Sin embargo se observaron efectos colaterales mucocutaneos y sistemicos intolerables, no solo de las mucosas sino tambien del Hígado y el Sistema Nervioso (Hipervitaminosis A), con la administración oral.

Nuevos efectos fueron buscados en Europa con el ácido 13-Cis-Retinoico, en la indicación de Acné Conglobata y otra vez se obtuvieron excelentes resultados en 1979 en el tratamiento de este tipo de Acné.

Acido 13-Cis-Retinoico

Químicamente, es el isomero 13-Cis del ácido Retinoico, siendo este ultimo el derivado Holo-Trans (1), el cual es derivado de la vitamina A.

Mecanismo de Acción

Acción en la producción de Sebo.

"Usando metodos establecidos de medición de Sebo, se ha visto que esta droga tiene un efecto dramático en la reducción de la tasa de excreción (1,6). En laboratorios se ha investigado los efectos de 1.0, 0.5, 0.3, 0.1, y 0.05 mg/kg/día; estas dosis producen un efecto dosis-dependiente, pues con 0.5 mg se ha alcanzado una reducción máxima de 75-90 % en un mes. (6)

Hay una pequeña diferencia, en la supresión de Sebo cuando al paciente, se le ha dado una dosis entre 0.5 y 1 mg/kg/día, pero cuando se le da menos de esta dosis la diferencia es significativa. "Los tratamientos habituales del Acné, como la aplicación local de Peróxido de Benzolito o Tretinoíno, y antibioticos orales no surten un efecto detectable en el sebo" (1). Strauss demostró que la actividad de las glandulas sebaceas resultaba inhibida por un tiempo variable. (10)

La Isotretinoína produce una disminución del tamaño de las glándulas sebaceas, pues según estudios realizados, se observó que la superficie media de las glandulas sebaceas habia disminuido en alrededor del 50% despues de 3 a 4 semanas de tratamiento, ademas los lobulos de las glandulas sebaceas, muy desarrollados antes de la terapia, parecia que se habian retraido bajo el efecto del tratamiento, adoptando una forma tubular, y por ultimo, el marcado de las muestras biopsicas, con 3h-Timidina reveló que la Isotretinoína surtia un claro efecto inhibidor en la proliferación y la taza de renovación de los Sebocitos.

Inhibición de la Flora Bacteriana

Estudios han demostrado que el tratamiento con Isotretinoíno brinda una significativa, reducción en la colonización de la piel y folículos de las glándulas sebáceas por los tipos I y II de *Corynebacterias* y *Anaerobios*.(3) Subsecuentemente dos grupos de autores han demostrado una reducción similar, en el número de *P. Acnes*. Se ha estudiado el efecto de el Isotretinoíno *in vitro*, demostrándose que no tiene efecto intrínseco sobre el *S. Aureus*, *S. Epidermidis* o *Propionibacterias* de la piel de la cara, tronco y axilas, como se mencionó anteriormente, se observa una reducción significativa, en pacientes tratados con 0.1 a 1 mg/kg/día.(2)

Los estudios realizados concluyen que esta reducción de la Flora Bacteriana, es producto de la disminución en la producción de sebo ya mencionado y en la reducción del tamaño de los folículos sebáceos, que son los sitios predilectos de las bacterias.(1,2,3,6).

Efecto Antiinflamatorio

"El uso de Isotretinoíno en pacientes con Acné severo produce una reducción marcada en el número de lesiones inflamatorias y la evolución del proceso inflamatorio".(2)

Es posible que la tasa de reducción en el número de lesiones sea, simplemente una resolución natural, que se inicia al no haber estímulo de nuevas lesiones, cuando los factores etiologicos estan bajo control, clinicamente hay una reducción gradual de todas las formas inflamatorias, las lesiones del tronco responden de una forma mas lenta que las de la cara, esto se observa también en pacientes tratados con Peróxido de Benzolo y antibioticos orales.(6)

Actualmente se sabe que los Retinoides incrementan la acción bactericida de los Neutrofilos, y que se considera que es uno de los efectos farmacologicos de la Isotretinoína.(1,2)

Efecto sobre el Sistema Inmune

Al final del primer mes de tratamiento hay un pequeño pero significativo incremento en las células T-supresoras. La droga no tiene efectos sobre las inmunoglobulinas sericas.(4)

Farmacocinetica

Absorción, Distribución y Excreción

Los estudios en perros han demostrado que solo un 25 % , aproximadamente de la dosis oral pasa a la circulación general.(1)

En el ser humano, con las capsulas, la biodisponibilidad del Isotretinoíno se eleva alrededor del 60%. Tras la administración oral el preparado aparece en la circulación general en el plazo de media a una hora, alcanzando el pico maximo en 2 a 4 horas, en pacientes voluntarios sanos, y en pacientes con Acné, Cáncer y otros desordenes de queratinización. Las concentraciones sanguíneas maximas de Isotretinoíno inalterado oscilaban entre 480 y 495 ng/ml en voluntarios sanos, y entre 98 y 535 ng/ml en pacientes con Acné.(1,2)

El volumen de distribución de Isotretinoíno y su mayor metabolito, el 4-Oxo-Isotretinoíno era alrededor de la mitad de Isotretinoíno. Si lo mismo ocurre en el hombre esto explica las altas concentraciones de 4-Oxo-Isotretinoíno que se observaron en los estudios clinicos.(1,5)

En el hombre es transportado casi exclusivamente por la Albúmina (99.9%)(2,11), e inicialmente se distribuye en las mucosas, el hígado, corteza suprarrenal, testiculos y tejido adiposo.

La vida media de eliminación de la Isotretinoína esta en el rango de 10.4 a 29.5 horas en una dosis simple y en multiples dosis.(2)

Se estudio la excreción en 4 sujetos sanos y en 2 pacientes portadores de un drenaje en T en el

ledoco, con Isotretinoína marcada con ¹⁴C. El medicamento inalterado y su metabolito principal, eliminaron en forma conjugada, sobre todo por via biliar y parcialmente por via urinaria.(1)

Toxicidad Aguda

En los estudios de toxicidad aguda los animales exhiben signos tipicos, ingestión de comida reciente, eritema, alopecia, cambios en las mucosas, cambios hepaticos, y disminucion del peso los testiculos. Las concentraciones plasmaticas de trigliceridos y fosfatasa alcalina se elevan, sin embargo se necesitan dosis muy altas, para que se den estos signos, 2,000 mg/kg en el conejo y 3,000 mg/kg en la rata.(1,2)

Toxicidad Subaguda y Cronica

En las ratas tratadas con dosis orales de Isotretinoína de 4, 15 ó 40 mg/kg/día por mas de 12 semanas, se disminuyeron las concentraciones de albúmina en plasma y de hemoglobina y se incrementó la actividad de la fosfatasa alcalina. No se observó lesión hepática.

En perros, tras la administración de 10 mg diarios de Isotretinoína, se produjo pérdida ponderal, disminución del apetito, opacidades corneales, reducción de la espermatogénesis, ligera degeneración del asa centro lobular de hígado, así como tendencia al edema de los ganglios linfáticos y lesiones cardiovasculares en algunos animales. Este estudio de 12 meses demostró también que las manifestaciones de intolerancia registradas en la dosis masiva de 120 mg/kg/día eran totalmente reversibles.(1)

Efectos Sistémicos

Los mas serios son teratogenicidad y embriotoxicidad, resultando en malformaciones del SNC, musculo esquelético y sistema cardiovascular. Otros notables efectos incluyen un incremento de los lípidos, lipoproteínas, triglicéridos séricos y colesterol.(6,8)

Uso de Isotretinoína en Acné

Estudios de los efectos de esta droga en el aclaramiento de los nodulos en el Acné, han sido casi invariablemente buenos en pacientes con Acné resistentes al tratamiento convencional, sistémico, topico y algunas veces terapia de irradiación. El tratamiento, con una duración de 12 a 16 semanas ha sido asociado con la reducción del 60 a 90 % de las lesiones inflamatorias.(2)

Efectos colaterales

Estos efectos colaterales ocurren durante el tratamiento y son reversibles, después de la reducción de la dosis, el mas frecuente es Queratitis, incluso con una dosis menor de 0.1 mg/kg/día. Otros efectos relativamente frecuentes son dermatitis facial, sequedad de la mucosa oral y nasal, descamación y prurito, conjuntivitis, fragilidad de la piel (ocurre raramente). (2,6,8)

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

Peróxido de Benzoflo

Este preparado es un irritante primario, que incrementa la tasa de intercambio celular. Es incremento resulta en una pérdida de la estructura folicular y promueve así la resolución (comedones).(17)

Gracias a su acción oxidante, produce un efecto bacteriostático para P. Acnes, que se observa inhibir la hidrólisis de triglicéridos y disminuir el proceso inflamatorio de las lesiones del Acné. En adición a esto también tiene un efecto comedolítico.

Al ser un agente de uso local, se absorbe en muy pocas cantidades, y este se convierte en ácido Benzoico en la piel, lo que se ha absorbido se excreta por el riñón. Nunca se ha observado toxicidad en este preparado.

Entre los efectos adversos que se pueden presentar, está la sensación de quemazón en la piel, excesiva resequead de la misma y si se administra cerca de los labios posiblemente produciendo queilitis.

No se deberán usar otros agentes irritantes, como lámparas de calor, y además puede ser necesario reducir la frecuencia y el vigor en los lavados de piel.

Se venden preparados en concentraciones de 2.5, 5, y 10%, debido a que una concentración muy alta podría causar irritación excesiva, se recomienda iniciar a la concentración más baja e incrementándola según el criterio del médico tratante.

Tetraciclina.

La tetraciclina es un agente bactericida, que actúa impidiendo la replicación bacteriana, al inhibir la unidad ribosomal 30S.

El uso de la Tetraciclina en Acné, se justifica, debido a que en el acino glandular, existen distintos tipos de bacterias (12,15), y principalmente P. Acnes, el cual es sensible a este antibiótico *In vivo* e *In Vitro*.

El tratamiento inicia con 500 mg. BID, se debe administrar dos horas después de las comidas, para una absorción adecuada del medicamento. Esta contraindicada en pacientes embarazadas.

Acné

Acné Vulgar

La aparición de este tipo de Acné se considera a menudo un hecho fisiológico, ya que se presenta casi universalmente durante la adolescencia y frecuentemente persiste en los adultos. Se trata de un proceso inflamatorio autolimitado, de la unidad pilosebacea y es algo más frecuente en varones. En las chicas la incidencia máxima se da entre los 14 y 17 años y en los chicos entre los 16 y 19 años. Probablemente influyen factores genéticos, pero no hay patrones de transmisión evidente. (16)

Anatomía Patológica

Las lesiones de Acné Vulgar se desarrollan en los folículos sebaceos, estas estructuras apendiculares tienen glándulas sebaceas grandes multilobulillares y un amplio canal folicular que contiene un pelo rudimentario. La alteración histológica primaria parece ser una queratinización anormal del epitelio del conducto con acumulación de células queratinizadas en la luz. Las lesiones iniciales son comedones, que consisten en material corneo laminado que contienen lípidos, y bacterias y estos atascan la luz del conducto. Se conocen dos tipos: Comedones Abiertos y Cerrados, estos últimos denominados puntos blancos. Un orificio pilosebaceo dilatado permite la visualización del patrón (comedón abierto). Los comedones abiertos se consideran lesiones maduras ya que se inflaman con menor frecuencia. El comedón cerrado tiene una abertura pequeña y consiste en un saco folicular lleno de material corneo denso agregado, lípidos y bacterias. (2)

Etiología y Patogenia

La causa del Acné Vulgar no se conoce totalmente, pero se comprenden algunos aspectos de su patogenia. Es fundamentalmente una glándula sebacea funcionalmente madura.

En la pubertad aumenta el tamaño de la glándula sebacea y la producción de sebo en respuesta al aumento de la actividad testicular, ovarica y androgenos suprarrenales. (3) Los adolescentes con Acné extenso tiene una producción elevada de sebo.

Los estudios del metabolismo de la testosterona en la piel con Acné, han implicado una alteración tisular local como posible mecanismo en su patogenia. El sebo recién producido consiste en una mezcla de lípidos con predominio de triglicéridos. Las bacterias foliculares normales convierten los triglicéridos del sebo en ácidos grasos libres y los de cadena de longitud media (C8-C14), pueden ser uno de los factores que contribuyen a iniciar la reacción inflamatoria. También hay pruebas de que los ácidos grasos libres pueden estimular la formación de comedones.

Manifestaciones Clínicas.

El Acné vulgar se caracteriza por cuatro tipos básicos de lesiones: Comedones abiertos y cerrados, papulas, pustulas y lesiones noduloquisticas. Estas pueden ser firmes e indoloras, parecidas a quistes verdaderos o fluctuantes, o fistulizadas parecidos a forúnculos. Pueden aparecer cicatrices punteadas atróficas o hipertroficas, según la cronicidad e intensidad del proceso. Puede predominar uno o más tipos de lesiones si el Acné es leve o intenso. Las lesiones pueden limitarse a la cara o afectar la parte anterior del torax, parte superior de la espalda y región deltoidea. Un predominio de las lesiones en la frente, especialmente comedones cerrados, es frecuente debido a la utilización prolongada de preparados capilares grasientos (Acné por cosméticos). La afectación marcada del tronco se observa más frecuentemente en varones. El diagnóstico rara vez es difícil, aunque las verrugas planas, foliculitis, y otros tipos de Acné pueden confundirse con Acné Vulgar.

Tratamiento

No existen pruebas de que un tratamiento precoz prevenga la aparición de lesiones de Acné. Sin embargo se puede controlar y prevenir la aparición de cicatrices con un tratamiento adecuado mantenido hasta que el proceso desaparezca espontáneamente. (15)

Es importante establecer una buena relación con el paciente adolescente, y explicar los hechos patogénicos básicos en lenguaje claro, ya que los conceptos erróneos sobre el Acné puede producir una angustia innecesaria en el adolescente afectado.

Medidas Generales

La dieta no tiene influencia significativa en la patogenia del Acné Vulgar, hay pocas pruebas de que alguna comida puedan provocar brotes de Acné. Si el paciente está convencido de que algunos alimentos exacerban su Acné, pueden permitirse que los evite; sin embargo, es innecesario imponer restricciones a la mayor parte de adolescentes. Debe recomendarse una dieta equilibrada por razones de salud general.

El clima parece tener influencias sobre el Acné en las frecuentes mejorías durante los meses de verano, y los brotes más comunes durante el invierno. La remisión en verano puede estar asociada, en parte a la ausencia relativa de estrés. La tensión emocional y la fatiga parece exacerbar el Acné en muchos individuos.

Otros factores que deben considerarse son la limpieza, cosméticos, preparados capilares y manipulación facial. La limpieza con agua y jabón elimina los lípidos superficiales y deja la piel con un aspecto menos grasiento, pero no hay prueba de que los lípidos de superficie sean nocivos en el Acné. Con el lavado solo se consigue un grado mínimo de limpieza y "peeling"; el lavado repetido puede ser nocivo ya que irrita y macera la piel. Debe interrumpirse la aplicación de preparados capilares y cosméticos grasientos, ya que exacerban el Acné preexistente y producen más taponamiento de los poros foliculares. La manipulación y expresión de lesiones faciales servirá únicamente para romper las lesiones y producir reacciones inflamatorias localizadas. (16)

Tratamiento Tópico y Sistémico

Los agentes de limpieza que contienen sustancias queratolíticas, como Azufre, ácido Salicílico y Peróxido de Benzolilo pueden tener un leve efecto desecante y de "peeling" y son aceptables si son tolerados. Los limpiadores que contienen abrasivos proporcionan pocos beneficios adicionales y pueden ser excesivamente desecantes e irritantes. No hay pruebas de que los preparados con alcohol o Hexaclorofeno alivien el Acné, ya que las bacterias superficiales no están involucradas en su patogenia.

Entre los tratamientos sistémicos se encuentran las Tetraciclinas y el ácido 13-Cis-Retinoico, medicamentos que fueron descritos anteriormente

VII. PRESENTACION DE RESULTADOS

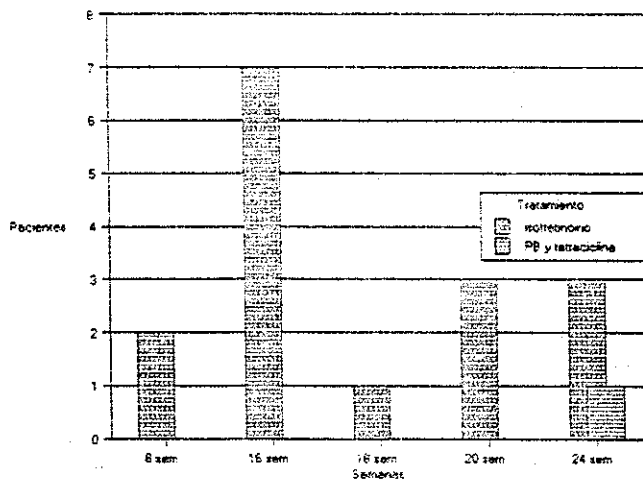


Cuadro No. 1
Pacientes tratados con ambos esquemas de tratamiento que
obtuvieron remisión de la enfermedad, en una clínica
privada de la ciudad de Guatemala

MEDICAMENTO	REMISION		TOTAL
	SI	NO	
ISOTRETINOINO	16	7	23
PEROXIDO DE BENZOILO Y TETRACICLINA	1	22	23
TOTAL	17	29	46

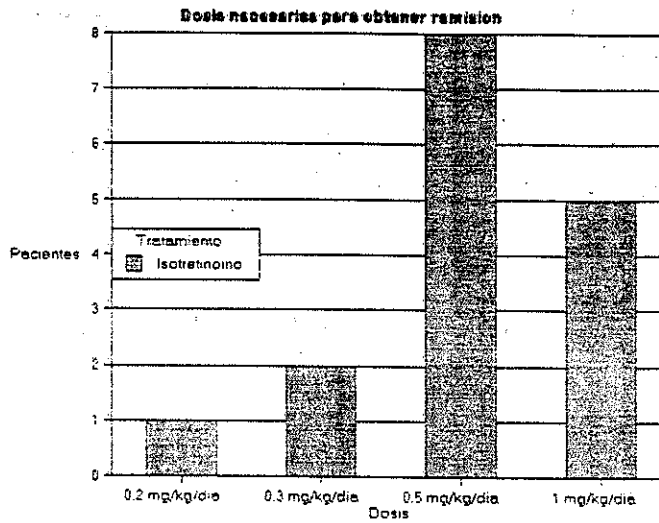
Fuente: Archivos de Clínica dermatológica privada de la ciudad de Guatemala.

Grafica No. 1
Tiempo en semanas necesario para lograr la remisión completa
de la enfermedad, con ambos esquemas de tratamiento



Fuente: Archivo de Clínica dermatológica privada de la ciudad de Guatemala

Grafica No. 2
Dosis necesaria para lograr la remisión completa, en los pacientes
tratados con Isotretinoíno oral, en una clínica privada de
la ciudad de Guatemala



Fuente: Archivo de clínica dermatológica privada de la ciudad de Guatemala

Cuadro No. 2
Causas de suspensión del tratamiento de los pacientes tratados con ambos
esquemas, en una clínica privada de la ciudad de Guatemala

TRATAMIENTO	NUMERO DE PACIENTES QUE ABANDONAN EL TRATAMIENTO	CAUSA DE SUSPENCION
ISOTRETINOINO	2	COSTO ELEVADO DEL MEDICAMENTO
PEROXIDO DE BENZOILO Y TETRACICLINA	1	TIEMPO MUY PROLONGADO DEL TRATAMIENTO

Fuente: Archivo de clínica dermatológica privada de la ciudad de Guatemala

Cuadro No. 3
Efectos colaterales de los pacientes tratados con
Isotretinoíno oral

EFEECTO COLATERAL	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
QUEILITIS	23	100
XEROSIS	22	95
PRURITO	4	17
IRRITACION OCULAR	3	13
AUMENTO DE COLESTEROL SERICO	3	13
AUMENTO DE TRIGLICERIDOS	3	13
AUMENTO DE TRANSAMINASAS	1	4
EPISTAXIS	1	4

Fuente: Archivo de clinica dermatológica privada de la ciudad de Guatemala

Cuadro No. 4
Efectos colaterales de los pacientes tratados con Peróxido de Benzofllo asociado a
Tetraciclina, en una clínica dermatológica privada

EFEECTO COLATERAL	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
GASTRITIS	6	26
PRURITO	3	13
ERITEMA LOCAL	2	8
IRRITACION LOCAL	1	4

Fuente: Archivo de clínica dermatológica privada de la ciudad de Guatemala

PROCESAMIENTO ESTADISTICO

Proporción mancomunada:

$$p = \frac{X_1 + X_2}{n_1 + n_2} = \frac{16 + 1}{23 + 23} = \frac{17}{46} = 0.37$$

Donde X_1 y X_2 son el número de respuestas favorables, en este caso los pacientes que obtuvieron remisión.

Hipotesis:

H_0 : El tratamiento de Acné con Isotretinoíno oral no es más efectivo que el esquema de Peroxido de Benzoilo asociado a Tetraciclina oral.

Estadística de prueba:

$$t = \frac{(p_2 - p_1) - (p_2 - p_1)}{\sqrt{\frac{p(1-p)}{n_2} + \frac{p(1-p)}{n_1}}} = \frac{(0.69 - 0.04) - 0}{\sqrt{\frac{(0.37)(0.63)}{23} + \frac{(0.37)(0.63)}{23}}} = \frac{0.65}{0.1421} = 4.57$$

Regla de Decisión: sea $\alpha = 0.05$. el valor crítico de t tomando 45 grados de libertad es de 2.0141. Se rechaza la Hipotesis nula si la t calculada es mayor de 2.0141

Decisión estadística: Se rechaza la hipótesis nula pues $4.57 > 2.0141$.

Conclusión: Estos datos sugieren que el tratamiento de Acné con Isotretinoíno es más eficaz que con Peroxido de Benzoilo asociado a Tetraciclina.

VIII. ANALISIS DE LOS RESULTADOS



VIII. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Gráfico No. 1.

Describe, el total de pacientes que obtuvo remisión del Acné. El tratamiento con isotretinoíno muestra una diferencia, pues se obtuvo remisión de las lesiones en 16 de 23 pacientes estudiados. En el tratamiento con Peróxido de Benzolilo asociado a Tetraciclina se obtuvo 1 remisión de 23 pacientes estudiados. Este resultado puede ser debido a que la efectividad del primer tratamiento es superior a la del segundo en el mecanismo de acción, sin embargo, el tiempo prolongado de tratamiento con Peróxido de Benzolilo asociado a Tetraciclina, puede ser un factor condicionante, ya que por el largo tiempo de tratamiento el paciente discontinúa su uso, y no sigue a cabalidad el tratamiento. En el tratamiento con Isotretinoíno, los pacientes observan resultados en las primeras 4 semanas, y esto motiva a seguir el tratamiento, no así en el otro esquema en el que aparecen resultados a 3 ó 4 meses o más tiempo, estas pueden ser algunas de las razones que dan como resultado una remisión de 69 % en el tratamiento con Isotretinoíno y 4 % en el otro tratamiento.

Gráfica No. 1

Se presenta, el tiempo necesario para lograr remisión en ambos esquemas de tratamiento, se obtuvo resultados rápidos en el tratamiento con Isotretinoíno, en 8 semanas, sin embargo en algunos pacientes la remisión fue hasta la 24 semana, por lo que hay una respuesta distinta en cada paciente.(2,3); la mayoría de pacientes, que corresponde a 11 pacientes, obtuvo remisión entre 12 y 20 semanas. Se obtuvo remisión en un paciente tratado con Peróxido de Benzolilo asociado a Tetraciclina, a las 24 semanas. Una causa de esta diferencia, puede radicar en el mecanismo de acción de ambos esquemas (pp 9-12), pues en el isotretinoíno actúa limitando la tasa de excreción del sebo reduciendo el tamaño de ácido glandular, es decir actúa directamente sobre la glándula sebacea; este efecto se ha descrito en las primeras 4 semanas de tratamiento (6), y el Peróxido de Benzolilo actúa únicamente a nivel local, produciendo un efecto bacteriostático en P. Acnes al igual que la Tetraciclina.

Gráfica No. 2

La dosis necesaria para lograr la remisión, en los pacientes que tomaron Isotretinoíno oral, es variable, apreciándose diferencia en los que tomaron una dosis de 0.2 mg/kg/día a 0.5 mg/kg/día; en el primer grupo(0.2mg/kg/día) se observó una remisión, en el grupo que recibió 0.5 mg/kg/día se obtuvieron 8 remisiones. No hay una diferencia en los pacientes que recibieron entre 0.5mg/kg/día a 1 mg/kg/día, pues en este grupo se obtuvieron 5 remisiones. Este hecho ha sido descrito por varios autores(1,3,5) pero no se sabe la razón del mismo. Por esto es razonable iniciar el esquema de tratamiento con una dosis entre 0.5 mg/kg/día a 1 mg/kg/día, posteriormente según la evolución clínica del paciente se puede aumentar o reducir la dosis.

Cuadro No. 2

Se describen las causas de suspensión del tratamiento en ambos esquemas. En el esquema con Isotretinoíno oral, 2 pacientes abandonaron el tratamiento por un costo elevado del medicamento, y en el esquema de Peróxido de Benzoilo asociado a Tetraciclina un paciente abandonó el tratamiento por lo prolongado de tratamiento. No obstante el número de pacientes que abandonó el primer tratamiento, que son 2 y representa el 8.7 %, en este grupo se obtuvo un 69 % de remisiones, lo que hace inferir que el costo del tratamiento no es una barrera para administrar este medicamento y a costo elevado de este se antepone la eficacia del mismo. No se observó abandono de tratamiento por efectos colaterales o causas orgánicas.

Cuadro No. 3 y 4

Se hace una lista de los efectos colaterales más frecuentes en ambos esquemas de tratamiento. Con Isotretinoíno la Queratitis se observó en el 100 % y también la Xerosis, es muy frecuente (95%). Esto se explica al recordar el mecanismo de acción de el Isotretinoíno, que hace una reducción marcada de la tasa de secreción del sebo y reduce el funcionamiento y tamaño de las glándulas sebáceas en un 50%. Otros efectos que se observó fue: aumento de colesterol sérico, de transaminasas y de triglicéridos, sin embargo se corrigieron al reducir la dosis de los pacientes, en algunos estudios realizados se ha observado que las pruebas antes mencionadas se alteran incluso a las cuatro semanas de tratamiento, por lo que se recomienda hacer controles en este tiempo, y según los resultados modificar la dosis. El resto de signos y síntomas observados son de fácil manejo y solución, como Prurito e Irritación ocular.

En los pacientes tratados con Peróxido de Benzoilo asociado a Tetraciclina, el efecto colateral más frecuente fue gastritis, asociado al uso de Tetraciclina, los otros efectos colaterales, Prurito, Irritación local y Eritema local fueron propiamente del Peróxido de Benzoilo y todos son tolerables.

Los dos tratamientos, brindan un margen de seguridad adecuado para su uso, pues en muy pocos casos ocurren efectos colaterales serios.

Con el proceso estadístico descrito en la página 18, se rechaza la hipótesis nula, y se acepta que el tratamiento con Isotretinoíno es más eficaz que el Peróxido de Benzoilo asociado a Tetraciclina.

IX. CONCLUSIONES



IX. CONCLUSIONES

El tratamiento con Isotretinoíno oral es más eficaz que el Peróxido de Benzoílo asociado a Tetraciclina.

El 69 % de los pacientes tratados con Isotretinoíno obtuvo remisión y solo el 4 % de los tratados con Peróxido de Benzoílo asociado a Tetraciclina.

El tiempo necesario para la remisión del Acné en los pacientes tratados con Isotretinoíno se encontró en el rango de 8 a 24 semanas, y el único paciente que obtuvo remisión con Peróxido de Benzoílo asociado a Tetraciclina ocurrió a las 24 semanas.

De los 16 pacientes que obtuvieron remisión del Acné con Isotretinoíno oral, 13 la obtuvieron con una dosis entre 0.5 a 1 mg/kg/día.

Los efectos colaterales más frecuentes observados en los pacientes tratados con Isotretinoíno fueron Querilitis en un 100 % y xerosis en 95 %.

El efecto colateral mas frecuente en los pacientes tratados con Peróxido de Benzoílo asociado a Tetraciclina fue Gastritis, presentandose en un 26 %.

No se observó efectos colaterales graves que obligara a la suspensión del tratamiento en ambos esquemas.

El abandono del tratamiento en los pacientes tratados con Isotretinoíno oral y Peróxido de Benzoílo asociado a Tetraciclina fue el costo elevado del medicamento y tiempo prolongado del tratamiento respectivamente.

X. RECOMENDACIONES



X. RECOMENDACIONES

1. El inicio del tratamiento con Isotretinoíno, puede ser con una dosis entre 0.5 y 1 mg/kg/día, según la evolución clínica se podrá aumentar o disminuir la dosis.
2. Debido al uso prolongado de Tetraciclina, esta puede ser substituida, por una tetraciclina de acción prolongada, como minociclina o Doxiciclina.
3. Conjuntamente al uso de Isotretinoíno, se deben prescribir, cremas lubricantes y en algunos casos lagrimas artificiales.
4. Se debe monitorizar las pruebas sanguíneas de Colesterol Serico, Triglicéridos, Pruebas Hepáticas y Hematología, antes de iniciar el tratamiento y hacer controles cada 4 semanas, en los pacientes que se tratarán con Isotretinoíno..
5. El uso de Tetraciclina debe ser dos horas después de las comidas, para favorecer la absorción de la misma.
6. Evitar el uso de Antiácidos en la terapia con Tetraciclina, porque pierde su eficacia.

XI. RESUMEN

XI. RESUMEN

El presente es un estudio descriptivo, realizado en una clínica dermatológica privada de la ciudad de Guatemala, en el periodo comprendido entre el 10 de Enero al 31 de Marzo de 1995, y el principal objetivo fue evaluar la eficacia del tratamiento del Acné con Isotretinoíno oral y Peróxido de benzoilo asociado a Tetraciclina.

En una muestra a 23 pacientes tratados por Acné moderado con Isotretinoíno y el mismo número para el grupo de pacientes tratados con Peróxido de Benzoilo y Tetraciclina; se consideró como criterios de inclusión a los pacientes con Acné moderado, Paciente con criterio de falla terapéutica, pacientes tratados con 500 mg de Tetraciclina BID y 1 aplicación de Peroxido de Benzoilo por las noches.

La información se obtuvo del archivo de la clínica dermatológica privada, en colaboración con dermatólogos guatemaltecos del INDERMA, y para obtener los datos sobre efectos adversos y causas de suspensión del tratamiento se hizo visita domiciliar al paciente.

Concluye este estudio que 16 de 23 pacientes tratados con Isotretinoíno oral obtuvieron remisión y 1 paciente con el esquema Peroxido de Benzoilo asociado a Tetraciclina. Aplicando la distribución Student se determinó que el primer tratamiento es más eficaz, pues el valor crítico de t , tomando 45 grados de libertad y $\alpha = 0.05$ es de 2.0141, y el valor calculado de $t = 4.57$, así se rechaza la hipótesis nula. Las dosis de Isotretinoíno con las que se obtuvo mejor resultados es entre 0.5 y 1 mg/kg/día y el tiempo necesario para obtener la remisión es entre 8 y 24 semanas en ambos esquemas de tratamiento.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

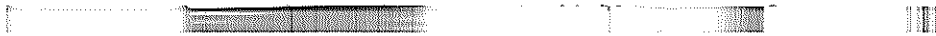


XII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Roche "Roaccutane, una nueva era en el tratamiento de las formas severas de Acné", 1985, pp 1-110, ediciones Roche.
2. Ward A. "Isotretinoin, a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in Acné" Drugs, July 1984, vol 28, No. 1 pp 6-37 Philadelphia.
3. Matheis Ernest "Isotretinoin in severe Acne" 1986, Ediciones Roche, pp 5-73 Switzerland.
4. Shalita A.R. "Isotretinoin in the treatment of Acne" 1984, editorial J.W. Cunliffe. pp-241-451 London.
5. Jones D.H. "A follow up study of 13-Cis-Retinoic Acid therapy in cistic Acne" 1984, editorial W.J. Cunliffe, pp 255-266, London
6. Cunliffe, W.J. "13-Cis-Retinoic Acid in Acne, Mechanism of Action" 1984, editorial W.J. Cunliffe, pp- 255-266, London
7. Mack A. et al " Use of Isotretinoin in severe cases with papular pustular Acne" 1984, Editorial W.J. Cunliffe, pp 305-309, London
8. Grajedo J. "Isotretinoino en Acné grado III y IV", Dermatologia, 1992, Vol 8, No.1 pp 21-23, Chile
9. Straus J. "Sebum composition during oral 13-Cis-Retinoic Acid " J. Invest. Dermatol. 1978, vol 2 No. 1 pp 70-76, London
10. Paravicini V. "Etetrinate and Isotretinoin, two retinoids with different pharmacokinetic profiles". 1984, Editorial J.W. Cunliffe, pp 11-23, London
11. O'Braun F. "Retinoids, advances in basic research and therapy", 1981, Editorial C.E. Orfanos pp 5-21, 213-341. Philadelphia.

12. Marsen I.R. "Effect of 13-Cis-Retinoic acid on Acne Severity", 1984, editoria W.J. Cunliffe pp 267-276, London.
13. Fannel L. "The treatment of severe Acne with 13-Cis-Retinoic Acid", J. Am. Acad. Dermatol. Vol 2, No. 3, pp 602-611, 1980, Houston.
14. Jones O. "13-Cis-Retinoic Acid and Acné", Lancet, 1980, Vol 2, No. 2 pp 1048-1049, London.
15. Fallabela R. "Fundamentos de Dermatologia", 1992, 4a. Edición , Editorial CB, pp 41-47 Buenos Aires.
16. Moschella H. "Dermatology", 1987, 2a edición, Vol 1, pp 351-354, Philadelphia.
17. Godman R. Et al "Farmacología clínica", 1992, editorial McGraw Hill, 8a edición, pp 1345.
18. Schmelkes C. "Manual para la presentación de anteproyectos e informes de investigación (tesis)" 1988, editorial Harla, Mexico, pp 1-67.

XIII. ANEXOS



ANEXO 1
Boleta de recolección de Datos
Tratamiento de Acné con Isotretinoíno oral vs
Peróxido de Benzoilo asociado a Tetraciclina

No. _____

1.- Medicamento: _____

2.- Obtuvo remisión del Acné: si _____ no _____

3.- Tiempo en Semanas _____

4.- Dosis _____

5.- Efectos Adversos: _____

6.- Abandono el Tratamiento: si _____ no _____

7.- Causas _____

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central