

## ESPIRONOLACTONA TOPICA EN EL TRATAMIENTO DEL ACNE

Dra. Glenda Cortez de Castro \*  
Dr. Hugo Naranjo Arvelo \*\*  
Dr. Antonio Pacheco Carmona \*\*\*  
Dra. María De Fátima Ferreira \*\*\*\*

### Resumen

Tomando en consideración que el acné es una condición andrógeno dependiente, realizamos un estudio preliminar en 50 pacientes con acné, utilizando espironolactona tópica de 0,3% y 0,6%.

Treinta y tres mostraron una mejoría significativa, 12 abandonaron el tratamiento y 5 pacientes sin modificaciones.

Estos resultados en ausencia de efectos colaterales, puede significar un avance valioso en la terapéutica del acné.

### SUMMARY

Considering that acne is an androgen dependent condition, we made a preliminary study in fifty patients with acne using topic spironolactone in concentration of 0,3 and 0,6%.

Thirty three Patients showed significative improvement, 12 drop-out and five patients show not modification. These results in absent of secondary effects may represent valious advance in acne therapeutic

**Palabras Claves:** Acné y espironolactona.

### INTRODUCCION

El acné es una patología que afecta principalmente a los adolescentes en aproximadamente un 80%, y también es relativamente frecuente en los adultos.

La dependencia de la seborrea y el acné en relación a los andrógenos ha sido bien establecida.

Estudios recientes de Lawrence y col en 1981 y Oddling en 1982 muestran niveles bajos de hormona sexual ligada a globulina (SHBG) y un incremento de testosterona libre en mujeres con acné vulgar.

La espironolactona es un antagonista de la aldosterona, ha sido utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial como diurético, su administración por vía sistémica se ha relacionado con disminución de la libido, impotencia<sup>3</sup> y efectos teratogénicos cuando se administran en mujeres embarazadas<sup>4</sup>.

Su efecto antiandrogénico se puede producir por diferentes mecanismos:

1) Interfiriendo con la síntesis de esteroides ad renales y testiculares, bloqueando la síntesis de la

enzima citocromo P 450, incrementándose así la conversión de testosterona circulantes<sup>5</sup>.

- 2) Actúa como potente inhibidor competitivo de la dihidrotestosterona (DHT) en sitios receptores tanto en animales de experimentación, como en humanos<sup>6,7</sup>.
- 3) Puede producir inhibición enzimática de la 17 hidroxilasa que actúa inhibiendo además la 1720 desmolasa que transforma a la 17 hidroxiprogesterona en androstenediona<sup>8,9</sup>.
- 4) Actúa compitiendo, con receptores citosólicos androgénicos en diferentes tejidos<sup>10-11,12</sup>.
- 5) Se ha planteado que la espironolactona compete con la pro-

\* Adjunto del Servicio de Dermatología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas "Dr. Carlos Arvelo". Caracas.

\*\* Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Militar. Caracas

\*\*\* Adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Militar. Caracas

\*\*\*\* Residente de Postgrado de Dermatología. Hospital Militar. Caracas

teína ligadora de la testosterona (TEBG)<sup>13</sup>, sin embargo otros autores no lo han demostrado<sup>14</sup>

- 6) Otra posibilidad sería el aumento de la conversión periférica de testosterona en estradiol<sup>12,15, 16</sup>.

En otros casos, no existen alteraciones en los niveles de andrógenos y sin embargo hay acné, considerándose que puede deberse a que las células "diana", o sensibles (piel y anexos pilosebáceos) manifiestan una susceptibilidad anormal frente a los andrógenos potentes tipo dihidrotestosterona a partir de niveles plasmáticos normales de precursores androgénicos.

Weissmann y col en 1985<sup>17</sup>, reportan un trabajo con la utilización de espironolactona tópica en hamsters, obteniendo una reducción significativa del tamaño de las glándulas sebáceas, resultados similares obtuvieron Luderachimidt y col en 1982<sup>12</sup>, al utilizarla en Hamster Syrian.

La espironolactona también ha sido utilizada en el síndrome de ovario poliquístico<sup>19</sup>, hirsutismo<sup>3, 5, 7, 13, 20, 21</sup> y recientemente usada en alopecia androgénica adrenal<sup>5, 22</sup>, apreciándose que el acné y la seborrea mejoraron en pacientes hirsutas tratadas con espironolactona<sup>7, 13, 21</sup>.

En un estudio anterior habíamos usado espironolactona por vía oral<sup>23</sup> como antiandrógeno, logrando una

mejoría importante del cuadro de acné en 12 pacientes (75%).

En vista de los diversos estudios reportados consideramos que sería interesante estudiar en nuestra población el efecto tópico de la espironolactona, evitando así sus efectos sistémicos.

#### MATERIALES Y METODOS

Se incluyen en el estudio 50 pacientes con acné severo y de larga data, tratados con agentes tópicos y/o sistémicos con escasa o ninguna mejoría clínica.

De los 50 pacientes, 33 correspondieron al sexo femenino y 17 al sexo masculino, con edades comprendidas entre los 14 y 41 años de edad para el sexo femenino, con un promedio de 24 años y de 17 a 28 años para el sexo masculino con edad promedio de 19,8 años.

De las mujeres estudiadas, 23 pacientes (69%) eran eumenorreicas,

7 pacientes, (21,2%) oligomenorreicas y 3 pacientes (9%) hipermenorreicas; 2 de las pacientes presentaban hirsutismo, una de ellas en región facial y la otra en región periareolar y abdominal.

Se clasificó al acné usando la escala del 1 al 4 de Plewing y Kligman. (Ver tabla N°1), siendo el tipo de acné predominante el pustuloso quístico (78%), con papulas y comedones en menor proporción.

Se afectuaron controles fotográficos previos, durante y después del tratamiento utilizándose como terapéutica loción en base alcohólica (alcohol de 95% y propilenglicol) de espironolactona a razón de 0,3% (para los grados 1 y 2) y 0,6% (para los grados 3 y 4).

En 24 de los pacientes (48%) se usó loción al 0,3% y 26 pacientes (52%) al 0,6%, con aplicaciones dos veces diarias, durante un período que osciló entre 15 días y 10 meses.

TABLA N° 1.

#### GRADACION DEL ACNE EN LA MUESTRA ESTUDIADA.

GRADO I (menos de 10 lesiones de un lado)	0
GRADO II (10-20 lesiones de un lado)	30
GRADO III (20-30 lesiones de un lado)	13
GRADO IV (más de 30 lesiones de un lado)	7



Foto 1: Paciente con acné pápulo pustuloso, pretratamiento

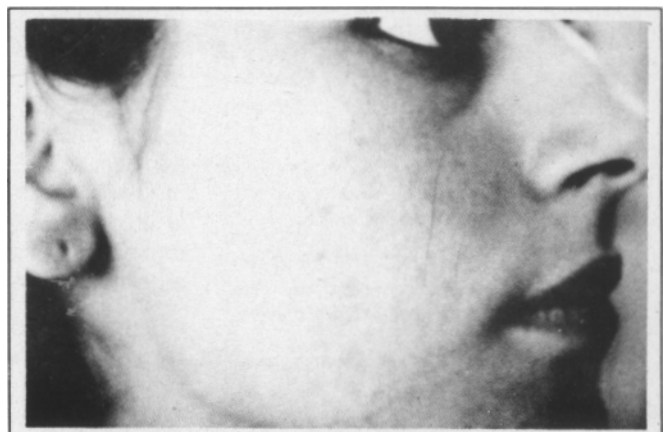
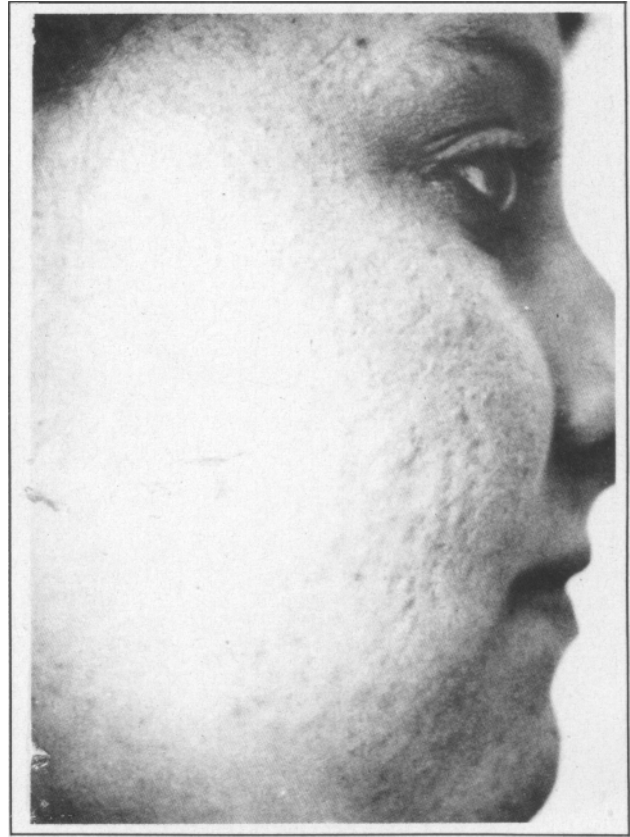


Foto 2: A los 2 meses de tratamiento, resolución de las lesiones.



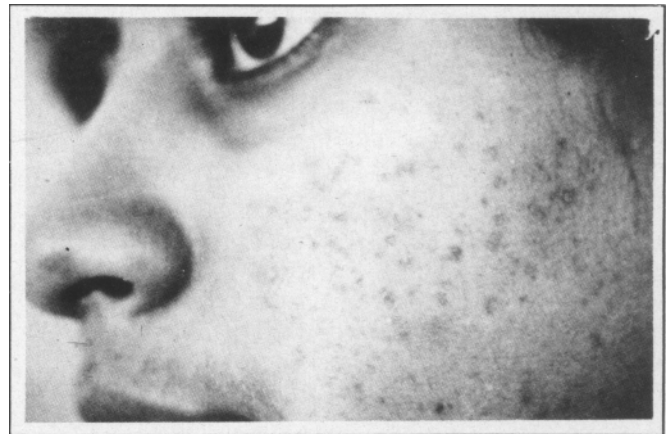
**Foto 3:** *Paciente con acné polimorfo pretratamiento.*



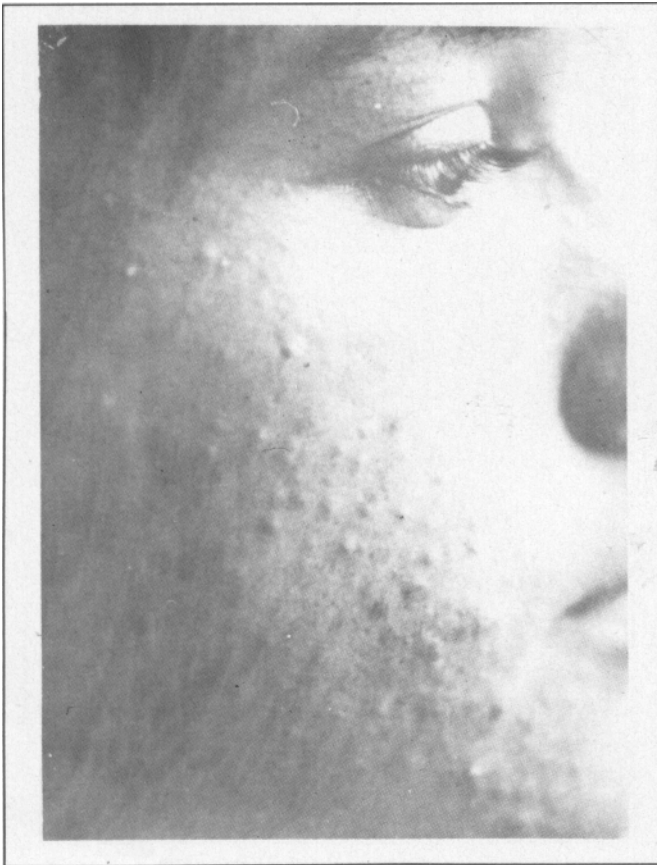
**Foto 4:** *Al mes y medio de tratamiento lesiones de aspecto residual.*



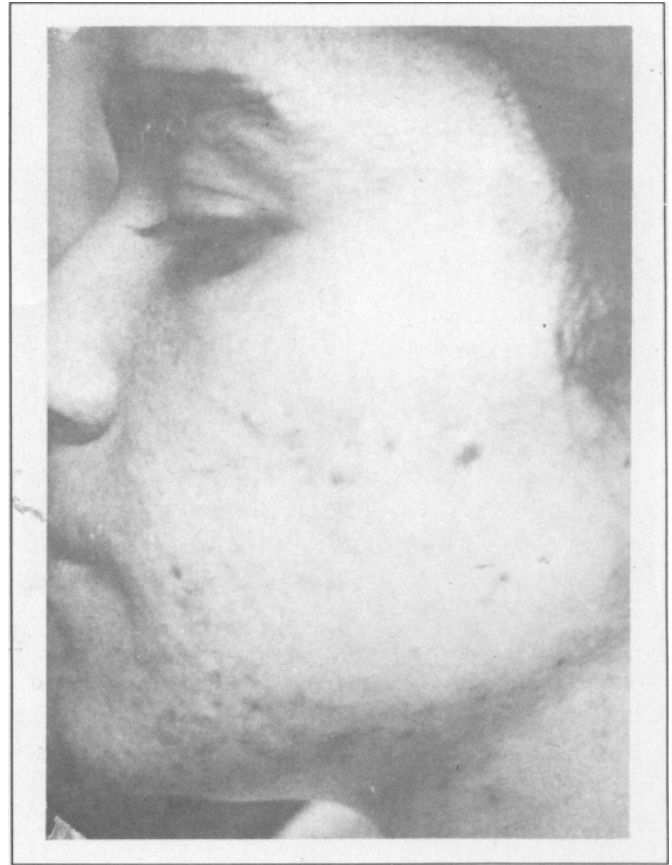
**Foto 5:** *Múltiples lesiones acneiformes en paciente difícil de controlar.*



**Foto 6:** *A los 15 días de tratamiento, se aprecia disminución franca de las lesiones.*



**Foto 7:** Múltiples pápulas y comedones en paciente en pre-tratamiento.



**Foto 8:** Al mes y medio de tratamiento se aprecia franca mejoría de las lesiones, con presencia de cicatrices residuales

## RESULTADOS.

De los 50 pacientes seleccionados para este estudio, 24 (63%) obtuvieron resultados excelentes, en 7 (18,4%) fue considerado bueno, regular en 2 (5,2%) y pobre en 5 (13,1%). (Ver tabla N° 2).

Cinco Pacientes (13,1%) presentaban recaída del cuadro del acné, relacionado con período premenstrual, de los cuales 3 manifestaron que los cuadros de acné a pesar de la reactivación eran menos frecuentes y severos.

El resto de los pacientes (66,8%) se mantuvieron durante el período de tratamiento, sin reactivaciones.

**TABLA N°2**

### RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL ACNE CON ESPIRONOLACTONA TOPICA

EXCELENTE (90-98% de mejoría)	24	(63%)
BUENO (80-90% de mejoría)	7	(18,4%)
REGULAR (60-80% de mejoría)	2	(5,2%)
POBRE (menos del 60% de mejoría)	5	(13,1%)

En el estudio, 12 pacientes (24%) abandonaron el tratamiento porque corresponden al personal de tropa que luego de finalizar su período de adiestramiento militar se trasladan a sus respectivos domicilios, en su mayoría fuera de Caracas y no regresan a control en el Hospital.

Entre los efectos colaterales, 2 de los pacientes reportaron eritema y ardor, relacionado con la exposición solar y 1 paciente acusó erupción papular en cara relacionado con hipersensibilidad al vehículo (Propilenglicol).

En ninguno de los casos se apreciaron otros efectos colaterales relacionado con el medicamento. Hay que hacer notar que la aplicación tópica de espironolactona fue más efectiva en las lesiones tipo pústulo quística que en comedones, donde no se apreció buen resultado.

En este estudio preliminar se incluyen 6 pacientes que habían sido tratados con espironolactona vía sistémica con excelentes resultados, por lo que se decide pasar a vía tópica lográndose mantener la mejoría experimentada.

En los pacientes con hirsutismo, una manifestó disminución de vello facial y la otra sin modificaciones.

### COMENTARIOS

La espironolactona administrada por vía sistémica ha demostrado ser beneficiosa en afecciones androgeno-dependientes tales como: acné, hirsutismo, síndrome de ovario poliquístico y alopecia androgénica adrenal.

El antiandrógeno ideal sería aquel que logre actuar sobre el órgano blanco, sin producir efectos colaterales.

Se han postulado dos mecanismos para explicar la acción de la espironolactona tópica:

- 1) Que actúa localmente por inhibición competitiva de los recep-

tores de la dihidrotestosterona (DHT).

- 2) Que la espironolactona sea metabolizada en otros compuestos como la canrenona la cual tiene mucho menos efectos antiandrogénicos".

A continuación se mencionarán diferentes trabajos para el tratamiento tópico del acné:

En 1975, Kligman y col. publican sobre la aplicación de Vit. A ácida al 0,1% en vehículo alcohólico, comparándose su eficacia con el uso tópico de loción azufrada al 3%, peróxido de benzoilo al 5% y otro grupo experimental utilizó el vehículo alcohol-propilenglicol, con resultados buenos y excelentes de 6,6% con el uso de vehículo alcohólico; 14,8% con la loción azufrada; 30,6% con la utilización de peróxido de benzoilo y 76,6% con el uso de Vit. A ácida.<sup>24</sup>

Shalith y col. en 1984 reportan 73% de los pacientes tratados con Eritromicina y 80% con solución de Clindamicina tuvieron buenos a excelentes respuestas en 12 semanas comparándose con nuestro trabajo, obtuvimos buena a excelente respuesta en un 96,9% con la utilización de espironolactona tópica<sup>25</sup>.

En 1986 Ole Fyrand y Henry Bang, reportan un 80% de mejoría en pacientes tratados con peróxido de benzoilo, con reducción de comedones, pápulas y pústulas<sup>26</sup>.

De acuerdo a los resultados excelentes obtenidos con la aplicación tópica en concentraciones bajas de espironolactona en nuestros pacientes y tomando en consideración que no presentaron reacciones adversas atribuibles a los efectos sistémicos del medicamento, se ofrece una alternativa valiosa, sencilla en su aplicación, sin efectos cosméticos desagradables, que en nuestro concepto ofrece una nueva alternativa en el tratamiento del acné severo y difícil de controlar.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Lawrence, D.M; Katz, M; Robinson, W.E; et al. Reduced sex hormone binding globulin and derived free testosterone levels in women with severe acne. Clin Endocr. 15: 8793, 1981.
- 2) Oddling, V; Carlström, K; Michaelson, G; et al. Plasma androgenic activity in women with acne vulgaris and healthy girls before, during and after puberty. Clin. Endocr. 16: 243-249, 1982.
- 3) Thomas, J.P; Oake, R.J. Androgen metabolism in the skin of hirsute women. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 38:19-22, 1974.
- 4) Messina, M; Biffignandi, P; et al. Possible contra indication of spironolactone during pregnancy. J. Endocrinol. Invest. 2: 222, 1979.
- 5) Price, V.H. Testosterone metabolism in the skin. A review of its function in androgenic alopecia, acne vulgaris and idiopathic including recent studies with antiandrogens. Arch. Dermatol. 11: 1496-1499, 1975.
- 6) Rose, L.I; Underwood, R.H; Newmark, S.R; et al. Pathophysiology of spironolactone induced gynecomastia. Ann. Intern. Med. 87: 398-403, 1977.
- 7) Shapiro, G; Evron, S.A novel use of spironolactone. Treatment of hirsutism. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 51: 429-432, 1980.
- 8) Pugeat, M; Dunn, J; Bruce, N. Transport of steroid hormones: Interaction of drugs with testosteronebinding globular and Corticosteroid binding globulin in human plasma. Journal of Clinical Endocrinol and Metabolism. 53 (1):69, 1981.
- 9) Boiselle, A; Temblay, R.R. Clinical Research. 26: 1840, 1978.
- 10) Hay, J.B; Hodgins. Metabolism of androgens by human skin in acne. British Journal of Dermatology. 91: 123-133, 1974.
- 11) Pierre Corvol, et al. Antiandrogenic effect of Spironolactone. Mechanism of action. Endocrinology. 97: 52, 1975.
- 12) Levy, J; Bushell, A; Morbade, M. Interaction of Spironolactone with Oestradiol receptors in cytosol.

- Journal of Endocrinology. 1980. 371-379.
- 13) Cumming, D.C; Yang, J.C; Regar, R.N; et al. Treatment of hirsutism with spironolactone. *Jama* 247: 1295-1298, 1982.
- 14) Boisselle, A; Trenblasy, R. New therapeutic approach to the hirsutic patient. *Fertility and Sterility*. 32: 276, 1979.
- 15) Biffigmandi, P; et al. Free estradiol increase with concomitant decrease of free testosterone in plasma normal men after incubation with spironolactone. *Hormone Metabol. Res.* 15, 1983.
- 16) Biffigmandi, P; Manchetti, et al. Female hirsutism. Pathophysiological considerations and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 5 (4). 498-513, 1984.
- 17.- Weissmann, A; Bowden, J; Beryn, L; et al. Antiandrogenic effects of topically applied spironolactone on the hamster flank organ. *Arc. Dermatol.* 21: 57-62, 1985.
- 18.- Luderschmidt, C; Bidlingnair, F; Plewing, G. Inhibition of sebaceous gland activity by spironolactone in Syrian Hamster. *J Invest Dermatol.* 78: 253-255, 1982.
19. Blum, I; Kaufman, H; Mailus, R; et al. Successful treatment of polycystic ovary syndrome with spironolactone or homocytine. *Obster Gynecol.* 57: 661-665, 1981.
- 20.- Boisselle; A; Tremblay, R.R. Clinical usefulness of spironolactone in the treatment of acne and hirsutism, abstracted. *Clin Res* 26: 840, 1978.
- 21.- Nielson, P.G. Treatment of idiopathic hirsutism with spironolactone. *Dermatológica.* 165: 194-196, 1982.
- 22.- Sansone, G; Reisner, R.M. Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal skin: A possible pathogenic factor in acne. *J. Invest. Dermatol.* 56: 366-372, 1971.
- 23.- Castro, G; Pacheco, A; Naranjo, H; Palacios, A. Espironolactona en el tratamiento del acné. Trabajo presentado en el Congreso Venezolano de Dermatología. Barquisimeto. Noviembre, 1985.
24. Kligman, A.M; Fulton, J.E; Plewing, G. Topical Vitamine A acid in acne vulgaris. *Arch Derm* vol. 99, 465-467, 1969.
- 25.- Shalith, A.R; Smith, E.B; Bauer, E. *Arch. Dermatol.* 120. 351, 1984.
- 26.- Ole Fyrand and Henny Bang. *Dermatológica.* 172: 263-267, 1986.
- 27.- Baisellie, A.H; Calman, K.C; Milne, J.A. Histochemical distribution of hydroxyteroid dehydrogenases in human skin. *Brist Journal of Dermatology.* 77: 610, 1965.
- 28.- Corvol, P; Michaud, A; Menard, J; et al. Interaction of digitalis and spironolactone with the human sex steroid receptors. *J Clin Endocrinol Metabol.* 46:338-344, 1977.
- 29.- Stripp, B. Taylor, A.A; Bartter, F.C; et al. Effect of spironolactone on sex hormones in man. *J Clin Endocrinol Metabol.* 41: 777-781, 1975.
- 30.- Lucky, A; Me. Guire, J.D; Resenfield, P.C; et al. Plasma androgen in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 81: 70-74, 1983.



**XXVIII REUNION ANUAL  
DE LA  
SOCIEDAD VENEZOLANA DE DERMATOLOGÍA**

Maracaibo, Estado Zulia

Hotel Del Lago Maracaibo

25 al 28 de Noviembre de 1992