

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
CON ISOTRETINOINA EN PACIENTES CON ACNÉ SEVERO Y SU
CORRELACIÓN A EFECTOS ADVERSOS, EN EL CENTRO DE LA PIEL,
CEPI, EN EL PERIODO MAYO 2010 - MAYO 2011.**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO

CORAL PINTO MARCO ANTONIO

VINUEZA BUITRÓN PAÚL RICARDO

DIRECTOR DR. SANTIAGO PALACIOS

QUITO, 2011

Agradecimientos

Al Doctor Santiago Palacios por su apertura a la investigación y la docencia durante este trabajo; por su guía continua y apoyo incondicional sin el cual no se hubiese podido llegar al objetivo final.

Al Doctor Marcos Serrano por su paciencia en el difícil arte de la estadística, por el consejo oportuno, el tiempo y conocimientos dedicados a este trabajo.

Un agradecimiento muy especial al personal médico y administrativo por su apertura y colaboración en el desarrollo de esta investigación.

Al finalizar con este trabajo agradezco a quienes ayudaron a hacerlo posible, a mis padres por empujarme a ser mejor siempre, por su ejemplo de superación personal y laboral, el cual sigo cada día; a mi hermana por su apoyo incondicional en buenos y malos momentos; y a la compañera de mi vida por nunca perder su fe en mí.

Paúl Vinueza B.

Este trabajo es el resultado de la colaboración de varias personas, las que me han apoyado durante mi vida de manera incondicional. Agradezco a Dios por permitirme vivir este momento y darme la oportunidad de servir a los demás mediante esta profesión. Agradezco a mis padres por ser mi ejemplo de trabajo y perseverancia. A mis hermanos, Raúl Javier y Delita, a mi mejor amiga, Anita María; porque todos ellos me han enseñado a no abandonar mis sueños y a levantarme en los momentos difíciles.

Marco Antonio Coral P.

Dedicatoria

A nuestros padres y hermanos...

Tabla de contenidos

RESUMEN	5
ABSTRACT.....	8
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN.....	10
CAPITULO 2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	13
UNIDAD PILOSEBÁCEA	13
Glándula sebácea	14
Conducto sebáceo.....	15
Canal folicular	16
EMBRIOLOGÍA.....	16
SEBO.....	16
MICROBIOLOGÍA	18
ACNÉ	19
Reseña histórica.....	19
Epidemiología.....	20
Genética y Acné	21
Etiopatogenia.....	22
Presentación clínica y clasificación	30
Evolución natural de la enfermedad.....	30
Historia Clínica	35
Clasificación:	36
Tratamiento tópico	39
Tratamiento sistémico	41
ISOTRETINOÍNA.....	42
Farmacocinética.....	42
Farmacodinamia	42
Indicaciones	45
Efectos secundarios	45
Interacciones.....	47
Posología	48
ADHERENCIA TERAPÉUTICA	49
No Adherencia	51
Factores que determinan Adherencia	53
Repercusiones.....	56
Métodos para medir Adherencia.....	58
CAPÍTULO 3 MATERIALES Y MÉTODOS	61
Tipo de Estudio:	61
Muestra:.....	61

Procedimiento de recolección de información:.....	62
Procedimiento de diagnóstico e intervención:.....	62
Criterios de Inclusión:	63
Criterios de Exclusión:.....	63
Plan de análisis de datos:.....	63
Objetivos:.....	64
Hipótesis:	65
Aspectos Bioéticos:	65
CAPÍTULO 4 RESULTADOS	66
Estadísticas descriptivas:	66
Valoración de Controles:	71
Comparación de grupos:	76
Comparación de controles:	79
Adherencia:	83
Correlaciones con adherencia:	84
CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN	87
Limitaciones:	93
Conclusiones:	94
Recomendaciones:.....	95
ANEXOS	96
CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFÍA	97

Índice de tablas

Tabla 1. Composición de los lípidos de la epidermis y de la glándula sebácea	17
Tabla 2. Clasificación del Acné	37
Tabla 3. Métodos para medir la adherencia	59
Tabla 4. Frecuencias de estado de tratamiento según encuesta telefónica en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	68
Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	68
Tabla 6. Signos y Síntomas, según escala CEPI basales de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	70
Tabla 7. Signos y Síntomas basales de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	70
Tabla 8. Parámetros que pueden causar molestia durante el tratamiento de la muestra (No 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	71
Tabla 9. Signos y Síntomas, según escala CEPI, del primer control de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	71
Tabla 10. Signos y Síntomas del primer control de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	72
Tabla 11. Parámetros que pueden causar molestia durante el tratamiento en el Primer control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	73
Tabla 12. Signos y Síntomas, según escala CEPI, del segundo control de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	73
Tabla 13. Signos y Síntomas del segundo control de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	74
Tabla 14. Parámetros que pueden causar molestia durante el tratamiento en el Segundo control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	75
Tabla 15. Comparación de efectos adversos según escala CEPI según control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	75
Tabla 16. Comparación de efectos adversos por porcentajes según control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	76
Tabla 17. Comparación de molestias según control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	76

Tabla 18. T de Student de la muestra (No.88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	77
Tabla 19. U de Mann Whitney de la muestra (No.88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	77
Tabla 20. Chi Cuadrada de la muestra (No.88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	78
Tabla 21. T de Student de Basal vs Control 2 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	79
Tabla 22. U de Mann Whitney de Basal vs Control 2 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	79
Tabla 23. CHI Cuadrada de Basal vs Control 1 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	80
Tabla 24. CHI Cuadrada de Basal vs Control 2 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	81
Tabla 25. Estadísticos de la gravedad del Acné en el examen físico según Escala CEPI en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	82
Tabla 26. Comparación de medias según la T Student entre controles en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	82
Tabla 27. Correlación de efectos adversos y molestias con adherencia en el Control 1 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	85
Tabla 28. Correlación de los efectos adversos y adherencia en el Control 2 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	86

Índice de gráficos.

Gráfico 3. Número de pacientes por Controlen pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	67
Gráfico 4. Localización de las lesiones (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	69
Gráfico 5. Tipo de lesión (No.88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.....	69
Gráfico 6. Porcentaje de Adherencia según control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.	83
Gráfico 7. Porcentaje de adherencia según control y sexo en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.....	84

Índice de ilustraciones.

Ilustración 1. Unidad Pilosebácea, Anatomía	14
Ilustración 2. Histología de la Glándula Sebácea.	15
Ilustración 3. Etiopatogenia del Acné	23
Ilustración 4. Fisiopatología del Acné	29
Ilustración 5. Mecanismo de Acción de la Isotretinoína.....	44

Índice de fotografías

Fotografía 1. Acné Comedogénico.....	31
Fotografía 2. Acné Pápulo-Pustuloso.....	32
Fotografía 3. Acné Nódulo-Quístico.....	33

RESUMEN

El presente estudio tiene como objetivo determinar la adherencia al tratamiento de acné severo con isotretinoína y su correlación a los efectos adversos en el Centro de la Piel "CEPI" en el periodo de mayo 2010 a mayo 2011.

Tipo de estudio. Estudio analítico prospectivo longitudinal

Muestra. Muestreo intencionado total de 114 pacientes, con un análisis final de 88.

Materiales y Métodos. Se utilizó un minicuestionario que valora la adherencia, tomado del trabajo de Pawin H, titulado "**Creation of a tool to assess adherence to treatments for acne**", el cual se sometió a un proceso de traducción retrotraducción con una búsqueda de equivalencia semántica; y, un instrumento diseñado por los autores que recolecta información de los efectos adversos en el seguimiento del tratamiento, e información demográfica. Los mismos que serán aplicados por parte del personal de salud en cada consulta a los pacientes de Acné Severo. Durante el estudio, en cada consulta, se comparó las características de grupos adherentes y no adherentes usando para variables de cantidad o puntaje la prueba t cuando es normal y U Mann-Whitney en caso de no ser normal; para variables cualitativas se utilizó una CHI Cuadrada. Para establecer la correlación de las mismas con la adherencia se utilizó el Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC).

Resultados. En el análisis global, la adherencia presentó un 38,6% en el primer control y 53,4% en el segundo con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El efecto adverso más

importante fue la queilitis presente en el 93,18% de los pacientes y con una intensidad media de 4,19 / 9. La Xerosis y eritema facial representaron un 70,45% y un 59,09% respectivamente con una intensidad media de 1,94/9 y 2,17/9. Además se alcanzó un 62,5% de sequedad de mucosas y un 58% de conjuntivitis. El 51,1% de los pacientes reportaron que el costo del tratamiento mensual era muy elevado, y este no tuvo influencia sobre la adherencia en el primero y en el segundo control; así como ninguno de las molestias evaluadas en la investigación. Ningún efecto adverso ni molestia presentó correlación significativa con la adherencia en ninguno de los controles.

Conclusiones. La queilitis fue el efecto adverso más frecuente y más grave, una mejor adherencia al tratamiento implica un incremento de la gravedad de la misma. El costo tiene una influencia negativa en el retorno a control de los pacientes. Ni la edad, ni el sexo, ni la instrucción modifican la adherencia en los pacientes. La adherencia cambia del primero al segundo control, en base a una evolución favorable de la enfermedad en los pacientes con acné severo tratados con isotretinoína en el Centro de la Piel CEPI.

Palabras Claves: *Acné severo, adherencia, isotretinoína, efectos adversos, molestias al tratamiento.*

ABSTRACT

The present study aims to determine adherence to treatment of severe acne with isotretinoin and its correlation to adverse effects in the Skin Center "CEPI" during the period between May 2010 and May 2011.

Type of study. Longitudinal prospective analytical study

Sample. Intentional sampling total of 114 patients, with a final analysis of 88.

Materials and Methods. We used a mini-questionnaire that assesses adherence, taken from the work of Pawin H, entitled "Creation of a Tool to Assess Adherence to Treatments for Acne", which underwent a back-translation process with a search for semantic equivalence, and an instrument designed by the authors that collected information to monitor effects of the treatment, and demographic information. These procedures and tools were applied by health staff at each visit of the patients with severe acne. During the study, at each visit, we compared the characteristics of adherent and non-adherent groups using for quantity or score variables the t-test when normal and the Mann-Whitney U test when not normal; for qualitative variables we used a CHI Square. To establish the correlation of these variables with the adherence to treatment, we used an Intra-class Correlation Coefficient (ICC).

Results. In the overall analysis, adherence was observed with a rate of 38.6 percent in the first control and 53.4 percent in the second control with a statistically significant difference ($p < 0.05$). The most important adverse effect cheilitis was observed in 93.18 percent of the patients with an average intensity of 4.19/9. Xerosis and facial erythema accounted for 70.45

percent and 59.09 percent respectively with an average intensity of 1.94/9 and 2.17/9. In addition, 62.5 percent reached dry mucous membranes and 58 percent of conjunctivitis. 51.1 percent of patients reported that the monthly cost of treatment was very high, and this had no influence on adherence in the first and second control, and in none of the ailments evaluated in this research. No adverse effects or discomfort were significantly correlated with adherence in any of the controls.

Conclusions.Cheilitis was the most frequent and serious side effect; better adherence to treatment implies an increase in the severity of cheilitis. The cost of treatment has a negative influence on the patients return to the clinic for further treatment. Age, sex, and treatment instruction do not modify adherence in patients. Adherence changes from the first to second control. This last result is based on a favorable evolution of the disease in patients with severe acne treated with isotretinoin in the Skin Center CEPI.

Keywords: Severe acne, adhesion, isotretinoin, adverse effects, discomfort during treatment.

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

El acné es una enfermedad muy frecuente en la consulta dermatológica; afecta al 80% de los adolescentes. El pico de incidencia varía por sexo, siendo 14-17 años en mujeres y 16-19 en hombres¹ llegando hasta a un 95%; se resuelve espontáneamente en la mayor parte de los casos, en varones a los 25 años, y en mujeres más tardíamente a los 30 años, siendo más severo en los primeros². Su impacto en la calidad de vida es altamente significativo, el mismo que ha sido confirmado por Solis en su disertación “Calidad de vida relacionada con salud y acné en pacientes adolescentes que asisten a consulta externa del Hospital Dermatológico Gonzalo Gonzales en Quito”, con gran efecto negativo sobre las emociones y la interacción social^{3,4}, que puede provocar alteraciones en la conducta observándose este efecto mayormente en el sexo femenino. Entre los pacientes que lo padecen solo la tercera parte busca atención médica y el 74% de los mismos tarda 1 año en asistir a la consulta.

El presente estudio se enfoca en el Acné Severo, el mismo que se caracteriza por la presencia de nódulos y quistes inflamatorios, además de comedones, pápulas y pústulas⁵; también se lo puede diagnosticar cuando se presentan úlceras, cicatrices y comedones supurativos³. Las secuelas que genera se producen a partir de un proceso inflamatorio descontrolado, el cual produce daños irreversibles a nivel local; es así que el objetivo del tratamiento es prevenir su aparición. La Global Alliances to Improve Outcomes in Acne recomienda para este tipo de acné

un tratamiento sistémico a base de derivados retinoides, usándose en nuestro medio la isotretinoína, aprobada con este fin, desde 1982, por la FDA.

El esquema usado se basa en la eficacia, que es de alrededor del 85%, probada por dosis acumulativa a 20-24 semanas, el objetivo es lograr 120-150mg/kg al final del tratamiento con una dosis diaria de 1mg/kg, también se ha ensayado con 0.5mg/kg, aunque difícilmente se logra el objetivo de dosis acumulada en ese tiempo^{7, 6}.

La isotretinoína es un medicamento altamente efectivo, pero presenta efectos adversos que pueden modificar su adherencia; entre los principales tenemos: queilitis (95%), sequedad de mucosa nasal y epistaxis (50%), Eritema y/o dermatitis facial (40%), Prurito (25%)^{7,3}, conjuntivitis (30%)⁹ y sistémicas como mialgias, artralgias, cefalea y constipación^{7,3}. Se ha descrito también una relación con depresión, aunque este punto se encuentra en discusión pues no se ha podido demostrar como agente etiológico⁷, y solo se lo señala en casos aislados^{10,8}. Por otro lado se debe tener presente la posible elevación de las transaminasas y dislipidemia, específicamente la alteración de colesterol y triglicéridos⁹, y la molestia del paciente por la punción venosa que se debe realizar, o también la recomendación de evitar ingesta de alcohol o embarazos mientras dure el tratamiento⁷.

En último término, la eficacia de un tratamiento está determinada por la adherencia a este, siempre establecido por una decisión autónoma en base a creencias de la causa de la enfermedad y como hacerle frente para seguir o no las recomendaciones médicas. A nivel global se ha confirmado que tan solo la mitad de las personas siguen adecuadamente indicaciones que corresponden a fármacos y solo el 30% en cuanto a cambios de hábitos o estilos de vida¹⁰. En el ámbito de la dermatología esta varía entre un 55%-66% y

específicamente para el acné representa de un 57% a un 65%¹¹. Existe un gran número de factores relacionados con la falta de adherencia al tratamiento entre los cuales destacan edad temprana, sexo masculino, ingesta de alcohol tabaco, desempleo, depresión, duración del tratamiento¹² y los efectos adversos del mismo, que no siempre correlacionan su gravedad, con su capacidad de evitar que el paciente continúe con las recomendaciones que emitió el facultativo, siendo así que efectos transitorios pero visibles pueden ser más importantes para el paciente que otros mucho más graves pero también silentes.

La adherencia no tiene un único participante, el paciente, es en realidad una alianza entre el médico y este, quien es integrado al proceso, como miembro activo, desde donde su comportamiento va acorde, voluntariamente, a un plan que ayudó a definir en base a decisiones acerca de su propia salud.^{2,3}

CAPITULO 2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

UNIDAD PILOSEBÁCEA

La unidad pilosebácea comprende a la glándula sebácea, conducto sebáceo, y al canal folicular.

Se relaciona con el aparato folicular que a su vez está formado por el tallo piloso alojado en el fondo del canal folicular. Todos los folículos pilosos poseen glándulas sebáceas.

Existen tres tipos según sus características y ubicación:

Folículos terminales, son los que dan origen al pelo terminal y su glándula sebácea es relativamente pequeña. El pelo es grueso y sirve para evitar su obstrucción y facilita la salida de sebo.¹³

Folículos vellosos, con pelos muy finos que cubren toda la superficie cutánea, con una glándula adyacente más voluminosa y un pequeño ostium.¹⁴

Folículos sebáceos, presentan un elemento pilar muy corto, un conducto que puede alcanzar los 2,5mm de diámetro, y las glándulas sebáceas que desembocan son grandes y generalmente multilobuladas, dotadas de varios conductos sebáceos, siendo el eje del folículo. Se encuentran en el cuero cabelludo, cara, zona preesternal e interescapular.¹⁵

Ilustración 1. Unidad Pilosebácea, Anatomía

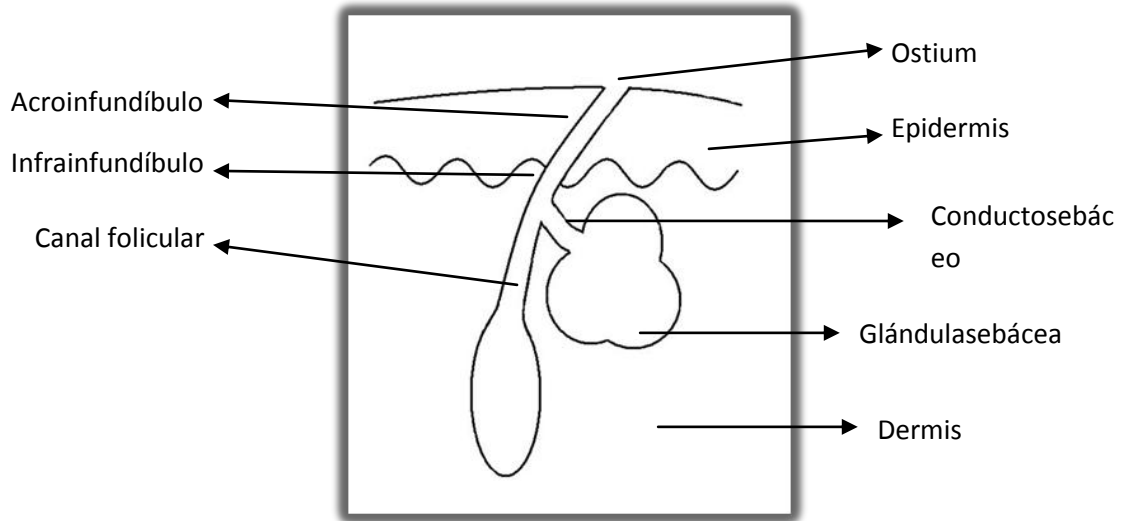


Gráfico realizado por los autores.

Glándula sebácea

Son glándulas específicas de los mamíferos que se encuentran en toda la superficie cutánea con excepción de las palmas, plantas, y dorso de los pies. Se desarrollan en asociación con los folículos pilosos, a los cuales desembocan, y se encuentran en la dermis media. Poseen lóbulos formados a su vez por acinos celulares, que convergen mediante ductos independientes hacia un ducto excretor común, que se une al folículo piloso en la unión entre el istmo y el infundíbulo folicular.^{15, 13} Cada acino contiene células que se diferencian progresivamente desde la periferia hacia el centro: células indiferenciadas, diferenciadas y maduras; que componen una secreción holócrina, y su tiempo medio de tránsito es de 21-24 días. En su maduración las células acumulan lípidos en vacuolas dentro de su citoplasma, hasta que la misma se rompe y vierte todo su contenido en la luz de la glándula.^{15, 13}

Ilustración 2. Histología de la Glándula Sebácea.

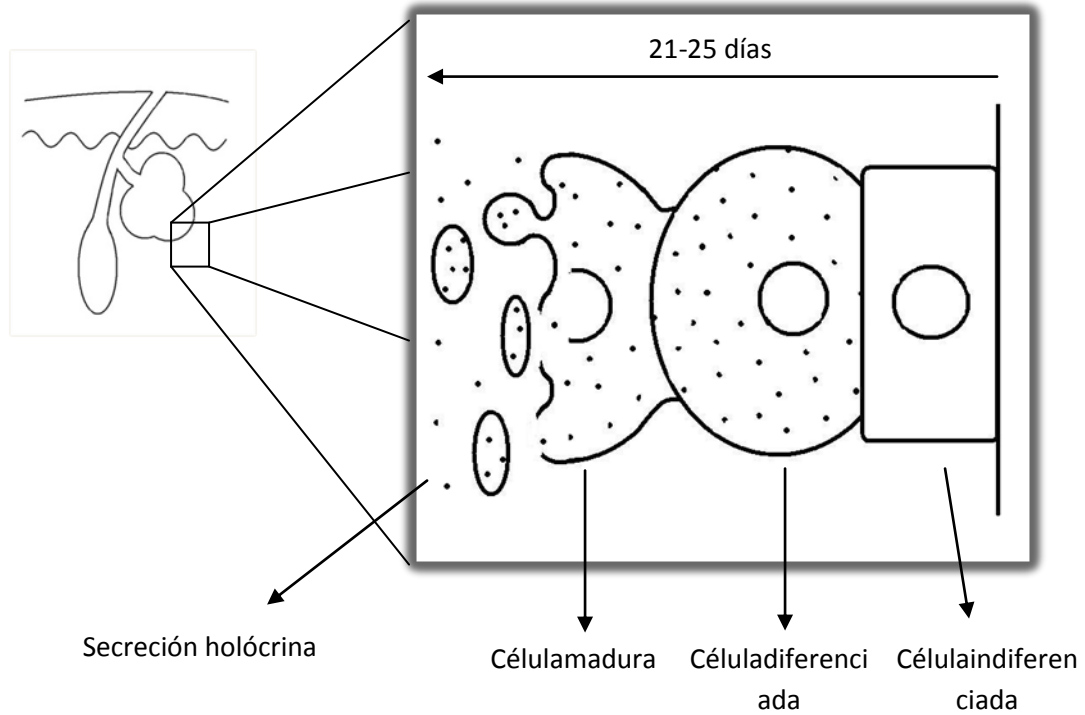


Gráfico realizado por los autores.

La densidad y tamaño de las glándulas sebáceas depende de su ubicación, y puede ser de 400-900 glándulas/cm² en cara y cuello, hasta 50 glándulas/cm² en tronco superior y extremidades.¹³

Conducto sebáceo

Es un tubo corto recubierto por epitelio de células espinosas en 4 o 5 capas con capa granulosa en la mitad externa; forma una capa córnea laminar que en lugar de descamarse hacia la luz, reviste y tapiza a la secreción de la glándula y emigra con este hacia el infundíbulo.¹³

Canal folicular

Es un conducto a través del cual pasan el tallo piloso y el sebo. Se divide en acroinfundíbulo que es la parte que atraviesa la epidermis, y el infrainfundíbulo, desde la desembocadura del conducto sebáceo hasta el límite inferior de la epidermis. El acroinfundíbulo presenta una estructura epitelial idéntica a la epidermis, pero el infrainfundíbulo presenta una capa córnea no compacta que se elimina rápidamente con el sebo.^{13, 15}

EMBRIOLOGÍA

La unidad pilosebácea deriva del ectodermo, cuyo esbozo es reconocible hacia la décima semana de desarrollo embrionario, como una invaginación epitelial que penetra en la epidermis con un eje mayor oblicuo con respecto a la superficie de la piel. En la décimo tercera semana aparecen protrusiones en la porción posterior del botón folicular, que corresponden a la inserción del músculo erector del pelo, a la futura glándula sebácea, y a la futura glándula sudorípara apócrina. En las glándulas sebáceas, las células, que inicialmente contienen glucógeno, lo sustituyen por lípidos y en la semana 17 se observan vacuolas lipídicas de gran tamaño. La secreción sebácea se comienza a manifestar contribuyendo a la formación de vermix caseoso con gran actividad en el tercer trimestre de gestación.^{13, 15}

SEBO

El sebo está constituido por lípidos sebáceos y células sebáceas maduras. La estructura lipídica de superficie es el resultado de dos fuentes de producción, epidérmico y glandular que varían dependiendo de la edad del individuo y de la localización del cuerpo.

En zonas como tronco o extremidades se produce 5-10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de lípidos en tres horas, y en lugares como la frente se produce 150-300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en el mismo periodo de tiempo.

En cuanto a la composición lipídica, el producido por la epidermis consta de ceramidas, colesterol, sus ésteres, y ácidos grasos libres; el sebo humano, se constituye de triglicéridos, ésteres de cera y escualeno¹⁶, el cual es único para los seres humanos. (Tabla 1).^{13, 14, 15}

Durante la salida del sebo por el canal folicular, el *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcusepidermidis* por medio de enzimas lipolíticas convierte los triglicéridos en ácidos grasos libres y oxidan el escualeno.¹⁷

Tabla 1. Composición de los lípidos de la epidermis y de la glándula sebácea

	Composición de lípidos epidermis	Composición lípidos de glándula sebácea
Ceramidas	45%	-
Colesterol	25%	1.5%
Ácidos grasos	10%	-
Ésteres de colesterol	12%	3%
Triglicéridos	3%	57.5%
Ésteres de la cera	-	26%
Escualeno	-	12%

Modificado de: ORLANDI, María Cecilia. Piel sana y manto ácido. Folia Dermatol., mayo/ago. 2004, vol.15, no.2, p.121-124. ISSN 1029-1733.

La función exacta del sebo se desconoce, pero pudiera tener una función de barrera en la piel pues regula el crecimiento de algunos microorganismos, así como capacidades fungistáticas.¹³

Las glándulas sebáceas tienen un control eminentemente hormonal, siendo los andrógenos los participantes más importantes, porque las células sebáceas indiferenciadas contienen la enzima 5 α -reductasa que puede convertir andrógenos de baja potencia en otros de alta como estimuladores sebáceos, es decir de dehidroepiandrosterona y androstenodiona, en testosterona y dihidrotestosterona. Estos andrógenos actúan por medio de receptores que se los han identificado en sebocitos de la capa basal, en sebocitos diferenciados y en los queratinocitos del infrainfundíbulo. Por otro lado los estrógenos tienen la capacidad producir

un efecto inhibitor sobre la glándula sebácea, y los progestágenos no producen cambios en la misma.^{13, 15, 17}

MICROBIOLOGÍA

Cocos: *Staphylococcus epidermidis*, coco gram positivo aerobio, se localiza cercano a la superficie de los folículos, en el acroinfundíbulo y en orificios de las glándulas sudoríparas.¹³

Pityrosporum: *Malasseziafurfures* la fase filamentosa de este género. Se ubica en las capas externas de las células de la córnea en el acroinfundíbulo.¹⁷

Propionibacterium: *P. acnés* bacteria gram positiva, no móvil, pleomorfa, anaerobia pero aerotolerante, con capacidad de fermentar azúcares. Se encuentran en los folículos sebáceos en especial a partir de la pubertad y su comportamiento varía según el microambiente que se genere dentro de los folículos. Se ha planteado que esta bacteria habita dentro de la unidad pilosebácea en un espacio designado biofilm, que consiste en poblaciones adherentes de la misma, formado por una secreción de polisacáridos extracelulares en forma de glucocálix que los protege incluso de la acción de algunos antibióticos.^{13, 17}

ACNÉ

El Acné es una de las patologías más prevalentes en los adolescentes a nivel mundial, esta enfermedad multifactorial se desarrolla en la unidad pilosebácea^{17,18} caracterizándose por la presencia de lesiones no inflamatorias como comedones e inflamatorias, pápulas, pústulas, nódulos y quistes. La ubicación de las lesiones, cara y tronco superior principalmente, la han convertido en un problema psicosocial de gran impacto. En la actualidad la medicina aún se encuentra en busca de una terapia que presente mejores resultados en la evolución de la enfermedad.

Reseña histórica

Las primeras referencias de Acné se encuentran en el “Papiro de Ebers”, uno de los tratados más antiguos de la medicina, redactado en el antiguo Egipto 1500 años antes de nuestra era. Aristóteles e Hipócrates también reconocieron la existencia del mismo hace 2500 años, estos antiguos médicos griegos asociaron el Acné con la aparición de la pubertad¹⁷.

Acné deriva de la palabra griega *akmé* que significa punta o bien de la palabra *ajné* que quiere decir espuma; fueron tres los términos utilizados para nombrarlo hasta el siglo XVII *iontos* (barbado), *varus* (erupción papulosa en la cara) y *acné*¹⁵.

La primera clasificación de Acné se da en 1808 por Willan y su sucesor Bateman, los mismos que identificaron cuatro formas de Acné: simplex, punctata, indurata y rosácea¹⁷. En 1842 Erasmus Wilson limitó esta clasificación a simplex (vulgaris) y rosácea, lo que determina la separación de estas dos patologías hasta el presente.

Epidemiología

El Acné representa la patología más importante de la piel en Adolescentes en el mundo, afecta al 80% de los mismos, persistiendo en el 50% de los adultos jóvenes mayores de 20 años¹⁹. En estados Unidos se reportan una prevalencia del 13%, se estima que anualmente este país gasta 1 billón de dólares en su tratamiento¹⁹. El 81% de los casos se presentan entre los 14 y 45 años, siendo menos frecuente en menores de 15 años con el 17%. Se presenta en ambos sexos con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, el 40% de mujeres lo presentan entre los 14 – 17 años y el 35% de hombres entre los 16-19 años; se resuelve generalmente a los 25 años en hombres y a los 30 años en mujeres^{19,2,20}. En cuando a grupo étnico se ha encontrado que los negros y asiáticos lo padecen menos que los blancos²¹.

En un estudio retrospectivo en el Hospital Dermatológico “Gonzalo Gonzales” de enero a diciembre del 2002 se evaluaron a 4478 pacientes, de los cuales 1270 correspondieron a pacientes entre 0 y 15 años (28.3% de la consulta dermatológica); se determinaron las 10 patologías dermatológicas más frecuentes, donde el acné en sus grados 1, 3 y las formas acneiformes ocupan el tercer lugar²².

El acné es una patología de gran impacto psicosocial que puede provocar alteraciones en la conducta observándose este efecto mayormente en el sexo femenino, se ha llegado a relacionar sus implicaciones con ciertas patologías crónicas como la epilepsia y la artritis. Solo un tercio de los afectados busca atención médica y el 74% de los mismos tarda 1 año en asistir a la consulta.

En cuanto al aspecto familiar se ha encontrado relación entre el grado de parentesco y la presencia del acné, en un estudio realizado en Francia con 913 adolescentes entre 11 y 18 años

se reportó que en el grupo afectado con acné un 16% tenía historia de padre, un 25% en relación a la madre y el 68% con respecto a hermanos¹⁷.

Con respecto a hábitos perniciosos se nombra al tabaco como uno de los más significativos, el 40.8% de fumadores activos padecen acné al igual que el 23.5% de fumadores pasivos, en hábitos alimenticios se relaciona a leche con la aparición de acné encontrándose a la leche total y descremada como las de mayor impacto²¹. Sin embargo en la actualidad se ha establecido que no existe relación alguna entre acné y dieta.

Genética y Acné

La historia de acné en padre y madre incrementa el riesgo de padecerlo en los niños. En un 80% de los casos se pueden encontrar antecedentes de por lo menos un pariente de primer grado.

Los factores hereditarios son de mucha importancia en la evaluación del acné, las formas neonatal, noduloquística y congloba tienen influencias genéticas probadas¹. En la patología del acné están involucradas ciertas anomalías cromosómicas y de los fenotipos HLA, así como el polimorfismo de genes y cromosomas.

Dentro de las anomalías cromosómicas se pueden enunciar al genotipo XYY, la trisomía parcial del cromosoma 13 y el mosaicismo para trisomía 8 que están relacionados con el acné severo inflamatorio. Un polimorfismo en el citocromo P-450 1A 1 (CYP1A1) parece estar asociado con acné, estableciéndose a este como el polimorfismo más importante asociado a esta patología¹.

La mucina epitelial polimorfa MUC1 es una glicoproteína secretada por varios tejidos epiteliales; en la piel se la encuentra en glándulas sudoríparas y sebáceas. Estudios sugieren que la MUC1 está involucrada en el mecanismo de defensa contra bacterias, mediante una

inhibición a su adherencia a epitelios. En acné severo el gen de esta glicoproteína y la molécula codificada por él muestran gran polimorfismo y alelos repetidos de mayor tamaño, de esta manera se sugiere que la MUC1 de mayor tamaño facilita la colonización microbiana en el conducto pilosebáceo resultando una mayor severidad del proceso inflamatorio¹⁷.

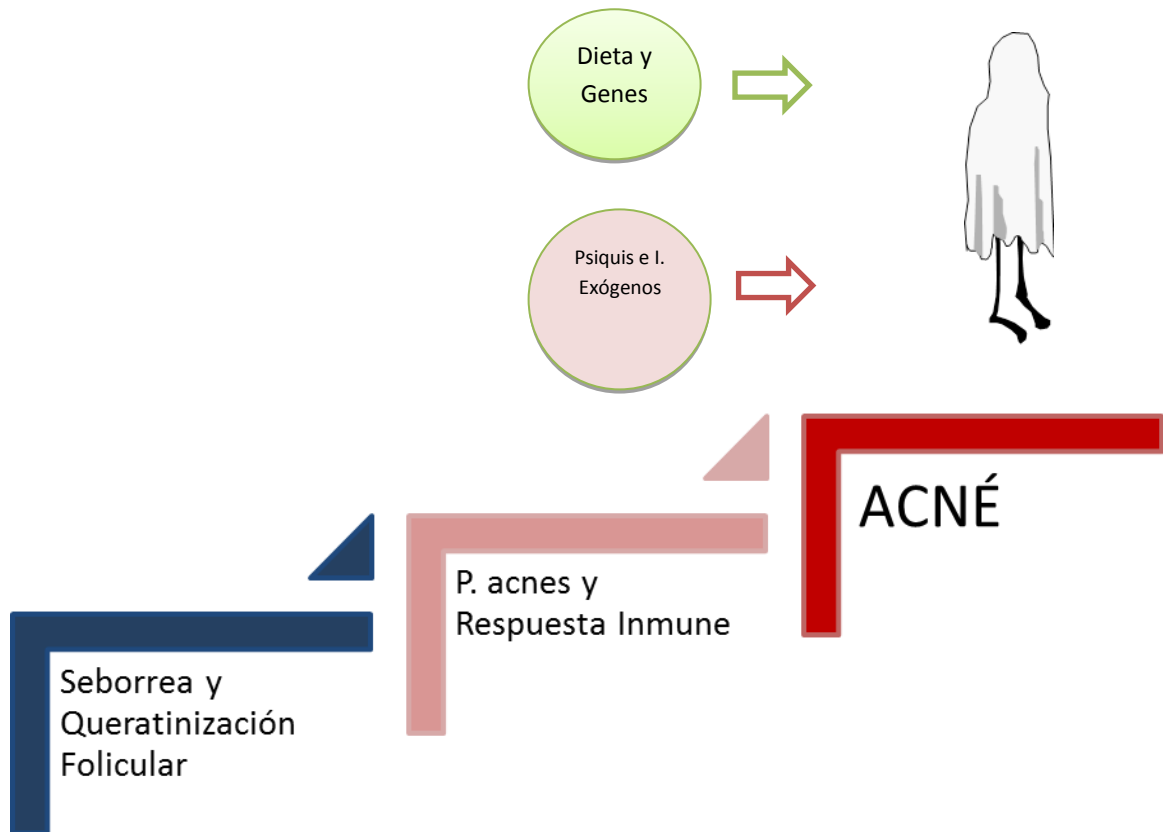
Etiopatogenia

Su patogenia aún no ha sido bien definida, sin embargo el conocimiento de los factores que intervienen en la misma han servido para el desarrollo de nuevas medidas terapéuticas, con el fin de reducir el impacto que produce la enfermedad en algunos pacientes y la resolución de la misma en otros.

Se considera que existen cuatro factores etiopatogénicos^{17,23,9,1.,24,13} indispensables para el desarrollo de la enfermedad:

1. Alteración de la secreción sebácea
2. Queratinización Folicular
3. Colonización bacteriana
4. Respuesta Inmune
 - a. Formación de Cicatrices

Ilustración 3. Etiopatogenia del Acné



Modificado de Kaminsky Ana, ACNÉ: UN ENFOQUE GLOBAL, 1ª ed, Buenos Aires – Argentina, Colegio Iberoamericano de Dermatología, 2007

En la ilustración 3 se muestran los cuatro factores básicos que explican la etiopatogenia del acné dividiéndolos en factores primarios, como la seborrea y la queratinización anormal del folículo influenciadas ambas por el factor hormonal, y secundarias por la colonización bacteriana y la respuesta inflamatoria. Se incluye a factores genéticos, alimenticios y psicológicos como probables factores causales de la patogénesis.

Alteraciones de la secreción sebácea

Existen varios hechos que determinan que la secreción sebácea es uno de los elementos importantes en la producción de Acné¹³:

1. Los pacientes con acné presentan glándulas sebáceas de mayor tamaño, lo que determina una mayor producción de sebo.
2. El sebo es comedogénico y capaz de provocar una respuesta inflamatoria.
3. La asociación entre los momentos de la vida en que la producción de sebo es mayor (neonatal y pubertad) y la aparición de acné.

Fisiopatológicamente el factor hormonal va a ser determinante en el incremento de la producción de sebo, de esta manera se genera un incremento de andrógenos circulantes que provocan una mayor actividad en las glándulas sebáceas aumentando su capacidad de producción y su tamaño^{9,11,24,13}. Las glándulas sebáceas son ricas en 5 alfa reductasa, una enzima primordial en la conversión de testosterona a 5 alfa dihidrotestosterona (DHT), la misma que tiene acción directa en la glándula sebácea estimulándola. Además esta modifica la composición del sebo y engruesa la queratina del epitelio del conducto pilosebáceo favoreciendo la retención de grasa dentro del folículo¹³. El aumento en la producción de sebo provoca la reducción de ácido linoleico por el fenómeno de dilución, esto determina la descamación a nivel folicular y el paso a la siguiente etapa.

Queratinización Folicular

La acción de la 5 alfa dihidrotestosterona al engrosar la queratina del epitelio del conducto pilosebáceo genera la descamación anormal del folículo llenándolo de corneocitos¹³. La secreción sebácea queda atrapada y da origen a microcomedones, forma histológica primaria del acné que luego se transformará en un comedón o en una lesión inflamatoria^{9,1,13}.

Existen varios elementos que podrían explicar el porqué de esta descamación anormal. Uno de ellos es la gran sensibilidad del infrainfundíbulo a la acción androgénica incrementando el índice de proliferación del queratinocito basal y una diferenciación anormal de queratinocitos en la pared folicular.

Otro aspecto importante es la disminución del ácido linoleico lo que determinaría la activación de la hiperqueratinización. Existen otras sustancias a las que se relacionan con la queratinización folicular como la 5 alfa reductasa tipo I, citoquinas locales como la Interleucina 1 alfa, que se ha descubierto como una de las responsables de la formación de comedones, y las bacterias ductales que son responsables del proceso inflamatorio⁹.

Colonización bacteriana

La flora de los folículos sebáceos está constituida por el *Propionibacterium acnes*, el *Staphylococcusepidermidis* y el *Pityrosporum ovale*. El *Propionibacterium acnes* es el microorganismo de mayor relación causal de la flora en la etiopatogenia del acné, a pesar de que no se ha podido establecer que los pacientes con acné presenten más *P. acnes* en relación a los otros. En la actualidad se acepta que los grados de severidad del acné se explican por una mayor hipersensibilidad al *P. acnes* de ciertos pacientes con respecto a otros¹³.

La explicación se fundamenta en la presencia de anticuerpos contra la pared celular del *P. acnes*, lo que genera mayor actividad del sistema de complemento liberando mayores cantidades de la fracción C5a y atrayendo más neutrófilos. Los anticuerpos también son necesarios para la liberación de hidrolasas desde los lisosomas de los neutrófilos, destruyendo a los folículos pilosebáceos y dermis circundante. El número de anticuerpos que se liberen van a determinar la severidad del acné, se ha encontrado que en el acné severo prevalece la IgG y en las formas más leves la IgM¹³. Sin embargo, el *P. acnes* no es el responsable directo de la formación de comedones, se ha establecido que él mismo ejerce su acción cuando incrementa la formación de sebo. El *P. acnes* es el responsable del inicio del acné inflamatorio y de su mantenimiento^{9,11,24,13}.

Respuesta inmune

La respuesta inmune que se genera en el acné no es protectora ya que el *P. acnés* no es patógeno. Por lo tanto la respuesta que se genera es más bien perjudicial ya que agrava la inflamación y produce más daño tisular²⁴.

En la actualidad se conoce que las primeras moléculas en llegar al comedón son los linfocitos T, que en este caso son de tipo T helper, los cuales deberán activar a linfocitos T citotóxicos. De esta forma los linfocitos T mediante citocinas atraen a los linfocitos B que a la vez producirán anticuerpos. Se ha descubierto que la pared celular del *P. acnes* tiene propiedades quimiotácticas atrayendo macrófagos e induciendo en ellos la liberación de IL - 8 y factor de necrosis tumoral alfa, ambas generan el aumento de moléculas de adhesión en las células inflamatorias y endoteliales. El *P. acnes* también tiene acción quimioatrayente para neutrófilos y linfocitos que junto con la IL - 8 y el factor de necrosis tumoral general un círculo de acciones provocando cada vez una respuesta inflamatoria mayor.

Formación de cicatrices

El proceso inflamatorio severo genera un incremento en la liberación de citoquinas fibrogénicas aumentando así la matriz extracelular. Esto puede deberse a dos eventos²⁵:

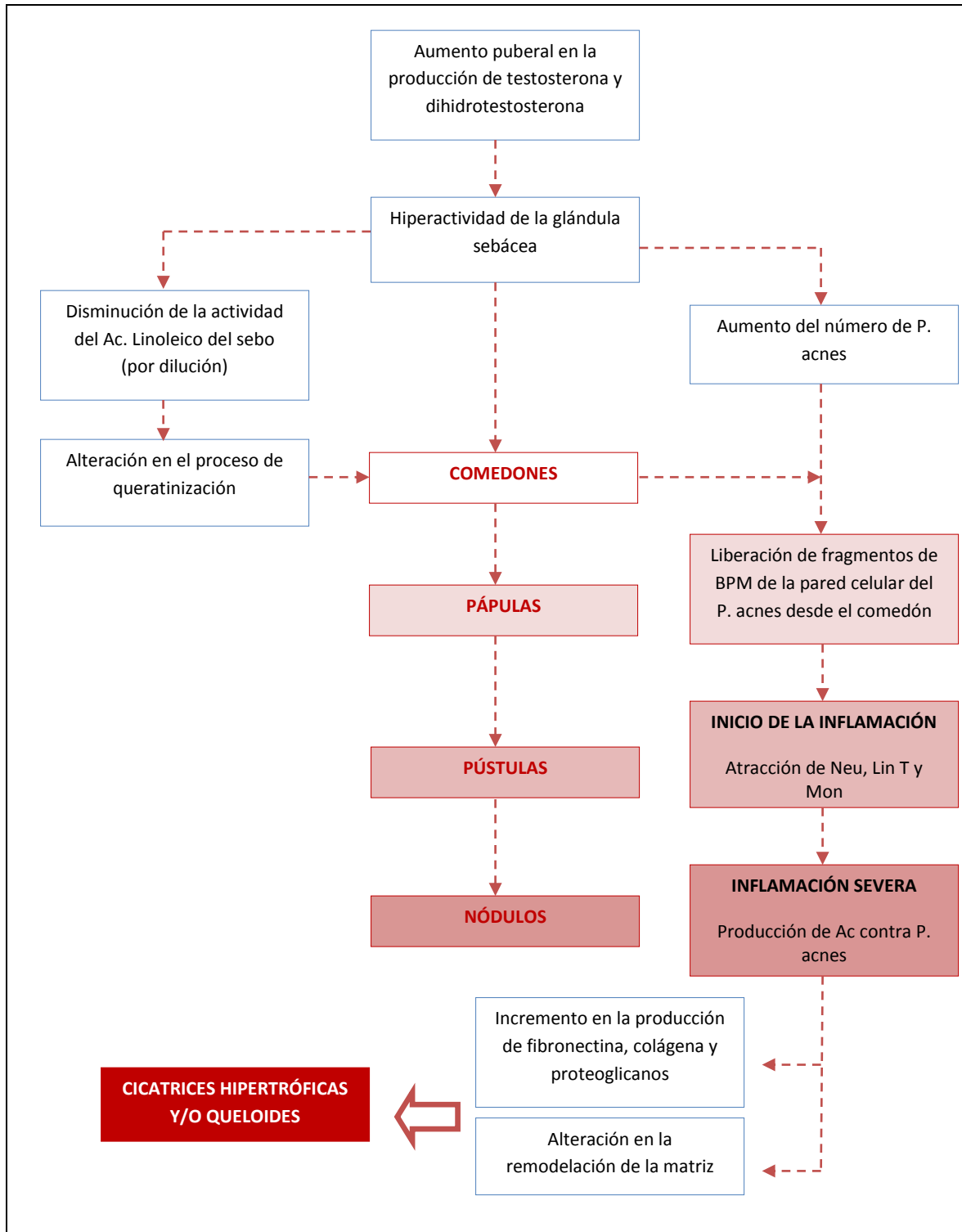
1. El incremento de la síntesis de colágeno, fibronectina y otros proteoglicanos.
2. La alteración en el proceso de remodelación de la matriz extracelular.

Estos se explican en parte por un aumento de RNAm en estos tejidos, el mismo que es en parte el responsable de la producción de proteínas de la matriz. Por otro lado el RNAm que se encarga de la síntesis de colagenasas se encuentra disminuido, modificando la capacidad de remodelación. Además la remodelación se ve afectada por la diferencia de producción en ciertas sustancias de estas heridas como el versicán y el decorín. La mayor concentración del primero incrementa el contenido de agua en la cicatriz, alterando el proceso de reorganización de las fibras de colágeno, produciendo un tejido más rígido. El segundo, que se va a encontrar disminuido, produce disminución en la formación de fibras finas de colágeno.

Los factores de crecimiento son importantes en la modulación de la cicatrización. El factor de crecimiento plaquetario (FCDP), el factor de crecimiento transformador beta (FCT –beta) y el factor de crecimiento parecido a la insulina (FCPI), cuando se presenta un proceso inflamatorio severo, por una parte estimulan la migración y proliferación fibroblástica y por otra disminuyen las síntesis de las colagenasas²⁵. La nueva producción de colágeno de los fibroblastos se da 3 a 5 días luego de la aparición de la lesión; en un inicio está constituida por colágena tipo III y un 20% de colágena tipo I, sin embargo ésta va a llegar a representar el 80% de la composición de una cicatriz madura²⁶.

Otras citoquinas inflamatorias que contribuyen en la formación de cicatrices, descritas en la literatura, son los interferones I y II, los mismos que al fijarse a receptores celulares en la piel modifican la transcripción de algunos genes, específicos de los fibroblastos, provocando la disminución en la tasa de producción de fibroblastos y de la síntesis de colágeno y fibronectina.

Ilustración 4. Fisiopatología del Acné



Modificado de FernandezVozmediano José M., ACNÉ, Schering Madrid España, 2000.

Presentación clínica y clasificación

El acné es una enfermedad cutánea cuyo diagnóstico es puramente clínico, su manejo va a depender en mucho de la capacidad del médico para identificar el tipo, la severidad y la extensión de las lesiones que su paciente presenta. Se puede establecer que existen dos formas de acné¹³:

- El acné propiamente dicho, o *acné vulgar*, donde los factores genéticos unidos a la acción de la testosterona son determinantes.
- Las *reacciones acneiformes*, o acné no verdadero, donde suele encontrarse un desencadenante específico.

El acné es una patología polimórfica que puede presentarse como: seborrea, comedones, pápulas, pústulas, nódulos, quistes y cicatrices. De esta manera se puede establecer una evolución natural de la enfermedad.

Evolución natural de la enfermedad

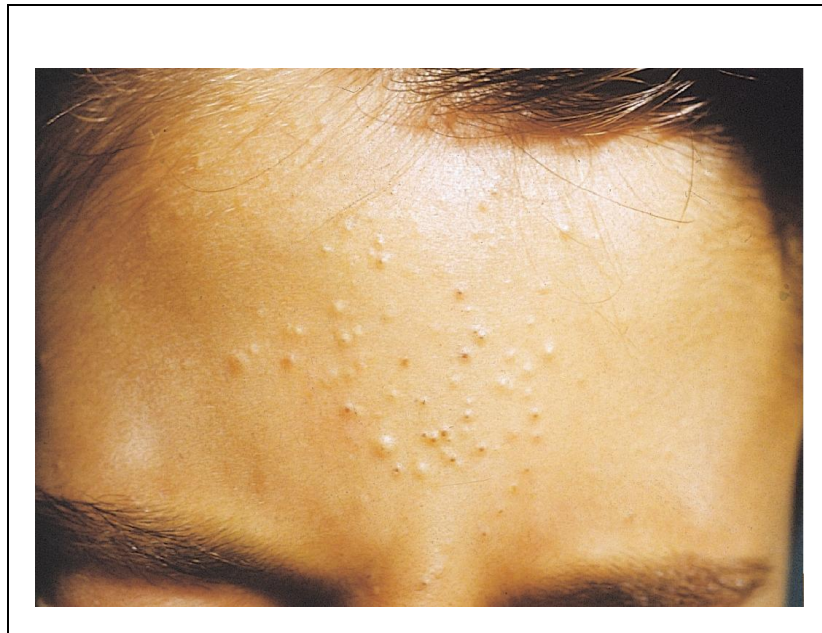
Lesiones Iniciales:

Los primeros signos de acné se presentan en la pubertad provocados por el inicio de la secreción de andrógenos, esto induce la hipersecreción sebácea característica de esta etapa. Entre los 10 a 12 años se observa piel brillante en zonas centroracial, centrotorácica, parte superior de espalda y hombros, las mismas que son los sitios donde hay mayor cantidad de glándulas sebáceas¹³. La mayor producción de sebo se

hace evidente en frente, dorso nasal y paranasal dando un aspecto de piel grasa y rasposa. La seborrea puede desaparecer espontáneamente o, con la manipulación, convertirse en lesiones inflamatorias.

Acné Comedogénico:

Fotografía 1. Acné Comedogénico



Tomada de FernandezVozmediano José M., ACNÉ, Schering Madrid España, 2000.

Entre los 13 y 17 años surge la denominada lesión esencial del acné, el comedón, que es un microquiste amarillento que surge de la hiperplasia glandular sebácea. Existen dos tipos de comedones:

Comedón abierto^{23,13}: la denominada espinilla o puntos negros, es una lesión negruzca plana o elevada que corresponde a la dilatación del folículo sebáceo de aproximadamente 1 a 2 mm de diámetro, el color característico de la lesión está dada

por la oxidación de la melanina. El número de comedones es variable y no guarda ninguna relación con la evolución y gravedad de la enfermedad.

Comedón cerrado^{23,13}: Es una elevación de la superficie cutánea de consistencia dura y color blanquecino -amarillento cubierta por epidermis de aproximadamente 1 a 3 mm de diámetro, difícil de localizar por lo que se requiere de la distensión para la misma.

Acné pápulo – pustuloso

Fotografía 2. Acné Pápulo-Pustuloso



Tomado de FernandezVozmediano José M., ACNÉ, Schering Madrid España, 2000.

Entre los 15 y 18 años los comedones evolucionan hacia la formación de lesiones inflamatorias bien circunscritas, dolorosas, eritematosas y elevadas de 1 a 5 mm de

diámetro que se conocen como pápulas. La regresión de estas lesiones no provoca la formación de cicatriz¹³.

Las pústulas son lesiones similares a conos blanquecinos aislados o sobre una base levemente eritematosa. Los dos tipos de lesiones coexisten en la evolución de la enfermedad. La aparición de pústulas de forma aislada sugiere una lesión acneiforme.

Acné nódulo – quístico

Fotografía 3. Acné Nódulo-Quístico



Tomado de FernandezVozmediano José M., ACNÉ, Schering Madrid España, 2000.

Los nódulos son lesiones inflamatorias profundas de más de 5 mm de diámetro, dolorosas, recubiertas de piel normal o eritematosa. Estas lesiones pueden formar cicatriz o lesiones fistulosas¹³, presentando un color que va desde rosado a roja y llegando en ocasiones a la hiperpigmentación. Pueden estar acompañadas de lesiones quísticas, sin embargo estas histológicamente son nodulares. Las zonas más afectadas por estas lesiones son la cara (99%), la espalda (60%) y el centro del tórax (20%). Su

resolución deja cicatrices en sacabocados, estas pueden ser atróficas (90%) especialmente en la cara o hipertróficas – queloideas en especial en el tronco.^{17,26}

Atróficas:

Las cicatrices atróficas se clasifican en:

1. Pico de hielo: son pequeñas (menores de 2mm), profundas, van desde el margen epitelial, extendiéndose verticalmente a la dermis o tejido subcutáneo. Su apertura superficial es más ancha que la parte profunda, termina en punta^{26,27}.
2. Ondulada: Tienen un tamaño de 4 a 5 mm, y su forma es de aspecto ondulado, se alterna con zonas de piel adheridas a la dermis con otras de piel normal^{26,27}.
3. Sacabocados: son lesiones ovaladas bien definidas, similares a las cicatrices de la varicela, pueden ser superficiales (0,1 a 5 mm) o profundas (mayores a 5 mm)^{26,27}.

Kaminsky clasifica a las cicatrices atróficas en: distensibles, cuando desaparecen con el estiramiento de la piel, y no distensibles cuando no desaparecen al estiramiento de la piel.

Hipertróficas:

Son aquellas que elevadas no sobrepasan el límite de incisión primaria^{17,26,27}.

Queloides:

Son aquellas que por desorganización del tejido fibroso superan el límite de una incisión primaria^{17,26,27}.

Historia Clínica

La anamnesis es de vital importancia en la valoración de acné, esta herramienta va a permitir al galeno tener una visión no solo morfológica de la patología, sino también el impacto que ha provocado en el paciente padecerla. De esta manera la relación médico paciente es fundamental en el futuro de la enfermedad. Una anamnesis en acné debe presentar los siguientes parámetros mínimos¹³:

- La edad y sexo de los pacientes.
- El tipo de piel.
- La duración del acné.
- Tratamientos anteriores y forma de aplicación.
- Antecedentes patológicos personales. Uso de medicamentos.
- En el sexo femenino buscar otros signos de hiperandrogenicidad (descartar un SAHA).
- Aceptación y afectación psicológica.

De esta manera se puede iniciar el análisis diagnóstico y terapéutico que debe comprender²⁴:

1. Tipo de lesión: de predominio inflamatorio o no inflamatorio.
2. Gravedad del cuadro: intensidad-estadio de las lesiones.
3. Extensión: afectación de cara, pecho y/o espalda.
4. Factores asociados.

Clasificación:

Desde los inicios del siglo pasado ha existido un gran debate en dermatología para clasificar al acné, en este documento se mencionan aquellas clasificaciones que han sido útiles en nuestro estudio.

El acné se clasifica de acuerdo:

- a. Tipo de lesión
- b. Estadio de la lesión
- c. Severidad

Tabla 2. Clasificación del Acné

TIPO DE LESION ^{17,1,24}
LESIONES NO INFLAMATORIAS
Comedones cerrados
Comedones abiertos
LESIONES INFLAMATORIAS SUPERFICIALES
Pápulas
Pústulas
LESIONES INFLAMATORIAS PROFUNDAS
Nódulos
Quistes
Máculas
LESIONES RESIDUALES
Hiperpigmentación
Cicatrices

ESTADIO DE LA LESION^{1,24}

Grado 0: Pre - acné

Grado 1: Comedones y pápulas

Grado 2: Pápulas y pústulas superficiales

Grado 3: Pústulas profundas y nódulos

Grado 4: Nódulos y quistes

SEVERIDAD¹⁹

Leve: Menos de 20 comedones, o menos de 15 lesiones inflamatorias o un total de 30 lesiones (comedones y lesiones inflamatorias).

Moderado: Entre 20 a 100 comedones, o entre 15 a 50 lesiones inflamatorias o un total de 30 a 125 lesiones.

Severo: La presencia de por lo menos 5 quistes, o más de 100 comedones o más de 50 lesiones inflamatorias o un total de lesiones mayor a 125.

TRATAMIENTO ACNÉ

El tratamiento en acné va enfocado a corregir los factores etiológicos que participan en su desarrollo, es decir, eliminar comedones, disminuir la población de microorganismos, y disminución de la inflamación. Los principales objetivos del tratamiento son prevenir la aparición de cicatrices, disminuir el tiempo de evolución de la enfermedad, y reducir el impacto psicológico en las personas que lo padecen.^{1,23}

La elección de la terapia se basa en una escalera terapéutica según la gravedad de la enfermedad, y consta de tratamientos tópicos o sistémicos, o incluso la combinación de algunos de estos.

El tratamiento va acompañado siempre de medidas generales que pueden evitar empeorar o incluso disminuir la intensidad de la enfermedad, mediante limpieza facial diaria, evitar manipulación de lesiones y evitando usar productos oleosos en la piel.^{1,9}

Tratamiento tópico

Retinoides tópicos, derivados de la vitamina A, presenta un efecto antiinflamatorio por medio de la inhibición de los receptores Toll-like que incluso mejora los microcomedones inflamatorios inhibiendo su aparición y disminuyendo los ya existentes.^{3,9} Este tratamiento reduce el número de lesiones entre 40-70%.²⁸

La respuesta clínica se puede observar en 15 días de tratamiento, aunque realmente es evidente hacia el mes.⁹

El tratamiento es prolongado en tiempo, y la aplicación debe asegurar incluso zonas que no demuestren lesiones a simple vista, para que actúe en forma de terapia preventiva en estos lugares.

El efecto secundario más evidente que comparte todo el grupo es una irritación inicial en el lugar de la aplicación.³

Peróxido de benzoilo, esta sustancia posee propiedades queratolíticas, comedolíticas y seborreguladoras, y a pesar de no ser un antibiótico presenta un efecto bacteriostático y posiblemente bactericida, y por lo mismo no genera resistencia bacteriana. El mecanismo de este efecto se da por medio de su elevado poder antioxidante. Al disminuir la población de *P. acnés* disminuye también la presencia de concentración de ácidos grasos libres.^{3,9,13}

La aplicación puede ser por periodos largos de tiempo, y se puede probar su eficacia en 3 meses de aplicación, si resulta en un tratamiento efectivo se puede continuar por 6 meses más, aumentando progresivamente la concentración del medicamento.

La reducción de las lesiones inflamatorias y mejoría del cuadro puede detectarse ya desde el segundo día del tratamiento.

En general el peróxido de benzoilo es bien tolerado incluso en concentraciones al 10%, si se aumentó progresivamente, sin embargo ocasionalmente presenta dermatitis irritativa y sensibilización.¹³

Antibióticos tópicos. Dentro de este grupo se puede utilizar clindamicina o eritromicina. Con su uso los pacientes mejoran en un 70% sus lesiones, sean pústulas o pápulas, incluso disminuyendo el número de comedones. La respuesta puede observarse a partir de la segunda semana, siendo máxima entre la 6 y 8 semana. Generalmente se usan en combinación de otros agentes como el peróxido de benzoilo o retinoides para evitar resistencias microbianas.^{9,13}

Tratamiento sistémico

Antibióticos. Los más usados son las ciclinas y actúan en el acné inflamatorio como bacteriostáticos, disminuyen la colonización de *P. acnés* e inhiben la quimiotaxis de neutrófilos con efecto antiinflamatorio intrínseco. En general no se usan solos para evitar generar resistencias.^{1,29,30}

Se considera de primera línea el uso de Lymeciclina;doxiciclina y minociclina deben ser considerados como segunda opción. Deben ser prescritos durante 3 meses, y puede aumentarse un mes más, si el cuadro ha mejorado pero no ha conseguido una limpieza total de las lesiones.³

Tratamiento hormonal. En mujeres es posible reducir o incluso bloquear los andrógenos, y esto ayuda en el tratamiento del acné. Esta terapia es una excelente opción en las mujeres que presentan signos de androgenización, y es obligatorio cuando se requiere usar isotretinoína sistémica. La sustancia más efectiva en el tratamiento es la ciproterona que está disponible como parte de anticonceptivos orales combinados. Se debe usar en conjunto con otras terapias, sean tópicos o sistémicas para mejorar sus resultados.³

ISOTRETINOÍNA

Es un metabolito derivado de la Vitamina A, parte de un numeroso grupo de moléculas del mismo origen, los retinoides. Fue probado por primera vez en acné en 1971, comprobándose su eficacia en 1979, y aprobado por la FDA para el tratamiento de acné severo en 1982. Su desarrollo data de 1940 bajo el precepto de que la deficiencia de vitamina A acarrea trastornos de hiperqueratosis, situación que comparten muchas de las enfermedades en dermatología, y se plantea que esta misma puede participar en su tratamiento, siendo un regulador de la reproducción, proliferación y diferenciación celular.^{13, 23, 31, 32}

Farmacocinética

La isotretinoína es una molécula lipofílica, con mejor absorción en el intestino delgado, se registra su presencia en suero en los primeros 30 a 60 minutos luego de su administración, y su concentración máxima se da en 2 a 3 horas. La Biodisponibilidad del medicamento mejora con la ingesta concomitante de alimentos. Presenta una gran afinidad por la albúmina sérica con la cual se encuentra ligada en un 99%. Tiene una vida media de 10 a 20 horas. Es metabolizado en el hígado con glucoronconjugación por medio de la citocromo P-450 y sus principales metabolitos activos son 4-oxo-isotretinoína y 4-hidroxi-isotretinoína, que pueden ser detectados en orina. La vida media de 4-oxo-isotretinoína es de 29 horas (11-50 horas). No se acumula en tejido hepático ni grasa. En la piel se puede detectar concentraciones de hasta el 60% que las séricas. Se excreta por orina en un 50% conjuntamente con sus metabolitos.^{13, 32}

Farmacodinamia

El mecanismo de acción de la isotretinoína no se encuentra totalmente dilucidado, sin embargo se conoce el efecto que provoca en las etiologías más importantes del acné.

A pesar que la isotretinoína se produce normalmente en el cuerpo no ocupa ninguno de los receptores conocidos para los retinoides, RXR o RAR, solo su isoformatrans y su metabolito 4-oxo-isotretinoína pueden ocupar el receptor intracelular RAR- γ que predominan en los sebocitos de la piel (87%)³² de manera que se puede considerar a la isotretinoína como un profármaco.^{23, 31, 32}

Ya sea por efecto directo de la isotretinoína o por medio de sus metabolitos, provoca efectos en varios niveles:

Supresión de la secreción de sebo al involucionar la glándula por apoptosis provocada por la isotretinoína³¹, además cambia la composición de los lípidos cutáneos al aumentar los esteroides libres y ceramidas; y disminuye de los glicéridos y ácidos grasos libres, es decir que el sebo presenta una gran concentración de ácido linoleico.^{23, 32}

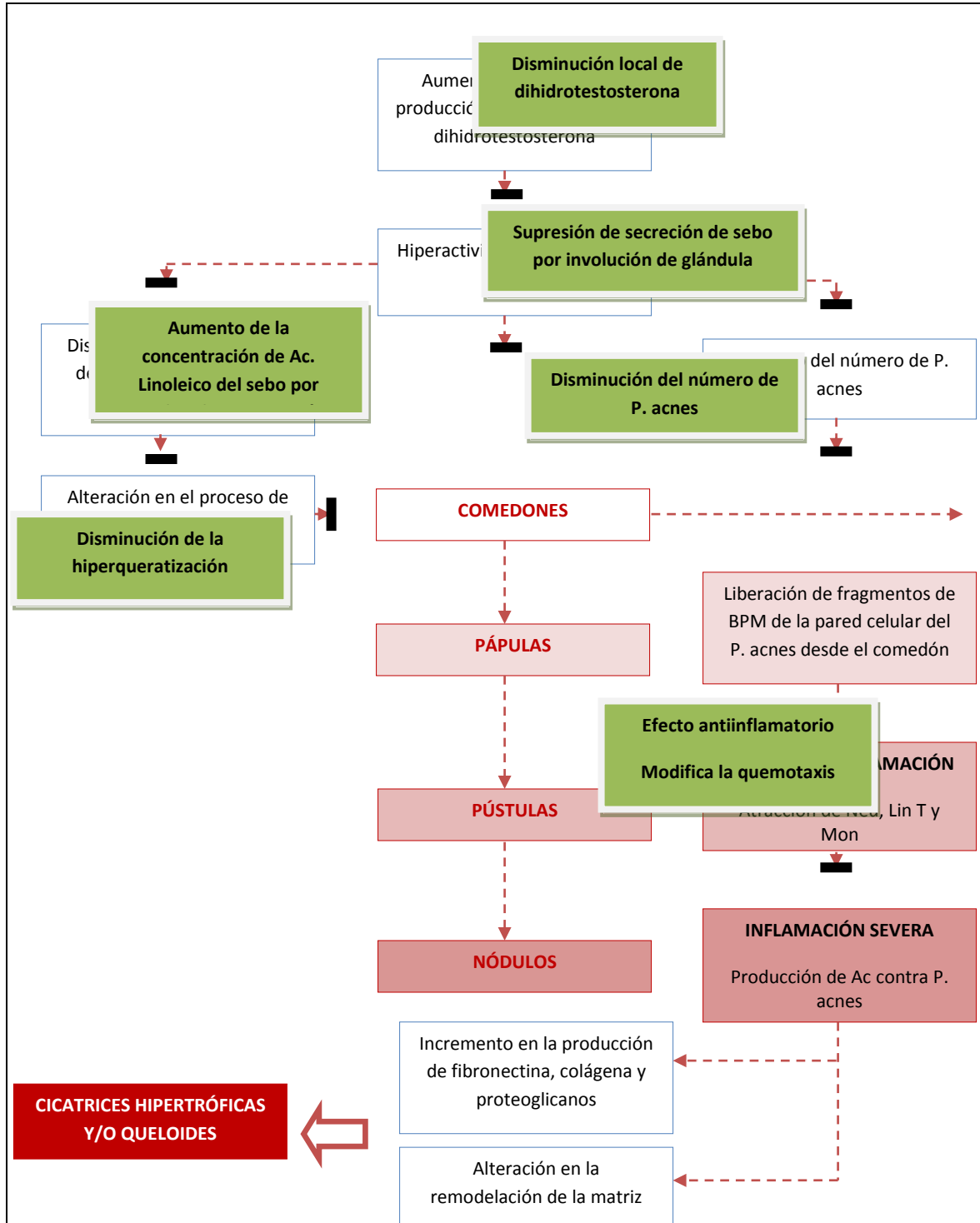
Disminución de la hiperqueratinización al reducir la cohesión de los queratinocitos del epitelio folicular y, por lo tanto, de la comedogénesis sin que se conozca el mecanismo exacto aún.^{13, 23, 31, 32}

Disminución del número de *Propionibacterium acnes* al alterar el microambiente con la disminución de la secreción sebácea y la alteración de su composición. Logra una supresión microbiana mayor que con antibióticos tópicos u orales.^{13, 23, 31, 32}

Efecto antiinflamatorio al modificar la quimotaxis de monocitos, disminuir la liberación de enzimas lisosomales y estimular inmunidad celular y humoral.^{13, 23, 31, 32}

Un último efecto registrado es la disminución local de dihidrotestosterona en piel, y a nivel sérico de dihidrotestosterona, androsterona glucuronidato, y 3-alfa-diol glucosiduronidato, pues al parecer también produce cambios en el metabolismo hepático de andrógenos.¹³

Ilustración 5. Mecanismo de Acción de la Isotretinoína



Modificado de FernandezVozmediano José M., ACNÉ, Schering Madrid España, 2000.

Indicaciones

- Acné severo noduloquístico y sus variaciones
- Acné inflamatorio con cicatrices
- Acné moderado o severo que no responde al tratamiento que haya constado de: tres meses de tratamiento combinado que incluyó ciclinas, o cuatro ciclos de terapia antiandrogénica
- Acné con trastornos psicológicos graves (trastorno dismorfofóbico)
- Foliculitis por gram negativos
- Acné frecuentemente recurrente donde sean necesarios repetidos o cursos prolongados de antibióticos.^{23, 31, 32,33,34}

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de la isotretinoína son dosis dependientes y numerosos y en su mayoría predecibles, es un factor importante a tomarse en cuenta en el momento de la prescripción, pues los pacientes deben conocerlos para seguir o no el tratamiento, porque marca un cambio importante en su estilo de vida. Incluyen todos los efectos de una hipervitaminosis A crónica:

Reacciones mucocutáneas

Resequedad labial y queilitis, con una incidencia mayor al 98%^{31,23,32}, es un signo casi inequívoco de uso del medicamento, fácilmente controlable por medio de hidratación con crema hidratante de labios, aparece entre 7 y 10 días luego de comenzar el tratamiento.

Sequedad de otras mucosas. Nasal (40%)³¹, oral (40%)³², ocular (35%)³¹, su tratamiento se basa en humedecer cada una de las mucosas con medicamentos respectivos. La resequedad nasal puede llevar a episodios de epistaxis hasta en un 35% de los casos.³¹

Eritema y/o dermatitis facial que puede presentarse en el 65%^{31,23} de los pacientes en tratamiento.

Prurito: se presenta en un 25%³¹ y es causado por la esteatosis por lo que se debe recomendar uso de lubricantes dérmicos.

Fotosensibilidad (5%)³⁴ por lo que los pacientes que usan la isotretinoína deben aplicarse bloqueador solar como parte del tratamiento.

También puede presentarse fragilidad de la piel y descamación en un 20%³¹, por lo que se no se suele usar productos abrasivos para la misma. Se ha reportado que se presenta pérdida del cabello en un 5%.³¹

Existe la posibilidad que entre la semana 3 y 4 exista un aumento en la intensidad del acné con el uso de la isotretinoína que puede llegar al 6% de los pacientes, y ser significativo en la mitad de estos. Los factores predisponentes son presentar comedones y nódulos. En caso de presentarse se puede recurrir a corticoides sistémicos durante 3 semanas para luego disminuir su dosis progresivamente.³¹

Reacciones sistémicas

Estos efectos se ven con menos frecuencia, siendo los significativos aún más raros.

Los pacientes pueden presentar artralgias y mialgias en un 35%²³, cefalea (16%)²³, constipación, hipertensión intracraneal benigna, y otros de muy baja incidencia.

Dentro de estos es importante señalar dos efectos, la teratogenicidad, y el aumento de los valores de enzimas hepáticas y valores de lípidos en suero.

La teratogenicidad es el efecto adverso más grave e importante en el tratamiento del acné severo con isotretinoína, el 50% de los embarazos termina en aborto espontáneo³¹ y alrededor de 40% puede llegar a presentar malformaciones mayores,²³ que corresponden a anomalías cardiovasculares (dextrocardia, defectos de tabique interventricular), esqueléticas, sistema nervioso central (hiperplasia cerebral, hidrocefalia), del timo, ojos, tejido conectivo, craneofaciales, deficiencia de paratiroides y déficit intelectual.^{13,23} Administrar isotretinoína en mujeres en edad fértil requiere de precaución con pruebas de embarazo negativas al comenzar el tratamiento, e iniciarlo el segundo día de menstruación del siguiente ciclo, y acompañar con un tratamiento anticonceptivo que dure hasta dos meses posteriores a la finalización de la administración de isotretinoína.

En cuanto a la elevación de enzimas hepáticas, que puede ser leve a moderada y los cambios de valores en perfil lipídico a expensas de triglicéridos y colesterol, exige controles por laboratorio periódicos con uno base antes del inicio del tratamiento, un control al primer mes y luego cada tres meses según cuanto dure la administración de isotretinoína.^{31,34} Estos valores disminuyen rápidamente con la suspensión de la terapia, que debe ocurrir si los triglicéridos presentan >400mg/dl.³²

Interacciones

- Se debe evitar el uso concomitante de otras fuentes de vitamina A porque puede potenciar efectos adversos.
- Si se usa productos que dessequen la piel puede aumentar los propios efectos de la isotretinoína.

- El consumo de alcohol potencia la hipertrigliceridemia ocasionada en el tratamiento con isotretinoína.
- Se debe evitar el uso concomitante con tetraciclinas porque aumenta el riesgo de pseudotumor cerebro (hipertensión cerebral benigna).³⁵

Posología

El éxito del tratamiento a base de isotretinoína se basa en la dosis acumulativa final entre 120 y 150mg/kg, mediante una dosificación de 1mg/kg/día, que puede durar entre 20 a 25 semanas. Si se logra el objetivo la enfermedad mejora en el 89% de las lesiones³⁶ y la necesidad de otro curso de isotretinoína en 10 años de seguimiento es sólo del 23%, y 35% no registró recurrencia.³⁶ En caso de no cumplir con la dosis acumulativa objetivo, la enfermedad recurre en un 82%.^{32,36}

Para evitar, o disminuir la intensidad del brote de acné en el primer mes de tratamiento se recomienda comenzar con dosis de 0,5mg/kg/día e ir incrementando la dosis paulatinamente.^{23,32,34}

Se ha revisado pautas de dosificación para evitar los efectos adversos, con dosis bajas o con su uso intermitente, con buenos resultados en cuanto a disminución de las lesiones, pero el seguimiento no ha sido el suficiente como para registrar las recurrencias.³⁷

A pesar de su uso en pediatría en años pasados, ahora se recomienda que esta terapia sólo sea usada en mayores de 12 años, a menos que se presenten pacientes pediátricos con indicaciones precisas.³¹

ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Adherencia es definido, generalmente, como el grado de cumplimiento a un régimen terapéutico prescrito³⁸, pero el término resulta más complejo que esto, porque implica muchas más esferas del ser humano³⁹. Entonces la adherencia va más allá de que el paciente siga órdenes pasivamente, es decir, sólo obedecer; pues no se circunscribe al medicamento, dosis y horarios que cumpla el enfermo en cuestión. En definitiva, la adherencia terapéutica tiene que ver con un comportamiento humano complejo^{39, 40}, determinado por múltiples factores, sean de la misma persona que se somete a un tratamiento, al tratamiento en sí, del médico que lo prescribe, o del ambiente en el que se desenvuelven⁴¹.

Se han realizado numerosos intentos de conceptualizar todo este comportamiento, importante en cuanto se refiere a fracaso o éxito terapéutico, y el mismo ha ido evolucionando con el paso de los años, utilizándose para tal efecto varios términos como: cumplimiento, colaboración, alianza, adhesión, y adherencia; esta variedad de términos puede llegar a confundir a todos los implicados³⁹, y aún peor, dificultar la intervención necesaria para lograr el objetivo terapéutico propuesto.

En el estricto sentido de la palabra, la adherencia terapéutica se cumple cuando el comportamiento de una persona coincide con las indicaciones médicas enfocadas en cambios de estilo de vida, toma de medicamentos, cumplimiento con citas programadas, y al completar exámenes de laboratorio solicitados.^{41, 42} Dentro de la misma línea de definición, se intenta medir la adherencia por medio de tasas de adherencia, que consiste en cuantificar en porcentaje la cantidad de pastillas que el paciente realmente toma en un periodo específico de tiempo⁴³. Este concepto es totalmente limitado y no define realmente lo que adherencia

significa; en realidad se hace alusión a cumplimiento, que es un término que se lo suele usar indistintamente, pero que presenta marcadas diferencias, siendo la principal que el paciente es el único partícipe^{39,40}, y como tal, el único culpable de su falla, sea o no intencional⁴²; esto es lo que resulta cuando la medicina se practica como modelo paternalista, donde las decisiones las toma el médico porque el paciente es considerado como poco capaz de conocer su estado e intervenir sobre el mismo. En resumen, cumplimiento en este caso se lo utiliza como sinónimo de obediencia, siendo problemático si un paciente es etiquetado como no cumplidor, que en la mentalidad del médico será un paciente no obediente^{43,39}.

Por todo esto el concepto de adherencia se amplió para abarcar los distintos partícipes, circunstancias, y medios; siendo en realidad una alianza entre el médico y el paciente, quien es integrado al proceso, como miembro activo, desde donde su comportamiento va acorde, voluntariamente, a un plan que ayudó a definir en base a decisiones acerca de su propia salud^{39,40}.

El anterior concepto se encuentra ya resumido incluso dentro de la bioética a través del principio de autonomía, por el cual, se demanda respeto a la capacidad de decisión y se observa el derecho a tener en cuenta la voluntad de las personas en cuestiones de salud relativas a sí mismas⁴⁴; que queda expresado en el consentimiento informado, que más allá de ser un escudo legal de los médicos, debe ser una plena práctica del uso de la autonomía del paciente que juzgando la información proporcionada decide por sí mismo la intervención a seguir⁴⁵.

Para que el proceso se cumpla se necesita de varios momentos³⁹:

- Aceptación convenida del tratamiento, que tiene que ver con la cooperación establecida.
- Cumplimiento del tratamiento.
- Participación activa en el cumplimiento, nivel de aportación del paciente para garantizar su cumplimiento buscando tácticas necesarias.
- Carácter voluntario de las acciones para el cumplimiento.

No Adherencia

En el momento que falla de cualquier manera la cooperación entre el médico y el paciente es cuando hablamos de no adherencia, siendo esta una decisión personal de múltiples causas, sustentadas en una observación de riesgo beneficio según⁴¹:

- Prioridad para tomar medicación.
- Percepción de gravedad de la enfermedad, en donde la cantidad de síntomas e intensidad de estos tiene una gran influencia⁴².
- Certeza en eficacia de medicación.
- Aceptación en cambios recomendados.

La no adherencia se puede presentar en cualquier momento, sin importar que el paciente haya sido adherente antes, pues aparecen factores nuevos según la medicación nueva que intente tomar, o incluso según su propia percepción que, en todos, cambia al pasar el tiempo según experiencias y nuevos conocimientos⁴¹.

A su vez puede demostrarse en varias formas: dificultad para iniciarlo, abandono o interrupción temprana, cumplimiento incompleto, errores de omisión, dosis, tiempo, propósito, falta de

asistencia a controles e interconsultas, ausencia de modificación en comportamientos y automedicación⁴⁰.

Clasificación de la no adherencia

Se ha propuesto varios criterios de clasificación, según el periodo de seguimiento, por intencionalidad, primaria y secundaria⁴².

Por periodo de seguimiento:

Cumplimiento parcial: adherencia por momentos.

Incumplimiento esporádico:

- Incumplimiento secuencial: el paciente se abstiene de tomar la medicación en momentos que se siente bien de salud, y retoma el tratamiento cuando aparecen síntomas nuevamente.
- Incumplimiento completo: el paciente no sigue la terapia indefinidamente.
- Cumplimiento de bata blanca: sólo es adherente en proximidad de visita al médico.

Por causalidad:

Primaria: el paciente no retira la medicación de farmacia, o nunca lleva la prescripción médica.

Secundaria: el paciente adquiere la medicación y sigue la terapia de manera equivocada o la termina antes de lo indicado por el médico.

Por intención:

- Intencionado: se relaciona a dejar de lado el tratamiento por presencia de efectos adversos o por costos elevados del mismo.
- No intencionado: por olvido involuntario.

Factores que determinan Adherencia

Como ya se ha visto, la adherencia terapéutica, involucra mucho más que un medicamento o una persona, y, al ser multifactorial, debe ser analizada en conjunto, teniendo en cuenta siempre que todos los factores se sobreponen. Además la importancia de conocerlos radica en que el médico tiene que influir sobre ellos de manera que siempre colaboren en el éxito de una terapéutica adecuada.

Relación médico-paciente:

El médico es responsable por la alianza que debe formarse mientras se desarrolla la consulta, informar al paciente de su estado, la importancia de que se involucre, y permitirle tomar parte en decidir su tratamiento^{39,40}. Incluye también explicar claramente y contestar toda pregunta que tenga el paciente, es más, incentivar a que sus dudas sean resueltas⁴¹.

Dentro de la relación médico paciente, es necesario tener en cuenta que, es en realidad, todo el personal de salud quienes deben buscar la alianza, y esto se logra según la calidad de atención que se preste, cordialidad y comodidad que se dé al paciente, presentación del lugar al que acude, entre otros.

Todo esto finalmente motivará al paciente para que cumpla lo convenido y su comportamiento se lleve acorde a lo necesario a favor de mejorar la eficacia terapéutica⁴².

El sistema de salud también puede verse implicado al colocar barreras al paciente con acceso limitado a los centros médicos, restricción en disponibilidad de medicamentos y altos costos en los mismos⁴³.

Paciente:

Son de importancia los factores intrínsecos que dificultan el aprendizaje o la interrelación con el medio, pues en estos casos no se puede llevar a cabo una alianza y por lo tanto es imposible una buena adherencia a la terapia^{41,42}. En encuestas realizadas a pacientes, las respuestas que generalmente indican por no haber tomado sus medicamentos son: olvido 30%, otras prioridades 16%, decisión para omitir dosis 11%, falta de información 9%, factores emocionales 7%; existe un 27% que no da una respuesta clara a la falta de adherencia⁴³. En un trabajo realizado en la clínica de VIH del hospital Enrique Garcés se identificó como factor de protección más importante el pedir información al médico, de tal manera que el enfermo tiene mayor conocimiento de su enfermedad y por lo tanto motivos para continuar con la terapia⁴⁶.

Entorno:

El ambiente donde se desenvuelve un paciente influye sobre su comportamiento por medio de creencias, mitos, su rol en la sociedad. Es decir, mucho depende de lo que el paciente conozca y crea acerca de su enfermedad, etiología y cura, que no siempre está acorde a lo que la medicina occidental dicte, para que se adhiera o no al tratamiento^{41,42}. En el estudio realizado acerca de adherencia al tratamiento antirretroviral se encontró que las personas con instrucción secundaria incompleta tienen una probabilidad de mala adherencia del 38%, que es mayor incluso que en analfabetismo⁴⁶, la razón probable para esto es que las personas que tan

solo cumplen con la instrucción formal obligatoria, persisten en analfabetismo porque nunca les interesó aprender nada.

Enfermedad:

Hay pacientes que pueden adaptarse a la sintomatología de enfermedades siempre y cuando esta sea leve o dure por mucho tiempo, en caso de enfermedades crónicas, en lugar de seguir un esquema de tratamiento. Es más difícil lograr una buena adherencia al tratamiento cuando este es preventivo, pues, al no manifestarse enfermedad alguna, el paciente no siente la necesidad de tomar medicamentos, o cambiar estilos de vida^{41,42}.

Terapéutica:

Los esquemas de tratamientos cortos, simples y con monofármacos, son sencillos de seguir y por lo tanto hay una buena adherencia. Por el contrario, tratamientos en enfermedades crónicas, complicados de seguir, múltiples fármacos, que requieren personal entrenado para administración e incluso el costo puede impedir que la terapia se cumpla aún si existe una buena alianza entre el médico y el paciente^{41,43,42}. Otro factor importante dependiente de la terapéutica es la presencia de efectos secundarios que afecten el bienestar del paciente, o que este considere que son excesivos⁴³.

Se han identificado predictores de mala adherencia por medio de diversos estudios, su importancia radica en reconocerlos durante la consulta, y así poder intervenir para prevenir una potencial falla terapéutica. Entre estos se encuentran presencia de problemas psicológicos, especialmente la depresión, alteración cognitiva, tratamiento de enfermedades asintomáticas, seguimiento o plan de alta inadecuados, efectos secundarios de la medicación, falta de

creencia del paciente en el beneficio del tratamiento, o falta de comprensión de la enfermedad, mala relación médico paciente, presencia de barreras en el sistema de salud o medicación, citas médicas perdidas, complejidad del tratamiento, costo de la medicación.

Repercusiones

Según la Organización Mundial de la Salud la no adherencia terapéutica es la principal razón por la cual los medicamentos proporcionados no proveen todos los beneficios a los pacientes que los requieren⁴⁰, considerándolo entonces un tema prioritario de salud pública⁴².

A nivel global, los estudios indican que la adherencia al tratamiento rodea el 50% en enfermedades crónicas^{42,40,41} (43-78%)⁴³ y que tan solo el 30% de pacientes cambia su estilo de vida al recomendado⁴². En el ámbito de la dermatología se ha estimado que la adherencia varía entre el 55 y 66%^{38,47}, aunque este es especialmente difícil de medir porque la mayor parte de tratamientos, o al menos gran parte, son tópicos, de todas maneras se sabe que la adherencia presenta una declinación desde el 84% en la primera semana hasta el 54% a las 8 semanas⁴⁸. Los pacientes que presentan acné no escapan de esta realidad, pero ha sido rara vez explorado. Existen varios reportes basados en apuntes de los mismos pacientes, encuestas telefónicas, conteo de pastillas, que varían entre el 36%⁴⁹, del año 1981, 48%⁵⁰, en el año 1985. En un ensayo, en el 2005, se usó 3 métodos para medir la adherencia a la terapia para acné, reportó que el 64,7 ±24% de los pacientes son adherentes⁵¹, aunque en estos casos no se ha tomado en cuenta la edad de los pacientes para verificar si los adolescentes presentan, en general, una buena adherencia.

Todos estos valores nos expresan que en definitiva hay una deficiente adherencia a la terapéutica, desde que en varios ensayos se considera que los estándares en adherencia deben

ser mayores de 80 o hasta 95%⁴³; y por lo tanto existen consecuencias que se expresan en diversas áreas que son: económica, médica y en calidad de vida.

Consecuencias clínicas:

Las consecuencias son diversas, afectan directamente al paciente o a la impresión médica acerca de la eficacia del mismo. Puede prolongar la enfermedad, provocar complicaciones y recaídas, e incluso la muerte, datos de Estados Unidos reportan que es responsable de hasta 300.000 muertes por año⁴¹; y si el médico no observa resultados esperados puede aumentar dosis, o utilizar medicamentos diferentes que pueden incrementar la toxicidad y el riesgo innecesariamente, además en ciertos medicamentos como son los antibióticos se puede inducir resistencia de los microorganismos^{41,40}.

Consecuencias económicas:

Un paciente que no cumple tratamiento va a acumular los medicamentos que significan finalmente dinero perdido. Además se considera los gastos que significan para el estado por aumentar las visitas al hospital por complicaciones que pueden llegar a ser hasta el 54%, y el 58% si se considera hospitalizaciones^{41,43}, citas médicas que no se usan, incremento de usos de servicios. La OMS señala que la falta de adherencia encarece los costos de la salud pública en un 20%. Si un paciente sufre una recaída o complicaciones derivadas de no llevar adecuadamente un tratamiento influye sobre la producción por el ausentismo laboral, que perjudica al estado y finalmente sobre su mismo hogar al disminuir sus ingresos, e incluso aumentar sus gastos en salud^{40,42}.

Consecuencias psicosociales y en calidad de vida:

La presencia de una enfermedad en una persona involucra una carga de estrés adicional que puede concebir problemas en su desenvolvimiento normal. Si sumamos a esto una falta de adherencia que prolongue la enfermedad el estrés agregado creará un círculo vicioso de estos dos, empeorando así la calidad de vida del paciente e incluso de sus familiares porque se requerirá de una persona que vigile el cumplimiento de la terapia prescrita. Mucho de esto tiene que ver con que el paciente acepte que esté enfermo, porque implícitamente se acepta también el hecho que debe de cambiar su estilo de vida en pos de una recuperación pronta⁴⁰.

En un trabajo que se realizó como tesis, en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, acerca de la calidad de vida en adolescentes con acné reportan que más de la mitad de las personas encuestadas se sienten avergonzados, sólo el 6% no presenta alteraciones en esta esfera; y cerca de la tercera parte reporta una percepción significativamente alterada²². Es así como en una situación de calidad de vida no adecuada, la no adherencia lo va a prolongar y empeorar.

Métodos para medir Adherencia

En la búsqueda de diagnosticar una deficiente adherencia se han propuesto diversos métodos que pueden ser clasificados en directos e indirectos^{42,43}. Los métodos directos se basan en cuantificar el principio activo del medicamento, o un metabolito, en algún líquido corporal, pero resultan costosos y poco prácticos para usarlos en consulta, a pesar de ser más exactos. Los métodos indirectos se basan en respuestas esperadas al uso de medicamentos como efectos secundarios o la eficacia terapéutica alcanzada, incluso si asiste a citas programadas^{42,43}. También se puede preguntar al paciente por medio de cuestionarios, técnicas de entrevista, juicio médico e impresión clínica que pueden ser clasificados dentro del anterior

grupo, o como métodos subjetivos⁴². Estos últimos son más sencillos de aplicarse pero están sujetos a mala interpretación, no son exactos y podría sobreestimarse la información^{42,43}. Los métodos se resumen en la tabla 2.

Tabla 3. Métodos para medir la adherencia

Prueba	Ventajas	Desventajas
Métodos directos		
Terapia directamente observada	Más precisa	Los pacientes pueden esconder pastillas en la boca y luego descartarlas; impráctico para uso rutinario.
Valoración de nivel de fármaco o metabolito en sangre	Objetivo	Variaciones de metabolismo y "adherencia de bata blanca" puede dar una falsa impresión de adherencia, costoso.
Valoración de marcador biológico en sangre	Objetivo en ensayos clínicos, puede ser incluso usado para medir placebo	Requiere costosos análisis cuantitativos y recogida de fluidos corporales
Métodos indirectos		
Cuestionarios o autoreportes de pacientes	Simple, económico, el método más útil en el uso rutinario	Susceptible al erro que aumenta con el tiempo entre visitas; los resultados son fácilmente distorsionables por el paciente
Conteo de píldoras	Objetivo, cuantificable, fácil de aplicar	Datos fácilmente alterados por el paciente
Tasas de reposición de prescripción	Objetivo, datos de fácil obtención	Una reposición de prescripción no es equivalente a ingesta de medicación, requiere un sistema de farmacia cerrada
Valoración de respuesta clínica del paciente	Simple, generalmente fácil de ejecutar	Factores en la adherencia diferentes a la medicación pueden alterar la respuesta clínica.
Monitores electrónicos de medicación	Preciso, resultados fácilmente cuantificables, seguimiento de la toma de medicación en pacientes	Costoso, requiere visitas y descargar datos de los contenedores de medicamento
Valoración de marcadores fisiológicos	Simple de realizar	Marcador puede estar ausente por diversas razones
Diario de paciente	Ayuda a corregir la mala memoria	Fácilmente alterada por el paciente
Para pacientes pediátricos, pregunta al cuidador o profesor	Simple, objetivo	Susceptible de distorsión

Tomado de: Osterberg Lars, Blaschke Terrence, Drug Therapy Adherence to Medication, *The new england journal of medicine*. 2005. n engl j med 353;5

Pawinconstruyó un cuestionario, de 4 preguntas (anexo), que evalúa la adherencia al tratamiento sistémico contra el acné a partir de un interrogatorio con un total de 15 preguntas,

las que fueron aplicadas a 246 pacientes. El estudio reporta que estas últimas 4 preguntas son las que, en conjunto, tienen una mejor especificidad (89%) para catalogar casos de mala adherencia, consiguiendo una tasa de adherencia del 66% que es comparable con valores publicados en estudios internacionales, recomendando que puede ser usado en otros sistemas de salud. Nuestro estudio usará este mini cuestionario por la facilidad de aplicación durante la consulta en dermatología para medir la adherencia al tratamiento con isotretinoína.

CAPÍTULO 3 MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio:

Estudio Analítico Prospectivo Longitudinal

Muestra:

Se consideró como participantes del estudio a todo paciente que sea diagnosticado de acné severo y tratado con isotretinoína en el periodo Mayo 2010-Mayo 2011 en Centro de la Piel, CEPI, por medio de muestreo intencionado. En principio se calculó una muestra mínima de 350 personas. Dicho cálculo se realizó con una adherencia a tratamientos sistémicos para el acné del 65%³⁸, con el 95% de nivel de confianza y precisión del 0.05%. Se calculó con la siguiente fórmula⁵²:

$$n = z^2 \frac{p(1-p)}{e^2}$$

$$n = 1.96^2 \frac{0.65(1-0.65)}{0.05^2}$$

$$n = 3.84 \frac{0.2275}{0.0025}$$

$$n = 350$$

Este resultado sobrepasó al universo de pacientes con acné severo que usan isotretinoína en el Centro de la Piel CEPI a la fecha del inicio del estudio, que fue de 169 personas, por lo que se procedió a utilizar una fórmula de corrección de la muestra⁵³, como sigue a continuación:

$$n' = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$$

$$n' = \frac{350}{1 + \frac{350}{169}}$$

$$n' = \frac{350}{1 + 2.07}$$

$$n' = \frac{350}{3.07}$$

$$n' = 114$$

Procedimiento de recolección de información:

Esta se realizó mediante una herramienta diseñada por los investigadores para recolectar datos de filiación del paciente y efectos adversos (anexo1), y para la valoración de la adherencia se utilizó un cuestionario tomado del estudio de Pawin H, titulada “**Creation of a tool to assess adherence to treatments for acne**”, el cual se sometió a un proceso de traducción retrotraducción con una búsqueda de equivalencia semántica (anexo 1); en el cual se ensayan 4 preguntas con respuestas dicotómicas calificándose como no adherente si no responde correctamente cualquiera de ellas. Los resultados de este estudio, valorando la adherencia, son similares a otros realizados en diferentes lugares, señalándose que puede ser extrapolable a cualquier sistema de salud⁴⁷.

Procedimiento de diagnóstico e intervención:

Para el presente estudio se definió el acné severo como aquel que presente nódulos, quistes, úlceras o cicatrices además del resto de lesiones de los otros grados de acné⁵⁴. En el Centro de la Piel el punto de corte para el tratamiento con isotretinoína es la presencia de cicatrices. Para

la definición de cada uno de los efectos adversos se requirió de juicio clínico, que se realizó por la persona que prestó atención dermatológica en cada control.

Los efectos adversos fueron valorados según su gravedad por medio de la fórmula: $G=I+E+F^{55}$, donde la gravedad es el resultado de la interacción de la intensidad de la enfermedad más la extensión de la misma y la funcionalidad que corresponde al malestar subjetivo del paciente con respecto a esta; cada ítem calificado sobre 3, para los que fue aplicable este tipo de evaluación (queilitis, dermatitis facial, eritema facial, sequedad nasal, mialgias, artralgias y prurito), y para el resto se determinó su presencia o no (epistaxis, conjuntivitis, cefalea, constipación).

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes que acuden a la consulta por Acné en Centro de la Piel CEPI.
2. Pacientes con diagnóstico de Acné Severo al que se le inicie tratamiento con Isotretinoína.
3. Pacientes que deseen participar en el estudio.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes que no deseen participar en el estudio.
2. Pacientes que durante el curso del tratamiento presentan efectos adversos severos y decidan abandonar o se suspenda el mismo.

Plan de análisis de datos:

Para el efecto de ingreso de datos, análisis de datos y correlación de variables se utilizó la herramienta IBM SPSS STATISTICS Copyright 1989, SPSS, Inc. Versión 17.1.y Microsoft Excel

Versión 14.0.6106.5005 © Microsoft corporation 2010. Se realizó un análisis descriptivo de las variables, para las variables cuantitativas se recurrió a media, moda, mediana, desviación estándar, varianza, asimetría y curtosis; para las variables cualitativas se utilizó proporciones.

Durante el estudio, en cada consulta, se comparó las características de grupos adherentes y no adherentes usando para variables de cantidad o puntaje la prueba t cuando es normal y U Mann-Whitney en caso de no ser normal; para variables cualitativas se utilizó una CHI Cuadrada. Para establecer la correlación de las mismas con la adherencia se utilizó el Coeficiente de Correlación Intraclase (ICC)^{56, 57, 58, 59, 60}.

Objetivos:

1. Estudiar la correlación entre la adherencia al tratamiento con isotretinoína en pacientes con acné severo y sus efectos adversos, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.
2. Identificar el evento que más se correlaciona a la adherencia al tratamiento con isotretinoína en los pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.
3. Estudiar la frecuencia de los diferentes efectos adversos del tratamiento con isotretinoína en acné severo.
4. Establecer las variables demográficas que modifiquen la adherencia al tratamiento con isotretinoína en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

Hipótesis:

1. La queilitis es el efecto adverso más frecuente en los pacientes con acné severo tratados con isotretinoína, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.
2. La queilitis es el evento que mayor impacto provoca sobre la adherencia al tratamiento con isotretinoína en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.
3. El costo mensual del tratamiento modifica la adherencia al tratamiento con isotretinoína en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

Aspectos Bioéticos:

El estudio se realizó previo consentimiento de la institución, la misma que contribuyó con personal capacitado para la atención de los pacientes.

Durante la consulta, a cada paciente, se le informó del estudio, sus objetivos e instrumentos a utilizar. Se le garantizó la confidencialidad de los datos personales obtenidos para la Historia Clínica, mediante un consentimiento informado.

CAPÍTULO 4 RESULTADOS

Estadísticas descriptivas:

Nuestra muestra inicial estuvo constituida por 115 pacientes de los cuales 70 (60,9%) fueron hombres y 45 mujeres (39,1%), con una media de edad de 20,1 años. En el examen físico, la gravedad de las lesiones fue valorada por medio de la escala CEPI, se encontró una media de 6,8 (DE 1,3). El tiempo de evolución de la enfermedad medido en meses fue de 30,5 (DE 27,3).

En cuanto a la localización de las lesiones, la cara es la zona del cuerpo más afectada. La lesión predominante es la pápula, sin embargo existe un gran número acumulado de lesiones de acné grave que coexisten con lesiones primarias, lo cual justificó el inicio del tratamiento con isotretinoína.

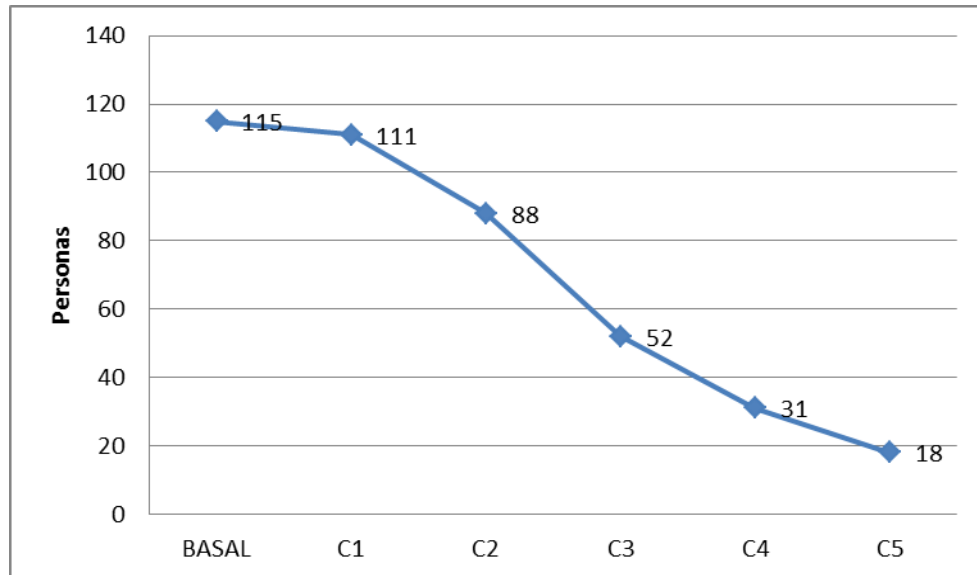
El 86,1 % de los pacientes que acudieron a la primera consulta tenían historia previa de tratamiento; de los 115 pacientes 73 referían haber usado algún tipo de terapia sistémica para su acné.

Se valoró el estado basal de los signos y síntomas, efectos adversos, que se pueden encontrar en el transcurso del tratamiento; los mismos fueron leves o inexistentes, en los que se pudo aplicar la escala CEPI, y poco frecuentes en el resto.

Además se consultó cuatro parámetros que pueden causar molestias durante el tratamiento, dentro de estos los más descritos por los pacientes fueron el costo y la duración del mismo.

Durante el estudio, conforme pasaron los meses el número de pacientes que regresaron a los controles disminuyó como se explica en el gráfico 3.

Gráfico 1. Número de pacientes por Controlen pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.



Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Al indagar sobre el motivo de esta inasistencia se pudo establecer las siguientes explicaciones:

1. El número de controles realizados en el seguimiento del tratamiento fue inferior al previsto al inicio del estudio.
2. El tiempo en que se podía establecer que el paciente no asistió a control fue superior a 4 meses porque el intervalo entre estos podía ser de 2 a 3 meses.
3. Se realizaron llamadas telefónicas a todos los pacientes de la muestra, donde de los 115 se pudo obtener información de 93 (81,9%).

Tabla 4. Frecuencias de estado de tratamiento según encuesta telefónica en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	#	PORCENTAJE
ABANDONO DE TRATAMIENTO	45	48,4
ALTA	34	36,6
EN TRATAMIENTO	14	15,0
TOTAL	93	100

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

La mayor parte de los pacientes que se perdieron durante el estudio fueron dados de alta y abandonaron el tratamiento antes de cumplir cinco controles. Por este motivo se requirió modificar el análisis estadístico planificado tomando en cuenta solo los dos primeros controles, con un total de 88 pacientes, ya que en los subsecuentes la inasistencia de pacientes fue más drástica.

De los 88 pacientes 58 (65,9%) fueron hombres y 30 mujeres (34,1%), con una media de edad de 19,9 años.

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	Mediana	Media(DE)	Varianza	Asimetría	Curtosis	Rango
Edad	18,0	19,9(5,8)	33,1	2,6	8,5	34,0
Instrucción	12,0	12,6(2,4)	5,8	0,7	1,3	15,0
Tiempo de evolución**	24,0	30,2(25,4)	646,0	1,5	2,4	119,0
Escala CEPI*	7,0	6,9(1,1)	1,2	0,0	-0,2	5,0

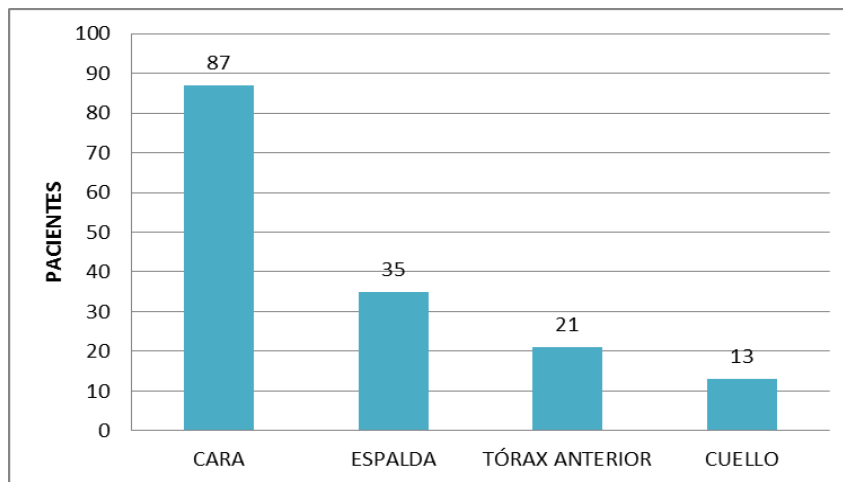
* G=I+E+F

** Meses

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

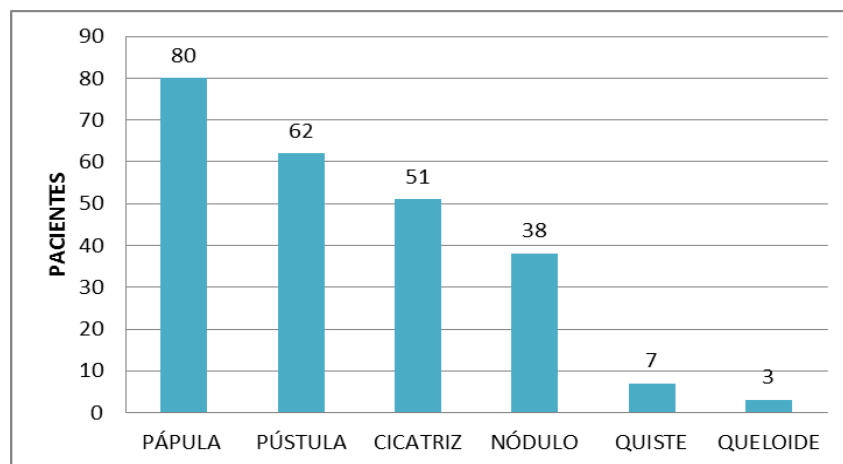
En los 88 pacientes continuó siendo la cara la localización más frecuente. La muestra conservó similares características en cuanto a tipo de lesión.

Gráfico 2. Localización de las lesiones (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.



Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Gráfico 3. Tipo de lesión (No.88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.



Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Los signos y síntomas que se pudieron encontrar en el transcurso del tratamiento se mantuvieron como leves o inexistentes, en los que se pudo aplicar la escala CEPI, y poco frecuentes en el resto.

Tabla 6. Signos y Síntomas, según escala CEPI basales de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	Mediana	Media (DE)	Varianza	Asimetría	Curtosis	Rango
Queilitis	0,0	0,4(1,0)	1,0	3,3	12,6	6,0
Eritema Facial	0,0	0,5(1,2)	1,5	3,0	9,3	6,0
Dermatitis Facial	0,0	0,4(1,0)	0,9	2,8	7,5	5,0
Prurito	0,0	0,3(0,9)	0,9	3,9	17,6	6,0
Artralgias	0,0	0,1(0,5)	0,3	4,5	19,9	3,0
Mialgias	0,0	0,1(0,6)	0,3	4,3	18,3	3,0

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Tabla 7. Signos y Síntomas basales de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	#	PORCENTAJE
SEQUEDAD NASAL	10	11,4
EPISTAXIS	9	10,2
CONJUNTIVITIS	8	9,1
CEFALEA	6	6,8
CONSTIPACIÓN	2	2,3

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

En cuanto a los cuatro parámetros que pueden causar molestias durante el tratamiento, se conservaron como las más importantes el costo y la duración del mismo.

Tabla 8. Parámetros que pueden causar molestia durante el tratamiento de la muestra (No 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	#	PORCENTAJE
COSTO	42	47,7
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	28	31,8
ABSTINENCIA ALCOHOLICA	14	15,9
VENOPUNCIÓN	13	14,8

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Valoración de Controles:

Al evaluar los efectos adversos del primer control, se evidenció un marcado ascenso tanto en intensidad como en frecuencia de los mismos. La queilitis fue el efecto adverso con mayor intensidad con una media de 4,4(escala CEPI), mientras que la sequedad nasal se presentó en un 54,5% dentro de los efectos adversos a los que no se les puede aplicar la escala CEPI.

Tabla 9. Signos y Síntomas, según escala CEPI, del primer control de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	Mediana	Media(DE)	Varianza	Asimetría	Curtosis	Rango
Queilitis	3,00	4,40(2,71)	7,35	0,13	-1,03	9,00
Eritema Facial	2,00	2,19(2,23)	4,96	0,73	-0,76	7,00
Dermatitis Facial	2,00	2,02(2,29)	5,24	1,05	0,22	9,00
Prurito	0,00	1,25(2,05)	4,21	2,01	3,97	9,00
Artralgias	0,00	0,69(1,56)	2,45	2,89	8,82	8,00
Mialgias	0,00	0,57(1,20)	1,44	2,64	8,88	7,00

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Tabla 10. Signos y Síntomas del primer control de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	#	PORCENTAJE
QUEILITIS	80	90,9
ERITEMA	57	64,8
DERMATITIS	53	60,2
PRURITO	36	40,9
ARTRALGIAS	23	26,1
MIALGIAS	21	23,9
SEQUEDAD NASAL	48	54,5
CONJUNTIVITIS	44	50
EPISTAXIS	38	43,2
CEFALEA	21	23,9
CONSTIPACIÓN	10	11,4

Fuente: Base de Datos

Creado por: Los autores

En cuanto a las variables que valoran molestias en el tratamiento se encontró que las mismas sufrieron un incremento leve con respecto a los datos basales.

Tabla 11. Parámetros que pueden causar molestia durante el tratamiento en el Primer control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	#	PORCENTAJE
COSTO	42	47,7
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	29	33
ABSTINENCIA ALCOHOLICA	16	18,2
VENOPUNCIÓN	13	14,8

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

El segundo control permitió observar que los resultados obtenidos son muy similares en las variables donde se puede valorar la intensidad del efecto adverso.

Tabla 12. Signos y Síntomas, según escala CEPI, del segundo control de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	Mediana	Media(DE)	Varianza	Asimetría	Curtosis	Rango
Queilitis	3,00	4,19(2,43)	5,93	0,29	-0,62	9,00
Eritema Facial	2,00	2,17(1,90)	3,61	0,55	-0,51	6,00
Dermatitis Facial	2,00	1,94(2,14)	4,58	1,02	0,43	9,00
Prurito	0,00	1,13(1,66)	2,75	1,56	1,90	6,00
Artralgias	0,00	0,52(1,25)	1,56	3,18	11,55	7,00
Mialgias	0,00	0,53(1,18)	1,40	2,81	9,90	7,00

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Con respecto a la sequedad nasal y conjuntivitis existió un incremento en el número de pacientes que presentaron estas molestias.

Tabla 13. Signos y Síntomas del segundo control de la muestra (No. 88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	#	PORCENTAJE
QUEILITIS	82	93,2
ERITEMA	62	70,5
DERMATITIS	52	59,1
PRURITO	37	42,0
ARTRALGIAS	20	22,7
MIALGIAS	20	22,7
SEQUEDAD NASAL	55	62,5
CONJUNTIVITIS	51	58
EPISTAXIS	37	42,0
CEFALEA	21	23,9
CONSTIPACIÓN	6	6,8

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

El costo es una molestia que se reportó con más frecuencia a medida que pasaron los controles.

Tabla 14. Parámetros que pueden causar molestia durante el tratamiento en el Segundo control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	#	PORCENTAJE
COSTO	45	51,1
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	33	37,5
ABSTINENCIA ALCOHOLICA	15	17
VENOPUNCIÓN	12	13,6

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

En las tablas 15, 16 y 17 se puede observar el cambio de los efectos adversos y molestias conforme pasaron los controles.

Tabla 15. Comparación de efectos adversos según escala CEPI según control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	MEDIA ESCALA CEPI (DE)		
	BASAL	CONTROL1	CONTROL2
Queilitis	0,4(1,0)	4,40(2,71)	4,19(2,43)
Eritema Facial	0,3(0,9)	2,19(2,23)	2,17(1,90)
Dermatitis Facial	0,5(1,2)	2,02(2,29)	1,94(2,14)
Prurito	0,4(1,0)	1,25(2,05)	1,13(1,66)
Artralgias	0,3(0,9)	0,69(1,56)	0,52(1,25)
Mialgias	0,1(0,5)	0,57(1,20)	0,53(1,18)

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Tabla 16. Comparación de efectos adversos por porcentajes según control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	PORCENTAJE		
	BASAL	CONTROL1	CONTROL2
SEQUEDAD NASAL	11,4	54,5	62,5
EPISTAXIS	10,2	50	58
CONJUNTIVITIS	9,1	43,2	42,0
CEFALEA	6,8	23,9	23,9
CONSTIPACIÓN	2,3	11,4	6,8

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Tabla 17. Comparación de molestias según control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	PORCENTAJE		
	BASAL	CONTROL1	CONTROL2
COSTO	47,7	47,7	51,1
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	31,8	33	37,5
ABSTINENCIA ALCOHOLICA	15,9	18,2	17
VENOPUNCIÓN	14,8	14,8	13,6

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Comparación de grupos:

Al comparar las variables con distribución normal se encontró que la Queilitis con una t de Student de 2,82, siendo la única, presentaba una diferencia entre grupos estadísticamente significativa.

Tabla 18. T de Student de la muestra (No.88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	ADHERIDOS	NO ADHERIDOS		
	Media	Media	T	p≤ 0,05
QUEILITIS	4,85	3,44	2,820	0,006
DERMATITIS FACIAL	2,17	2,17	-0,931	0,355
ERITEMA FACIAL	1,74	2,17	-0,001	0,999

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

En cuanto a las variables con distribución no normal el prurito, con una $p = 0,025$, es la única que presentó diferencia entre grupos estadísticamente significativa.

Tabla 19. U de Mann Whitney de la muestra (No.88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	ADHERIDOS	NO ADHERIDOS	
	Media	Media	p≤ 0,05
PRURITO	0,83	1,46	0,025
ARTRALGIAS	0,51	0,54	0,226
MIALGIAS	0,4	0,76	0,207
EDAD	19,94	19,95	0,341
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	30,47	29,8	0,730

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Dentro de las variables cualitativas al aplicar la prueba de Chi cuadrado se encontró que la sequedad nasal, $\chi^2 = 3,72$ y $p = 0,05$, es estadísticamente significativa de tal manera que los grupos son diferentes.

Tabla 20. Chi Cuadrada de la muestra (No.88) en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	ADHERENCIA		NO ADHERENCIA		CHI ²	p ≤ 0,05
	SI	NO	SI	NO		
DURACIÓN	14	13	19	22	2,56	0,11
ALCOHOL	11	36	4	37		0,21*
VENOPUNCIÓN	4	43	8	33		0,21*
COSTO	23	24	22	19	0,19	0,65
SEQUEDAD NASAL	22	25	11	30	3,72	0,05
CONJUNTIVITIS	22	25	15	16	0,93	0,32
CEFALEA	36	11	31	30	0,01	0,91
CONSTIPACIÓN	44	3	38	3		1*
EPISTAXIS	31	16	20	21	2,65	1,10

*Test de Fisher

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Comparación de controles:

Al comparar el control basal con el primero y segundo control, se pudo establecer mediante la T de student y la U de Mann Whitney que los efectos adversos cambiaron conforme pasan los controles.

Tabla 21. T de Student de Basal vs Control 2 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	BASAL	CONTROL 2		
	Media	Media	t	p≤ 0,05
QUEILITIS	0,38	4,19	-13,612	0,00
ERITEMA FACIAL	0,47	2,17	-7,091	0,00
DERMATITIS FACIAL	0,36	1,94	-6,301	0,00

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Tabla 22. U de Mann Whitney de Basal vs Control 2 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	BASAL	CONTROL 2	
	Media	Media	p≤ 0,05
PRURITO	0,14	0,53	0,000
ARTRALGIAS	0,13	0,52	0,001
MIALGIAS	0,30	1,13	0,003

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Al comparar la consulta basal con el primer control se encontró que la conjuntivitis es el único efecto adverso del cual no se registraron cambios ya iniciado el tratamiento.

Tabla 23. CHI Cuadrada de Basal vs Control 1 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	BASAL		CONTROL 2		CHI ²	p ≤ 0,05
	SI	NO	SI	NO		
SEQUEDAD NASAL	10	78	48	40	72,70	0,019
DURACIÓN	28	60	29	59		0,000
ALCOHOL	14	73	16	71		0,000
VENOPUNCIÓN	13	75	13	75		0,000
CONJUNTIVITIS	8	80	8	80		1,000
COSTO	42	46	42	43		0,000
CEFALEA	6	82	21	67		0,027
CONSTIPACIÓN	2	86	10	78		0,012
EPISTAXIS	9	79	38	50		0,005

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Al comparar las variables categóricas en los dos grupos se observa que tanto la conjuntivitis (p=1), la epistaxis (p=0,15) y la sequedad nasal (p=0,083) no son estadísticamente significativas lo que quiere decir que los grupos son iguales entre la consulta basal y el segundo control.

Tabla 24. CHI Cuadrada de Basal vs Control 2 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	BASAL		CONTROL 2		CHI ²	p ≤ 0,05
	SI	NO	SI	NO		
SEQUEDAD NASAL	10	78	55	33	43,923	0,083
DURACIÓN	28	60	33	55		0,000
ALCOHOL	14	73	15	72		0,000
VENOPUNCIÓN	13	75	12	76		0,000
CONJUNTIVITIS	8	80	51	37		1,000
COSTO	42	46	45	43		0,000
CEFALEA	6	82	21	67		0,003
CONSTIPACIÓN	2	86	6	82		0,004
EPISTAXIS	9	79	37	51		.158

*Test de Fisher

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

La gravedad de la enfermedad fue evaluada según la escala CEPI en tres momentos diferentes, donde su media disminuyó al paso de cada control.

Tabla 25. Estadísticos de la gravedad del Acné en el examen físico según Escala CEPI en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	Media	Mediana(DE)	Asimetría	Curtosis
CEPI* basal	6,90	7,00(1,115)	,002	-,183
CEPI* control 1	6,01	6,00(1,282)	-,491	,736
CEPI* control 2	4,60	5,00(1,746)	-,255	-,116

*Escala CEPI

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Al comparar la gravedad del Acné entre los controles, se establece que son diferentes con significancia estadística.

Tabla 26. Comparación de medias según la T Student entre controles en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

Comparación de Medias	t	p≤0,05
Basal vs C*1	4,89	0,00
Basal vs C*2	10,40	0,00
C*1 VS C*2	6,10	0,00

*Control

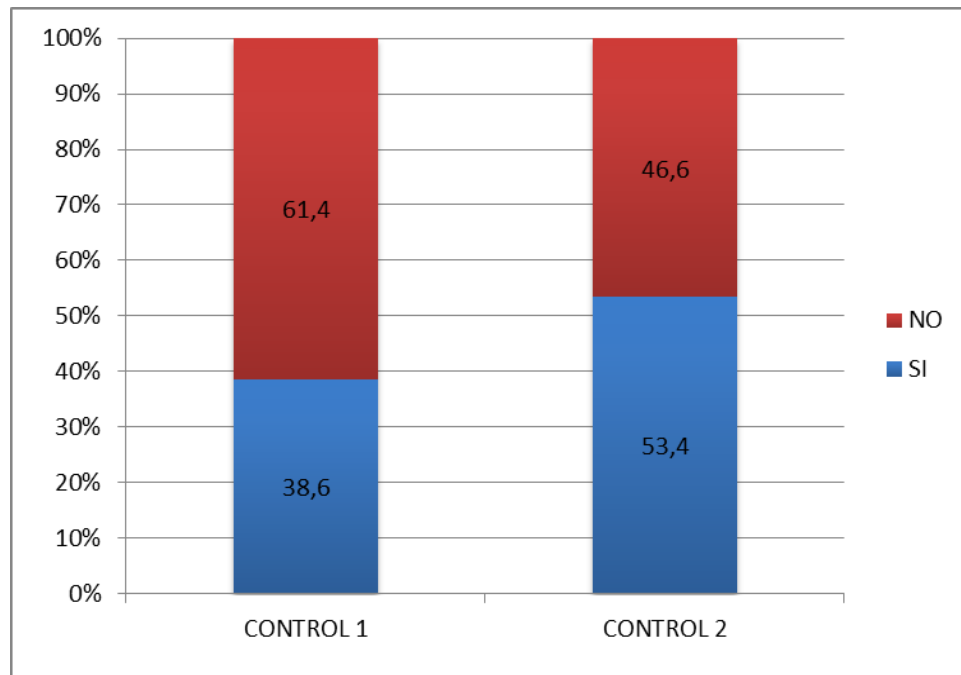
Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Al comparar la gravedad del Acné de cada control entre adherentes y no adherentes, se establece que en el primer control no existe diferencia estadísticamente significativa ($p=0,56$); en contraste, en el segundo control se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$) entre los grupos adherente y no adherentes.

Adherencia:

Se obtuvo como adherencia en el primer control el 38,6% y en el segundo control un 53,4%, esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

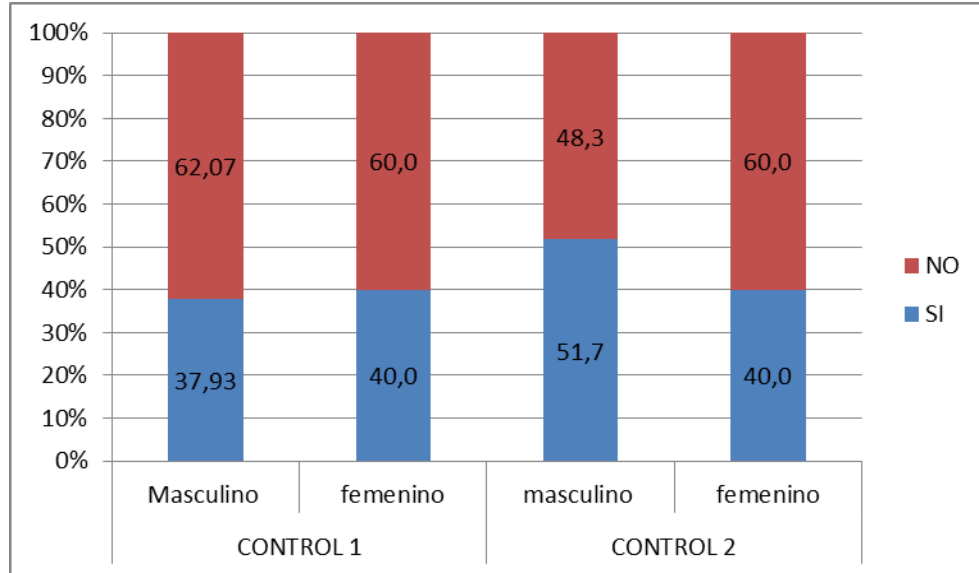
Gráfico 4. Porcentaje de Adherencia según control en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.



Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Dentro de las variables demográficas el género masculino presentó una adherencia del 37,93 % y femenino de 40% en el primer control, sin ser estadísticamente significativa su diferencia, primer control $p=0,8$ y segundo control $p=0,6$.

Gráfico 5. Porcentaje de adherencia según control y sexo en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.



Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

El resto de variables demográficas no produjeron ninguna modificación estadísticamente significativa sobre la adherencia.

Correlaciones con adherencia:

En el control número uno se observó que la sequedad nasal y la epistaxis presentaron una correlación débil, según el coeficiente correlación intraclase, con respecto a la adherencia en la misma consulta.

Tabla 27. Correlación de efectos adversos y molestias con adherencia en el Control 1 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	ICC Adherente o no adherente
SEQUEDAD NASAL	0,213
EPISTAXIS	0,268
DURACIÓN	0,089
ALCOHOL	-0,011
VENOPUNCIÓN	-0,001
CONJUNTIVITIS	0,089
COSTO	0,011
CEFALEA	0,116
CONSTIPACIÓN	0,010

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

Al correlacionar los efectos adversos con la adherencia del segundo control, se encontró que tanto la queilitis, el prurito y sequedad nasal presentan una correlación escasa.

Tabla 28. Correlación de los efectos adversos y adherencia en el Control 2 en pacientes que presentan acné severo, en el Centro de la Piel en el periodo Mayo 2010 - Mayo 2011.

	ICC Adherente o no adherente
QUEILITIS	-0,25
PRURITO	0,23
ARTRALGIAS	0,05
ERITEMA FACIAL	0,02
DERMATITIS FACIAL	0,11
MIALGIAS	0,07
SEQUEDAD NASAL	-0,21
DURACIÓN	0,17
ALCOHOL	0,18
VENOPUNCIÓN	0,16
CONJUNTIVITIS	0,10
COSTO	0,05
CEFALEA	0,01
CONSTIPACIÓN	0,02
EPISTAXIS	0,17

Fuente: Base de Datos
Creado por: Los autores

CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN

El estudio se realizó en la Clínica de la piel CEPI en el periodo comprendido entre mayo 2010 a mayo 2011 donde a los pacientes se les aplicó la Historia Clínica de Acné Severo y Adherencia al tratamiento con Isotretinoína durante el tiempo que durase su tratamiento.

Nuestra población estuvo constituida en principio por 115 pacientes de los cuales se lograron analizar 88. Al indagar sobre el motivo de esta inasistencia se pudo establecer las siguientes explicaciones: El número de controles realizados en el seguimiento del tratamiento fue inferior al previsto al inicio del estudio. El tiempo en que se podía establecer que el paciente no asistió a control fue superior a 4 meses porque el intervalo entre estos podía ser de 2 a 3 meses. Se realizaron llamadas telefónicas a todos los pacientes de la muestra, donde de los 115 se pudo obtener información de 93 (81,9%). El 48,4 % (45) abandonó el tratamiento, al preguntar el motivo de la decisión se encontró que en más de la mitad de los mismos (55,5%), con buenos resultados terapéuticos, el costo fue su limitante; un porcentaje mínimo refirió efectos adversos graves. A pesar que nuestros resultados no demostraron que la adherencia puede ser modificada por el costo, esta encuesta telefónica que se tuvo que realizar, sugirió que nuestra hipótesis, que señala al costo como la principal molestia que perturba a la adherencia, se confirma en la población que abandonó el tratamiento.

De los 88 pacientes 58(65,9%) fueron hombres y 30 (34,1%) mujeres lo que representa una razón de 1,93:1. Nuestros resultados confirman la conclusión dada por Solórzano en su estudio "Aspectos Epidemiológicos y precepciones del Acné Vulgar en escolares de secundaria del cono

Sur de Lima – Perú”, donde se estudiaron 548 pacientes y se estableció que el acné es más frecuente y severo en el sexo masculino sin ser estadísticamente significativo.

Por otro lado estos resultados contrastan con los obtenidos por Henry Pawin en su estudio “Creation of a Tool to Assess Adherence to Treatments for Acne” donde presenta una prevalencia de 46% de mujeres y 44% de hombres.

Con respecto a la edad, nuestros pacientes presentaron una media de 19,9 DE= 5,8 años lo que describe una población similar al estudio de Akman Ayse “Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study” donde el grupo de estudio presentó una edad media de 19,95 DE=4,8 años. Sin embargo, es importante señalar que estos resultados discrepan con los obtenidos en Jimenez y Mancheno en su disertación “En relación de depresión con acné, percepciones de la causalidad del Acné en estudiantes de los colegios Municipal Sebastián de Benalcazar y USA Academy; Quito enero – mayo del 2009” en donde el acné severo se presenta en las edades de 16 y 17 años.

La edad media es importante en el análisis de nuestra población, se debe recordar que las mujeres presentan una prevalencia mayor de acné entre los 14 a 17 años, mientras que los hombres a partir de los 16 a 19 años, es así que nuestra muestra se comporta según los datos epidemiológicos mundiales, pero eso no excluye que existieron pacientes con edades extremas.

Cuando evaluamos la instrucción encontramos una media de 12,6 DE 2,4 años de estudio, lo que significa que la mayor parte de nuestra población había terminado su bachillerato; Solís en su disertación “Calidad de vida relacionada con salud y acné en pacientes adolescentes que

asisten a consulta externa del Hospital Dermatológico Gonzalo Gonzales en Quito” indica que el 72% de los pacientes encuestados se encontraron cursando o habían completado el bachillerato.

Uno de los parámetros necesarios para establecer severidad del acné en nuestro estudio era la Escala CEPI, la cual nos arroja una media de 6,9 DE 1,1; que al complementar con el tipo de lesiones presentes en los pacientes, cicatriz (51), nódulo (38), quiste (7) y queloide (3), nos indica que nuestra población era meritoria de recibir isotretinoína. La gravedad del Acné se redujo en el transcurso de los controles, con una media de 6,9 en la valoración basal a 4,6 en el segundo control, siendo estadísticamente significativa y coincidiendo con el incremento de la adherencia. Al comparar la gravedad del acné en los grupos adherente y no adherente se encuentra que los mismos son diferentes ($p=0,02$). Se puede considerar que la adherencia se ve beneficiada por esta evolución favorable y no al contrario, ya que la última pregunta del Test utilizado hace referencia a la mejoría del Acné; la misma que en el primer control reporta más respuestas negativas por la exacerbación de la enfermedad provocada por el fármaco. En el segundo control el impacto visual que genera la autopercepción de mejoría, hace que la respuesta a esta pregunta sea positiva; incrementando así la adherencia.

El tratamiento con isotretinoína presenta efectos adversos que son dosis dependientes. En nuestro estudio se utilizó una dosis de 40 mg al día (0,5 a 0,7 mg/kg/día) para todos los pacientes salvo pocas excepciones en las que se necesitó ser individualizada. Se han realizado investigaciones con dosis bajas de isotretinoína, e incluso dosis intermitentes, con el objetivo de evitar efectos adversos y reducir su intensidad; los mismos que utilizan dosis de 0,5

mg/kg/día, obteniendo resultados terapéuticos satisfactorios pero con mayor índice de recurrencias.

De esta manera nuestro estudio presentó como efecto adverso más importante a la queilitis en 93,18% de los pacientes y una intensidad media de 4,19 / 9, es decir moderado, los mismos que coinciden con otros estudios; en Medeiros María "Evaluation of clinical adverse effects and laboratoryalterations in patientswithacnevulgaristreatedwith oral isotretinoin" se indica como principal efecto adverso a la queilitis con una frecuencia del 94% y Akman reporta un 100% de frecuencia y una intensidad 1,95/4. Es importante señalar que la queilitis por su frecuencia, se ha sugerido que puede ser tomada como parámetro de valoración para determinar una buena adherencia al fármaco. De esta manera nuestra hipótesis que señaló a la queilitis como el afecto adverso más frecuente se confirma.

La Xerosis y eritema facial representaron un 70,45% y un 59,09% respectivamente con una intensidad media de 1,94/9 y 2,17/9. Akman se aproxima al resultado con un 78% de xerosis y 47% de eritema facial y una intensidad de 0,76/4 y 0,47/4. Medeiros objeta con un 47% de xerosis sin reportar eritema dentro de los principales efectos adversos.

Medeiros indica, en cuanto a la sequedad de mucosas una frecuencia del 46,7% y de conjuntivitis un 32%. Akman reporta 21% y 16% respectivamente; nuestra investigación alcanzó un 62,5% de sequedad de mucosas y un 58% de conjuntivitis. Evidentemente no existe concordancia entre los estudios con respecto a estos efectos adversos, ya que este dato se recopila de acuerdo a la percepción del paciente siendo poco objetiva su valoración.

El 51,1% de los pacientes reportaron que el costo del tratamiento mensual era muy elevado, sorprendentemente este no tiene influencia sobre la adherencia en el primero y en el segundo control; así como ninguno de las molestias evaluadas en la investigación.

El principal objetivo de nuestro estudio era determinar factores relacionados al fármaco que afecten la adherencia al tratamiento de acné severo con Isotretinoína, sin encontrar referencias bibliográficas que establezcan los mismos. Siendo la queilitis el efecto adverso más importante y de mayor frecuencia dentro de la muestra, no se encuentra una correlación estadísticamente significativa, aun cuando dentro de los grupos de adheridos y no adheridos presenta una diferencia significativa ($p=0,006$) con una media de gravedad mayor en los pacientes adheridos en el segundo control. De esta manera se pudo observar que la queilitis tiene un impacto sobre la adherencia, es decir si aumenta la gravedad de la queilitis incrementa la adherencia. Sin embargo, el mismo no se ajusta a la realidad ya que primero el paciente debe tomar el medicamento constantemente para que luego la queilitis exista; por lo tanto nuestra hipótesis que se refiere a la queilitis y su impacto en la adherencia no se acepta. Situación similar ocurre con la sequedad nasal, teniendo en cuenta que en esta solo se valoró su frecuencia en cada control.

Por otro lado, el prurito presenta una media de gravedad menor en el grupo de adheridos en el segundo control, lo que sugiere que ayuda a mejorar la adherencia a pesar de no existir correlación significativa con respecto a la misma. El resto de efectos adversos no influye sobre la adherencia.

Se evaluó el estado basal de los pacientes, según los efectos adversos que produciría el medicamento a futuro, con el control número uno, determinando que la conjuntivitis ($p=1,0$) es

el único que no cambia. Al comparar con el segundo control se observa que la conjuntivitis ($p=1,0$) permanece sin cambio entre grupos. A pesar de que la sequedad nasal y la epistaxis fueron diferentes en el primer control, en el segundo se aprecia que no presentan diferencia significativa con la primera consulta; lo que a su vez se puede explicar porque los efectos adversos del medicamento tienden a disminuir en el curso del tratamiento.

Con respecto a la adherencia, Pawin estable en su estudio una adherencia del 66%, que corresponde con Salomene en “La Consejería Oral y Escrita es un Instrumento Útil para Mejorar la Adherencia al Tratamiento a Corto Plazo en Sujetos con Acné Vulgar: Ensayo Clínico Randomizado - Simple Ciego” que refiere un 65% de adherencia en tratamiento sistémico contra el acné severo; Zaghoul estima una adherencia de $64,7 \pm 24\%$ al medirla con tres métodos diferentes. Nuestra investigación arrojó una adherencia menor que los estudios citados del 53,4% en el segundo control, la misma que se pudo ser el resultado del incremento de pacientes que abandonan el tratamiento ante los primeros resultados exitosos. Otro factor puede ser el resultado de una encuesta de adherencia muy rígida, con especificidad alta (89%) que detecta falsos positivos de casos de no adherencia.

Jara en su artículo “Terapia Dermatológica” aporta un dato importante del cambio de la adherencia con respecto al tiempo que va desde el 84% en la primera semana hasta el 54% a las 8 semanas. Nuestro estudio al medir la adherencia en dos momentos diferentes establece valores discordantes a esta referencia, 38,6% en el primer control y 53,4% en el segundo con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Teniendo en cuenta que la última pregunta del test aplicado indaga sobre la eficacia del tratamiento, es de esperarse que el

primer reporte de adherencia sea menor al subsecuente porque la isotretinoína provoca una exacerbación de la enfermedad delimitada al primer mes del tratamiento.

Es de esperar que por motivos de estética el género femenino tenga mejor adherencia, sin embargo en nuestro estudio se encontró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos adherentes según género. No se pudo establecer ningún factor demográfico que influya sobre la adherencia.

Limitaciones:

Nuestra muestra de investigación tuvo un seguimiento prolongado, sin embargo al ser la Clínica de la Piel CEPI un centro docente, los pacientes fueron evaluados por varios profesionales de la salud y estudiantes de medicina; de tal forma que al ser este estudio evaluador dependiente pudiesen existir errores de interpretación clínica a pesar de que la herramienta era sencilla de aplicarse.

La Clínica de la Piel CEPI cuenta con un sistema de registro computarizado, el mismo que es cubierto por el evaluador, en este caso doctor o estudiante de Medicina. Se evidenció un subregistro al comparar los datos del sistema y los nuestros, lo que puede deberse a la gran afluencia de pacientes que tiene este centro. Con respecto a este sistema computarizado, se presentaron fallas que imposibilitaron que se graben algunos registros.

Conclusiones:

1. La queilitis es el efecto adverso más frecuente y más grave en los pacientes con acné severo tratados con isotretinoína en el Centro de la Piel CEPI.
2. Una mejor adherencia al tratamiento implica un incremento de la gravedad de la queilitis en los pacientes con acné severo tratados con isotretinoína en el Centro de la Piel CEPI.
3. El costo tiene una influencia negativa en el retorno a control de los pacientes con acné severo tratados con isotretinoína en el Centro de la Piel CEPI.
4. Ni la edad, ni el sexo, ni la instrucción modifican la adherencia en los pacientes con acné severo tratados con isotretinoína en el Centro de la Piel CEPI.
5. La adherencia cambia del primero al segundo control, en base a una evolución favorable de la enfermedad en los pacientes con acné severo tratados con isotretinoína en el Centro de la Piel CEPI.

Recomendaciones:

Para estudios similares se debería plantear un diseño que contemple la utilización de la llamada telefónica como un medio para registrar los controles, ya que nuestra investigación se vio obligada a utilizar este recurso ante la inasistencia a la consulta; cabe destacar que la encuesta telefónica tuvo buena acogida por los pacientes pues ninguno se negó a proveer la información solicitada.

El paciente con acné severo requiere un seguimiento riguroso y constante, por lo que se necesita una herramienta que facilite este objetivo; la herramienta creada por los autores de esta investigación puede ser la base para el desarrollo de una historia clínica que contemple la inasistencia de los pacientes en el seguimiento al tratamiento.

Se debería estudiar a la queilitis como un parámetro de valoración indirecto de la adherencia; ya que en nuestro estudio y otros similares este efecto adverso es prácticamente universal, y su comportamiento es modificado por la adherencia al tratamiento.

ANEXOS

CAPÍTULO 6 BIBLIOGRAFÍA

¹ M.C. de Hoyos López, J.M. Pascual Pérez. Acné: orientación diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral* 2004;VIII(3):235-242.

² Purriños Lourdes. Acné vulgar. Guías Clínicas 2005.
<http://www.fisterra.com/guias2/PDF/Acne.pdf>. Acceso 2 de Mayo de 2010

³ Werner Sinclair, H Francois Jordaan. Acne Guideline 2005 Update. *SAMJ* November 2005, Vol. 95, No. 11

⁴ Santamaría Virgilio, Valdés Rita. Acné juvenil inflamatorio. Evaluación de la calidad de vida con la encuesta SF-36. *Rev Cent Dermatol Pascua* • Vol. 16, Núm. 1 • Ene-Abr 2007

⁵ Institute For Clinical Systems Improvement, Health Care Guideline for Patients and Families: Acne Management. Institute for Clinical Systems Improvement. www.icsi.org

⁶ Amir Haider; James C. Shaw, Treatment of Acne Vulgaris, 2004;292(6):726-735 (doi:10.1001/jama.292.6.726) *JAMA*. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/292/6/726>

⁷ Andrés Tirado Sánchez, Rosa María Ponce Olivera, Griselda Montes de Oca Sánchez, Gladys León Dorantes. Calidad de vida y síntomas psicológicos en pacientes con acné severo tratados con isotretinoína. *Dermatología RevMex* 2006;50:121-6

⁸ POBLETE A, Catalina; HERSKOVIC M, Viviana y EVA C, Pedro. Crisis de pánico en un paciente con acné tratado con isotretinoína: Caso clínico. *Rev. méd. Chile* [online]. 2006, vol.134, n.12, pp. 1565-1567.

⁹ Giachetti Ana. Acné Conceptos actuales. *Conexión pediátrica* Vol 1 : 2 Otoño 2008

¹⁰ María Luisa Peralta, Patricia Carbajal Pruneda. Artículo de revisión Adherencia al tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua*, Vol. 17, Núm. 3 • Sep-Dic 2008

-
- ¹¹Claudia Salomone B., Consuelo Cárdenas D., Claudia Nicklas D., María Luisa Pérez-Cotapos S. La Consejería Oral y Escrita es un Instrumento Útil para Mejorar la Adherencia al Tratamiento a Corto Plazo en Sujetos con Acné Vulgar: Ensayo Clínico Randomizado - Simple Ciego. Rev. Chilena Dermatol. 2009; 25(4):339-343
- ¹²Piquero Jaime, Cordero Alejandro, Herane M. Isabel, Pérez Montserrat, Ramos Marcia, Torres Vicente. Global Alliance, en búsqueda del mejor conocimiento del acné. Med Cutan Iber Lat Am 2006;34(2):45-47
- ¹³Fernandez Vozmediano José M., ACNÉ, Schering Madrid España, 2000
- ¹⁴Néstor Cabrera Hugo, Fernando Gatti Carlos, Dermatología de Gatti-Cardama, Editorial El Ateneo, 2003
- ¹⁵Harms Monika, Isotretinoína sistémica (principio activo de Roaccutan®) un efecto terapéutico único y sus implicaciones en la patogenia del acné, Facultad de Medicina, Universidad de Ginebra, Suiza, Ediciones Roche, Basilea Suiza, 1993
- ¹⁶ORLANDI, María Cecilia. Piel sana y manto ácido. Folia Dermatol., mayo/ago. 2004, vol.15, no.2, p.121-124. ISSN 1029-1733.
- ¹⁷Kaminsky Ana. Acné: un enfoque global. 1ed. Buenos Aires. Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología. 2007
- ¹⁸Solórzano Sindy, Guillermo Contreras, César Pérez, Aspectos Epidemiológicos y precepciones del Acné Vulgar en escolares de secundaria del cono Sur de Lima – Perú, revista dermatológica, Perú 2005; 16 (3): 113-118.
- ¹⁹Tan Jerry, Current Measures for the Evaluation of Acne Severity, Expert Review Dermatology. 2008;3(5):595-603.

²⁰Solórzano Sendy, Guillermo Contreras, César Pérez, Aspectos Epidemiológicos y precepciones del Acné Vulgar en escolares de secundaria del cono Sur de Lima – Perú, revista dermatológica, Perú 2005; 16 (3): 113-118.

²¹Calzada Yolanda Gilaberte, Dermatología pediátrica: ¿qué hay de nuevo en el acné?, Unidad de Dermatología. Hospital San Jorge. Huesca. España. Revista Pediátrica Atención Primaria. 2009;11 (Supl 17):s303-s316.

²²Santofinio María, Mejía Luis, Legña Marlene, Dermatosis Infantiles, estudio epidemiológico en Hospital Dermatológico Gonzalo Gonzales, enero a diciembre 2002, Quito – Ecuador, Dermatología Pediátrica Vol 4 No 2 Mayo – Agosto 2006.

²³Gómez Carolina. El acné y su tratamiento, Centro Nacional de Información de Medicamentos, Costa Rica, Marzo 2003.

²⁴Grimalt R, ACNÉ, Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica, Libro de Dermatología, 2000.

²⁵Salem Christian, Vidal Alejandra , Mariangel Pablo , Concha Miguel, Cicatrices hipertróficas y queloides, revista de Institutos de Cirugía e Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile 2002; 16: 77-86.

²⁶Gabriella Fabbrocini, M. C. Annunziata, V. D'Arco, V. De Vita, G. Lodi, M. C. Mauriello, F. Pastore, and G. Monfrecola, Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment, Hindawi Publishing Corporation, Dermatology Research and Practice, Volume 2010, Article ID 893080, 13 pages.

²⁷Jimenez Diana, Mancheno, Relación de depresión con acné, percepciones de la causalidad del Acné en estudiantes de los colegios Municipal Sebastián de Benalcazar y USA Academy; Quito

enero – mayo del 2009, Disertación previa a la obtención del título de Médico Cirujano, Quito, 2009.

²⁸HaiderAamir; C. Shaw James, Treatment of Acne Vulgaris, JAMA. 2004;292(6):726-735 (doi:10.1001/jama.292.6.726)

²⁹Herane María Isabel, Actualización terapéutica en *acnevulgaris*, *DermatolPediatrLat* 2005; 3(1): 5-19.

³⁰STEVEN FELDMAN, M.D., PH.D., RACHEL E. CARECCIA, M.D., KELLY L. BARHAM, M.D., and JOHN HANCOX, M.D.,Diagnosis and Treatment of Acne, AMERICAN FAMILY PHYSICIAN, VOLUME 69, NUMBER 9 / MAY 1, 2004

³¹ Layton Alison, The use of isotretinoin in acne, *Dermato-Endocrinology* 1:3, 162-169; May/June 2009

³²Piquero Jaime, isotretinoína: su uso en el acné del adolescente, *DermatolPediatrLat*Vol 2 N°1 Enero - Abril 2004

³³RathourHansen Sonali, Sauer MikkelsenCarsten, Kroon Susanne, Systemic treatment of acne, *TidsskrNorLegeforen* nr. 2, 2011; 131: 133–5

³⁴ Global Alliance to Improve Outcomes in Acne, Acne Guideline 2005 Update, November 2005, Vol. 95, No. 11 SAMJ

³⁵ Galeno 21 farmacología, Isotretinoína.

<http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/ISOTRETINOINA/articulo.htm>

³⁶HaiderAamir; C. Shaw James, Treatment of Acne Vulgaris, JAMA. 2004;292(6):726-735 (doi:10.1001/jama.292.6.726)

³⁷AkmanAyse,DurusoyCicek,SenturkMeltem,

Kaya

KocCilem,SoyturkDurali,AlpsoyErkan,Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study, Arch Dermatol Res (2007) 299:467–473 DOI 10.1007/s00403-007-0777-2

³⁸Claudia Salomone B., Consuelo Cárdenas D., Claudia Nicklas D., María Luisa Pérez-Cotapos S. La Consejería Oral y Escrita es un Instrumento Útil para Mejorar la Adherencia al Tratamiento a Corto Plazo en Sujetos con Acné Vulgar: Ensayo Clínico Randomizado - Simple Ciego. Rev. Chilena Dermatol. 2009; 25(4):339-343

³⁹MARTIN ALFONSO, Libertad. Acerca del concepto de adherencia terapéutica. Rev Cubana Salud Pública [online]. 2004, vol.30, n.4 [citado 2011-02-21], pp. 0-0. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000400008&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0864-3466.

⁴⁰MARTIN ALFONSO, Libertad. Repercusiones para la salud pública de la adherencia terapéutica deficiente. Rev Cubana Salud Pública [online]. 2006, vol.32, n.3 [cited 2011-03-01], pp. 0-0 Availablefrom: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662006000300013&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0864-3466.

⁴¹SILVA Germán Enrique, GALEANO Esmeralda and CORREA Jaime Orlando. Compliance with the treatment Implications of non-compliance.Hot Topic.Acta Med Colomb. [online]. Oct./Dec. 2005, vol.30, no.4 [cited 21 February 2011], p.268-273. Available from World Wide Web: <http://www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482005000400004&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0120-2448.

-
- ⁴²María Luisa Peralta, Patricia Carbajal Pruneda. Artículo de revisión Adherencia a tratamiento. Rev Cent Dermatol Pasqua, Vol. 17, Núm. 3 • Sep-Dic 2008
- ⁴³Osterberg Lars, Blaschke Terrence, Drug Therapy Adherence to Medication, *The New England Journal of Medicine*. 2005. nenglj med353;5
- ⁴⁴Costa Ana María, Almendro Carlos, Tema III. Los principios de la Bioética: Autonomía, Fistera 2005. <http://www.fistera.com/formacion/bioetica/pdf/autonomia.pdf>
- ⁴⁵ZAVALA, Salomón, SOGI, Cecilia, DELGADO, Ana et al. Consentimiento informado en la práctica médica: factores asociados a su conocimiento en una población de médicos peruanos. An. Fac. med., jul./dic. 2010, vol.71, no.3, p.171-178. ISSN 1025-5583.
- ⁴⁶ Mosquera Moyano Felipe, Cepeda Mora Carlos Fernando, Adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes ambulatorios de VIH/SIDA de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés, Disertación previa a la obtención del título de médico cirujano. Quito 2007
- ⁴⁷ Henry Pawin, Claire Beylot, Martine Chivot, Michel Faure, Florence Poli, Jean Revuz et al. Creation of a Tool to Assess Adherence to Treatments for Acne. *Dermatology* 2009;218:26-32
- ⁴⁸ Jara Padilla Iván, Terapia Dermatológica, Revista Dermatológica, Volumen 24 Nº 2, 20 de Abril de 2010
- ⁴⁹ Parsons R, Wright N, Wilson L. Evaluation of patient`s compliance with medical practitioner`s prescription: university health center experience. *J Am Coll Health Assoc* 1981; 28:342-345
- ⁵⁰ Flanders PA, McNamara JR; Enhancing acne medication compliance: a comparison of strategies. *Behav Res Ther* 1985;23:336-227
- ⁵¹Zaghloul SS, Cunliffe WJ, Goodfield MJD: objective assessment of compliance with treatment in acne. *Br J Dermatol* 2005;152:1015-1021

⁵² Escobar L. Investigación Científica para Médicos. 3ª edición, Quito Ecuador. Pág 154

⁵³ Hernández Roberto, Fernández Carlos, Baptista Pilar. Metodología de la investigación. 4ª edición 2006. México DF, México. Capítulo 10 Análisis de los datos cuantitativos. Págs 407-499. Capítulo 8 Selección de la muestra. Págs 234-270

⁵⁴ Werner Sinclair, H FrancoisJordaan. Acne Guideline 2005 Update. SAMJNovember 2005, Vol. 95, No. 11

⁵⁵ M. Zambrano, S. Palacios. Historia Clínica en Atención Primaria. Congreso Mundial de Dermatología. Comunicación Verbal. Argentina 2007

⁵⁶ Hernández Roberto, Fernández Carlos, Baptista Pilar. Metodología de la investigación. 4ª edición 2006. México DF, México. Capítulo 10 Análisis de los datos cuantitativos. Págs 407-499. Capítulo 8 Selección de la muestra. Págs 234-270

⁵⁷ Fletcher Robert, Fletcher Suzanne, Wagner Edward. Clinical Epidemiology The Essentials. 3ª edición, 1996, Pennsylvania USA. Capitulo 9 *Chance*. Págs. 186-207

⁵⁸ Muñoz Ruiz David, MANUAL DE ESTADÍSTICA, 2004, Sevilla - España, capitulo 2 Características de una distribución de frecuencias, pagina 8 - 28

⁵⁹ GordisLeón, EPIDEMIOLOGY, 4 edición 2008, USA, capítulo 20

⁶⁰ Juárez García Francisco, Villatoro Velázquez Jorge A., López Lugo Elsa Karina. Apuntes de Estadística Inferencial. Primera Edición, Calzada México Xochimilco, México, 2002