

Eficacia de la espironolactona en el tratamiento del acné vulgar. Una revisión sistemática

Efficacy of spironolactone in treatment of acne vulgaris. A systematic review

Ana Laura Pichardo-Ávalos ^a, Mario I. Ortiz ^b, Raquel Cariño-Cortés ^c

Abstract:

Objective: To analyze the efficacy of spironolactone therapy in the treatment of acne vulgaris reported from 1980 to March 2021. **Methods:** A search was carried out in the following databases: Scopus, PubMed, Embase, Science direct, Cochrane Library and Google Scholar, those articles that reported the follow-up of patients with Acne Vulgaris treated with spironolactone were selected. Methodological quality was assessed by three reviewers using the Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT), version 2018. **Results:** Fifteen articles with accompanying or comparative treatments or both and five articles with spironolactone monotherapy that were not complemented or compared were selected. Variable efficacy was reported in the 20 articles that were selected. The five adverse reactions most common in the studies analyzed were: menstrual disturbances, hyperkalemia, localized pigmentation at the treatment site, dizziness and fatigue. **Conclusions:** Consider that even with the diversity of types of studies, a large percentage of acne reduction is reported, therefore, the evidence indicates that the treatment could be effective under controlled conditions.

Keywords:

Acne vulgaris, spironolactone, acne treatment, hirsutism.

Resumen:

Objetivo: Analizar la eficacia de la terapia con espironolactona en el tratamiento del acné vulgar reportada desde 1980 hasta Marzo del 2021. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Scopus, PubMed, Embase, Science direct, Cochrane Library y Google Scholar, se seleccionaron aquellos artículos que reportaron el seguimiento de pacientes con Acné Vulgaris tratados con espironolactona. Tres revisores evaluaron la calidad metodológica mediante la "Mixed Methods Appraisal Tool" (MMAT), versión 2018. **Resultados:** Se seleccionaron 15 artículos con tratamientos acompañantes, comparativos o ambos y cinco artículos con monoterapia de espironolactona que no se complementaban ni comparaban. Se reportó una eficacia variable en los 20 artículos que fueron seleccionados. Las cinco reacciones adversas con mayor frecuencia en los estudios analizados fueron: alteraciones menstruales, hiperkalemia, pigmentación localizada en el sitio del tratamiento, mareos y fatiga. **Conclusiones:** Considerar que aún con la diversidad de tipos de estudios, se reporta un gran porcentaje de disminución del acné, por lo tanto, las evidencias indican que el tratamiento podría ser eficaz bajo condiciones controladas.

Palabras Clave:

Acné vulgar, espironolactona, tratamiento del acné, hirsutismo.

Introducción

El acné vulgar (AV) es una enfermedad dermatológica crónica que compromete la unidad pilosebácea,¹ siendo una patología de difícil tratamiento debido a la etiología multifactorial y los múltiples fracasos terapéuticos.¹⁻⁶ El AV es una nosología dermatológica compleja, teniendo

como problema fundamental su alta prevalencia e importante impacto biopsicosocial.¹⁻⁸ El AV se asocia con timidez, autoestima baja, ansiedad en la interacción social, insatisfacción con la apariencia y un deterioro general de la calidad de vida de los pacientes.^{6,8,9} La prevalencia del acné varía, con estimaciones que oscilan entre el 35 y el 100% en adolescentes.¹ En un estudio de

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0003-4118-5374>, Email: alpa-med@hotmail.com

^b Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0003-1047-6304>, Email: mario_i_ortiz@hotmail.com

^c Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0003-4776-3534>, Email: raquelcortesc@gmail.com

1,013 participantes de 20 años o más, el 73.3% (n = 744) informó haber tenido AV alguna vez, después de la adolescencia¹⁰. En el mismo estudio se encontró mayor prevalencia de AV en mujeres versus hombres en todos los grupos etarios (>19 años).¹⁰ Aunque la colonización temprana con *Cutibacterium acnes* (anteriormente *Propionibacterium acnes*) y la edad pueden jugar un papel en la enfermedad, no está claro exactamente qué desencadena el acné y cómo el tratamiento afecta el curso de la enfermedad.¹¹ Factores como la dieta han sido implicados, pero no probados, así como factores de exposición al sol y el uso de cosméticos a una edad temprana.⁸⁻¹¹ El acné ocurre a través de la interacción de cuatro factores principales: 1) exceso de producción de sebo, 2) obstrucción folicular con sebo y queratinocitos, 3) colonización folicular por *C. acnés* (un anaeróbico humano), y 4) liberación de múltiples mediadores inflamatorios.¹¹ El acné se puede clasificar en: 1) No inflamatorio: caracterizado por comedones, e 2) inflamatorio: caracterizado por pápulas, pústulas, nódulos y quistes.¹¹ En la patogenia del acné, las hormonas andrógenas juegan un papel crucial.¹⁴ Los dos requisitos para la actividad androgénica a nivel de unidad pilosebácea son: 1) la presencia de andrógenos en forma de testosterona o dihidrotestosterona; y 2) receptores de andrógenos funcionales.¹²

El tratamiento óptimo ha sido uno de los problemas siempre latentes en el manejo del acné, lo que lleva a los médicos a no siempre brindar tratamientos efectivos, que, aunque en ocasiones reducen los síntomas (datos clínicos cutáneos inflamatorios y no inflamatorios), la enfermedad no siempre se erradica.¹² Para el AV se han utilizado múltiples tratamientos, tratando de atacar el origen de esta condición, como: retinoides, peróxido de benzoilo, antibióticos (doxiciclina, minociclina, tetraciclina, macrólidos, eritromicina, azitromicina, trimetoprima), tratamientos hormonales (anticonceptivos orales, antiandrógeno, corticoesteroides), herbales, dietético, antioxidantes y probióticos.¹¹ Recientemente, se ha implementado la combinación de algunas de las terapias descritas anteriormente acompañadas de terapias de luz en diferentes longitudes de onda¹³. El tratamiento del acné depende de su gravedad, de acuerdo con las pautas de tratamiento del acné, en un grado leve, el tratamiento será tópico a base de terapia con antibióticos o retinoides.¹¹⁻¹⁴ En un grado moderado, el tratamiento será tópico con antibiótico o retinoide más peróxido de benzoilo.^{14,15} Finalmente, en grado severo, el tratamiento será antibioterapia oral más peróxido de benzoilo más antiandrógeno o isotretinoína.^{14,15} En cuanto a la terapia antiandrogénica, se han utilizado varios fármacos con diferente eficacia y seguridad como flutamida, ciproterona, espironolactona y la combinación oral con anticonceptivos.¹¹⁻¹⁵ La espironolactona es un

antagonista sintético de los receptores de mineralocorticoides y aldosterona,¹⁶ se usa principalmente como diurético para el tratamiento de la hipertensión, el hiperaldosteronismo y la insuficiencia cardíaca.¹⁶ La espironolactona se usa fuera de su posología aprobada, por sus propiedades antiandrogénicas para el tratamiento del AV; compite con la testosterona y la dihidrotestosterona por unirse al receptor de andrógenos.¹⁶ Los efectos sistémicos de la espironolactona sobre la síntesis suprarrenal de precursores de andrógenos también pueden contribuir a su eficacia clínica, aunque a dosis terapéuticas esto puede ser poco probable.^{16,17} La espironolactona conlleva un riesgo de hiperkalemia e hiponatremia porque es un diurético ahorrador de potasio.¹⁶⁻¹⁸ Los estudios en personas sanas encontraron un bajo riesgo de hiperkalemia clínicamente significativa y en general, no requirieron seguimiento.¹¹ Debido a la complejidad del tratamiento antiandrogénico del acné y que sus resultados no siempre reproducibles, se decidió realizar esta revisión para objetivar la eficacia de la espironolactona en esta patología.

Material y Métodos

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada en el área de dermatología sobre el tema terapéutico del AV ante el uso de espironolactona. Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo la guía para revisiones sistemáticas y metaanálisis.¹⁹ Se realizaron búsquedas en las bases de datos de "Scopus, PubMed, Embase, Science direct, Cochrane Library y Google Scholar" en busca de estudios publicados sobre el tratamiento del AV con espironolactona. Las palabras clave de búsqueda fueron: [(espironolactona y acné o acné y espironolactona) o (tratamiento del acné)]. La búsqueda se realizó del 4 de enero al 31 de marzo de 2021. Algunos otros estudios se obtuvieron mediante una búsqueda manual en Google y la selección de referencias de artículos relevantes. El protocolo del estudio fue elaborado, registrado y publicado en la base de datos internacional de revisiones sistemáticas registradas prospectivamente en salud y atención social (PROSPERO), con el registro CRD42021247491. Los criterios de inclusión de esta revisión sistemática fueron: 1) Manuscritos publicados desde el 1 de enero de 1980 hasta el 31 de marzo de 2021, 2) Texto completo en cualquier idioma, 3) Artículos que trataran sobre pacientes con AV y tratamiento con espironolactona, 4) Que tuvieran cualquier número de participantes, 5) De todos los grupos de edad, 6) Cualquier sexo y 7)

Espironolactona como terapia base, en cualquiera de sus presentaciones.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Manuscritos con fines comerciales y 2) Estudios de investigación básica. Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos de estudios originales sobre el tratamiento del AV con espironolactona. Un diagrama de flujo de PRISMA, (Figura 1) muestra el proceso involucrado en la obtención de estudios elegibles.

Selección de artículos y evaluación de la calidad metodológica

La selección de estudios se realizó según los criterios de elegibilidad. Tres revisores independientes evaluaron los títulos y los resúmenes. Se utilizó el marco de población, intervención, comparación y resultado (PICO por las siglas del nombre en inglés: "Population, Intervention, Comparison, Outcome") para determinar la elegibilidad de los estudios. Después de eso, fueron evaluados por completo al analizar su contenido. La evaluación de la calidad se realizó mediante la "Mixed Methods Appraisal Tool" (MMAT), versión 2018 en donde los puntajes de calidad total oscilaron entre 60 y 100%.

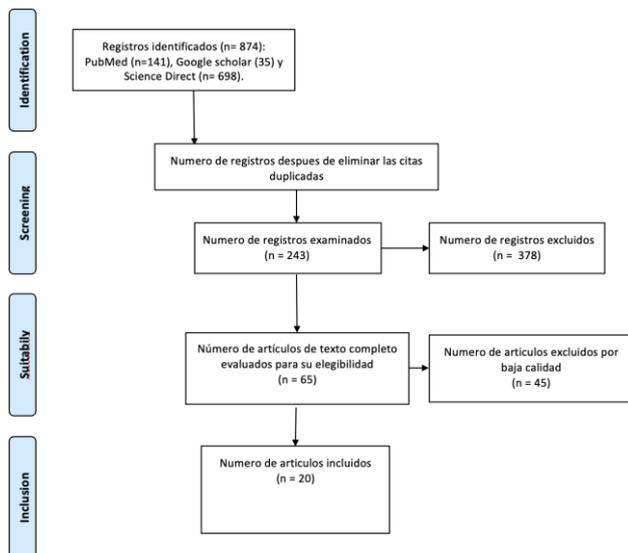


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA en cuatro niveles: En apoyo, este estudio incluye las pautas de elementos de notificación preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA).

Recolección y análisis de datos

Los manuscritos fueron revisados sistemáticamente según el tratamiento del AV con espironolactona. Los datos se extrajeron de los estudios después de una extensa evaluación y revisión. Veinte manuscritos cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la revisión sistemática (Figura 1). La extracción de los resultados de los manuscritos fue

realizada por tres revisores. Las variables de interés para cada estudio se organizaron en hojas de cálculo estandarizadas y se clasificaron según las siguientes características: autores, tipo de tratamiento suministrado, efectividad demostrada, datos de eficacia y reacciones adversas. Los resultados se organizaron en 5 tablas diferentes. Se analizaron resultados tanto cualitativos como cuantitativos.

Características de las intervenciones

Las intervenciones terapéuticas de terapia con espironolactona confirmaron resultados consistentes en los 20 estudios analizados, se incluyeron artículos con varios tipos de terapia en los que se integraron en 2 grupos. El primer grupo corresponde a los artículos cuyo tratamiento con espironolactona tiene combinaciones terapéuticas y/o la espironolactona es comparada con otro fármaco (Tabla 1). El segundo grupo pertenece a los artículos cuyo tratamiento fue único con espironolactona y no se combinó ni comparó su efectividad con otros fármacos (Tabla 2). Del mismo modo observamos que de manera independiente al tipo de terapéutica brindada las combinaciones presentaron diversos grados de efectividad reportada en los artículos. Así, para el grupo de terapia combinada y/o comparada con otros fármacos se recabaron los grados de efectividad en escaso, moderado y significativo (según el porcentaje reportado en cada artículo se estableció un 30% o menos para resultado "escaso", 31-60% para "moderado" y >60% para "significativo" (Tabla 3). De igual manera se graduó con resultado escaso, moderado y significativo con los mismos porcentajes reportados para el grupo de monoterapia (Tabla 4).

Resultados

De un total de 243 artículos, 20 artículos cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la revisión sistemática (Figura 1), de los cuales 15 utilizaron tratamientos acompañantes o comparativos además de la espironolactona y los otros 5 únicamente utilizaron espironolactona como monoterapia. De los 20 artículos incluidos 9 fueron estudios observacionales retrospectivos y los otros 11 fueron estudios controlados aleatorizados. La población total referida en los 20 artículos fue de 44,592 pacientes (algunos de ellos únicamente fueron reportados por sus registros médicos). Del total anterior, solo se reportó el sexo de 40,352 (90.5%) pacientes. De estos últimos, 40,289 (99.8%) pacientes fueron femeninos y 62 (0.15%) masculinos. De los 44,592 pacientes inicialmente registrados, solo terminaron los respectivos protocolos 40,289, es decir, solo el 90.3% (debido a eliminación o abandono de los pacientes). De 44,592 pacientes que se

reportaron, solo 8,981 (20.1%) fueron tratados con espironolactona. El rango de edad de los pacientes

reportados oscila de 12 – 66 años, con un promedio ponderado de 23 años.

Tabla 1. Análisis de tratamiento con espironolactona para estudios comparativos y/o que utilizaron combinaciones.

Autor	Fármaco en combinación	Tratamiento en comparación	Dosis de espironolactona usada
Goodfellow et al., 1984 ²⁰	Ninguno	Placebo	50, 100, 150 o 200 mg / día
Afzali et al., 2012 ²¹	Ninguno	Placebo	Aplicación dos veces día
Barbieri et al., 2018 ²²	Ninguno	Tetraciclinas	No mencionado
Krunic et al., 2008 ²³	Etinilestradiol y drospirenona.	Ninguno	100 mg / día
Muhlemann et al., 1986 ²⁴	Anticonceptivos (en 6 de las 21 pacientes).	Placebo	200 mg / día
Patiyasikunt et al., 2020 ²⁵	Peróxido de benzoilo	Placebo	25 o 50 mg / día
Cusan et al., 1994 ²⁶	Anticonceptivos	Flutamida	50 mg / 2 veces al día
Kriplani et al., 2009 ²⁷	Etinilestradiol 35µg y acetato de ciproterona 2 mg	Etinilestradiol 35µg y acetato de ciproterona 2 mg más finasterida 5 mg	100 mg / día
Park et al., 2018 ²⁸	Anticonceptivos orales y antibióticos	Anticonceptivos orales, antibióticos y placebo	25 – 300 mg / día
Charmy et al., 2017 ²⁹	Anticonceptivos orales y antibióticos	Anticonceptivos orales y antibióticos	100 – 200 mg / día
Shaw, 2000 ³⁰	Anticonceptivos y antibióticos	Combinación de espironolactona más antibióticos o más anticonceptivos	100 – 200 mg / día
Roberts et al., 2021 ³¹	Antibióticos y anticonceptivos orales	Combinación de espironolactona más antibióticos o espironolactona más anticonceptivos	100 mg / día
Vijayendran et al., 2018 ³²	Clindamicina	Isotretinoína más clindamicina	50 mg / día
Roberts et al., 2020 ³³	Antibióticos y anticonceptivos orales	Combinación de espironolactona más antibióticos o más anticonceptivos orales	100 mg / día
Turowski y James, 2007 ³⁴	Amoxicilina y trimetoprima-sulfametoxazol	Combinación de espironolactona con amoxicilina o combinación con trimetoprima – sulfametoxazol.	50 – 200 mg / día

Tabla 2. Análisis de tratamiento con espironolactona para estudios no comparativos.

Autor	Vía de administración	Dosis utilizada
Sato et al., 2006 ³⁵	Oral	200 mg / día
Isvy-Joubert et al., 2017 ³⁶	Oral	25 – 150 mg / día
Yemisci et al., 2005 ³⁷	Oral	50 mg dos veces al día
Grandhi y Alikhan, 2017 ³⁸	Oral	50 – 100 mg / día
Cortez de Castro et al., 1986 ³⁹	Oral	100 mg / día

Tabla 3. Mejoría en el acné para estudios comparativos

Artículo	Fármaco acompañante	Fármaco comparativo	Escaso	Moderado	Significativo
Goodfellow et al., 1984 ²⁰	Ninguno	Placebo		X	

Afzali et al., 2012 ²¹	Ninguno	Placebo	X		
Barbieri et al., 2018 ²²	Ninguno	Tetraciclinas			X
Kronic et al., 2008 ²³	Etinilestradiol y drospirenona	Ninguno			X
Muhlemann et al., 1986 ²⁴	Anticonceptivos (en 6 de las 21 pacientes).	Placebo			X
Patiyasikunt et al., 2020 ²⁵	Peróxido de benzoilo al 2.5%	Placebo		X	
Cusan et al., 1994 ²⁶	Anticonceptivos	Flutamida		X	
Kriplani et al., 2009 ²⁷	Etinilestradiol 35µg y acetato de ciproterona 2 mg	Etinilestradiol 35µg y acetato de ciproterona 2 mg más finasterida		X	
Park et al., 2018 ²⁸	Anticonceptivos orales y antibióticos	Anticonceptivos orales, antibióticos y placebo.			X
Charny et al., 2017 ²⁹	Anticonceptivos orales y antibióticos	Anticonceptivos orales y antibióticos			X
Shaw, 2000 ³⁰	Anticonceptivos y antibióticos	Combinación de espironolactona más antibióticos o más anticonceptivos		X	
Roberts et al., 2021 ³¹	Antibióticos y anticonceptivos orales	Combinación de espironolactona más antibióticos o espironolactona más anticonceptivos		X	
Vijayendran et al., 2018 ³²	Clindamicina	Isotretinoína más clindamicina	X		
Roberts et al., 2020 ³³	Antibióticos y anticonceptivos orales	Combinación de espironolactona más antibióticos o más anticonceptivos orales			X
Turowski y James, 2007 ³⁴	Amoxicilina y trimetoprima-sulfametoxazol	Combinación de espironolactona con amoxicilina o combinación con trimetoprima – sulfametoxazol y monoterapia.			X

Tabla 4. Mejoría en el acné para estudios no comparativos.

Artículo	Escaso	Moderado	Significativo
Sato et al., 2006 ³⁵			X
Isvy-Joubert et al., 2017 ³⁶			X
Yemisci et al., 2005 ³⁷			X
Grandhi y Alikhan, 2017 ³⁸			X
Cortez de Castro et al., 1986 ³⁹		X	

Tabla 5. Reacciones adversas de la espironolactona

Efecto(s) adverso(s)	Participantes expuestos	Participantes que la presentó	%	Referencias
Alteraciones menstruales	1334	255	19.1	Goodfellow et al., 1984 ²⁰ Muhlemann et al., 1986 ²⁴ Patiyasikunt et al., 2020 ²⁵ Cusan et al., 1994 ²⁶ Charny et al., 2017 ²⁹ Shaw, 2000 ³⁰ Vijayendran et al., 2018 ³² Roberts et al. 2020 ³³ Sato et al., 2006 ³⁵ Isvy-Joubert et al., 2017 ³⁶ Yemisci et al., 2005 ³⁷

				Grandhi y Alikha, 2017 ³⁸
Hiperkalemia	80	10	12.5	Shaw, 2000 ³⁰
Pigmentación localizada en el sitio de tratamiento	36	4	11.1	Afzali et al., 2012 ²¹
Mareos	672	65	9.6	Muhlemann et al., 1986 ²⁴ Patiyasikunt et al., 2020 ²⁵ Cusan et al., 1994 ²⁶ Charny et al., 2017 ²⁹ Roberts et al., 2020 ³³ Isvy-Joubert et al., 2017 ³⁶ Yemisci et al., 2005 ³⁷
Fatiga	613	56	9.1	Charny et al., 2017 ²⁹ Shaw, 2000 ³⁰ Roberts et al., 2020 ³³ Yemisci et al., 2005 ³⁷
Descamación	36	3	8.3	Afzali et al., 2012 ²¹
Sensibilidad mamaria	388	23	5.9	Patiyasikunt et al., 2020 ²⁵ Cusan et al., 1994 ²⁶ Charny et al., 2017 ²⁹ Shaw, 2000 ³⁰ Roberts et al., 2021 ³¹ Isvy-Joubert et al., 2017 ³⁶
Ardor en el sitio de tratamiento	36	2	5.5	Afzali et al., 2012 ²¹
Náuseas	201	10	4.9	Muhlemann et al., 1986 ²⁴ Kriplani et al., 2009 ²⁷ Shaw, 2000 ³⁰ Yemisci et al., 2005 ³⁷ Cortez de Castro et al., 1986 ³⁹
Diuresis aumentada	266	12	4.5	Goodfellow et al., 1984 ²⁰ Charny et al., 2017 ²⁹ Shaw, 2000 ³⁰ Yemisci et al., 2005 ³⁷ Cortez de Castro et al., 1986 ³⁹
Calambres / Tetania	70	3	4.2	Isvy-Joubert et al., 2017 ³⁶
Cefalea	122	5	4.1	Roberts et al., 2021 ³¹ Vijayendran et al., 2018 ³² Cortez de Castro et al., 1986 ³⁹
Erupción cutánea	80	3	3.8	Roberts et al., 2021 ³¹
Diarrea	80	3	3.8	Roberts et al., 2021 ³¹
Hipotensión arterial	150	4	2.6	Isvy-Joubert et al., 2017 ³⁶ Shaw, 2000 ³⁰
Melasma	80	2	2.5	Shaw, 2000 ³⁰
Aumento de peso	122	3	2.5	Charny et al., 2017 ²⁹ Cortez de Castro et al., 1986 ³⁹
Edema en extremidades	176	4	2.3	Kriplani et al., 2009 ²⁷ Sato et al., 2006 ³⁵
Somnolencia	110	2	1.8	Charny et al., 2017 ²⁹
Piernas inquietas	110	2	1.8	Charny et al., 2017 ²⁹
Pérdida de peso	180	3	1.6	Charny et al., 2017 ²⁹ Isvy-Joubert et al., 2017 ³⁶
Hipertensión	60	1	1.6	Kriplani et al., 2009 ²⁷
Depresión	60	1	1.6	Kriplani et al., 2009 ²⁷
Xerosis	80	1	1.25	Shaw, 2000 ³⁰
Disminución libido	190	2	1.05	Charny et al., 2017 ²⁹ Shaw, 2000 ³⁰

Deshidratación	110	1	0.90	Charny et al., 2017 ²⁹
Caída de cabello	110	1	0.90	Charny et al., 2017 ²⁹
Prurito	110	1	0.90	Charny et al., 2017 ²⁹
Fotosensibilidad	110	1	0.90	Charny et al., 2017 ²⁹
Ansiedad	110	1	0.90	Charny et al., 2017 ²⁹
Taquicardia	110	1	0.90	Charny et al., 2017 ²⁹
Sabor metálico	110	1	0.90	Charny et al., 2017 ²⁹
Dolor abdominal	110	1	0.90	Charny et al., 2017 ²⁹

Efectos de las intervenciones

Todos los estudios incluidos con intervenciones basadas en espironolactona ofrecieron resultados positivos en pacientes con acné en sus diferentes grados clínicos. Aunque la efectividad por cada grupo fue variable, en los 15 manuscritos del grupo de terapia combinada y/o comparativa, solo dos (13.3%) artículos mostraron eficacia escasa^{21,32}, seis estudios (40%) describieron la eficacia como moderada^{20,25,26,27,30,31} mientras que siete manuscritos (46.7%) mencionaron una eficacia significativa^{22-24,28,29,33,34} (Tabla 3). De los estudios pertenecientes al grupo de monoterapia, en un manuscrito (20%) se concluyó una eficacia moderada³⁹ y en cuatro (80%) artículos se encontró una eficacia significativa³⁵⁻³⁸ (Tabla 4).

Reacciones adversas

Dieciocho de los 20 artículos que fueron incluidos en la revisión reportaron diversas reacciones adversas. Las alteraciones menstruales fueron las más comunes,^{20,26,29,30,33,35-38} seguido por la hiperkalemia,³⁰ pigmentación localizada en la zona en donde se utilizó la terapia tópica,²¹ mareos,^{24-26,29,33,36,37} y fatiga,^{29,30,33,37} Se presentaron otras reacciones adversas con menos frecuencia (Tabla 5).

Discusión

El AV es una patología dermatológica compleja y con una prevalencia global considerable.⁸ Esta nosología afecta a hombres y mujeres, con una prevalencia aumentada en pacientes de género femenino.¹⁰ Sin embargo, el aumento anómalo o bien exacerbado de andrógenos en mujeres, favorece la aparición de AV en ellas en etapas post adolescentes y premenopáusicas.^{18,40} Desafortunadamente, múltiples tratamientos han sido utilizados para el AV sin lograr una completa eficacia. Lo anterior llevó a probar diferentes estrategias terapéuticas, incluyendo el uso de la espironolactona como una opción terapéutica en el AV de origen androgénico.¹³ La presente revisión analizó 20 manuscritos y en la mayoría de éstos la eficacia de espironolactona fue de moderada a significativa (Tablas 3 y 4). Lo que muestra un resultado coherente con lo descrito en otras revisiones en donde reportan una mejoría del AV con espironolactona de 52%

a 96%.^{41,42} En este sentido, se propone a la espironolactona como una opción terapéutica para el AV, principalmente en pacientes con las siguientes características: mujeres en etapa post adolescente a pre menopáusica, con rasgos clínicos de hiperandrogenismo, historia previa acné con falla al tratamiento, clínica de hirsutismo o con lesiones cutáneas asociadas a altos niveles plasmáticos de andrógenos.^{3,43-45} Es importante considerar las reacciones adversas que pueden presentarse al consumir este fármaco. Las reacciones más comunes con el uso de la espironolactona por vía oral (100 – 500 mg / día) como diurético en casos de hipertensión pulmonar o edema son: hiperkalemia, deshidratación, hiponatremia, síntomas gastrointestinales, molestias neurológicas, exantema y ginecomastia.^{46,47} En la presente revisión, los manuscritos reportaron diversas reacciones adversas, en diferente frecuencia, dependientes de la dosis y la vía de administración (Tabla 5). Las 5 reacciones adversas más comunes fueron alteraciones menstruales, hiperkalemia, pigmentación localizada en el sitio del tratamiento, mareos y fatiga. Estos hallazgos concuerdan con las reacciones adversas reportadas en otros estudios en donde los efectos secundarios más comunes fueron efectos diuréticos (29%), irregularidades menstruales (22%) y sensibilidad en los senos (17%) también fueron reportados el agrandamiento de los senos, hipotensión ortostática, hiperkalemia y reducción de la libido.^{48,49}

Las debilidades de la presente revisión son el número de artículos incluidos, pues gran parte de los artículos encontrados tenían al AV como una patología acompañante o bien se utilizaban formulaciones distintas a la espironolactona para el tratamiento del AV. Por otro lado, dos de los artículos no mencionaron las reacciones adversas, lo que genera inconsistencias con la presente revisión y revisiones anteriores.^{41,42}

Sin lugar a dudas se establece a la espironolactona como base porible de un efectivo tratamiento que nos puede ayudar a disminuir el riesgo de antibioticoterapia.⁵⁰

De tal manera que, para desarrollar futuras revisiones o bien estudios de este tema, se sugiere incluir un número más grande de estudios y generar flexibilidad y especificidad en el momento de establecer los criterios de búsqueda. Asimismo, incluir variantes de acné de

diferentes etiologías, lo que permitirá al investigador notar y establecer las variantes nosológicas y de potencial blanco terapéutico.

Resumen de resultados:

1. Todos los artículos incluidos en la revisión cuentan con una calidad metodológica adecuada según el MMAT versión 2018.
2. El 100% de los artículos muestra eficacia de la espironolactona para el AV en diferentes grados.
3. La terapia combinada de otros fármacos (antibióticos y no antibióticos), en conjunto con espironolactona se muestra como favorable ante el AV de origen androgénico.
4. Las reacciones adversas de la espironolactona son variables, en su mayoría tolerables (no causan discapacidad ni ponen en peligro la vida de los pacientes), por lo que para su uso se debe evaluar la relación riesgo-beneficio.
5. Algunos artículos mostraron que la espironolactona favorece el tratamiento de otras nosologías originadas del hiperandrogenismo aparte del AV como lo son: hirsutismo y alopecia.

Conclusiones

La presente revisión encontró que los pacientes con AV de origen androgénico, que reciben terapia con espironolactona parecen evolucionar favorablemente. Debido a la heterogeneidad en los diseños, los instrumentos de medición y los tratamientos aplicados, esta conclusión debe ser considerada con fines de orientación en el tratamiento individualizado del AV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con este artículo.

Referencias

- [1] Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754.
- [2] Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol.* 2001;145(1):100-4.
- [3] Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LR dos S, Nogueira VMA, Terzian LR, Steiner D, et al. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):428-35.
- [4] Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris: Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):474-85.
- [5] Janani S, Sureshkumar RA. Comprehensive Review on Acne, its Pathogenesis, Treatment, In-Vitro and In-Vivo Models for Induction and Evaluation Methods. *Int J Pharm Sci.* 2019; 10(7): 3155-77.
- [6] Law MPM, Chuh AAT, Lee A, Molinari N. Acne prevalence and beyond: acne disability and its predictive factors among Chinese late adolescents in Hong Kong: Acne disability and its predictive factors among Chinese late adolescents. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(1):16-21.
- [7] Agüero de Zaputovich F, Samudio M. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes que consultan por acné. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2015;13(1):7-16.
- [8] White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2):34-7.
- [9] Krowchuk DP. Managing acne in adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(4):841-57.
- [10] Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):56-9.
- [11] Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-73.
- [12] Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *American Journal of Clinical Dermatology.* *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(8):571-8.
- [13] Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651-63.
- [14] Mills OH, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1986;25(10):664-7.
- [15] Leyden JJ, Hickman JG, Jarratt MT, Stewart DM, Levy SF. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. *J Cutan Med Surg.* 2001; 5:37-42.
- [16] Armanini D, Andrisani A, Bordin L, Sabbadin C. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2016;17(13):1713-5.
- [17] Menard RH, Guenther TM, Kon H, Gillette JR. Studies on the destruction of adrenal and testicular cytochrome P-450 by spironolactone. Requirement for the 7alpha-thio group and evidence for the loss of the heme and apoproteins of cytochrome P-450. *J Biol Chem.* 1979;254(5):1726-33.
- [18] Azarchi S, Bienenfeld A, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1509-21.
- [19] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
- [20] Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, Cream JJ, Holland S, Scully J, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol.* 1984;111(2):209-14.
- [21] Afzali BM, Yaghoobi E, Yaghoobi R, Bagherani N, Dabbagh MA. Comparison of the efficacy of 5% topical spironolactone gel and placebo in the treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(1):21-5.

- [22] Barbieri JS, Choi JK, Mitra N, Margolis DJ. Frequency of treatment switching for spironolactone compared to oral tetracycline-class antibiotics for women with acne: A retrospective cohort study 2010-2016. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(6):632-8.
- [23] Kronic A, Ciurea A, Scheman A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):60-2.
- [24] Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ, Wise P. Oral spironolactone: an effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol*. 1986;115(2):227-32.
- [25] Patiyasikunt M, Chancheewa B, Asawanonda P, Noppakun N, Kumtornrut C. Efficacy and tolerability of low-dose spironolactone and topical benzoyl peroxide in adult female acne: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatol*. 2020;47(12):1411-6.
- [26] Cusan L, Dupont A, Gomez J-L, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 1994;61(2):281-7.
- [27] Kriplani A, Thulkar J, Agrawal N, Kulshrestha V, Ammini AC, Kumar G. A comparative study of Diane-35 plus spironolactone and Diane-35 plus finasteride in cases of hirsutism and acne. *Int J Endocrinol Metab*. 2009; 7:235-41.
- [28] Park JH, Bienenfeld A, Orlow SJ, Nagler AR. The Use of Hormonal Antiandrogen Therapy in Female Patients with Acne: A 10-Year Retrospective Study. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):449-55.
- [29] Charny JW, Choi JK, James WD. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients. *International Journal of Women's Dermatology*. 2017;3(2):111-5.
- [30] Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(3):498-502.
- [31] Roberts EE, Newshean S, Davis DMR, Hand JL, Tollefson MM, Wetter DA. Use of spironolactone to treat acne in adolescent females. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(1):72-6.
- [32] Vijayendran N, Kale M, Jamale V, Nikam B, Hussain A, Patil SJ. Efficacy and Safety Profile of Spironolactone 50mg v/s Isotretinoin 10mg in the Treatment of Female Patients with Acne Vulgaris Grade 1-2 - A Double Blinded, Randomized Comparative Study. *JMSCR*. 2018;6(2):166-78.
- [33] Roberts EE, Newshean S, Davis MDP, McEvoy MT, Newman CC, Sartori Valinotti JC, et al. Treatment of acne with spironolactone: a retrospective review of 395 adult patients at Mayo Clinic, 2007-2017. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):2106-10.
- [34] Turowski CB, James WD. The efficacy and safety of amoxicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and spironolactone for treatment-resistant acne vulgaris. *Adv Dermatol*. 2007; 23:155-63.
- [35] Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, Aiba-Kojima E, Watanabe-Ono A, Suga H, et al. Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians. *Aesthetic Plast Surg*. 2006;30(6):689-94.
- [36] Isvy-Joubert A, Nguyen J-M, Gaultier A, Saint-Jean M, Le Moigne M, Boisrobert E, et al. Adult female acne treated with spironolactone: A retrospective data review of 70 cases. *Eur J Dermatol*. 2017;27(4):393-8.
- [37] Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(2):163-6.
- [38] Grandhi R, Alikhan A. Spironolactone for the treatment of acne: A 4-year retrospective study. *Dermatology*. 2017;233(2-3):141-4.
- [39] Cortez de Castro G, Pacheco A, Naranjo H, Palacios A. Spironolactone in the treatment of acne [Espironolactona en el tratamiento del acne]. *Dermatol Venez*. 1986; 24:103-105.
- [40] Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem*. 2011;44(13):1035-40.
- [41] Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral spironolactone for acne vulgaris in adult females: A hybrid systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):169-91.
- [42] Searle TN, Al-Niaimi F, Ali FR. Spironolactone in dermatology: uses in acne and beyond. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(8):986-93.
- [43] Lucky AW. Endocrine aspects of acne. *Pediatr Clin North Am*. 1983;30(3):495-9.
- [44] Zouboulis C, Chen W-C, Thornton M, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res*. 2007;39(2):85-95.
- [45] Alan S, Cenesizoglu E. Effects of hyperandrogenism and high body mass index on acne severity in women. *Saudi Med J*. 2014;35(8):886-9.
- [46] Batterink J, Stabler SN, Tejani AM, Fowkes CT. Spironolactone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD008169.
- [47] Carone L, Oxberry SG, Twycross R, Charlesworth S, Mihalyo M, Wilcock A. Spironolactone. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(2):288-92.
- [48] Shaw JC, White LE. Long-term safety of spironolactone in acne: Results of an 8-year followup study. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(6):541-5.
- [49] Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(1):17-23.
- [50] Han JJ, Faletsky A, Barbieri JS, Mostaghimi A. New acne therapies and updates on use of spironolactone and isotretinoin: A narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):79-91.