



Localizador: 19001

Novedades en acné

Acne news

Diana Elizabeth Medina Castillo,* Diana A Aguilar Medina,[‡] Assad Atala Freyat,[§] Jaime Piquero Martín,^{||} Eduardo D Poletti Vázquez[¶]

Palabras clave:
Acné, novedades.

Keywords:
Acne, news.

* Dermatóloga de práctica privada, Dermatológica D'Corium Médica Comofort.

[‡] Médico pasante del Servicio Social de la Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac.

[§] Dermatólogo de práctica privada. Jojutla, Morelos, México.

^{||} Dermatólogo de práctica privada en Caracas, Venezuela, experto en acné y rosácea, miembro de la *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne* y del Grupo Latinoamericano de Estudio para Acné.

[¶] Médico Internista y Dermatólogo. Profesor de las Universidades: Autónoma de Aguascalientes y Cuauhtémoc, plantel Aguascalientes. Práctica privada DERMANORTE. Aguascalientes, México.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
06/Enero/2019.
Aceptado:
22/Abril/2019.



RESUMEN

El acné es una enfermedad inflamatoria del complejo pilosebáceo. Es una de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial que afecta principalmente a la población adolescente. Existen novedades en cuanto a fisiopatología y filogenética que han demostrado otros genes dentro del *filum propionibacteraceae* y que han dado origen a la nueva denominación de *Propionibacterium acnes* a *Cutibacterium acnes*. Se desglosan las modalidades terapéuticas entre las cuales hay medicamentos tópicos y vía oral emergentes con diferentes mecanismos de acción, incluyendo biológicos y moléculas blanco para combatir la seborregulación, antiinflamatorios y antiandrógenos. El estudio del microbioma y la disbiosis intestinal que produce alteraciones en la piel y el resurgimiento de los probióticos. Los mitos se han ido diluyendo en cuanto a la relación que existe del acné con la dieta y se han basado incluso en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

ABSTRACT

Acne is an inflammatory disease of the pilosebaceous complex. It is one of the most frequent diseases worldwide and affects mainly the adolescent population. There are news in terms of physiopathology, phylogenetics that has shown other genes within the *filum propionibacteriaceae* and that have given rise to the new name of *Propionibacterium acnes* to *Cutibacterium acnes*. The therapeutic modalities are broken down, among which there are topical and oral medications with different mechanisms of action including biological and target molecules to combat sebum-regulation, anti-inflammatory and anti-androgens. The study of the microbiome and intestinal dysbiosis that produces alterations in the skin and the resurgence of probiotics. The myths have been diluted in terms of the existing relationship of acne with diet and have even been based on the prevention of cardiovascular diseases.

INTRODUCCIÓN

El acné es un trastorno inflamatorio crónico del complejo pilosebáceo de patogénesis multifactorial y morfología variable. A nivel mundial, el grupo de edad más afectado son los adolescentes hasta en un 85%.

Por ser una enfermedad crónica se considera que impacta la calidad de vida de quien la padece.¹

Los datos epidemiológicos de acuerdo con Frierlander² refieren que, en los últimos 15 años, la edad de inicio de esta enfermedad ha disminuido hasta los 11.7 años en promedio.

Entre 15 y 20% de la población general sufre de acné, los grupos de edad más afectados son entre los 15 y 17 años y el grado de severidad clínica en el grupo de mujeres es entre los 17-18 años y en los hombres entre los 19 y 21 años.

Se ha encontrado que el acné puede persistir después de la adolescencia de un 3 a 5% en los hombres y mujeres, respectivamente.

El acné femenino tiene una prevalencia en mujeres de 30 años de 35.2%, en el grupo de 40 años 26.3% y mayores de 50 años 15.3%; este incremento en la prevalencia de acné en este grupo se ha atribuido al estrés y desórdenes del sueño o privación del mismo.³

CUADRO CLÍNICO Y FORMAS ESPECIALES DE ACNÉ

Clínicamente se presenta en regiones donde abundan los folículos pilosos y que son sensibles a los andrógenos: cara, región anterior y posterior del tronco.

El comedón se forma a partir de que *C. acnes* secreta sustancias proinflamatorias, activando *Toll Like receptor-2* (inflamomas) y, en concordancia con lo dicho en el resumen, el acné ya se considera con inflamación subclínica desde el inicio.

La clasificación actual divide al acné en:

1. No inflamatorio
2. Inflamatorio
3. Residual

El acné no inflamatorio se caracteriza por presentar comedones de cabeza abierta y cerrada que afectan la región frontal, nasal y mentoniana (Figura 1).

El acné inflamatorio es cuando se agrega al cuadro la diseborrea, pápulas y pústulas y de acuerdo con el número de lesiones se considera leve, moderado y severo (Figura 2). En ocasiones se pueden observar trayectos fistulosos y considerarse severos por la secuela cicatrizal que éstos conllevan. Las formas más agresivas de la enfermedad son las que se denominaron acné *conglobata* donde, además de todas las lesiones descritas, se aprecian lesiones de aspecto nodular, pseudoquistes y abscesos. Cuando se observan lesiones inflamatorias a nivel de región preesternal y espalda, éstas se asocian con mayor resistencia al tratamiento.

El acné residual incluye lesiones como manchas postinflamatorias, cicatrices atróficas, hipertróficas y queloides. La hiperpigmentación residual (Figura 3) o postinflamatoria es una causa común de descontento con el tratamiento de acné, sobre todo en países con fototipos de IV a VI (clasificación de Fitzpatrick).

Las formas especiales de acné por edad de inicio son el neonatal, infantil, prepuberal, juvenil y acné prolongado de la mujer adulta.⁴

Entre otras formas especiales de acné también se encuentra la ocasionada por fármacos, cosméticos, el acné estival o tropical, el acné ocupacional, el excoriado y el *fulminans*.

Los síndromes autoinflamatorios son aquéllos con deficiencia en la señalización de interleucina 1, se han relacionado con acné y son los siguientes: PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné), PASH (pioderma gangrenoso, acné e hidrosadenitis), SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), entre otros.⁵

La foliculitis por Gram negativos es una infección del folículo pilosebáceo en pacientes con acné en tratamiento de larga duración con antibióticos de amplio espectro, sobre todo tetraciclinas. Puede ser superficial o pustulosa que cursa con múltiples pústulas centro-faciales, con halo eritematoso y profundo que presenta pseudoquistes y abscesos en cara, nuca y tronco ocasionados por especies de *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *P. aeruginosa*.⁶

El edema facial persistente o enfermedad de Morbihan, donde se observan edema sólido o tumefacción facial con eritema y lesiones de acné y de rosácea. Se asocia a anomalías endocrinológicas y patogénicamente, se



Figura 1. Acné no inflamatorio.



Figura 2. Acné inflamatorio.

cree que es un desbalance en la producción linfática y su drenaje (Figura 4).^{7,8}

FISIOPATOLOGÍA

El proceso fisiopatológico del acné comienza con la adrenarquia, donde se empieza a secretar andrógenos por



Figura 3. Acné y manchas postinflamatorias.



Figura 4. Enfermedad de Morbihan.

parte de las glándulas suprarrenales que estimulan, por una parte, el queratinocito para producir la descamación folicular, y por otro lado, estimulan el sebocito para aumentar su secreción; todo esto altera el microambiente folicular que producirá inflamación.

En la superficie cutánea, la comunidad microbiana se encuentra constituida por grupos bacterianos como las corinebacterias, propionibacterias y estafilococos y su interacción es esencial para el mantenimiento de la piel sana. El *Staphylococcus epidermidis* se encuentra en un 27% en la piel, y el *Propionibacterium acnes*, que es una bacteria Gram positiva anaerobia, es más ubicua, ya que puede estar en mucosa oral, gástrica, intestinal, conjuntival, en las vías urinarias y en la próstata y sólo constituye un 2% de la población cutánea. Esta bacteria degrada triglicéridos en ácidos grasos de cadena corta y produce ácido propiónico y butírico para mantener el pH ácido; se considera un comensal en las glándulas sebáceas y previene la colonización fúngica, actúa como un oportunista en la fisiopatología del acné; sin embargo, no es la proliferación de éste la que lo desencadena, sino el desequilibrio de los filotipos.⁹

Tras un análisis genómico de alta resolución combinando la subunidad S del ARNr y ADN g+c se demostró la filogenicidad y un nuevo gen de las *Propionibacteriaceae*, el cual estimula la producción de lipasa, fosfolipasa y triacilglicerol, que degradan sebo; los otros genes de estas bacterias sufrieron delección como parte del proceso adaptativo, por esta tipificación de bases de ADN y exhaustiva investigación genómica se ha decidido cambiar el nombre a *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*).

El *Cutibacterium acnes* tiene tres filotipos o divisiones de importancia cutánea:

1. *C. acnés*, variedad *acnés*, subdivisión IA1 e IA2.
2. *C. acnés*, variedad *defendens*.
3. *C. acnés*, variedad *elongatum*.

También se determinó que la población de estas bacterias es igual en piel sana que en pacientes con acné.

Existen 82 cepas conocidas de *C. acnes*. La variedad más frecuente y virulenta es la tipo *C. acnes* IA1 y el tipo IA2; aunque es de baja virulencia, está demostrado que cuenta con un gen llamado CRISPR/cas, que lo hace muy resistente a clindamicina.

C. acnes es capaz de desencadenar la respuesta inmunitaria innata y adaptativa tanto celular como humoral. Libera péptidos antimicrobianos, factores proinflamatorios como las proteasas, lipasas, hialuronidasas y quimiocinas

que atraen inicialmente linfocitos tipo CD4 y ulteriormente, polimorfonucleares y macrófagos. Por medio de su proteína transmembrana, se une a la porción intracelular de los TLR2/6 (*toll like receptor*) y activan la cascada de señalización que incluye las siguientes citocinas con su función respectiva:

1. IL-1 (interleucina-1), que incrementa la hiperqueratinización folicular.
2. FNT- α (*factor de necrosis tumoral-alfa*) como mediador de respuesta inflamatoria.
3. INF- γ (*interferón-gamma*), también mediador de respuesta inflamatoria.
4. IL-8 (interleucina-8), que es un quimio-atrayente de neutrófilos.
5. IL-10 (interleucina-10), que funciona como antiinflamatorio e inmunosupresor.
6. IL-12 (interleucina-12), la cual tiene un efecto sinérgico con el FNT- α e INF- γ .
7. IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1), que también estimula la hiperproliferación del queratinocito.¹⁰

Las proteasas del *C. acnes* inducen la activación de metaloproteinasas MMP 1, 2, 3, 9, que además de ayudar a la diferenciación del queratinocito, producen alteraciones en la queratinización y cicatrización.

Los neutrófilos liberan enzimas lisosómicas y especies reactivas de oxígeno que dañan el folículo produciendo inflamación.

Por otra parte, en la etiopatogenia del acné se ha demostrado que también a nivel de la superficie cutánea, se activan o se inhiben los PPAR (receptores activadores de proliferación de peroxisomas) que modifican la producción de lípidos, activan la apoptosis de sebocitos, intensifican la inflamación y promueven la diferenciación celular; actualmente ya se encuentran en estudio blancos terapéuticos a este nivel.¹¹

TRATAMIENTO

Antibióticos

Los antibióticos que se utilizan en el acné pueden ser tópicos y sistémicos, no deben ser empleados como monoterapia para evitar la resistencia bacteriana.

Las guías actuales de tratamiento para acné recomiendan el uso de retinoides y peróxido de benzoílo. Existen formulaciones combinadas de ambos y también combinaciones con antibióticos tópicos, lo que ha generado un tratamiento más eficaz en corto tiempo, que estimula más el apego por parte del paciente.

Los antibióticos tópicos como clindamicina, eritromicina y clindamicina actúan inhibiendo la producción de interleucina-12 (IL-12) e interferón- γ (IFN- γ) mediante los monocitos activados por *C. acnes*, también se ha demostrado inhibición de la interleucina-1 alfa (IL-1 α), interleucina-6 y 8 (IL-6 y IL-8) provenientes de los queratinocitos. Además, el nadifloxacino y la clindamicina tienen actividad lipogenolítica y antiinflamatoria en los sebocitos activados por peptidoglucano y factor de crecimiento insulínico.

La resistencia bacteriana a eritromicina y clindamicina se ha reportado hasta en un 91% en España, debido a mutaciones genéticas de las subunidades ribosómicas 16 y 23S. El consenso español para el tratamiento tópico para acné «FORACNE» recomienda que, si hay sensibilidad a los antibióticos expuestos anteriormente, se puede utilizar con precaución la sulfacetamida tópica o formulaciones con azufre, sin olvidar la alergia a sulfonamidas y los importantes eventos adversos que ésta ocasiona.¹²

Algunos antibióticos relativamente nuevos se han estudiado para utilizarlos en acné, entre ellos se encuentran el nadifloxacino al 1% crema y la dapsona al 7.5% en gel (Aczone®).

El nadifloxacino tópico al 1% es un antibiótico sintético de amplio espectro, pertenece a las quinolonas de tercera generación, cuenta con radical fluorinado en la posición 9, lo cual lo hace una fluoroquinolona. Su mecanismo de acción es bloquear la formación de la superespiral de ADN de doble cadena sobre la acción de la ADN-girasa (topoisomerasa), reduciendo la tensión molecular y disminuyendo radicales libres generados por los neutrófilos, lo que explica su capacidad antibacteriana. Otros estudios en animales indican que este medicamento puede suprimir la actividad de transcripción del receptor androgénico PPAR hasta en un 30% e hipotéticamente podría disminuir la producción del sebo en pacientes con acné.¹³

De acuerdo con las guías estadounidenses para tratamiento de acné,¹⁴ se ha utilizado la dapsona en gel al 7.5%, este antibiótico es un derivado de la anilina y tiene en su estructura un átomo de azufre que une dos átomos de carbono y su mecanismo de acción antimicrobiana es por inhibición de la síntesis de ácido fólico, también se le han conferido efectos antiinflamatorios por inhibir las especies reactivas que producen los neutrófilos; sin embargo, esta última propiedad no se ha estudiado por completo.¹⁵ En acné se ha utilizado vía tópica en gel al 7.5% con resultados convenientes cuando se prescribe dos veces al día durante 12 semanas en mujeres adultas con acné, nivel de evidencia A-I y II. No se han hecho estudios en niños menores de 12 años, por lo que no se recomienda en este grupo de edad y otra recomendación

es no utilizarlo junto con peróxido de benzoílo porque confiere una tonalidad naranja-marrón a la piel; esta presentación tampoco requiere examen para determinar glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Otros tratamientos tópicos

Las moléculas de retinoide son lipofílicas y penetran a través de la membrana de la célula por endocitosis al citoplasma, se produce la conversión a ácido retinoico (tretinoína) con la asistencia de la proteína fijadora de retinol celular (CRBP-I) para su paso al núcleo a través de la unión a la proteína fijadora de ácido retinoico celular (CRABP-II) (predominante en piel humana). En cada familia de receptores se han identificado tres isotipos α , β , γ . El ligando clásico de los receptores RAR es el ácido retinoico, mientras que el único retinoide que se une a receptores RXR es el ácido 9-cis-retinoico. Farmacológicamente, los retinoides realizan funciones inmunológicas, antiinflamatorias, antitumorales, y son inductores de apoptosis; entre otras características, poseen también las funciones de modulación, proliferación y diferenciación del queratinocito, y alteran la cohesión celular, lo que ayuda al efecto antiseborreico y antiacné. Inhiben la expresión de TLR2 en los monocitos, reducen los TLR2 y CD4 sin afectar la expresión de TLR1 y 4.

Los retinoides son considerados primera línea de tratamiento y pueden ser utilizados combinados con peróxido de benzoílo y antibióticos tópicos.

Existe un nuevo retinoide denominado retinoato de hidroxipinacolona (pinacolone retinoato), que es un éster del ácido retinoico permitido en formulaciones cosméticas y que ha perdido su acidez. Se presenta en forma de glicoesferas de retinol, mantiene su estabilidad y facilita la entrada a la piel; viene combinado con un oligopéptido o biopep 5 (con una tecnología basada en 15 aminoácidos vegetales), que demuestra actividad antimicrobiana. También se le atribuyen propiedades despigmentantes porque bloquea la tirosinasa, favorece el crecimiento y la diferenciación epidérmica y normaliza el epitelio folicular. Se ha otorgado su uso como terapia de mantenimiento posterior al uso de isotretinoína oral.^{16,17}

Otro retinoide recientemente estudiado es el trifaroteno 0.05 y 0.01% en crema, que es un agonista selectivo RAR γ , es activo y estable en el queratinocito, pero rápidamente metabolizado por los microsomas hepáticos. Se considera que es altamente comedolítico, antiinflamatorio y despigmentante. Tiene una potente actividad en la diferenciación epidérmica, proliferación, respuesta al estrés y novedosas vías de señalización como la proteólisis, hidratación

cutánea y adhesión celular que lo hacen diferente a los retinoides convencionales. Aún continúa en estudio y se recomienda su uso tópico por cuatro semanas.¹⁸

El consenso de manejo práctico del acné (*Global Alliance To Improve Outcomes in Acne*) hace las siguientes recomendaciones para el uso de retinoides tópicos:

1. El retinoide tópico debe incluirse en el manejo inicial del acné de cualquier tipo.
2. Preguntar acerca de la tolerancia cutánea al paciente, si ésta existe, iniciar una hora de aplicación y retirar el producto, o indicar su uso cada tercer día.
3. Usar unidad dedo o del tamaño de un «chícharo».
4. Aplicación de una capa delgada.
5. Usar dermolimpiadores suaves.
6. Seleccionar fórmulas de acuerdo con la cantidad de seborrea de cada paciente.
7. Educar al paciente acerca de la dermatitis retinoide durante la primera y segunda semana.¹⁹

El peróxido de benzoílo se encuentra en concentraciones de 2.5, 5 y 10%, dependiendo la tolerabilidad cutánea. Su mecanismo de acción al penetrar la piel se convierte en ácido benzoico y produce radicales libres dentro del folículo pilosebáceo generando su acción bactericida; al ser un queratolítico adelgaza la barrera o la película protectora del *C. acnes* (biofilm), por lo que disminuye las probabilidades de desarrollar resistencia bacteriana. Todas las cepas de *C. acnes* son sensibles al peróxido de benzoílo, lo que lo ha convertido en el fármaco ideal para monoterapia, terapia combinada y para abatir la resistencia a los antimicrobianos.

Otro producto es el peróxido de hidrógeno al 4-5%; antimicrobiano que tiene la misma efectividad que el peróxido de benzoílo, logra la reducción de comedones hasta en un 90% y pústulas en 60% en un periodo de 60 días. Tiene utilidad reconocida asociada a un queratolítico como el ácido salicílico y al D-5 pantenol para mejorar la penetración e hidratación a la piel, con la ventaja adicional de que esta combinación tiene buena tolerancia al exponerse al sol.^{20,21}

Los alfa-hidroxiácidos como el ácido glucólico y láctico se encuentran en frutas, azúcares y plantas, sus propiedades son exfoliantes porque disminuyen la cohesión de los corneocitos, dispersan la melanina y aumentan la síntesis de colágeno, por lo que se encuentran en formulaciones de venta libre en mostrador (OTC); son considerados como adyuvantes en acné cicatrizal y manchas postinflamatorias.^{21,22} Al ácido acelaico, un ácido dicarboxílico

de cadena lineal que actúa inhibiendo la tirosinasa y la síntesis de queratina, se le han atribuido también ciertos efectos inhibitorios en la conversión de la testosterona en 5-dihidrotestosterona por inhibición de la 5-reductasa; sin embargo, este último efecto sólo ha sido demostrado *in vitro*. Se ha utilizado en crema o gel al 15 y 20% para pacientes embarazadas con acné y para hiperpigmentación postinflamatoria.

Nicotinamida o vitamina B3 se encuentra en gel al 4%, inhibe la producción de IL-8 y la quimiotaxis de leucocitos.

Medicamentos tópicos emergentes para acné

En los últimos 20 años se ha incrementado el número de publicaciones acerca de nuevos regímenes terapéuticos debido, por una parte, a las novedades en la etiopatogenia del acné y, por otra, al incremento de la resistencia bacteriana por mal uso de antibióticos, a la teratogenicidad y a otros efectos adversos que producen los retinoides, lo que disminuye el apego al tratamiento.

Entre éstos se encuentran:

1. Medicamentos tópicos de efectos sebo-supresor, antimicrobianos y con propiedades antiinflamatorias.
 - Olumacostat glasaretil o inhibidor de acetil-coenzima, cuya función es reducir grasas monoinsaturadas.
 - α propionato de cortexolona 17, que es fuerte antagonista de andrógenos periféricos, se ha utilizado en crema al 0.05% y tiene actividad local más eficiente que finasterida, progesterona y flutamida. Se utilizó en un estudio piloto por ocho semanas con mejor tolerancia y efectividad que la tretinoína.
 - Inhibidor de la estearoil desaturasa, cuyo efecto es seborreductor.
2. Medicamentos tópicos que limitan la resistencia bacteriana y que pueden actuar sobre las biopelículas que forma el *C. acnes*.
 - CBT SL5 péptido antimicrobiano de la bacteria *Enterococcus faecalis*, que, además de antimicrobiano, posee efecto antiinflamatorio y 100 ng/mL reduce la secreción de IL-8 y antagonista de receptores Toll 2.
 - Complejo regulador TLR2 con extracto de *umbelliferae*, que funciona como antimicrobiano porque regula la producción de IL-8 e inhibe TLR2.
 - Óxido nítrico gel al 4% (SB204) con funciones antimicrobianas e inmunomoduladoras.
 - Extracto de *Myrtus communis*, que evita la formación de biopelículas aproximadamente en 48 horas

y se considera coadyuvante para evitar resistencia bacteriana.

3. Medicamentos que afectan el sistema de melanocortina.
 - KDTp tripéptido derivado C terminal de la hormona estimulante del melanocito y es supresor de IL-1, IL-6, IL-8.
 - Pentaclorhidrato de omiganán (catelicidina), que se considera antimicrobiano contra biopelículas de *C. acnes*.
 - *Diallyl disulfide oxide* (M-DDO) y pirfenidona, que tendría función dual como antimicrobiano y antifibrótico.
 - Minociclina tópica como antimicrobiano y antiinflamatorio.^{23,24}

Medicamentos vía oral

Los antibióticos sistémicos están indicados en acné inflamatorio moderado, pero afectan el tórax; por lo que las recomendaciones generales son no utilizarlos como monoterapia y combinarlos con tratamiento tópico. Se prescriben en dosis antimicrobianas que minimizan la resistencia bacteriana y que además tienen un efecto antiinflamatorio. En promedio se utilizan de seis a ocho semanas con un máximo de 16 semanas. Se han utilizado tetraciclinas, sulfonamidas, macrólidos y cefalosporinas.

Para el tratamiento de acné existe una nueva tetraciclina denominada sareciclina evaluada para vía oral a dosis de 1.5 mg/kg/día, aún en estudio fase III para probar su eficacia y tolerabilidad.

En ocasiones es necesario utilizar antibióticos con anti-conceptivos, espironolactona e isotretinoína en pacientes embarazadas con acné o en pacientes con intolerancia a ciertos antibióticos; la opción que propone Guzmán y cols. es utilizar amoxicilina 1,000-1,500 mg al día, dependiendo del grado de severidad, durante 12 semanas combinada con los diversos tratamientos antiacné. Lo utilizaron en 26 pacientes con una mejoría de acné del 82%. Se requieren más estudios con diversos antibióticos para estas situaciones especiales.²⁵

El zinc vía oral también tiene propiedades antiacné, se ha utilizado en dosis de 50 µg, con lo que en algunos estudios se ha demostrado su propiedad antiandrogénica por inhibición de la dihidrotestosterona, propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas, porque inhibe la quimiotaxis de polimorfonucleares y el crecimiento bacteriano y bloquea TLR2 y el FNT- α e IL-6.

Aun empleando las formas de sulfato y gluconato de zinc, por ahora tan sólo debe ser considerado como alternativa o tratamiento complementario en el entorno clínico. De hecho, no ha mostrado beneficio superior

al ser comparado contra minociclina u oxitetraciclina. Falta por conocerse más sobre su beneficio a través de estudios con mayor tamaño de la muestra, periodos más prolongados de seguimiento y estudios adicionales a gran escala, doble ciego, aleatorizados y controlados, que determinen el régimen de tratamiento óptimo de alta eficacia.^{26,27}

Isotretinoína es un derivado sintético de la vitamina A y fue aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration*) en 1982, se utiliza vía oral y se considera primera línea para acné severo nódulo-quístico, *conglobata* y para *fulminans* a dosis de 0.5-1 mg/kg/día y llegar a una dosis acumulada de 120 a 220 mg/kg. Debe ser tomado con alimentos y su nivel plasmático alcanza hasta el 60% de biodisponibilidad. El brote inicial se minimiza con dosis bajas. Aunque no hay una dosis de mantenimiento reconocida como estándar, cada vez se busca ponderar los beneficios a largo plazo, más que los efectos secundarios. Se pueden observar recaídas en caso de pacientes con disqueratosis, acné en el tronco, historia familiar de acné, mujeres adultas y en menores de 18 años. Un 22% de los pacientes puede recaer al año, por lo que se puede iniciar un segundo ciclo terapéutico. La recaída del padecimiento sigue siendo un problema, pero se reconoce que se relaciona más con el tamaño inicial de la glándula sebácea que con la dosis acumulativa.

Accutane NF® (*new formulation*) micronizó la molécula para aumentar la biodisponibilidad y podría tomarse sin necesidad de alimentos grasos; sin embargo, no demostró diferencias clínicas y ya no se comercializó. En 2012, la FDA aprobó la isotretinoína que tiene mayor biodisponibilidad y contiene nanopartículas del fármaco, cada cápsula contiene aceite de soya y propilgalato como conservador, las cápsulas se denominaron en Canadá Lidose® y en Estados Unidos Absorica® y existen de 10, 20, 30 y 40 mg.

La dosis es de 0.5 mg/kg/día durante 2-4 semanas, posteriormente se hace ajuste de la dosis de 0.1-1 mg/kg/día y se utiliza de 12 a 16 semanas.

Sus principales efectos adversos son cefalea, xerosis y queratitis; las precauciones en cuanto al embarazo son iguales que en todos los retinoides.²⁸

Antiandrógenos

Son pocas las novedades terapéuticas en este campo y se han limitado a mujeres.

Finasterida es un medicamento oral aprobado en Estados Unidos por la FDA para alopecia androgenética. Sin embargo, se ha considerado como tratamiento para acné. En un estudio pequeño con 12 pacientes de

género femenino con acné y alopecia androgenética de patrón femenino y niveles de testosterona normal, nueve presentaron mejoría de ambas patologías a la ingesta de finasteride. Idealmente, se requeriría que ésta fuera tópica para que sólo actuara localmente.

Terapias blanco inmunomoduladoras emergentes en el tratamiento de acné

1. IL-1a anticuerpo monoclonal gevokizumab (Ra-18C3) se ha estudiado en fase II y III, inhibe la cascada de inflamación en el acné; sin embargo, los resultados aún no se han publicado.
2. IL-17 anticuerpo monoclonal (CJM112) incrementa la expresión de la IL-17 en las células de la piel con lesiones de acné con un mecanismo antiinflamatorio.
3. Inhibidor de la hidrolasa A4 de leucotrienos: la síntesis de leucotrienos en la glándula sebácea genera especies reactivas de oxígeno que atraen monocitos y neutrófilos. El zileutón oral (inhibidor de la 5 lipooxigenasa) y los inhibidores de hidrolasa A4 ayudan a disminuir la síntesis de leucotrienos B4, lo cual ha quedado demostrado en un estudio clínico multicéntrico fase II, donde se han utilizado para el tratamiento de acné moderado por 12 semanas disminuyendo la severidad del mismo.

Agentes neuromoduladores

La glándula sebácea cuenta con receptores colinérgicos, por lo cual el bloqueo de los mismos con toxina botulínica tipo A puede disminuir la producción de sebo. Se realizaron dos estudios, uno doble ciego controlado con placebo, en el que se utilizó la toxina fuera de indicación (*off label*) en la mitad de la cara, lo que redujo la producción de sebo y la disminución del tamaño de los poros. Un segundo estudio fase II doble ciego utilizó la toxina en forma tópica (ANT-1207) en el tratamiento de acné moderado a severo y desde el año 2013 que se terminó el estudio no se han publicado los resultados.

Probióticos

Los probióticos han vuelto a cobrar importancia en su uso para diversas enfermedades de la piel, contienen microorganismos con un excelente perfil de seguridad, se han utilizado como inmunomoduladores y antiinflamatorios en enfermedades como dermatitis atópica, psoriasis, rosácea y acné. Entre muchas bacterias, existe una denominada *Nitrosomonas eutropha*, que produce amoníaco en el metabolismo de los nitratos, lo cual impide la formación de

lípidos y tiene un efecto antiinflamatorio. Esta bacteria normalmente se encuentra en nuestra piel; sin embargo, aseos frecuentes, y el uso de jabones antibacterianos han hecho que ya no se forme parte de ese microbioma, por lo que investigadores suponen que reintroducir nuevas cepas de la bacteria podría tener un efecto adecuado, y lo han utilizado en forma tópica B244 (*N. eutropha* D23) por 12 semanas con buenos resultados.

Otros prebióticos utilizados en acné son los *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* durante ocho días con 15 días de descanso y reintroducción por otros ocho días.

L. acidophilus, *B. bifidum*, dosis de 5×10^9 y 20×10^9 UFC (unidades formadoras de colonias) por 12 semanas *L. rhamnosus* 3×10^9 UFC o 75 mg, dividido en dos dosis por 12 semanas, con disminución de lesiones inflamatorias de acné.²⁹

Dieta y acné

De acuerdo con toda la cascada de inflamación que produce el acné, se ha encontrado que la interleucina-1 influye hasta en el 76% en la producción del mismo. Recientes estudios han demostrado que el polimorfismo genético de IL 1-A-889 está relacionado con el acné exacerbado por la dieta.³⁰

El acné es más frecuente en países con dieta occidental rica en carbohidratos, leche y derivados. El incremento de estas vías de señalización es un hallazgo en la resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus, cáncer y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. Incluso el acné ya forma parte de las enfermedades mTORC1 «enfermedades de la civilización» y, por ende, algunos autores le llaman síndrome metabólico del folículo piloso.³¹

Otros autores refieren que la alimentación desempeña un papel importante, además del acné, en hidrosadenitis supurativa, rosácea y dermatitis seborreica, ya que han encontrado que la dieta hiperglucémica incrementa la insulina y modula los receptores FOXO1/mTORC1, que sobreexpresan citoqueratinas para producir hiperproliferación de los queratinocitos e hipercornificación de la pared folicular, también llamada eje piel-intestino.³²

Por lo tanto, lo que podemos observar clínicamente son:

1. Prepúberes con acné temprano, adrenarca y acantosis *nigricans*.
2. Mujeres adolescentes o adultas con acné severo de localización maxilar, hirsutismo y alopecia de patrón androgénico.
3. Hombres con acné severo y diseborrea.

Estos hallazgos clínicos obligan al dermatólogo a estudiar a los pacientes bajo la sospecha de síndrome metabólico y síndrome de ovarios poliquísticos y trastornos de hiperandrogenismo afines como factores de riesgo de cardiopatía isquémica, infertilidad, dislipidemia y cáncer de mama.

Un estudio realizado por endocrinólogos australianos remarca que la deficiencia de vitamina D a nivel molecular reduce la expresión de biomarcadores inflamatorios IL-6, IL-8, MMP9 e inhibe los linfocitos Th17, los cuales en condiciones normales, actuarían como un péptido antimicrobiano que contienen los sebocitos contra *C. acnes*. La deficiencia de vitamina D y la positividad de anticuerpos transglutaminasa se explica por la mala absorción del epitelio intestinal inflamado.³³ Un reciente metaanálisis concluye que la ingesta de lácteos es un factor de riesgo de desarrollar acné.³⁴

COMENTARIO

El acné es una enfermedad frecuente que ha cambiado la epidemiología, la fisiopatología y, por ende, los tratamientos.

La actualización continua sobre el acné es parte importante de la formación del dermatólogo.

AGRADECIMIENTOS

A mis coautores por el interés y disponibilidad para revisar este manuscrito.

A Horacio Rosas Chimal por incitarme a actualizar el tema.

Al Dr. Javier Ruiz Ávila y a la Dra. Patricia Carmona por permitirme presentar esta actualización en el Congreso Internacional Derma Cosmética 2018.

Correspondencia:

Diana Elizabeth Medina Castillo

Dermatóloga de práctica privada,
Dermatológica D'Corium Médica Comonfort.
Av. Comonfort Núm. 100,
Col. Barrio Coaxustenco,
Metepéc, Estado de México.
Teléfono: +52 1722 3969747
E-mail: mecasdiderma@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Rathi SK. Acne and treatment: the current scenario. *Indian J Dermatol*. 2011; 56: 7-13.
- Friendlander SF, Eichenfield LF, Fowler JF Jr, Fried RG, Levy ML, Webster GF. Acne epidemiology and pathophysiology. *Sem Cutan Med Surg*. 2010; 29 (2 Suppl 1): 2-4.
- Dréno B. Treatment of adult female acne: a new challenge. *JEADV*. 2015; 29 Suppl 5: 14-19.
- Poletti-Vázquez ED, Hernández-Collazo AA. *Acné: nuevas tendencias, mejores estrategias*. En: Sociedad Mexicana de Dermatología A.C.; Arenas-Guzmán R, Torres-Guerrero E, Salazar-Rojas E, coordinadores. PRODERMA Programa de Actualización en Dermatología: Ciclo 1. Ciudad de México: Artmed Panamericana; 2017. pp. 73-108 (Sistema de Educación Continua a Distancia, v. 1).
- Arostegui JI. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin*. 2011; 7: 45-50.
- Maldonado GCA, Lin S. Artículo de revisión: foliculitis infecciosas (parte I). *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2014; 23: 90-98.
- Chirino ME, Villa R, Florencia RM, Pedrozo L, Rodríguez SS. Enfermedad de Morbihan: exitosos tratamiento con isotretinoína oral. *Arch Arg Dermatol*. 2016; 66: 5-8.
- Morales TA, Ocampo CJ. Acné panorama general y terapéutica actual. *Dermatología CMQ*. 2009; 7: 18-25.
- Dréno B, Precastaing S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 Suppl 2: 5-14.
- O'Neil AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018; 6: 177-193.
- Grupo Colombiano para el Estudio del Acné; Orozco B, Velásquez MM, Meléndez E, Pabón JG, Motta A, Anaya L et al. Vías inflamatorias en la fisiopatología del acné. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2013; 21: 339-359.
- Guerra TA, de Lucas LR, Moreno GJC, Pérez LM, Rivera PM, Martínez PE et al. Consenso en el tratamiento tópico del acné. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2015; 43: 104-121.
- Fierro-Arias L, Lopez-Gehrke I. Nadifloxacin. *Dermatol Rev Mex*. 2016; 60: 37-44.
- Work Group: Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 945-973e33.
- Clavellina MM, Moreno CG. Dapsona su uso en dermatología. *Dermatología CMQ*. 2014; 12: 47-51.
- Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Ricci M, Bertoldi AM et al. Efficacy and safety of a 12 month treatment with a combination of hidroxiipinacolona retinoate and retinol glycospheres as maintenance therapy patients after oral isotretinoin. *G Ital Dermatovenereol*. 2017; 152: 13-17.
- Truchuelo MT, Jimenez N, Mavura D, Jaén P. Assessment of the efficacy and safety of a combination of topical retinoids (retinsphere) in maintaining post treatment response of acne to oral isotretinoin. *Actas Derm Sifilogr*. 2015; 106: 126-132.
- Trivedi MK, Bosanac SS, Sivamani RK, Larsen LN. Emerging therapies for acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19: 505-516.
- Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona-Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78 (2S1): S1-S23.e1.
- Fabbrocini G, Panariello L, Donnarumma M, Mazzella C. Effectiveness and tolerability of a topical gel containing hydrogen peroxide, salicylic acid and d-panthenol in the treatment of mild-moderate acne. *Eur J Acne Rel Dis*. 2014; 5: 69-71.
- Ricci F, Masini F, Fossati B, Frascione P, De Waure C, Capizzi R et al. Combination therapy with hydrogen peroxide (4%), salicylic acid (0.5%) and D-panthenol (4%): efficacy and skin tolerability in common acne vulgaris during sun exposure period. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20: 232-236.
- Dréno B, Nocera T, Verrière F, Vienne MP, Ségard C, Vitse S et al. Topical retinaldehyde with glycolic acid: study of tolerance and acceptability in association with anti-acne treatments in 1,709 patients. *Dermatology*. 2005; 210 (Suppl 1): 22-29.
- Zouboulis CC, Dessinioti C, Tsatsou F, Gollnick HPM. Anti-acne drugs in phase 1 and 2 clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017; 26: 813-823.
- Feuillolay C, Pecastaings S, Le Gac C, Fiorini-Puybaret C, Luc J, Joulia P et al. A *Myrtus communis* extract enriched in myrtucummulones and ursolic acid reduces resistance of *Propionibacterium acnes* biofilms to antibiotics used in acne vulgaris. *Phytomedicine*. 2016; 15: 307-315.
- Guzman AK, Choi JK, James WD. Safety and effectiveness of amoxicillin in the treatment of inflammatory acne. *Int J Womens Dermatol*. 2018; 4: 174-175.
- Cervantes J et al. The role of zinc in the treatment of acne: a review of the Literature. *Dermatologic Therapy*. 2017; e125-e176.
- Gupta VK, Mahajan KSM, Pushpinder SC. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract*. 2014; 2014: 1-11.
- Guy F, Webster MD et al. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-lidose) and the innovator isotretinoin formulation: A randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69: 762-767.
- Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis front. *Microbiol*. 2018; 9: 1459.
- Vulgaris I, Brahim AA, Salem RM, El-Shimi OS, Baghdady SMA, Hussein S. IL1A (-889) gene polymorphism is associated with the effect of diet as a risk factor in acne. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 1. doi: 10.1111/jocd.12516. [Epub ahead of print].
- Melnik BC. Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. 2018; 36: 29-40.
- Maarouf M, Platto JF, Shi VY. The role of nutrition in inflammatory pilosebaceous disorders: implication of the skin? Gut axis. *J Austral Dermatol*. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ajd.12909>.
- Stewart TJ, Bazergy C. Hormonal and dietary factors i acne vulgaris versus controls. *Demato-Endocrinol*. 2018; 10: 1-4.
- Dai R, Hua W, Chen W, Xiong L. The effect of milk consumption on acne a metaanalysis of observational studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 2244-2253.