

## Artículo original

# Niveles de IGF-1 en pacientes con acné inflamatorio

Adriana Lorena Ramírez-Mares,\* Martha Alejandra Morales-Sánchez,\* María Luisa Peralta-Pedrero,\* María Guadalupe Olgún-García,\* Fermín Jurado-Santa Cruz\*

## RESUMEN

**Introducción:** El acné es una enfermedad crónica inflamatoria de la unidad pilosebácea, que afecta al 9.4% de la población mundial adolescente. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) está implicado en la fisiopatología del acné, sobre todo el tipo inflamatorio. **Objetivo:** Determinar y comparar los niveles de IGF-1 de pacientes con acné inflamatorio leve y grave. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal comparativo de mayo a julio de 2016 en un centro de referencia para enfermedades de la piel. Se consideraron pacientes de 12 a 25 años de edad con diagnóstico de acné inflamatorio leve y grave; se les realizó la medición sérica de los niveles de IGF-1. **Resultados:** Se reclutaron 103 pacientes, 50 con diagnóstico de acné inflamatorio leve (52% hombres y 48% mujeres) y 53 con acné grave (52.8% hombres y 47.2% mujeres). El índice de masa corporal (IMC) se encontró elevado en el grupo de acné grave ( $p < 0.022$ ). No se encontraron diferencias en los niveles promedio de IGF-1 entre los grupos de acné leve y grave, 282.26  $\mu$ U/mL versus 286.62  $\mu$ U/mL, respectivamente. **Conclusiones:** Los niveles de IGF-1 en individuos con acné leve y grave, no presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto a la gravedad del acné.

**Palabras clave:** Acné vulgar, factor de crecimiento similar a la insulina, adolescente, adulto.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acne is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit, which affects 9.4% of the adolescent population worldwide. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is implicated in the pathophysiology of acne, especially the inflammatory type. **Objective:** To determine and compare IGF-1 levels in patients with mild and severe inflammatory acne. **Material and methods:** A comparative cross-sectional study was carried out from May to July at a referral skin center. Patients aged 12 to 25 years with diagnosis of mild and severe inflammatory acne were recruited and serum IGF-1 was measured in both groups. **Results:** One hundred and three patients were recruited, 50 with mild inflammatory acne (52% men and 48% women) and 53 with severe acne (52.8% men and 47.2% women). Body mass index (BMI) was higher in the group of severe acne ( $p < 0.022$ ). No differences were found on average IGF-1 levels among both groups, 282.26  $\mu$ U/mL versus 286.62  $\mu$ U/mL, respectively. **Conclusions:** IGF-1 levels in individuals with mild and severe acne do not present statistically significant differences directly proportional to the severity of acne.

**Key words:** Acne vulgaris, insulin-like growth factor, adolescent, adult.

## INTRODUCCIÓN

El acné vulgar es una enfermedad inflamatoria de la unidad pilosebácea, caracterizada clínicamente por la presencia de comedones, pápulas, pústulas y lesiones de aspecto nodular, diseminadas a cara y tronco.<sup>1</sup>

Se estima que el acné afecta a 9.4% de la población mundial durante la adolescencia.<sup>2,3</sup> En el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», el acné es el primer motivo de consulta y anualmente se atienden 48.84 pacientes con este diagnóstico por cada 1,000 consultas otorgadas.<sup>4</sup>

Uno de los cuatro factores involucrados en la patogenia del acné es el incremento en la producción de sebo,<sup>5-8</sup> la cual depende de la acción de las siguientes hormonas: andrógenos, estrógenos, hormona del crecimiento, insulina, factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1), hormona corticotrópica, hormona adrenocorticotropa y melanocortina.<sup>6-10</sup>

\* Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

La producción de sebo inicia en la pubertad junto con la elevación de los niveles de hormona de crecimiento e IGF-1.<sup>11,12</sup> Los queratinocitos epidérmicos expresan receptores para IGF-1 que pertenecen al grupo de receptores transmembrana, y que albergan una actividad tirosinquinasa intrínseca.<sup>13,15</sup> Mediante esta vía, el IGF-1 aumenta la lipogénesis activando las señales de transducción de las vías metabólicas P13K/Akt y MAPK/ERK y regulando la síntesis de ácidos grasos.<sup>16-18</sup>

En adultos con acné persistente se ha encontrado que los niveles séricos de IGF-1, dehidroepiandrosterona sulfatada y dihidrotestosterona están asociados a la cuenta de lesiones de acné y al grado de seborrea.<sup>14,19</sup> En el síndrome de Laron o déficit congénito de IGF-1 los pacientes tratados con IGF-1 recombinante desarrollan acné, mientras que aquéllos que no reciben tratamiento sustitutivo no lo desarrollan.<sup>19</sup> Un estudio realizado en 49 pacientes con acné y 42 controles sanos no demostró diferencias en los niveles séricos de insulina, glucosa, IGF-1 y leptina entre ambos grupos.<sup>20</sup> Sin embargo, otro estudio realizado en 50 pacientes con acné y 36 controles sanos encontró niveles más altos de IGF-1 en los pacientes con acné grave.<sup>21</sup>

Ante la evidencia contradictoria sobre los niveles de IGF-1 y su relación con la gravedad del acné aunado a la falta de estudios en población mexicana, el objetivo de este estudio fue determinar si existe diferencia entre los niveles de IGF-1 entre pacientes con acné leve y grave en nuestra población.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal comparativo en el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México de mayo a julio del 2016, el cual fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación. Todos los participantes del estudio, y en el caso de menores de edad sus padres o tutores, firmaron la carta de consentimiento informado.

Se reclutaron hombres y mujeres de 12 a 25 años de edad con diagnóstico clínico de acné inflamatorio leve y grave. El acné se clasificó como leve cuando presentaran menos de 20 lesiones inflamatorias; y grave cuando éstas fueron más de 50. Se excluyeron pacientes con las siguientes enfermedades: hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de ovario poliquístico y síndrome de Cushing, enfermedades autoinmunes; así como aquéllos que se encontraban bajo tratamiento con los siguientes fármacos: glucocorticoides, litio, testosterona, fenitoína e isoniazida. También se excluyeron

los pacientes que consumían suplementos alimenticios a base de proteínas y vitaminas.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa en la cual se documentó el peso y talla. Un dermatólogo realizó el conteo de las lesiones inflamatorias y clasificó la gravedad del acné. Posteriormente, se les solicitó a los pacientes que contestaran el cuestionario DLQI (*Dermatology Quality of Life Index*) para evaluar su calidad de vida; con la versión validada al español de México que puede consultarse en: <http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi/dlqi-different-language-versions/>. La determinación de los niveles de IGF-1 se realizó con un equipo Immulite 1000 de Siemens por electroquimioluminiscencia en un laboratorio certificado a partir de una muestra de sangre previo ayuno de 12 horas. Se tomaron como referencia para los niveles normales de IGF-1, los parámetros estandarizados de acuerdo a la población mexicana, documentados por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».<sup>22</sup>

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula para comparar medias, con una potencia de 80%, alfa de 0.05 y un intervalo de confianza de 95%, con base en la desviación estándar de los niveles de IGF-1 del estudio de Cerman.<sup>21</sup> El reclutamiento se realizó mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Los datos se analizaron con el programa SPSS v. 19. Se realizó estadística descriptiva de las variables de estudio con media y desviación estándar en caso de variables cuantitativas y proporciones para las variables cualitativas. La comparación de las variables cualitativas entre ambos grupos se realizó mediante  $\chi^2$ , y de los niveles de IGF-1 y el resto de las variables cuantitativas con t de Student para muestras independientes. Se consideró que una diferencia era estadísticamente significativa cuando el valor de p era menor de 0.05.

## RESULTADOS

Se estudiaron 103 pacientes, de los cuales 50 formaban parte del grupo de acné inflamatorio leve, 26 (52%) hombres y 24 (48%) mujeres. El total de pacientes con acné grave fue de 53, 28 (52.8%) hombres y 25 (47.2%) mujeres. Ambos grupos fueron similares en la razón mujer:hombre (Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) = 0.0071, p = 0.933). La edad mínima fue de 12 años para el grupo de acné leve y 13 años para el grupo de acné severo, siendo la edad máxima para ambos grupos 25 años. La distribución de los pacientes por grupo de edad se muestra en el **cuadro I**.

En relación a los segmentos corporales afectados, 43.4% de los pacientes con acné grave presentaba lesiones en tórax anterior comparado con 4% del grupo de acné leve ( $p = 0.0001$ ). Los datos fueron similares en tórax posterior, 62.4% versus 8% en los grupos de acné grave y leve, respectivamente ( $p = 0.0001$ ). De los 103 pacientes, sólo 17.3% tenía el hábito de fumar. El índice de masa corporal promedio en el grupo de acné leve fue de  $22.24 \text{ kg/m}^2$  ( $DE = 3.17 \text{ kg/m}^2$ ) y de  $23.81 \text{ kg/m}^2$  ( $DE = 3.64 \text{ kg/m}^2$ ) en el grupo de acné grave ( $p = 0.022$ ). Dichos valores fueron diferentes; sin embargo, dentro de parámetros normales.

El nivel promedio de IGF-1 más bajo fue de  $177.20 \text{ ng/mL}$  ( $DE = 56.469 \text{ ng/mL}$ ) en el grupo de 25 años de edad con acné leve, mientras que el mayor fue de  $393.67 \text{ ng/mL}$  ( $DE = 62.314 \text{ ng/mL}$ ) en el grupo de 12 a 15 años de edad con acné grave. Con respecto a los niveles séricos de IGF-1 y su relación con la gravedad del acné, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los cuatro grupos de edad evaluados. El promedio de los valores de IGF-1 por grupo de edad se muestra en el **cuadro II**.

De todos los individuos evaluados, únicamente presentaron alteración en la determinación de IGF-1 una mujer de 22 años y un hombre de 25 años, presentando

#### CUADRO I. DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO DE LOS GRUPOS DE ACNÉ LEVE Y GRAVE.

Edad (años)	Hombres n = 54		Mujeres n = 49	
	Leve	Grave	Leve	Grave
12-15	8	4	0	2
16-20	16	19	15	13
21-24	0	3	6	5
25	2	2	3	5
Totales	26	28	24	25

#### CUADRO II. NIVELES SÉRICOS DE IGF-1 POR GRUPO DE EDAD.

Edad (años)	n = 50	n = 53	p
	Leve	Grave	
	Promedio (DE)	Promedio (DE)	
12-15	348.25 (84.512)	393.67 (62.314)	0.241
16-20	324.42 (86.034)	282.31 (81.459)	0.05
21-24	279.17 (88.307)	231.38 (64.701)	0.264
25	177.20 (56.469)	239.14 (70.041)	0.134

un nivel superior a los niveles de referencia para nuestra población.

Con respecto al DLQI, el promedio del grupo de acné leve fue de 3.26 puntos ( $DE = 3.72$  puntos) y de 3.51 puntos ( $DE = 3.955$  puntos) en el grupo de acné grave ( $p = 0.743$ ), sin diferencias significativas entre ellos. La calificación del DLQI nos refleja que el acné en nuestra muestra de pacientes tuvo un impacto similar tanto en el grupo de acné grave como en el grupo de acné leve.

#### DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos, los niveles de IGF-1 no muestran diferencia estadísticamente significativa al comparar las determinaciones séricas entre pacientes con acné inflamatorio leve y grave; tampoco se observaron diferencias al compararlos con su valor normal, ya estandarizado para nuestra población mexicana.

Estos resultados contrastan con lo previamente reportado por Cerman en Turquía, en donde aparentemente existe una ligera elevación de los niveles de IGF-1 en pacientes con acné grave comparado con aquéllos que presentaban acné leve.<sup>21</sup> Cerman reportó un valor promedio de IGF-1 de  $327.04 \pm 102.6 \text{ ng/mL}$  en acné grave, mientras que en nuestra muestra se obtuvo un valor promedio de  $271.41 \pm 108.63 \text{ ng/mL}$ .<sup>21</sup> Y a la inversa que en el estudio de Cerman, nuestros pacientes con acné leve tuvieron un promedio de IGF-1 mayor, de  $326.92 \pm 105.8 \text{ ng/mL}$  comparado con  $279.5 \pm 126.2 \text{ ng/mL}$ .<sup>21</sup> De hecho, el valor promedio de IGF-1 de nuestros pacientes con acné leve es similar al reportado por Kaymak, de  $323.03 \pm 139.97 \text{ ng/mL}$  en adolescentes con acné.<sup>20</sup> En este estudio se reportó que los individuos en el grupo control presentaron niveles más altos de IGF-1 que los pacientes con acné, con un promedio de  $397.27 \pm 121.03 \text{ ng/mL}$ . Sin embargo, Kaymay no analizó los resultados del IGF-1 por gravedad del acné.<sup>20</sup>

Es necesario enfatizar que no es adecuado comparar los promedios de los valores de IGF-1 sin categorizar por rango de edad, ya que los valores normales son diferentes entre los pacientes de 16 a 20 años y de 21 a 24 años de edad, que fueron los promedios de edad que presentaban los pacientes que reclutaron Cerman y Kaymak, estudios en los cuales no se reportó la distribución por edad de los pacientes reclutados, para tener una referencia de niveles normales esperados de acuerdo a la edad y a la población.

Una de las variables de confusión que se controló en nuestro estudio fue el peso, ya que se excluyeron los pacientes con acné e IMC mayor a 25, en rangos de sobrepeso u obesidad, debido a que esto nos refleja

una alteración metabólica que no nos hubiera permitido evaluar si los niveles de IGF-1 se asociaban al acné.

Al comparar las características demográficas y clínicas de los pacientes con acné inflamatorio leve y grave se encontró que existían dos diferencias importantes: la topografía afectada y el índice de masa corporal. Los pacientes con acné inflamatorio grave presentaron mayor extensión de la superficie corporal afectada en tronco a diferencia de los pacientes con acné leve, en quienes se manifiesta, en la mayor parte de los casos, sólo a nivel facial. Esta última diferencia era esperada por la conformación de los grupos. Y aunque estadísticamente se obtuvieron diferencias en el IMC, ambos grupos presentaron un peso acorde a su talla, ningún paciente fue clasificado con obesidad. Esta última diferencia podría estar relacionada con sus hábitos alimenticios.

En nuestro estudio se tomó en cuenta la variable de tabaquismo, dando como resultado que 3 (6%) de los pacientes con acné leve y 6 (11.3%) de los pacientes con acné grave refirieron el antecedente. Aunque no se presenta diferencia estadísticamente significativa, sí llama la atención que la cantidad de pacientes con acné grave que fuman es el doble de la cantidad de pacientes con acné leve que fuman. Estudios previos sobre el tema no han investigado este antecedente, sin embargo, el tabaquismo actúa como factor de riesgo para la mayoría de las enfermedades inflamatorias.

Al evaluar la calidad de vida en pacientes con acné leve y grave de nuestra muestra, llegamos a la conclusión de que esta evaluación depende de la perspectiva del paciente, ya que sería esperado que la calidad de vida de pacientes con acné grave estuviera afectada en mayor proporción que en los pacientes con acné leve; sin embargo, el promedio del puntaje de DLQI en pacientes con acné leve fue de  $3.26 \pm 3.72$ , y de acné grave  $3.51 \pm 3.95$ , prácticamente iguales.

Dentro de las limitaciones de este estudio podemos señalar que no se reclutaron pacientes con acné moderado, con la finalidad de contar con grupos extremos en relación a la gravedad del acné y a que el gradiente biológico de comportamiento nos indica que la diferencia sería mayor entre estos dos grupos. De lo anterior deriva que no contemos con datos sobre los niveles de IGF-1 en pacientes con acné clasificado como moderado. Y aunque no tuvimos un grupo control, sin acné, contamos con los datos sobre población general de otra institución nacional. Estudios a futuro deberían considerar la medición a nivel tisular de receptores para IGF-1 que no se realizó en el nuestro, con la finalidad de observar si realmente existe una diferencia en los niveles séricos y los tisulares.

En resumen, con este estudio se demostró que los niveles séricos de IGF-1 en individuos con acné leve y grave, se encuentran dentro de parámetros normales y no presentan diferencias estadísticamente significativas que sean directamente proporcionales a la gravedad del acné. Estos resultados sugieren que los niveles séricos de IGF-1 no están directamente relacionados con su actividad metabólica a nivel tisular, debido a que dicha actividad depende de las concentraciones de IGF-1 a nivel tisular, la cantidad de receptores de superficie expresados en los sebocitos y la expresión genética de las diversas vías de señalización lipogénicas inducidas por IGF-1 ya previamente comentadas.<sup>8-13</sup>

Finalmente, aunque el IGF-1 no puede ser visto como un factor de riesgo único en la fisiopatología del acné, es de suma importancia conocer los factores que regulan la producción de sebo para identificar nuevos blancos terapéuticos que inhiban de forma selectiva las vías lipogénicas mediadas por IGF-1.<sup>23</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2014; 15: 479-488.
2. Tan JK, Bhaté K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015; 172: 3-12.
3. Kaminsky A, Flores-White M. *Acné: un enfoque global*. 2<sup>a</sup> ed. Buenos Aires, Alfaomega Grupo Editor Argentino. Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología 2012.
4. Paraskevaidis A, Drakoulis N, Roots I, Orfanos CE, Zouboulis CC. Polymorphisms in the human cytochrome P-450 1A1 gene (CYP1A1) as a factor for developing acne. *Dermatology*. 1998; 196: 171-175.
5. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Christos C, Zouboulis. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol*. 2011; 3: 41-49.
6. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8: 371-388.
7. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 271-278.
8. Isard O, Knol AC, Ariés MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 59-66.
9. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75: 323-326.
10. Dreno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 43-48.
11. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of Insulin-like growth factor, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol*. 2005; 141: 333-338.

12. Raghunath RS, Venables ZC, Millington GW. The menstrual cycle and the skin. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40: 111-115.
13. Saleh BO. Role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in hyperandrogenism and the severity of acne vulgaris in young males. *Saudi Med J*. 2012; 33: 1196-2000.
14. Nikolakis G, Zouboulis CC. Skin and glucocorticoids: effects of local skin glucocorticoid impairment on skin homeostasis. *Exp Dermatol*. 2014; 23: 807-808.
15. Meinik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol*. 2009; 18: 833-841.
16. Domínguez-Ugalde MG, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA. Niveles de insulina en adolescentes con acné comedónico. *Gac Med Mex*. 2015; 151: 438-442.
17. Vora S, Ovhal A, Jerajani H, Nair N, Chakraborty A. Correlation of facial sebum to serum insulinlike growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 990-991.
18. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase (PI3-K)/ Akt pathway. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 1286-1293.
19. Tasli L, Turgut S, Kacar N, Ayada C, Coban M, Akcilar R et al. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 254-257.
20. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 819-823.
21. Cerman AA, Aktas E, Altunay IK, Arici JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75: 155-162.
22. Laboratorio certificado por ISO 9001:2008. Domicilio: Avenida Vasco de Quiroga, Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, Código Postal 14080, México, Distrito Federal. [www.incmnsz.mx](http://www.incmnsz.mx).
23. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci*. 2008; 50: 41-52.

Correspondencia:

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez  
Dr. Vértiz Núm. 464, esq. Eje 3 Sur,  
Col. Buenos Aires, 06780,  
Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México, México.  
Tel. 5519 6351  
E-mail: mmoraless@sersalud.df.gob.mx