

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Avances en el Tratamiento del Acné



Jose M. Martín de Eugenio, «Implosión o explosión», óleo sobre madera, 2007.

Describen la Relación entre la Dieta y el Acné

State University of New York Downstate Medical College, Brooklyn;
Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago; EE.UU. Pág. 3

Comparan Dos Estrategias de Tratamiento Tópico en el Acné Vulgar

University of Louisville, Louisville y otros centros participantes; EE.UU. Pág. 6

La Isotretinoína es una Excelente Opción Terapéutica para el Acné

University of Athens, Atenas, Grecia. Pág. 9

Utilidad de la Terapia Hormonal en las Pacientes con Acné

University of Athens, Atenas, Grecia. Pág. 11

Analizan los Mecanismos de *Propionibacterium acnes* que Participan en las Lesiones del Acné

University of Athens, Atenas, Grecia. Pág. 13



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



una vez al día
Indoxyl™
gel



(Clindamicina 1% y Peróxido de Benzoilo 5%)

La combinación de rapidez, comodidad,
tolerabilidad para el tratamiento del
acné pápulo-pustuloso.^{1, 2, 3, 4}



- ⊙ **Rápido inicio de acción.**¹
- ⊙ **30%** de reducción de lesiones inflamatorias desde la **segunda semana** de tratamiento.¹
- ⊙ **Mayor eficacia** con menor riesgo de resistencia bacteriana.²
- ⊙ **Facilita** el cumplimiento al **tratamiento.**³
- ⊙ **Tolerabilidad** buena a excelente en **99%** de los pacientes.³

Aviso No. de entrada: 103300203A1535

1. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin / benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations. J. Am Acad Derm. 1997;37:590-595. 2. Leyden JJ, Levy S. The development of antibiotic resistance in Propionibacterium acnes. Cutis 2001;67: (Suppl 2):21-24. 3. Fagundes DS, et al. New therapy update – A unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. Cutis. 2003;72:16-19. 4. Tanghetti EA, Gold MH. A two-center patient preference study comparing two benzoyl peroxide / clindamycin gels in acne vulgaris patients. Poster presented at: 63rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; February 18-22, 2005; New Orleans, LA. Poster 108.

Reg. No.: Indoxyl, Gel 320M99 SSA

FYI

La IPP se encuentra en la última página de este fascículo.



Describen la Relación entre la Dieta y el Acné

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Diet and Acne

de los autores

Bowe WP, Joshi SS y Shalita AR

integrantes de la

State University of New York Downstate Medical College, Brooklyn;
Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago; EE.UU.

El artículo original fue editado por
Journal of the American Academy of Dermatology
Mar 2010

En la actualidad no puede afirmarse la inexistencia de vínculos entre el acné y los factores relacionados con la dieta, en especial los lácteos y la carga de glucosa.

Introducción

La relación entre el acné y la dieta es motivo de debate. Si bien hace décadas la enfermedad se vinculaba con la ingestión de chocolate, grasas y dulces, esta asociación luego se consideró falsa, por lo que la dieta no formó parte de las recomendaciones brindadas a los pacientes afectados.

A partir de la realización de estudios adecuadamente diseñados, se presume que ciertos lácteos, los hidratos de carbono, o ambos productos, podrían exacerbar el acné. Aunque la mayoría de los datos se refieren a esas categorías de alimentos, otras variables relacionadas con la enfermedad son los ácidos grasos (AG) omega-3, los antioxidantes, el cinc, la vitamina A y el yodo.

En esta revisión, los autores se propusieron el análisis de las publicaciones en inglés disponibles en la base de datos Pubmed, en relación con el vínculo entre la dieta y el acné. Se incluyeron estudios controlados prospectivos, estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos, estudios de casos y controles y casuísticas con gran cantidad de pacientes.

Primeros datos

En los primeros estudios se describió una relación entre las alteraciones de la tolerancia a la glucosa y el acné, por lo que se recomendó evitar el consumo excesivo de hidratos de carbono y de alimentos con alto contenido de azúcar. Asimismo, se desaconsejó la ingesta de chocolate, grasas y refrescos carbonatados. Hacia fines de la década del 60, en un estudio a simple ciego y de grupos cruzados, no se observaron diferencias significativas en la gravedad del acné entre sujetos que consumían chocolate o placebo. Sin embargo, el ensayo tuvo múltiples limitaciones metodológicas. A pesar de los errores en el diseño de este trabajo y de otro estudio similar contemporáneo, estos resultados motivaron la disociación entre los contenidos de la dieta y el acné para muchos dermatólogos.

Acné y lácteos

En 2005 se publicó una reevaluación del vínculo entre el acné y la ingestión de lácteos. Se incluyeron 47 335 mujeres adultas en

las que se llevó a cabo un cuestionario para definir el contenido de la dieta. De acuerdo con los investigadores, el acné se asoció con el volumen de la ingesta de leche, en particular, de leche descremada. Se propuso como explicación que los lácteos podrían influir sobre la presentación del acné por medio del incremento de los niveles del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1). Por otra parte, la leche contiene precursores de la testosterona, como la androstenediona y el sulfato de dehidroepiandrosterona. Mediante la actividad de la 5-alfa-reductasa, la testosterona endógena es convertida en dihidrotestosterona, una hormona que estimula la unidad pilosebácea (UPS). Se estima que la presencia en la leche de precursores de la testosterona y de moléculas metabolizadas por la 5-alfa-reductasa se vincula con un estímulo de la producción sebácea y con hiperqueratinización en la UPS.

Se considera que otro mecanismo que relaciona el consumo de leche con el acné corresponde a la vía del IGF-1. Esta hormona estimula la síntesis gonadal de andrógenos e inhibe la síntesis hepática de la globulina transportadora de esteroides sexuales, con incremento asociado de la biodisponibilidad androgénica. Asimismo, tanto el IGF-1 como los andrógenos se asocian con una mayor producción sebácea.

En otro estudio en el que se analizaron por separado distintas formas de presentación comercial de la leche, se observó que sólo el consumo de leche descremada se relacionaba de modo significativo con el acné. Los autores propusieron que los factores vinculados con la enfermedad presentaban mayor biodisponibilidad en esta variedad del producto. Además, la leche descremada contiene menor proporción de estrógenos, que se asocian con la reducción del acné.

En el mismo ensayo, se describió una correlación positiva entre la enfermedad y otros productos con contenido lácteo, como el requesón. Este análisis fue retrospectivo y con diferencias de significación entre los grupos originales de estudio, por lo que la relevancia clínica de los resultados puede resultar discutible.

Sin embargo, en 2 ensayos prospectivos se confirmó la asociación entre el consumo de leche y el acné. En uno de ellos se

incluyeron 6 094 niñas de 9 a 15 años, en quienes se corroboró una correlación débilmente significativa entre ambos parámetros. En el otro protocolo participaron 4 237 varones, en los que se verificó una asociación significativa entre el consumo de leche descremada y el acné. La ausencia de vínculo entre la ingestión de lácteos no descremados y el acné podría atribuirse a la mayor carga de glucosa de los productos descremados. A pesar de las limitaciones relacionadas con el diseño de estos trabajos, se comprobó una asociación entre el acné y el consumo de leche en diferentes grupos poblacionales, por lo que se considera que debe profundizarse la investigación mediante la realización de estudios controlados y aleatorizados.

Acné e hidratos de carbono

Se describió la ausencia de casos de acné en las sociedades que no consumen una dieta occidentalizada. Para establecer el contenido de hidratos de carbono en los alimentos, se utilizan parámetros como el índice glucémico (comparación relativa entre el potencial de los alimentos para elevar la glucemia) y la carga glucémica (el producto entre el índice glucémico y el contenido de hidratos de carbono por porción). Por lo tanto, la carga glucémica involucra tanto la cantidad de hidratos de carbono como su composición cualitativa, ya que cuantifica la absorción y la cantidad de hidratos de carbono consumidos.

La hiperinsulinemia inducida por los alimentos desencadena una serie de respuestas endocrinas que inciden sobre el acné mediante los andrógenos, el IGF-1, la proteína transportadora de IGF (IGFBP-3) y los retinoides. La dieta inductora de hiperinsulinemia parece constituir un factor de riesgo para el acné por sus acciones sobre el crecimiento del epitelio folicular, la queratinización y la secreción sebácea provocada por los andrógenos. A pesar de los avances en el conocimiento de estas interrelaciones, el vínculo entre la patogenia del acné y las dietas ricas en hidratos de carbono que inducen hiperinsulinemia aún debe esclarecerse.

Por otra parte, se presume que la hormona del crecimiento guarda relación con la patogenia de la enfermedad. El IGF-1 se considera un marcador sustituto de la hormona del crecimiento debido a su escasa variabilidad circadiana. En distintos estudios se evaluó la asociación entre esta molécula y la aparición de acné. Así, en un ensayo que incluyó 82 mujeres jóvenes eumenorreicas con acné y otras 31 pacientes que integraron un grupo control, se notificó una asociación significativa entre la presencia de la enfermedad y los niveles de IGF-1, si bien no se describió una correlación entre la gravedad del acné y los andrógenos circulantes.

En un análisis similar en el que participaron 30 mujeres con acné y un grupo control de otras 13 pacientes sin lesiones, no se describieron diferencias significativas en los cambios de los niveles de andrógenos cuando fueron sometidas a una prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa. Sin embargo, se verificó una leve resistencia a la insulina en las participantes con acné.

En un tercer protocolo, llevado a cabo en 49 estudiantes con acné y 42 sujetos control, no se corroboró una asociación entre la enfermedad y la glucemia, la insulinemia, la concentración de leptina, el índice glucémico y la carga glucémica. No obstante,

el estudio utilizó un cuestionario no validado para cuantificar la ingesta de hidratos de carbono y no se identificaron las variaciones diarias de la insulina en múltiples intervalos. Los niveles de IGF-1 fueron significativamente superiores en los pacientes con acné, mientras que las concentraciones de IGFBP-3 resultaron menores en los sujetos afectados.

En un estudio aleatorizado y controlado publicado en 2007 se describió que una dieta con baja carga glucémica se correlacionó con la mejoría del acné en una cohorte de 23 varones australianos de entre 15 y 25 años. Asimismo, esta modificación en la dieta provocó un descenso del peso, el índice de masa corporal (IMC) y el índice de andrógenos libres. Se destaca que la asociación entre la dieta y el total de lesiones o la resistencia a la insulina disminuyó su significación estadística con la inclusión del IMC en el modelo de análisis, por lo que los beneficios no pudieron atribuirse de manera exclusiva al aporte de hidratos de carbono. Estos resultados, al igual que los de otro trabajo posterior de características similares, no pueden extrapolarse a la población femenina.

Además de sus repercusiones hormonales, la dieta parece modificar la patogenia del acné por medio de cambios en la composición de la secreción sebácea.

Acné y otros parámetros nutricionales

La ingestión relativa de AG omega-6 y 3 representa un modulador nutricional de la inflamación. El mayor consumo de AG omega-3 podría vincularse con mayor supresión de citoquinas inflamatorias, con efecto terapéutico sobre el acné. Asimismo, estos nutrientes reducen los niveles de IGF-1.

Las especies reactivas de oxígeno producidas por los neutrófilos participan también en el proceso inflamatorio del acné. En coincidencia, los marcadores de peroxidación lipídica, como el malondialdehído, se encuentran elevados en estos pacientes. Se ha propuesto que los antioxidantes podrían constituir una terapia adyuvante del acné. A pesar de que una cantidad creciente de información en ciencias básicas parece avalar el uso de estos productos, la repercusión de la ingestión de los antioxidantes en los alimentos de origen vegetal aún no se ha definido.

Se ha propuesto que el suplemento con cinc podría mejorar el acné en los individuos con déficit de este oligoelemento esencial para la fisiología de la piel. El cinc tiene efectos bacteriostáticos sobre *P. acnes*, inhibe la quimiotaxis y puede reducir la producción de factor de necrosis tumoral-alfa. No obstante, la administración de cinc por vía oral como tratamiento del acné se encuentra limitada como consecuencia de los efectos adversos gastrointestinales y su menor eficacia en comparación con los antibióticos.

En cambio, otro elemento de la dieta, el yodo, se ha vinculado con la patogenia del acné en distintos ensayos, incluso como consecuencia de su contenido en los lácteos por técnicas de fortificación o de antisépticos que incluyen esta sustancia.

En relación con la vitamina A, que forma parte de numerosos nutrientes, se demostró su eficacia para el tratamiento del acné cuando se la empleó en altas dosis en un estudio publicado en 1981. Sin embargo, el protocolo se extendió sólo por 4 meses y numerosos profesionales prefieren evitar su administra-

ción por el riesgo de hipervitaminosis, en especial en terapias prolongadas.

Conclusiones

Los investigadores consideran que no debe subestimarse la relación entre la dieta y el acné. Si bien el vínculo entre los lácteos y la enfermedad parece menos convincente que el descrito con la dieta con alta carga glucémica, ambos deben jerarquizarse en el asesoramiento nutricional de los pacientes. El papel de

otros nutrientes, como los AG omega-3, los antioxidantes, el cinc, la vitamina A y las fibras, aún no se ha definido. Como en el caso de otros procesos mórbidos, los médicos pueden lograr beneficios al escuchar a los pacientes, dado que ellos pueden percibir asociaciones entre determinados alimentos y la mayor gravedad del acné.

Los expertos concluyen que en la actualidad no es posible negar la existencia de vínculos entre esta enfermedad y los factores relacionados con la dieta.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siicsalud.com

Comparan Dos Estrategias de Tratamiento Tópico en el Acné Vulgar

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

A Randomized, Investigator-Blinded Trial to Assess the Antimicrobial Efficacy of a Benzoyl Peroxide 5%/Clindamycin Phosphate 1% Gel Compared with a Clindamycin Phosphate 1.2%/Tretinoin 0.025% Gel in the Topical Treatment of Acne Vulgaris

de los autores

Jackson JM, Fu JJ, Almekinder JL

integrantes de la

University of Louisville, Louisville y otros centros participantes; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

Journal of Drugs in Dermatology

9(2):131-136, Feb 2010

En el acné vulgar moderado a grave, la terapia tópica combinada con peróxido de benzoílo al 5% más clindamicina al 1% se asocia con mejoría rápida de las lesiones, reducción del recuento de *P. acnes* y menor aparición de cepas con resistencia a los antibióticos.

Introducción

El acné vulgar, la enfermedad dermatológica más frecuente, puede persistir durante años en algunos pacientes. Actualmente se dispone de diversas estrategias terapéuticas contra el acné; sin embargo, la posibilidad de aparición de resistencia a los antimicrobianos es un problema preocupante. La creación de opciones eficaces, asociadas con bajo riesgo de inducir resistencia, sigue siendo uno de los objetivos principales de la industria farmacéutica.

Desde hace mucho tiempo, por su acción contra *Propionibacterium acnes*, la clindamicina tópica ha representado una alternativa útil de terapia contra el acné. En los últimos años se recomienda el uso simultáneo de clindamicina tópica más peróxido de benzoílo, estrategia que parece reducir el riesgo de aparición de resistencia de *P. acnes* a la clindamicina. Por su parte, la tretinoína tópica disminuye la queratinización folicular y, por lo tanto, la formación de comedones. El fármaco, además, ejerce efectos leves sobre las lesiones inflamatorias.

Diversos trabajos mostraron que, en los pacientes con acné, la terapia combinada es superior a la monoterapia. Los preparados que combinan más de un fármaco reducirían la posibilidad de aparición de resistencia. Dos estudios revelaron que la combinación de peróxido de benzoílo al 5% y clindamicina al 1% en gel se asocia con la disminución del recuento de *P. acnes* y menor riesgo de aparición de resistencia. Más aun, en uno de los trabajos el tratamiento durante 16 semanas se asoció con la disminución significativa del número total de *P. acnes* y de *P. acnes* resistente a la clindamicina. En el otro estudio, el recuento de *P. acnes*, de *P. acnes* resistente a la clindamicina y de *P. acnes* resistente a la eritromicina disminuyó considerablemente luego de 12 semanas de terapia.

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia antimicrobiana del peróxido de benzoílo al 5% en combinación con fosfato de clindamicina al 1% en gel y del fosfato de clindamicina

al 1.2% en combinación con tretinoína al 0.025% en gel en pacientes con acné moderado a grave, tratados durante 16 semanas. Se comparó la eficacia y la seguridad de ambas opciones de tratamiento.

Materiales y métodos

El estudio se llevó a cabo en 2 centros; tuvo un diseño aleatorizado, de grupos paralelos, comparativo y a simple ciego (investigador). La investigación, de 16 semanas de duración, abarcó pacientes con acné vulgaris moderado o moderadamente grave, evaluados al inicio y en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos de 12 años o más con acné vulgar facial estable, caracterizado por 15 a 100 lesiones inflamatorias, 15 a 100 lesiones no inflamatorias en el rostro y 2 o menos nódulos o quistes faciales. Se incluyeron sujetos con infección por *P. acnes* ($\geq 10^4$ unidades formadoras de colonias [UFC] por cm^2 de piel) y con un recuento de *P. acnes* con resistencia a la eritromicina o clindamicina de no más de 10^4 UFC/ cm^2 .

Las mujeres que participaron no debían estar embarazadas y debieron utilizar un método fiable de anticoncepción durante todo el estudio. No se incluyeron las pacientes que habían iniciado el tratamiento con estrógenos o anticonceptivos orales 90 días o menos antes del enrolamiento; en cambio, las pacientes que llevaban más tiempo con este tratamiento pudieron continuarlo durante la investigación. Los participantes debieron interrumpir los tratamientos faciales tópicos (incluso los retinoides), los productos antiacné y los corticoides por 2 semanas, los antibióticos tópicos y los corticoides sistémicos por 4 semanas, los antibióticos sistémicos por 6 semanas y los retinoides por vía sistémica durante 6 meses.

Los sujetos fueron asignados a una de las dos formas de tratamiento: peróxido de benzoílo al 5% más fosfato de clindamicina al 1% en gel (PB/C) o fosfato de clindamicina al 1.2% más

tretinoína al 0.025% en gel (T/C). Cualquiera de los preparados se aplicó una vez por día, a la tarde.

Los parámetros de eficacia antimicrobiana incluyeron el número total de UFC de *P. acnes*, de *P. acnes* con resistencia a la clindamicina y de *P. acnes* con resistencia a la eritromicina en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16 de tratamiento. En cada control, se obtuvieron muestras de la misma región del rostro para los cultivos cuantitativos, mediante el procedimiento sugerido por Williamson y Kligman.

Las variables clínicas de eficacia incluyeron el recuento de lesiones (inflamatorias, no inflamatorias y totales), las escalas *Investigator Global Assessment* (IGA; 0 = piel sana a 5 = piel muy comprometida) y *Overall Disease Severity* (0 = piel sana a 6 = piel muy comprometida) al inicio y en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16 de tratamiento. El investigador contó las lesiones desde el cuero cabelludo hasta la línea mandibular. También valoró la magnitud del eritema, la sequedad y la descamación en una escala de 0 (ausentes) a 4 puntos (signos graves). Asimismo, el prurito y la sensación de ardor se determinaron con una escala de 0 (ausentes) a 3 puntos (síntomas importantes).

El análisis de eficacia y de seguridad se realizó en la población por intención de tratar. Los cambios absolutos, respecto de los registros basales, se compararon entre los grupos con pruebas ANCOVA; los porcentajes de cambio se determinaron con la prueba de Wilcoxon.

Resultados

La población total de estudio estuvo integrada por 54 sujetos, 27 asignados a cada grupo de tratamiento. El protocolo fue completado por 49 pacientes. La cantidad de varones y de mujeres fue similar en los dos grupos de terapia; la edad promedio también fue semejante (17.6 años en el grupo PB/C y 16.2 años en el grupo T/C). El 80% de los pacientes eran de raza blanca.

El recuento inicial de *P. acnes* y de *P. acnes* con resistencia fue similar en todos los participantes; el número de lesiones y la gravedad del acné también fueron semejantes.

Los pacientes de ambos grupos presentaron reducción en el recuento total de *P. acnes*; sin embargo, la disminución fue más marcada en los individuos asignados a la combinación de PB/C. A la segunda semana de tratamiento, el cambio promedio respecto de los valores basales fue de -1.30 (\log_{10}) UFC/cm² en el grupo asignado a PB/C en comparación con un descenso de -0.28 en el grupo tratado con T/C ($p = 0.0004$). En la semana 16 de terapia se mantuvo la mayor reducción en el recuento de *P. acnes* en el grupo asignado al tratamiento con PB/C (cambio promedio de -1.84 respecto de -0.78 en el grupo tratado con T/C; $p = 0.0030$). Más aun, sólo se registró una disminución en el recuento de *P. acnes*, resistente a la clindamicina y a la eritromicina en los sujetos tratados con PB/C.

Se constató un descenso similar en el recuento de lesiones en los dos grupos de tratamiento. Hacia la semana 16, la mediana de la disminución (en porcentaje) de las lesiones inflamatorias, no inflamatorias y totales fue similar en todos los casos. No obstante, se registraron reducciones más acentuadas en el recuento total de lesiones y en el número de lesiones inflamatorias en los pacientes asignados a la terapia con PB/C, a

partir de la cuarta semana. Se registró un descenso (mediana) del 53.9% en las lesiones inflamatorias y del 43.8% en el recuento total de lesiones hacia la cuarta semana en el grupo asignado a la combinación de PB/C en comparación con una disminución del 31.6% y un 31.4%, respectivamente, en el grupo que recibió T/C.

Los resultados de la IGA fueron semejantes en los dos grupos; hacia la semana 16 se constató una mejoría del 60% y del 62.5% en al menos una categoría en el grupo asignado a PB/C y T/C, respectivamente. Igualmente, la *Overall Disease Severity* fue similar en ambos grupos al final del tratamiento; en igual orden, la mejoría fue del 80% y del 87.5% en al menos una categoría.

Los dos tratamientos fueron bien tolerados; el prurito, el ardor, la sequedad y la descamación fueron mínimos en todos los pacientes. Sin embargo, en la semana 16 se registró un aumento leve en la sequedad y la descamación en los sujetos tratados con T/C; el eritema también aumentó ligeramente.

En total, 10 pacientes (5 de cada grupo) presentaron al menos un efecto adverso. Un caso de seborrea en la piel del rostro se atribuyó al tratamiento con T/C. Ningún sujeto presentó efectos adversos graves.

Discusión

Los resultados de la presente investigación indicaron que la aplicación de PB/C se asocia con mayor eficacia antimicrobiana en comparación con la combinación de T/C. La mayor reducción en el recuento de *P. acnes* observada con la aplicación de PB/C se produjo precozmente y se mantuvo durante todo el estudio. La reducción promedio del recuento total de *P. acnes* fue de -1.30 en la semana 2 y de -1.84 en la semana 16.

En cambio, la aplicación de T/C se asoció con una disminución promedio de -0.28 en la segunda semana y de -0.78 en la semana 16. Un hallazgo importante señaló que sólo el tratamiento con PB/C se asoció con la reducción del recuento de *P. acnes* resistente a la clindamicina y resistente a la eritromicina.

Los hallazgos señalaron que la combinación de dos antibacterianos con mecanismos diferentes de acción no sólo se asocia con un efecto bactericida contra *P. acnes* sino también con menor riesgo de aparición de resistencia. La clindamicina inhibe el crecimiento de *P. acnes* al interrumpir la síntesis proteica de las bacterias, mientras que el peróxido de benzoilo suprime el crecimiento bacteriano mediante la formación de especies reactivas de oxígeno.

En términos clínicos, las dos terapias combinadas fueron eficaces; sin embargo, la mejoría de las lesiones inflamatorias y del recuento total de lesiones fue precoz (desde la cuarta semana) en los pacientes que recibieron PB/C. De hecho, diversos estudios previos revelaron que la combinación de PB/C se asocia con efecto clínico rápido. Al reducir la cantidad de *P. acnes* y el recuento de cepas con resistencia, la clindamicina y el peróxido de benzoilo atenúan el proceso inflamatorio y contribuyen a la desaparición de las lesiones.

El peróxido de benzoilo tiene propiedades queratolíticas que se asocian con menor hiperqueratosis folicular y con inhibición de la formación de microcomedones y de lesiones inflamato-

rias. Los resultados son particularmente interesantes si se recuerda que en la investigación se incluyeron pacientes con acné moderado a grave; en estos últimos, el tratamiento suele ser más complejo.

Las dos fórmulas fueron bien toleradas en relación con el prurito, el ardor, la sequedad, la descamación y el eritema. Ningún participante interrumpió el tratamiento en forma prematura por efectos adversos.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio sugieren que la aplicación de PB/C representa una excelente forma de tratamiento contra el acné moderado a grave; este esquema se asocia con la reducción del recuento de *P. acnes* y la disminución de la aparición de cepas resistentes. El inicio rápido de acción, la irritación mínima y la sencillez de la terapia son propiedades importantes para tener en cuenta, concluyen los expertos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siicsalud.com

La Isotretinoína es una Excelente Opción Terapéutica para el Acné

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

The Role of Isotretinoin in Acne Therapy: Why not as First-Line Therapy? Facts and Controversies

de los autores

Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD

integrantes de la

University of Athens, Atenas, Grecia

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Clinics in Dermatology

28(1):24-30, Ene 2010

Aunque los mecanismos de acción de la isotretinoína todavía no se comprenden por completo, se ha demostrado que actúa sobre los diversos factores que participan en la etiopatogenia del acné.

Introducción

Si bien la incidencia del acné –una de las enfermedades más comunes de la piel– es más alta en la adolescencia, el inicio puede retrasarse hasta los 30 o 40 años. Cuando aparece en la adolescencia remite casi siempre al llegar a la edad adulta. Afecta considerablemente la calidad de vida y puede dejar cicatrices permanentes, físicas y emocionales.

Fisiopatología

En el acné intervienen múltiples factores, muchos de ellos escasamente comprendidos. La unidad pilosebácea (UPS) es el órgano blanco de las lesiones de acné; de ahí que las lesiones aparezcan en las regiones con elevada densidad de glándulas sebáceas (rostro, cuello y parte superior del abdomen y la espalda). Las células de las UPS sintetizan y acumulan lípidos y expresan diversas citoquinas, involucradas en las respuestas inflamatoria e inmunitaria. También intervienen mecanismos hormonales, inflamatorios e inmunitarios. La hiperplasia de las glándulas sebáceas con mayor producción en respuesta al estímulo androgénico, los cambios en la calidad de los lípidos de la secreción sebácea y los trastornos en el crecimiento y la diferenciación de los folículos sebáceos son algunos de los factores que participan en su etiopatogenia. Otro factor importante es la mayor colonización de los folículos por *Propionibacterium acnes*.

La hiperplasia de las glándulas sebáceas y los trastornos en las unidades foliculares se asocian con la formación de microcomedones, la lesión subclínica primaria, que pueden evolucionar a lesiones no inflamatorias (acné obstructivo) o a comedones abiertos.

P. acnes es una bacteria anaerobia que forma parte de la flora habitual de la piel sana; sin embargo, puede desencadenar una respuesta inflamatoria sustancial mediante la liberación de factores virulentos (enzimas) y mediadores biológicamente activos (citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas que degradan la matriz), al inducir la expresión de receptores de tipo Toll. Los microcomedones pueden progresar a lesiones inflamatorias, con la formación de pápulas, pústulas y nódulos. Las características

de la respuesta del huésped tendrían que ver con la transición de las lesiones no inflamatorias a inflamatorias.

Clasificación

Un consenso de la *American Academy of Dermatology* de 1990 estableció una clasificación ampliamente aceptada de acné: leve, moderado (pápulas y pústulas y algunos nódulos), grave (pápulas y pústulas amplias y numerosas y muchos nódulos) y muy grave (acné conglobata y *acne fulminans*, entre otros tipos). Además de las lesiones anatómicas, en el momento de seleccionar la mejor terapia debe tenerse en cuenta el compromiso psicológico que la enfermedad ocasiona en el paciente.

Papel de la isotretinoína en la terapia del acné

Se recomienda iniciar el tratamiento lo antes posible; el fármaco ideal es aquel que modifica los diversos factores que participan en la formación de las lesiones. La isotretinoína por vía oral es una de las opciones terapéuticas más útiles en este sentido.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la isotretinoína a nivel molecular no se conoce con precisión. Es un derivado de la vitamina A, activa receptores nucleares (retinoides) y regula la transcripción. Disminuye la proliferación, la diferenciación y la actividad de las células sebáceas basales; induce la apoptosis de estas células; normaliza la queratinización folicular e inhibe la formación de comedones. El índice de secreción disminuye considerablemente después de algunas semanas de tratamiento. Si bien la isotretinoína no es un antimicrobiano, reduce de manera sustancial el número de *P. acnes* al modificar el microambiente folicular. Además, ejerce efectos antiinflamatorios directos e indirectos.

Indicaciones

La *Food and Drug Administration* aprobó el uso de isotretinoína y equivalentes para el tratamiento del acné grave recalcitrante nodular. La *European Medicines Agency* también la recomien-

da en las formas graves de acné que no responden al tratamiento tópico o a los antibióticos. Recientemente, muchos dermatólogos han adoptado esta forma de terapia para el acné menos grave que ocasiona cicatrices o compromiso psicológico sustancial, y para los pacientes que no responden a las formas convencionales de tratamiento. En aquellos que no evolucionan favorablemente con la terapia con antibióticos durante 3 a 6 meses siempre debe considerarse la posibilidad de foliculitis por gérmenes gramnegativos; en estos casos, la respuesta a la isotretinoína puede ser excelente.

Dosis y administración

Existen numerosos esquemas de tratamiento con isotretinoína; el más común consiste en la administración de 0.5 mg/kg/día, divididos en dos dosis. La biodisponibilidad del fármaco aumenta cuando se lo ingiere con los alimentos. Después de un mes, la dosis puede ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerancia; el espectro terapéutico está entre 0.5 y 1 mg/kg. La respuesta clínica no suele observarse antes del mes o de los 2 meses de terapia; en alrededor del 6% de los casos puede verificarse la exacerbación de las lesiones varias semanas después de comenzado el tratamiento. El tratamiento habitualmente se prolonga por 15 a 20 semanas; la dosis total acumulada debería ser de 120 a 150 mg/kg. Según algunos profesionales, en lo que respecta a la remisión clínica estable, la dosis total acumulada es más importante que la dosis diaria. La dosis acumulada superior a 150 mg/kg no parece ofrecer ventajas adicionales.

En un trabajo en pacientes con acné moderado a grave, la dosis intermedia de isotretinoína (dosis diaria promedio de 31.4 mg) se asoció con excelente respuesta clínica de las lesiones y las cicatrices, con buen perfil de seguridad. Sin embargo, el índice de recidiva fue más alto en comparación con el de estudios previos con el esquema convencional. Dos trabajos mostraron que la isotretinoína intermitente (0.5 a 0.75 mg/kg/día una semana cada 4 semanas durante 6 meses) es eficaz y segura en los pacientes con acné leve a moderado, si bien el 39% de los pacientes tuvo una recaída un año después de la terapia. Las dosis inferiores también pueden ser útiles, pero las remisiones serían más breves.

En general, como el beneficio persiste después de finalizado el tratamiento, la prolongación de la terapia no está justificada para erradicar todas las lesiones activas. Cuando aparece una recidiva, la primera opción terapéutica consiste en los antibióticos por vía oral o sistémica, o los retinoides tópicos; si esta estrategia no es eficaz, puede intentarse un segundo curso de terapia con isotretinoína. Las recaídas del acné parecen más frecuentes en los pacientes con lesiones prolongadas, en las mujeres y en aquellos con acné del tronco, con acné conglobata o con exceso de andrógenos.

Efectos adversos

La isotretinoína se asocia con importantes efectos teratogénicos (categoría X); las pacientes deben utilizar dos métodos de anticoncepción. Recientemente se creó en EE.UU. un sistema

electrónico (iPLEDGE) en el que deben inscribirse los profesionales y los pacientes que utilizan isotretinoína con la finalidad de reducir el riesgo de exposición fetal al fármaco. En Europa se está implementando un programa similar de prevención.

Otros efectos adversos asociados con el tratamiento con isotretinoína incluyen prurito, sequedad de la piel y las mucosas, descamación de la piel, trastornos del metabolismo de los lípidos, mialgias y artralgias (los efectos adversos son similares a los observados en la hipervitaminosis A). Estos efectos suelen relacionarse con la dosis, son reversibles y responden al tratamiento sintomático. La hepatitis y la fotosensibilidad son efectos adversos menos frecuentes; los trastornos visuales, las opacidades de la córnea, la enfermedad inflamatoria intestinal, las cefaleas y la hiperostosis en los niños son complicaciones excepcionales.

La relación entre la terapia con isotretinoína y los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación suicida) todavía no se dilucidó con exactitud; sin embargo, la información en conjunto sugiere que la isotretinoína no eleva el riesgo de estas manifestaciones.

Contraindicaciones

La isotretinoína está absolutamente contraindicada en la gestación, durante la lactancia y en los pacientes con daño hepático o renal grave. La hiperlipidemia, la diabetes y el consumo de alcohol representan contraindicaciones relativas. Durante la terapia, el paciente debe realizar controles clínicos y bioquímicos regulares.

Comentario

El acné grave es una enfermedad crónica que puede ocasionar cicatrices permanentes y compromiso psicológico sustancial. El tratamiento precoz e intensivo evita las secuelas a largo plazo. La patogenia de la enfermedad y los mecanismos de acción son aspectos para tener en cuenta cuando se selecciona una terapia determinada.

La isotretinoína por vía oral, introducida en 1982, revolucionó el tratamiento del acné, ya que ejerce efectos sobre todos los mecanismos involucrados en la enfermedad. Con el tiempo, los profesionales comenzaron a utilizarla en pacientes con acné menos grave o con otras complicaciones. No obstante, el riesgo de efectos adversos y la teratogenicidad significaron un obstáculo importante en este sentido. Aun así, los expertos y numerosos profesionales internacionales consideran que la isotretinoína por vía oral es una excelente opción de tratamiento para los pacientes con acné menos grave o con otros trastornos asociados (estrés psicológico grave). El tratamiento precoz con isotretinoína sería, en este contexto, mucho más útil que el tardío y cada vez son más las situaciones clínicas en las que este agente representa una opción de terapia de primera línea. Las reacciones adversas de la piel y las mucosas son predecibles, dependen de la dosis y se tratan sin mayores problemas. Sin embargo, los profesionales que indican isotretinoína deben estar familiarizados con los posibles efectos adversos para controlar correctamente a los pacientes, concluyen los autores.

Utilidad de la Terapia Hormonal en las Pacientes con Acné

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Hormonal Therapy for Acne: Why not as First Line Therapy? Facts and Controversies

de los autores

Katsambas AD, Dessinioti C

integrantes de la

University of Athens, Atenas, Grecia

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Clinics in Dermatology

28(1):17-23, Ene 2010

Las terapias hormonales pueden ser eficaces incluso en mujeres con niveles normales de andrógenos y se recomiendan como esquema de elección en las que desean, además, un efecto anticonceptivo o ante signos de hiperandrogenismo, acné de comienzo tardío y reagudización premenstrual de la enfermedad.

Introducción

Se considera que la patogenia del acné se debe a la interrelación entre cuatro variables: la hiperplasia de las glándulas sebáceas vinculada con la seborrea, las alteraciones en el crecimiento y la diferenciación de los folículos, la colonización de la unidad pilosebácea por *Propionibacterium acnes* y la inflamación. Los andrógenos constituyen un factor fundamental en el incremento de la queratosis folicular y de la síntesis de material sebáceo. Asimismo, el incremento del contenido sebáceo actúa como fuente de nutrientes para *P. acnes*. El aumento de la concentración de andrógenos circulantes en las pacientes con acné se vincula con otras manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo, como el hirsutismo, la alopecia y las alteraciones menstruales. El acné persistente o grave puede ser el único síntoma del exceso de andrógenos en las mujeres, como consecuencia de la mayor sensibilidad de la unidad pilosebácea a la acción de estas hormonas.

De este modo, los tratamientos hormonales resultan eficaces en el acné. Entre estas opciones terapéuticas se citan los antagonistas de los receptores androgénicos (ARA) y los fármacos que disminuyen la síntesis endógena de andrógenos en los tejidos ovárico y suprarrenal (estrógenos, anticonceptivos orales combinados [AOC], las bajas dosis de corticoides y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas [GnRH]).

En esta revisión se presentan las indicaciones y las contraindicaciones de los tratamientos hormonales disponibles para la terapia del acné, así como las circunstancias apropiadas para considerarlos el esquema terapéutico de elección.

Antiandrógenos

Los ARA impiden la unión de la dihidrotestosterona a sus receptores. Se encuentran contraindicados en los varones y durante el embarazo. El acetato de ciproterona es el único ARA que, además, inhibe la ovulación por sus acciones antagonistas de las gonadotropinas. La administración de 50 mg diarios durante 20 días por mes se asocia con la inhibición, tanto de la producción de gonadotropinas y la reducción de los niveles de andrógenos, como de la unión de la dihidrotestosterona con sus

receptores. Por otra parte, la ciproterona provoca la reducción en la actividad de la 5-alfa-reductasa, que cataliza la biotransformación de testosterona en dihidrotestosterona. El tratamiento se inicia en el primer día del ciclo menstrual y se recomienda una dosis de 2 a 100 mg diarios, habitualmente en asociación con etinilestradiol. La eficacia parece directamente proporcional a la dosis administrada. Si bien su uso como monoterapia puede asociarse con alteraciones del ciclo menstrual, esta modalidad se relaciona con tasas de respuesta del 75% al 90%. Los efectos adversos más frecuentes de la ciproterona son la amenorrea y la oligomenorrea, atribuidas a la atrofia del endometrio, dependiente de la dosis del fármaco. Se describen, además, náuseas, retención hídrica, edemas de los miembros inferiores, cefaleas, melasma y otras reacciones adversas.

Por otra parte, la espironolactona actúa como un ARA e inhibe la actividad de la 5-alfa-reductasa. La administración de 50 a 100 mg diarios de este fármaco junto con los alimentos se relaciona con menor producción sebácea y mejoría del acné. Se estima que una dosis de 25 mg por día puede ser suficiente en las mujeres con episodios esporádicos de lesiones inflamatorias o de quistes aislados. Si bien este fármaco no se encuentra formalmente aprobado para la terapia del acné, puede considerarse su utilización en niñas y mujeres adultas con resistencia al tratamiento convencional. Los efectos adversos se relacionan con la dosis administrada. Puede provocar hiperpotasemia, en especial cuando se utilizan dosis elevadas en presencia de disfunción hepática o renal. Asimismo, la espironolactona se ha vinculado con alteraciones menstruales, dolor mamario, ginecomastia, cefaleas y astenia. Debido a los resultados de experiencias en modelos con roedores, se contraindica en las mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama. Además, su utilización durante el embarazo se vincula con alteraciones del desarrollo de los genitales masculinos.

No se dispone de datos que avalen el uso de otros antiandrógenos, como el ketoconazol o la cimetidina, en pacientes con acné. Aunque la flutamida es un ARA eficaz en la terapia de otras enfermedades, la toxicidad hepática representa un factor limitante para su uso clínico.

AOC

Son empleados por los dermatólogos para el tratamiento del acné moderado y para asegurar la eficacia anticonceptiva en las pacientes que reciben isotretinoína. En general, incluyen un estrógeno y un progestágeno, a fin de reducir el riesgo de carcinoma de endometrio. Asimismo, los progestágenos pueden interactuar de manera cruzada con los receptores de andrógenos y agravar el acné. Sin embargo, los niveles de progestágenos requeridos para desencadenar efectos androgénicos son significativamente más elevados que los utilizados en los AOC modernos. Se ha señalado que la noretindrona y el levonorgestrel son los progestágenos de segunda generación con menor efecto androgénico. Los progestágenos de tercera generación, como el desogestrel y el gestodeno, son mucho más selectivos para sus receptores específicos, por lo que su actividad androgénica es aún menor. En cambio, la drospirenona es un progestágeno que, además, se vincula con efectos antiandrogénicos y actúa como antagonista mineralocorticoide, por lo que mejora el acné, el hirsutismo y la retención hídrica asociada con el componente estrogénico de los AOC.

Los AOC impiden la ovulación y, en consecuencia, la producción ovárica de andrógenos, con disminución de sus niveles plasmáticos y de la producción sebácea. Si el acné no mejora después de 3 a 6 ciclos de tratamiento, puede incorporarse espironolactona al esquema terapéutico. En diferentes estudios se ha señalado que los AOC con etinilestradiol y levonorgestrel o norgestimato son un tratamiento eficaz y seguro en las pacientes con acné, con reducción de las lesiones inflamatorias de un 30% a 60% después de 6 a 9 meses de administración. No obstante, los AOC se caracterizan por efectos adversos potencialmente graves, como mayor riesgo de tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. Estas complicaciones son más frecuentes en las mujeres con antecedentes de hipertensión, diabetes, migraña y tabaquismo. Asimismo, podrían asociarse con incremento leve y relativo en el riesgo de cáncer de mama. Puede describirse incremento leve del acné inflamatorio al comienzo de la terapia con estos fármacos. Por otra parte, como consecuencia de las alteraciones de la microflora intestinal, el uso concomitante de antibióticos puede disminuir la eficacia anticonceptiva.

Otras terapias hormonales

Los corticoides orales pueden administrarse por un breve período en dosis altas en presencia de acné inflamatorio, o bien en dosis bajas con el objetivo de reducir la actividad de las suprarrenales en las pacientes con hiperfunción adrenal. Se propone la determinación de los niveles de dehidroepiandrosterona para detectar la normalización y el descenso de la producción suprarrenal de andrógenos. En relación con los agonistas de la GnRH, como la buserelina o el leuprolide, se asocian con menor síntesis ovárica de andrógenos. Aunque se demostró su eficacia en el tratamiento del acné y el hirsutismo, su uso clínico se encuentra limitado por el costo elevado y por sus efectos adversos, que incluyen la supresión de la función ovárica.

Terapia hormonal como elección

Es una alternativa en las pacientes que desean, además, un efecto anticonceptivo, o bien en presencia de signos clínicos de hiperandrogenismo. Asimismo, es una opción adecuada en casos de acné de comienzo tardío, seborrea grave o necesidad de ciclos repetidos de isotretinoína para controlar la enfermedad. La terapia hormonal se asocia con mejores resultados en las mujeres adultas y las adolescentes sexualmente activas con reactivación premenstrual del acné.

Los signos clínicos de hiperandrogenismo incluyen alopecia, seborrea, acné, hirsutismo, presencia de rasgos cushingoides, aumento de la libido, clitorimegalia, cambios en la voz y *acantosis nigricans*. A pesar de que muchas mujeres con acné tienen niveles normales de andrógenos circulantes, se verifica de todos modos una respuesta al tratamiento hormonal.

La terapia con AOC constituye el esquema terapéutico de elección contra el hirsutismo y el acné en las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. En ellas deben evitarse los progestágenos de mayor efecto androgénico. La combinación de etinilestradiol y drospirenona es eficaz para el tratamiento del acné, aunque sus efectos sobre el hirsutismo no parecen útiles. El uso de AOC para el tratamiento del acné es motivo de debate debido a sus potenciales efectos adversos. Entre las contraindicaciones absolutas se destacan el embarazo, el antecedente de enfermedad cardíaca o tromboembólica, las enfermedades hepáticas y el tabaquismo en las mujeres mayores de 35 años. Además, estos fármacos pueden agravar la resistencia a la insulina. No obstante, los AOC no se asocian con mayor aumento de peso que el placebo, mientras que el vínculo entre estos fármacos y el riesgo de cáncer de mama no ha sido totalmente definido en diferentes metanálisis y estudios de cohortes. En las normativas más recientes de distintas sociedades científicas se menciona que el examen pelviano y las pruebas de citología cervical no son necesarios antes del inicio de un tratamiento con AOC.

Conclusiones

Los tratamientos hormonales y la isotretinoína representan las dos únicas alternativas terapéuticas del acné que desencadenan una menor producción sebácea. De todas maneras, estos recursos terapéuticos rara vez se emplean como monoterapia, debido a que los tratamientos combinados aseguran mejor acción sobre distintos factores fisiopatológicos. El uso de terapias hormonales se recomienda como esquema de elección en las mujeres con acné que desean, además, un efecto anticonceptivo, así como en presencia de signos de hiperandrogenismo o con confirmación de esta afección a nivel ovárico o suprarrenal, acné de comienzo tardío o reagudización premenstrual de la enfermedad. La terapia hormonal puede ser eficaz incluso en las pacientes con niveles circulantes normales de andrógenos. Los expertos concluyen que los AOC pueden ser considerados parte de las herramientas terapéuticas contra el acné, en virtud de las nuevas formulaciones y de los cambios en las normativas de pesquisa.

Analizan los Mecanismos de *Propionibacterium acnes* que Participan en las Lesiones del Acné

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

The Role of *Propionibacterium acnes* in Acne Pathogenesis: Facts and Controversies

de los autores

Dessinioti C, Katsambas AD

integrantes de la

University of Athens, Atenas, Grecia

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

Clinics in Dermatology

28(1):2-7, Ene 2010

La información más reciente sugiere que la inflamación cutánea es un evento precoz en los pacientes con acné. *P. acnes* cumpliría un papel decisivo en el inicio de las respuestas inmunitarias innatas, causantes de la inflamación inicial.

Introducción

La mayor producción de secreción sebácea, la hiperproliferación de los conductos epidérmicos, la inflamación y la colonización por *Propionibacterium acnes* son los principales factores que intervienen en la patogenia del acné, una enfermedad del folículo pilosebáceo caracterizada por lesiones inflamatorias y no inflamatorias. Sin embargo, el papel de la infección por *P. acnes* todavía no se conoce con exactitud; este aspecto es de importancia decisiva desde el punto de vista terapéutico.

Papel de *P. acnes* en el acné

Desde hace más de 100 años se considera que este germen está involucrado en las lesiones del acné; el primer estudio, que data de 1896, y numerosos trabajos posteriores –debido a la presencia del microorganismo en las lesiones– sugirieron que la infección era la causa directa de éstas. Sin embargo, a principios de la década del 70, este concepto comenzó a ser puesto en duda porque el microorganismo también se detectó en la piel sana y la concentración fue igual en los pacientes con acné y en los controles. Más aun, el número de *P. acnes* viables en los folículos no se correlacionó con la gravedad de las lesiones inflamatorias; en algunas de ellas ni siquiera se detectó el germen. No obstante, ciertos antibióticos (eritromicina y clindamicina) mejoran el acné y la presencia de cepas resistentes de *P. acnes* se acompaña de menor eficacia del tratamiento. Cabe recordar también que algunos antibióticos tienen propiedades antiinflamatorias.

Papel de *P. acnes* en la inflamación del acné

La colonización del folículo pilosebáceo por *P. acnes* representa un papel esencial en la inflamación que caracteriza el acné. Esta bacteria puede inducir la activación del complemento (por la vía directa y alternativa) con la formación de C5a y de otras moléculas quimiotácticas para los neutrófilos. Luego de la fagocitosis de *P. acnes*, los polimorfonucleares liberan hidrolasas que dañan la pared folicular. Por su parte, *P. acnes* libera proteasas, hialuronidasas y lipasas que contribuyen al daño tisular.

En respuesta a la infección, las células del huésped producen diversas citoquinas proinflamatorias, entre ellas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) interleuquina (IL) 1-alfa e IL-8, que incrementan aún más la inflamación.

Los receptores de tipo Toll (TLR) son componentes de la inmunidad innata que participan en las primeras barreras de defensa frente a bacterias, hongos y parásitos. Son receptores transmembrana que, una vez activados por los ligandos correspondientes, la porción intracitoplasmática induce la translocación nuclear del factor de transcripción nuclear NF-kappaB, que regula la expresión de numerosos genes de la respuesta inmunitaria. Los queratinocitos y las células del folículo sebáceo pueden ser activadas por *P. acnes* mediante los TLR; se comprobó que el microorganismo induce la producción de citoquinas (IL-12 e IL-8) por parte de los monocitos, luego de la interacción con el TLR2. Por su parte, el TLR2 y el TLR4 se expresan en los queratinocitos y responden a los peptidoglucanos y a los lipopolisacáridos, respectivamente. La expresión de ambos receptores y la producción de la metaloproteína (MMP) 9 aumenta en la epidermis de los pacientes con acné. En conjunto, la información señala que la expresión de los TLR inducida por *P. acnes* desempeña un papel central en la inflamación cutánea.

Cuatro cepas de *P. acnes* activan la respuesta inmunitaria innata y el crecimiento de los queratinocitos; las cuatro inducen la expresión de IL-8 y de beta-defensina 2. Los anticuerpos contra el TLR2 y el TLR4 inhiben estos efectos.

P. acnes también estimula la producción de péptidos antimicrobianos y la secreción de citoquinas por los queratinocitos; estas células serían una fuente importante de péptidos antimicrobianos (por ejemplo, beta-defensinas) en el acné. También induce a los queratinocitos a producir grandes cantidades de IL-1 alfa, TNF-alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Algunos componentes de la bacteria (por ejemplo GroEL, una proteína de *shock* térmico, HSP) estimulan la síntesis de citoquinas proinflamatorias por parte de los queratinocitos. La similitud de GroEL con la proteína humana HSP60 podría explicar reacciones cruzadas y fenómenos autoinmunitarios.

rios. Las observaciones comentadas sugieren que los agentes antiinflamatorios –como los que bloquean el TLR2– podrían ser útiles en el tratamiento del acné. De hecho, la incubación de monocitos humanos con ácido retinoico *all-trans* reduce la producción de citoquinas inflamatorias (IL-12 y TNF-alfa) en respuesta a la infección por *P. acnes*.

Papel de las citoquinas proinflamatorias inducidas por *P. acnes*

La IL-1alfa induce el aumento de la cornificación del infundíbulo de los folículos pilosebáceos, uno de los procesos involucrados en la formación de los comedones. El TNF-alfa y el GM-CSF participan en la maduración y la migración de las células de Langerhans desde la piel y en la presentación de antígenos a las células T en el ganglio linfático local. Estos fenómenos podrían explicar el infiltrado perifolicular con linfocitos T que se observa en las primeras etapas del acné.

La IL-8 atrae neutrófilos a la unidad pilosebácea (UPS); las enzimas lisosómicas liberadas por los polimorfonucleares destruyen el epitelio folicular y ocasionan más inflamación. La IL-12 induce la producción de citoquinas con un patrón colaborador (Th1), asociadas con el daño tisular. Al igual que en la dermatitis seborreica (asociada con la infección por *Pityrosporum ovale*), *P. acnes* no sería la causa principal de las lesiones del acné; la respuesta inflamatoria del huésped, en cambio, cumpliría un papel decisivo.

P. acnes y MMP

Las MMP (colagenasas y gelatinasas, entre otras) son endopeptidasas producidas por diversas células, por ejemplo queratinocitos, que degradan la matriz extracelular y tienen una importante participación en la remodelación de la matriz y en los trastornos cutáneos caracterizados por la proliferación celular excesiva. Un estudio sugirió que los queratinocitos y las células sebáceas producen MMP.

Papel de *P. acnes* en la formación de comedones

Una investigación que analizó la evolución de las lesiones de acné reveló que las pápulas y las pústulas surgen a partir de lesiones inicialmente no inflamadas; los microcomedones serían la lesión primaria del acné. La formación de comedones obedece a la hiperproliferación de los queratinocitos y a la menor desca-

mación; sin embargo, todavía no se conoce con precisión la secuencia de eventos que dan origen a los comedones; un punto de particular debate es si la inflamación aparece antes o después de la formación de los comedones.

No obstante, según los resultados de un estudio con inmunohistoquímica, la inflamación está presente desde las primeras etapas, incluso, en la piel no comprometida. Más aun, en los folículos sanos se constató una expresión alterada de integrinas (alfa2 y alfa3), un proceso que aparecería antes de la proliferación excesiva y en los primeros cambios que caracterizan las lesiones del acné. *P. acnes* modula la diferenciación de los queratinocitos mediante la inducción de integrinas beta1, alfa3 y alfa V beta6, como también de filagrina. Por lo tanto, el germen sería importante en la formación de lesiones inflamatorias y de los microcomedones. En estos últimos, la concentración de *P. acnes* es elevada; el microorganismo induce la proliferación de queratinocitos, tal como lo sugiere la mayor expresión de Ki67. En un estudio se encontró material bioactivo de tipo IL-1alfa en el 76% de los comedones abiertos; sin embargo, no se halló una correlación significativa entre los niveles de la citoquina y el número de gérmenes. Los estudios *in vitro* mostraron que la IL-1alfa induce la formación de comedones en las UPS. Los trabajos en conjunto avalan la participación fundamental de la IL-1alfa en la inflamación cutánea y en la proliferación de los queratinocitos.

Originalmente se creía que los neutrófilos eran las primeras células en infiltrar el folículo pilosebáceo; sin embargo, los estudios inmunológicos revelaron que el infiltrado inicial está esencialmente formado por linfocitos T CD4+ y por células de Langerhans que expresan el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR. El predominio de linfocitos CD4+ de memoria y efectores y la ausencia de neutrófilos sugieren una respuesta inflamatoria específica pero, hasta ahora, no se han identificado los antígenos de *P. acnes* involucrados en ella.

Conclusiones

En la actualidad se considera que el acné es una enfermedad inflamatoria de las UPS de la piel; no obstante, se conocen poco los mecanismos por los cuales *P. acnes* participa en la patogenia de la lesión. Es de esperar que los estudios venideros ayuden a comprender la interacción entre la microflora cutánea y el sistema inmunitario; de esta forma, las estrategias terapéuticas podrían mejorar considerablemente, concluyen los especialistas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siic.salud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC Data Bases por Stiefel Laboratories, Inc.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.

Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, junio de 2010. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.

una vez al día™
Indoxyl™
gel

(Clindamicina 1% y Peróxido de Benzoilo 5%)



1. Denominación distintiva (comercial). INDOXYL™ **2. Denominación Genérica.** Peróxido de benzoilo - Clindamicina **3. Forma Farmacéutica y Formulación.** Gel Fórmula Cada 100 g contienen: Peróxido de Benzoilo 5g, Fosfato de Clindamicina equivalente a 1g de Clindamicina base, Excipiente c.b.p. 100g **4. Indicaciones Terapéuticas.** Tratamiento tópico del acné vulgar, acné inflamatorio o papulopustuloso. **5. Contraindicaciones.** INDOXYL™ Gel está contraindicado en personas con una historia de hipersensibilidad a preparados que contengan clindamicina, peróxido de benzoilo o algunos otros componentes de la preparación; una historia de enteritis regional o colitis ulcerativa o bien una historia de colitis asociada a los antibióticos. **6. Precauciones Generales.** Evite contacto con ojos y mucosas. **7. Restricciones de uso en Embarazo y Lactancia. Embarazo:** No se han llevado a cabo estudios reproductivos en animales con INDOXYL™ Gel por lo cual no se conoce si puede o no causar daños fetales cuando sea administrado a mujeres embarazadas. Su uso deberá hacerse bajo estricta vigilancia médica, siempre que los beneficios superen los riesgos. **Lactancia:** No se sabe si INDOXYL™ Gel se excreta por leche materna, por lo cual deberán tomarse sus precauciones cuando sea aplicado a mujeres lactando. **Uso pediátrico:** No se ha establecido seguridad y eficacia en la población pediátrica menores de 12 años. **8. Reacciones secundarias y adversas.** Puede presentarse resequedad, eritema, prurito y sensación urente en el sitio de aplicación. Hay reportes de casos de diarrea y colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa), dolor abdominal, así como foliculitis gram-negativa como reacciones adversas en pacientes tratados con clindamicina tópica. **9. Interacciones medicamentosas y de otro género.** La clindamicina ha mostrado tener propiedades de bloqueo neuromuscular, pudiendo incrementar la acción de otros bloqueadores neuromusculares. Sin embargo puede ser usado con precaución en pacientes que reciban dichos agentes. **10. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.** Existen estudios a largo plazo en animales, sin haber desarrollado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **11. Dosis y vías de administración. Vía de Administración:** Tópica. Aplicar INDOXYL™ Gel una vez al día sobre las áreas afectadas previo aseo con Acnaid® Jabón. Enjuagar con agua tibia y secar suavemente. **12. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.** No hay reportes de sobredosificación en humanos con INDOXYL™ Gel. **13. Presentación(es).** Tubo con 30 ó 40g **14. Leyendas de protección.** No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. **15. Nombre y domicilio del Laboratorio.** Hecho en México por: STIEFEL MEXICANA, S.A. DE C.V. Eje Norte Sur No. 11 Nuevo Parque Industrial San Juan del Río, Qro. C.P. 76809 Según fórmula y bajo licencia de: STIEFEL LABORATORIES, INC. CORAL GABLES, FL. 33134 E.U.A. **16. Número del registro del medicamento.** Registro No. 320M99 SSA CLAVE IPP: GEAR-05330020451373/RM 2006



Acnaid^{MR}

Jabón Dermolimpiador



El primer paso en el acné

- Jabón con acción **DESENGRASANTE**.
- **REDUCE** la seborrea sin irritar la piel.
- **EFICACIA DEMOSTRADA** reduciendo el exceso de sebo.¹
- No contiene perfumes ni colorantes.
- No contiene abrasivos que irritan la piel.



1. Yasuda T, Misuno K, et al. Some results of the use of oilatum soap and acne-aid bar. Kiso to Rinsho, Vol 10, No. 1. Published 20.11.76 by Yabunsha.