Tratamiento del acné en mujeres embarazadas

Acne treatment in pregnant women.

Ana Karla Díaz-Noriega,¹ María Guadalupe Domínguez-Ugalde²

Resumen

El acné es una de las principales causas de atención dermatológica, en la población femenina inicia en promedio a los 12 años y se vuelve más severo a los 16 o 17, en ocasiones prevalece después de la adolescencia convirtiéndose en un problema en la edad fértil; durante la gestación existen factores inmunológicos y cambios hormonales que pueden propiciar el acné, las pacientes con antecedente de acné en la pubertad tienen mayor riesgo de padecerlo durante la gravidez, que tiende a empeorar durante el tercer trimestre del embarazo como resultado del aumento de andrógenos. En este periodo las lesiones tienden a ser más inflamatorias y, a menudo, con daño en el tronco. El tratamiento durante el embarazo es un reto porque la mayor parte de los productos están contraindicados o no cuentan con estudios controlados adecuados. En esta revisión encontramos que la administración de medicamentos durante la gestación debe ser únicamente en casos estrictamente necesarios, siempre con base en la absorción sistémica de los agentes tópicos, restringiendo la aplicación cutánea a la menor área posible; se recomiendan el ácido azelaico, el peróxido de benzoilo solos o combinados con clindamicina y de forma oral los antibióticos sugeridos son eritromicina, amoxicilina o cefalexina, de preferencia en ciclos de 4 a 6 semanas porque no se dispone de evidencia de mayor temporalidad.

PALABRAS CLAVE: Acné; embarazo; fármacos; antibióticos.

Abstract

Acne is one of the main causes of dermatological attention, in the female population it starts on average at 12 years old and it becomes more severe at 16 or 17, sometimes it prevails after adolescence becoming a problem in the fertile age; during pregnancy there are immunological factors and hormonal changes that can lead to acne, patients with a history of acne at puberty are at increased risk of acne during pregnancy, which tends to worsen during the third trimester of pregnancy as a result of increased androgens. In this period the lesions tend to be more inflammatory and often with damage to the trunk. Treatment during pregnancy is a challenge because most of the products are contraindicated or do not have adequate controlled studies. In this review we found that the administration of drugs during pregnancy should only be in strictly necessary cases, always based on the systemic absorption of topical agents, restricting the cutaneous application to the smallest possible area; azelaic acid, benzoyl peroxide alone or combined with clindamycin are recommended and orally the suggested antibiotics are erythromycin, amoxicillin or cephalexin, preferably in cycles of 4 to 6 weeks because evidence of greater temporality is not available.

KEYWORDS: Acne; Pregnancy; Drugs; Antibiotics.

¹ Médico residente de cuarto año de Dermatología.

² Médico adscrito al Servicio de Dermatología. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, SSCM, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia

María Guadalupe Domínguez Ugalde
77magu@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Díaz-Noriega AK, Domínguez-Ugalde MG. Tratamiento del acné en mujeres embarazadas. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):306-317.

ANTECEDENTES

El acné es una de las tres principales causas de consulta dermatológica, afecta a adolescentes y adultos, es un trastorno de la unidad pilosebácea con cuatro factores fisiopatológicos principales: seborrea, hiperqueratinización, colonización folicular por *Propionibacterium acnes* y la liberación de mediadores inmunológicos, que resultan en lesiones inflamatorias, no inflamatorias y residuales; las inflamatorias se caracterizan por pápulas, quistes y nódulos, las no inflamatorias por comedones y las residuales por manchas y cicatrices, que en ocasiones llevan a deformar el rostro, afectando física y psicológicamente a los pacientes. Inicia principalmente a la edad de 12 a 14 años, incluso antes en mujeres, es más severo a los 16-17 años en este mismo grupo. Se ha demostrado que la enfermedad posadolescencia predomina en mujeres, siendo un problema común que enfrentan las embarazadas.¹⁻⁶

A pesar de ser una de las dermatosis más frecuentes y de la existencia de numerosas guías nacionales e internacionales para su tratamiento, contamos con pocas recomendaciones que hagan referencia al tratamiento de esta enfermedad durante el embarazo, por lo que la prescripción es un reto dermatológico, porque las opciones más utilizadas y efectivas están contraindicadas. El arsenal de tratamiento es limitado y no existen estudios controlados al respecto, su administración está basada en estudios observacionales y animales, por lo que consideramos de utilidad realizar una revisión de la bibliografía con un enfoque práctico, seguro, eficaz y disponible en México.

En pacientes que están planeando embarazarse o que ya lo están, esta enfermedad de la piel puede ser particularmente molesta, por los cambios fisiológicos, así como la naturaleza

impredicible del acné durante esta etapa. Esta enfermedad a menudo se alivia durante el primer trimestre, pero puede empeorar en el tercero como resultado del aumento de las concentraciones de andrógenos y de los efectos de éstos en la producción de sebo, además de los cambios inmunológicos concomitantes con el embarazo. Las lesiones inflamatorias tienden a ser más frecuentes que las no inflamatorias, a menudo con afectación extendida al tronco. Las personas con antecedentes de este padecimiento son más propensas a padecerlo en la gravidez.^{2,4}

Tratamiento tópico del acné leve a moderado

Es de suma importancia conocer la absorción sistémica y las categorías de riesgo de las sustancias prescritas en el tratamiento del acné porque deben considerarse durante el embarazo (**Anexo 1**).

Peróxido de benzoilo (categoría C del embarazo)

Está indicado para el control de la enfermedad desde 1979.⁷ En la actualidad tiene grado de recomendación A de efectividad y nivel de evidencia I-II, por lo que es un medicamento de primera línea en el tipo comedónico y en el inflamatorio.⁸ Cerca de 5% se absorbe sistemáticamente y se metaboliza completamente en ácido benzoico, un aditivo alimentario. La exposición al ácido benzoico en la dieta es mayor que la que resulta de su aplicación cutánea.^{9,10} Debido a la depuración renal rápida, no se espera toxicidad y el riesgo de malformaciones congénitas es teóricamente nulo. Tiene propiedades antimicrobianas, comedolíticas y antiinflamatorias. Hasta la fecha, la resistencia de *P. acnes* al peróxido de benzoilo no se ha identificado y ayuda a prevenir la aparición de ésta cuando se administra en conjunto con antibióticos tópicos. Se considera seguro durante el embarazo.^{2,4}

Ácido azelaico (categoría B del embarazo)

Los estudios en animales no han demostrado teratogenicidad, pero no existen datos humanos. El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico de origen natural con propiedades bactericidas frente a *P. acnes* y *S. epidermidis*, sin reporte de resistencias bacterianas. La acción antiinflamatoria deriva de su capacidad de reducir los radicales superóxido e hidroxilo, también actúa como agente comedolítico, no es fototóxico y, además, puede disminuir la hiperpigmentación posinflamatoria porque inhibe la tirosinasa. Tiene grado de recomendación de acuerdo con la guía para el tratamiento del acné de la Academia Americana de Dermatología tipo A, con nivel de evidencia I.^{7,8} No hay reportes de resistencia de *P. acnes*. Después de la aplicación tópica, aproximadamente 4% del fármaco se absorbe sistémicamente.² Es mínimamente distribuido en la leche.⁸

Ácido salicílico (categoría C del embarazo)

Es un beta hidroxiácido, que tiene propiedades antisépticas, antiinflamatorias, seborreguladoras bacteriostáticas y queratolíticas (a 3-6%), tiene grado de recomendación B y nivel de evidencia II contra el acné.⁸ No hay estudios de su administración en embarazadas; sin embargo, se ha prescrito en el medio dermatológico durante décadas sin evidencia de malformaciones congénitas, se administra para tratar el acné en la edad pediátrica.⁷ De manera sistémica dosis bajas de ácido acetil salicílico se indican para la prevención de preeclampsia, corroborando su seguridad;⁴ sin embargo, tras la administración sistémica, los embriones de rata han resultado con alteraciones congénitas. El riesgo teratogénico humano es bajo, si la aplicación está restringida a áreas localizadas, de no más de 20% de la superficie corporal, a concentraciones menores a 5%, por tiempo limitado. La aplicación generalizada de ácido salicílico en

cantidades altas sobre la piel hiperqueratósica ha dado como resultado casos de salicilismo, pero no existe comunicación de daños causados por productos antiacné.²

Ácido glicólico (categoría N del embarazo)

Es el más prescrito de los alfa hidroxiácidos, proveniente de la caña de azúcar. Su administración durante el embarazo aún no está clasificada, ningún informe publicado muestra efectos adversos durante este periodo. Las dermoabrasiones de ácido glicólico pueden conducir a epidermolisis subcorneal, eliminando así la obstrucción folicular. La bibliografía ha demostrado alivio del acné inflamatorio y comedónico, aunque los comedones cerrados pueden ser más lentos para responder. También tiene los beneficios añadidos de mejorar los cambios posinflamatorios y aumentar la absorción cutánea de otros agentes tópicos.^{2,7}

Retinoides tópicos (categoría C del embarazo)

Son derivados de la vitamina A y se han prescrito contra este padecimiento desde 1960, con grado de recomendación A y nivel de evidencia I-II. En México contamos con adapaleno y tretinoína únicamente, que son categoría C del embarazo. El tazaroteno se considera X, contraindicado, debido a los defectos congénitos comúnmente relacionados con la administración de isotretinoína. Por tanto, debido a su potencial para altas concentraciones sistémicas mediante la administración tópica, en la actualidad se encuentra fuera del mercado del país.

El primer caso posible de evento adverso fetal secundario a retinoides tópicos se describió en 1980. La Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos recibió tres reportes de madres expuestas, cuyos recién nacidos padecieron holoprosencefalia; sin embargo, el registro de EUROCAT no logró confirmar esta asociación.

Hasta la fecha cinco estudios epidemiológicos no han logrado corroborar este vínculo, existen diversas publicaciones, incluso metanálisis acerca de la administración de adapaleno y tretinoína de aplicación cutánea, en las que no se observa relación con mayor riesgo de malformaciones que en la población general. Se cree que esto se debe a la pequeña cantidad que se absorbe, pero hasta el momento tampoco puede recomendarse su prescripción porque los tamaños muestrales no permiten su justificación.^{2,4,11}

Tretinoína tópica (categoría C del embarazo)

Potente teratógeno; sin embargo, se ha descrito que se requiere cierta cantidad endógena excesiva para la expresión genética y alteración del desarrollo embrionario, en animales se han reportado entre 80 y 2000 veces la dosis tópica humana recomendada. La absorción máxima de la piel es de 33%, el porcentaje materno estimado absorbido de 1 g en una concentración de tretinoína a 0.1% es aproximadamente 1/7 del porcentaje de vitamina A, esta cantidad equivale a la presente en los complementos vitamínicos prenatales. El 80% del medicamento a 0.1% permanece sobre la piel. En la actualidad existen cinco reportes de malformaciones congénitas compatibles con la embriopatía retinoidea, vinculadas con la administración de este retinoide durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, los estudios clínicos más grandes indican que la tretinoína tópica no se relaciona con defectos de nacimiento mayores o menores del promedio de la población. A pesar de esto, su prescripción es controvertida, se recomienda evitarla durante esta etapa, especialmente en el primer trimestre. Aún no hay información disponible de la cantidad segura de tiempo después del cese de tratamiento antes de la concepción.^{4,11,12}

Adapaleno (categoría C del embarazo)

No existen publicaciones concluyentes de mayor riesgo de malformaciones o abortos con

la administración de adapaleno vs población general, se considera compatible con la lactancia debido a su baja absorción sistémica.⁴ Contamos con un caso descrito de origen francés en 1997, vinculado con la administración a 0.1% un mes antes y hasta las 13 semanas de gestación, con anoftalmia fetal, por lo que se interrumpió el embarazo y se confirmó esta ausencia *postmortem*.¹¹

Resorcina o resorcinol (categoría N del embarazo)

Es un derivado hidroxibencénico con propiedades antipruriginosas (en concentraciones 1-2%), antisépticas, antifúngicas y antiseborreicas (3-5%), queratolíticas (5-10%) y exfoliativas (> 10%). Se absorbe parcialmente por la piel y se elimina, en parte, por la orina. Su principal efecto adverso es de hiperpigmentación, pero hay casos descritos de metahemoglobinemia, cianosis, convulsiones, alteraciones renales y muerte. Aun cuando se ha prescrito desde hace muchos años la evidencia es escasa.⁸

Azufre precipitado (categoría N del embarazo)

Se obtiene a partir del azufre sublimado, proveniente del azufre nativo mineral, se desconoce su mecanismo de acción, probablemente interviene en la interacción de este elemento con la cisteína dentro de los queratinocitos, es antiseborreico (en concentraciones de 4-5%), queratolítico (5-10%). La evidencia de su eficacia en la bibliografía es poca. Su prescripción en el embarazo no está publicada.⁸

Antibióticos tópicos

Clindamicina y eritromicina (categoría B del embarazo). Se han prescrito durante décadas para el tratamiento del acné inflamatorio; la eritromicina y la clindamicina son los dos más prescritos, con grado de recomendación tipo A en la guía de la Academia Americana de Derma-

tología. Ambos se clasifican en la categoría B, la aplicación a corto plazo es segura. No se dispone de pruebas con administración crónica. Estos antibióticos reducen la cantidad de *P. acnes* en el folículo sebáceo al inhibir la síntesis de proteínas bacterianas y, por tanto, suprimir las lesiones inflamatorias. La combinación con peróxido de benzoilo disminuye la aparición de la resistencia bacteriana y mejora la eficacia, también con grado de recomendación tipo A.^{2,8} En la actualidad sólo contamos con presentaciones tópicas de clindamicina en gel y esta misma en combinación con peróxido de benzoilo a 5%.

Tratamiento oral del acné inflamatorio moderado a severo

Algunos pacientes no responden satisfactoriamente con terapias tópicas. Los tratamientos orales se reservan principalmente para estos pacientes.

Los antibióticos orales alivian el acné inflamatorio al inhibir el crecimiento de *P. acnes* en la unidad pilosebácea. Los más prescritos para pacientes que no están embarazadas incluyen doxiciclina, minociclina, eritromicina, azitromicina, cefalexina y trimetoprim-sulfametoxazol. Debido al aumento de la resistencia bacteriana, se recomienda combinar con peróxido de benzoilo, limitar la administración de antibióticos orales a la duración más corta posible, evitar la administración de antibióticos orales como tratamiento de mantenimiento, evitar el cambio de antibióticos orales; si un antibiótico oral ha demostrado ser eficaz en el pasado, debe prescribirse de nuevo. La prescripción en el embarazo debe hacerse únicamente cuando es estrictamente necesario.²

Macrólidos

Tienen grado de recomendación A y nivel de evidencia II-1; sin embargo, no están aprobados por

la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) para tratar este padecimiento. Su prescripción es *off-label* y no se recomiendan como monoterapia.⁸ Se ha visto que su eficacia es menor a la de las tetraciclinas; sin embargo, son una alternativa en el embarazo, cuando los manejos tradicionales no pueden prescribirse.^{7,13}

Eritromicina (categoría B del embarazo)

El fármaco en dosis única atraviesa escasamente la barrera placentaria, por lo que resulta en concentraciones bajas en el tejido fetal. Se considera generalmente seguro durante cualquier trimestre cuando se administra durante pocas semanas. Una de sus principales indicaciones es para la erradicación de clamidia durante la gestación, puede considerarse el antibiótico de elección para el tratamiento del acné inflamatorio severo en este grupo. Sin embargo, no se ha estudiado su administración a largo plazo (mayor a seis semanas).^{2,4} Anteriormente se habían relacionado malformaciones cardíacas con la toma del medicamento durante el primer trimestre, específicamente de la semana 7 a la 8, pero en el estudio realizado por Romøren, en Noruega, esto se descartó, sugiriendo la toma de ácido fólico y suspender el tabaquismo para la adecuada embriogénesis.¹⁴ La recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para estas pacientes es únicamente el suplemento de hierro y ácido fólico, no así de multivitamínicos. Sin embargo, sabemos que esta práctica es frecuente. Recordemos también que la vitamina B se ha vinculado con dermatitis acneiforme, principalmente en sus isoformas B₂ (riboflavina), B₆ (piridoxina) y B₁₂ (cianocobalamina).^{6,15} En situaciones especiales pueden administrarse complementos sin vitamina B, como Bioprotect® que contiene vitaminas (A, C y E) y minerales (manganeso, cobre, cinc y selenio), esto debe considerarse con el médico general o ginecólogo encargado del seguimiento de la madre y el feto, para valorar las necesidades nutricionales.¹⁶

El estolato de eritromicina se vincula con hepatotoxicidad durante el segundo trimestre en 10% de los embarazos, por lo que no debe prescribirse (Eritroveinte®). Podemos prescribir sin este riesgo en su forma base (Ilosone®) o en etinilsucionato (Estedi®, Eritrogobens®, Pantomicina®).

Durante la lactancia se contraindica por el riesgo de estenosis pilórica en las primeras dos semanas de vida del recién nacido.⁴

Azitromicina (categoría B del embarazo)

También del grupo de los macrólidos, los estudios en animales han demostrado que la azitromicina atraviesa la placenta sin causar efectos negativos al feto, se considera compatible para estos casos, pero tiene menos datos de seguridad disponibles que la eritromicina y es más costosa.^{2,4} No existe dosis estandarizada; sin embargo, se encontró una respuesta favorable, no inferior, con dosis en pulsos de 500 mg/d durante tres días consecutivos semanales por un mes y posteriormente 250 mg en dosis única mensual durante ocho semanas más en comparación con tetraciclina en la misma dosis.¹⁷

Amoxicilina (categoría B del embarazo)

Pertenece a la clase de las aminopenicilinas. Es uno de los principales antibióticos orales prescritos en el embarazo, la dosis establecida es de 250 mg dos veces al día y hasta 500 mg tres veces al día. Su prescripción en el primer trimestre puede aumentar el riesgo de paladar hendido. Puede indicarse sola o en combinación con otros agentes en caso de resistencia. Los efectos secundarios gastrointestinales, como náusea y vómito, son frecuentes.^{2,9} Es segura durante la lactancia.⁸

Cefalexina (categoría B del embarazo)

Es una cefalosporina de primera generación, con propiedades antiinflamatorias. No se ha

relacionado con defectos fetales en animales; sin embargo, sólo contamos con datos no controlados en humanos.⁹ Aunque es eficaz como agente anti-acné, con reportes de 78% de mejoría clínica, existe cierta preocupación acerca del desarrollo de resistencia en *Staphylococcus*.² La dosis en adultos es de 500 mg dos veces al día, no se encontró posología específica para gestantes. Carece de riesgo importante en la lactancia. Interactúa con sales de cinc.^{4,8}

Trimetoprim (categoría C)

Actúa como antagonista de folato, por lo que no se recomienda su prescripción en embarazadas, a menos que no exista otra opción y que el beneficio supere el riesgo. Un estudio reciente mostró que la exposición a trimetoprim durante el primer trimestre se asoció con un riesgo dos veces mayor de aborto.^{2,9}

Tetraciclina (categoría D)

Los estudios en animales han revelado evidencia de toxicidad embrionaria y fetotoxicidad, incluyendo efectos tóxicos en los dientes fetales y el hueso. La tetraciclina se une al ortofosfato de calcio y, por tanto, se deposita activamente en los dientes y huesos. En la dentadura el depósito del fármaco es permanente, lo que hace que los dientes deciduos de los niños expuestos al medicamento después de la semana 20 de gestación se vuelvan amarillos y se oscurezcan con el tiempo. En los huesos da lugar a disminución en el tamaño fetal y el crecimiento del peroné, especialmente con la administración crónica. Otros fármacos anti-acné de la misma clase son doxiciclina (categoría D), minociclina (categoría D), limeciclina (categoría N) y oxitetraciclina (categoría D).^{4,9} **Cuadro 1**

Nota: No se conocen los efectos de la administración crónica de estos antibióticos en el feto. Se necesitan más estudios para establecer la

Cuadro 1. Categoría de riesgo de los medicamentos tópicos más importantes

Medicamento tópico	Categoría del empaqueo	Datos de relevancia	Nombre comercial
Ácido azelaico	Categoría B	Estudios animales sin teratogenicidad. No existen datos en humanos	Finacea gel 15%
Clindamicina tópica 1%	Categoría B		Cutaclin, Clidets Dalatina T, Dalacin T
Peróxido de benzoilo 2.5 y 5%	Categoría C, 5% se absorbe sistémicamente	Depuración renal rápida, no se espera toxicidad sistémica, riesgo de malformaciones congénitas teóricamente nulo	Benzac ac gel, Oxy, Benzaderm Clearasil piel sensible 5%
Ácido salicílico	Categoría C	Bajo riesgo con administración restringida. Nunca > 20% SC, tiempo limitado, concentraciones < 5%	
Tretinoína tópica	Categoría C, cinco casos de malformaciones relacionadas	Requiere una cantidad endógena excesiva para la expresión genética y alteración embrionaria. Evitar en el primer trimestre	Retin A gel 0.025, 0.05%
Combinados			
Peróxido de benzoilo 5% + clindamicina tópica 1%	Categoría C	Disminuye la resistencia de <i>P. acnes</i> en acné inflamatorio	Indoxyl duosigth

SC: superficie corporal.

duración recomendada de estos tratamientos. Esta consideración debe ponderarse contra la severidad del acné y las terapias tópicas alternativas. Debe limitarse a los segundos y terceros trimestres, después de la finalización de la organogénesis, con duración limitada del tratamiento, de cuatro a seis semanas.

Corticosteroides orales (categoría C)

Se prescriben principalmente para tratar el acné severo nódulo-quístico o fulminante, que es resistente al tratamiento antibiótico. Se prefiere prednisona debido a que las enzimas placentarias limitan parcialmente el paso al embrión. Sin embargo, se ha asociado con paladar hendido en las primeras 12 semanas de gestación, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, aumento en las tasas de aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino, así como hipertensión, preeclampsia y eclampsia en la madre. Se sugiere una dosis de 7.5 mg/día y nunca mayor a 20 mg/día, en un curso menor a un mes.^{2,9}

Gluconato de cinc (categoría N)

El sulfato de cinc se considera un fármaco de categoría C de la FDA, mientras que el gluconato de cinc no se ha clasificado formalmente. Los estudios en animales y en seres humanos no han revelado aumento de los riesgos de malformaciones fetales o daño fetal a dosis menores de 75 mg/d. La OMS refiere que la administración de cinc puede contribuir a la reducción de partos prematuros. El cinc tiene propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y antiseborreicas. Se ha demostrado que es eficaz en el acné inflamatorio, cuando se prescribe solo o en combinación con otros de los agentes mencionados. La ingesta dietética recomendada de cinc elemental es de 30-150 mg diarios, durante el embarazo es de 11 mg/día. Los efectos secundarios potenciales incluyen náusea y vómito, generalmente son dosis-dependientes y transitorios (**Cuadro 2**).^{2,4}

Isotretinoína (categoría X)

Retinoide oral y potente teratógeno. Hay múltiples reportes de casos de alteraciones fetales

Cuadro 2. Categoría de riesgo de los medicamentos sistémicos más importantes

Medicamento vía oral	Dosis	Datos de relevancia	Nombre comercial
Eritromicina (categoría B)	250-500 mg 2-4 veces al día	Segura en cualquier trimestre si se administra menos de seis semanas, no prescribir en lactancia	Ilosone, Estedi, Pantomicina
Azitromicina (categoría B)	NEDE Pulsos: 500 mg/día 3 días/semana por 4 semanas + 250 mg DU/mes por 2 meses	Atraviesa la barrera placentaria sin causar efectos negativos al feto, compatible con embarazo. Prescripción <i>off-label</i>	Macrozit, Zitromax, Truxa, Azibiot
Amoxicilina (categoría B)	250 mg dos c/12 h hasta 500 mg c/8 h	Principal antibiótico oral prescrito en el embarazo, su administración en el primer trimestre puede aumentar el riesgo de paladar hendido	Amoxil, Penamox
Cefalexina (categoría B)	NEDE 500 mg 2 c/12 h Interactúa con sales de cinc	No relacionado con defectos fetales animales, contamos con estudios no controlados en humanos sin teratogenicidad. Cuidar de resistencia de <i>Staphylococcus</i>	Keflex, Ceporex, Naxifelar
Prednisona (categoría C) acné severo nódulo-quistístico fulminante	A partir del segundo trimestre 7.5 mg/día o menor Nunca mayor a 20 mg/día, en un curso menor a un mes	Se ha vinculado con paladar hendido, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino, hipertensión, preeclampsia y eclampsia	Meticorten, Norapred, Nosipred
Gluconato de cinc (categoría N)	NEDE 30-75 mg/día	No se ha revelado aumento de los riesgos de anomalías fetales	

NEDE: no existe dosis estandarizada.

relacionadas con retinoides por esta vía. El síndrome de embriopatía retinoidea secundario a isotretinoína incluye malformaciones del sistema nervioso central, como hidrocefalia y agenesia del vermis cerebeloso, anomalías craneofaciales, como anotia, microtia, hipoplasia tímica y defectos cardiovasculares, con deformación de los grandes vasos. Se cree que actúa en la diferenciación y en la migración cefálica de las células de la cresta neural. En un estudio de 154 embarazos humanos expuestos a isotretinoína se practicaron 95 abortos electivos; de las restantes 59 gestaciones, 26 fetos no tuvieron malformaciones importantes, hubo 12 abortos espontáneos y 21 niños malformados con el patrón característico. Después de la exposición fetal a isotretinoína, el aborto espontáneo ocurre en 20 a 40% y el riesgo de malformación fetal es de 20 a 35%. En los recién nacidos sin malfor-

mación, 30% tiene dificultades de aprendizaje y 60% obtiene puntuación baja en las pruebas neuropsicológicas. El momento más crítico para la exposición a isotretinoína es de la semana 2 a la 5 después de la concepción. Debemos asesorar a las mujeres en edad fértil a utilizar dos formas de anticoncepción mientras estén en tratamiento con isotretinoína y por lo menos un mes después de la interrupción del tratamiento.

Aún no se sabe si existe excreción durante la lactancia; sin embargo, como otros retinoides se excretan en ese periodo, se cree que la isotretinoína se encontrará de manera similar en la leche, por lo que se aconseja que no debe prescribirse durante este periodo. No hay ninguna recomendación acerca del tiempo después del tratamiento en el que está contraindicado amamantar.

La información del producto y el Servicio de Información Teratológica reportan que no hay informes de toxicidad neonatal vinculada con la exposición de la pareja masculina. Los estudios no han identificado ninguna influencia en la espermatogénesis durante seis meses de administración; sin embargo, en modelos animales se ha encontrado inhibición y degeneración testicular, en humanos se ha encontrado que este medicamento influye positivamente en la fertilidad, aumentando la concentración de espermatozoides y la motilidad. La información del producto indica que las concentraciones de isotretinoína son demasiado bajas para causar daño al feto, por lo que no se recomienda la anticoncepción en este caso.¹²

Fototerapia con luz azul-violeta y luz roja

Se piensa que funciona a través de la absorción de luz por las porfirinas producidas por *P. acnes*, lo que conduce a la activación de la porfirina, produciendo radicales libres que son muy reactivos y tienen la capacidad de provocar la muerte bacteriana. La luz roja activa porfirinas en menor medida que la luz azul, pero penetra más profundo en la piel, debido a que utiliza una longitud de onda específica y segura; se consideran seguras para embarazadas y lactantes. Esto se confirma mediante el uso de fototerapia de luz azul para tratar la hiperbilirrubinemia neonatal.^{4,6}

CONCLUSIÓN

La administración de medicamentos durante la gestación debe ser cautelosa, en casos estrictamente necesarios, siempre tomando en cuenta la farmacología y absorción de las sustancias prescritas. Sugerimos como tratamiento de primera línea en acné leve la administración tópica de ácido azelaico, peróxido de benzoilo solo o combinado con clindamicina para reducir la resistencia de *P. acnes* y mejorar su eficacia. En casos de severidad, pueden administrarse

algunos antibióticos orales, como eritromicina, amoxicilina o cefalexina, que aunque son poco menos eficaces que las tetraciclinas para tratar este padecimiento, son seguros durante el embarazo cuando se prescriben en periodos cortos de cuatro a seis semanas, preferentemente no deben prescribirse como monoterapia, sino en combinación con los agentes tópicos mencionados. La luz azul también se considera otra terapéutica segura y eficaz para el tratamiento conjunto. La administración reciente de minerales como el gluconato de cinc como coadyuvante puede resultar satisfactoria; sin embargo, aún faltan estudios para su recomendación en este periodo.

REFERENCIAS

1. Mahmood NF, Shipman AR. The age-old problem of acne. *Int J Women's Dermatology* [Internet]. 2017;3(2):71-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.11.002>
2. Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of Acne in Pregnancy. *J Am Board Fam Med* [Internet]. 2016;29(2):254-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957383>
3. Baldwin HE. Treating acne during pregnancy and lactation. *Cutis* 2015;96(1):11-2.
4. Kong YL, Tey HL. Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation. *Drugs* 2013;73(8):779-87.
5. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106.
6. James KA, Burkhart CN, Morrell DS. Emerging drugs for acne. *Expert Opin Emerg Drugs* [Internet]. 2009;14(4):649-59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19772370>
7. Guerra Tapia A, De Lucas Laguna R, Moreno Giménez JC, Pérez López M, Pibernat MR, Martínez Prats E, et al. Consenso en el tratamiento tópico del acné. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2015;43(2):104-21.
8. 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* [Internet]. 2016;74(5):945-973e33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
9. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol* [Internet] 2014;70(3):401.e1-401.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.010>

10. Bozzo P, Chua-Gocheo A, Einarson A. Safety of skin care products during pregnancy. *Can Fam Physician* 2011;57(6):665-7.
11. Kaplan YC, Ozsarfaty J, Etwel F, Nickel C, Nulman I, Koren G. Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2015;173(5):1132-41.
12. Brown S, Aljefri K, Waas R, Hampton P. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: Safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat* [Internet] 2017;0(0):1-53. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2016.1202402>
13. Ullah G, Noor SM, Bhatti Z, Ahmad M BA. Comparison of oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014;26:64-67.
14. Romøren M, Lindbæk M, Nordeng H. Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin - a population-based register study from Norway. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(6):1053-62.
15. Jansen T, Romiti R, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B₆ and B₁₂. Visit the EADV website at : www.eadv.org. 2001;6:484-5.
16. <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=8535>.
17. Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2006;17(4):217-21.

Anexo 1. Categorías de potencial teratogénico, durante el embarazo según la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA)

La FDA ha establecido cinco categorías (A, B, C, D y X) para indicar el potencial teratogénico de una sustancia en el embarazo:

A: Los estudios controlados en mujeres no evidencian riesgo para el feto durante el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal parece remota.

B: Los estudios en animales no indican riesgo para el feto y no existen estudios controlados en humanos o los estudios en animales sí indican un efecto adverso para el feto, pero en estudios bien controlados con mujeres gestantes no se ha demostrado riesgo fetal.

C: Los estudios en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratogénicos o embriocidas, pero no existen estudios controlados con mujeres o no se dispone de estudios hechos en animales ni en mujeres.

D: Existe evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, pero en ciertos casos (por ejemplo, en situaciones amenazantes o en enfermedades graves en las que no pueden prescribirse medicamentos más seguros o los que pueden administrarse resultan ineficaces), los beneficios pueden hacer el medicamento aceptable a pesar de sus riesgos.

X: Los estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales o existe evidencia de riesgo fetal basada en la experiencia con seres humanos, o son válidas las dos situaciones, y el riesgo supera claramente cualquier posible beneficio.

N: No clasificado.

EVALUACIÓN

1. ¿Qué características deben tomarse en cuenta para la prescripción de tratamiento en mujeres embarazadas?
 - a) porcentaje de absorción de las sustancias administradas
 - b) teratogenicidad
 - c) eficacia del tratamiento
 - d) sólo debe administrarse en casos estrictamente necesarios
 - e) todas las anteriores
2. ¿Qué porcentaje de peróxido de benzoilo se absorbe sistémicamente y en qué se convierte?
 - a) 5% en ácido benzoico, un aditivo alimentario
 - b) 10% en ácido benzoico, un aditivo alimentario
 - c) 5% en ácido benzoico, un aditivo cosmético
 - d) 10% en benzoato de benzoilo, un aditivo alimentario
 - e) 5% en benzoato de benzoilo, un aditivo alimentario
3. ¿Cuál es el porcentaje de la resistencia de *P. acnes* al peróxido de benzoilo?
 - a) 5%
 - b) 12%
 - c) 20%
 - d) 7.5%
 - e) no existe resistencia identificada
4. Absorción sistémica y características del ácido azelaico
 - a) 4%, inhibe la tirosinasa, fototóxico, no teratogénico, tiene resistencia bacteriana
 - b) 8%, inhibe la tirosinasa, no es fototóxico, no teratogénico, no hay resistencia bacteriana
 - c) 12%, inhibe la tirosinasa, fototóxico, no teratogénico, tiene resistencia bacteriana
 - d) 4%, inhibe la tirosinasa, no fototóxico, no teratogénico, no hay resistencia bacteriana
 - e) 16%, inhibe la tirosinasa, comedolítico, antienvjecimiento, no teratogénico
5. ¿Cuáles son las características de prescripción de ácido salicílico en el embarazo?
 - a) en combinación con antibióticos
 - b) aplicación restringida a áreas localizadas, de no más de 20% de la superficie corporal, a concentraciones menores de 5%, por tiempo limitado
 - c) aplicación nocturna exclusiva
 - d) aplicación restringida a áreas localizadas de no más de 30% de la superficie corporal, a concentraciones menores de 15%, por tiempo limitado
 - e) en combinación con antibióticos y la aplicación debe ser nocturna
6. ¿Cuál de los retinoides tópicos se considera categoría X del embarazo, absolutamente contraindicado por su alta concentración sistémica?
 - a) adapaleno
 - b) tretinoína
 - c) tazaroteno
 - d) isotretinoína
 - e) todos los anteriores
7. ¿Cuáles son las recomendaciones al prescribir antibióticos orales para disminuir la resistencia bacteriana?
 - a) combinar con peróxido de benzoilo tópico, limitar la administración de antibióticos orales a la duración más corta y no como tratamiento de sostén

- b) evitar el cambio de antibióticos orales, si un antibiótico oral ha demostrado ser eficaz en el pasado, debe prescribirse de nuevo
- c) cambio de antibióticos orales, no debe prescribirse el mismo antibiótico
- d) A y B son correctas
- e) A y C son correctas
8. ¿Cuál de los siguientes antibióticos prescribiría como primera elección en una paciente embarazada con acné inflamatorio severo?
- a) eritromicina
- b) dicloxacilina
- c) isotretinoína
- d) trimetoprim/sulfametoxazol
- e) amikacina
9. Existe un tipo de eritromicina que se vincula con hepatotoxicidad durante el segundo trimestre en 10% de los embarazos. ¿Cuál es la forma adecuada para la prescripción?
- a) el estolato de eritromicina y eritromicina etinilsuccinato
- b) eritromicina base y eritromicina etinilsuccinato
- c) sólo puede prescribirse eritromicina base
- d) sólo puede prescribirse estolato de eritromicina
- e) sólo puede prescribirse eritromicina etinilsuccinato
10. Después de la exposición fetal a isotretinoína ¿cuál es el porcentaje de riesgo de malformación fetal?
- a) 15-50%
- b) 20-35%
- c) 40-90%
- d) 25-30%
- e) 35-40%
11. En los recién nacidos sin malformación ¿qué porcentaje tiene dificultades para el aprendizaje?
- a) 20%
- b) 30%
- c) 60%
- d) 45%
- e) 15%
12. ¿Qué semanas después de la concepción es el momento más crítico para la exposición a isotretinoína?
- a) semana 2 a 5
- b) semana 1 a 5
- c) semana 2 a 6
- d) semana 2 a 5
- e) semana 1 a 4

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2018 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2019.