

Tratamiento antimicrobiano sistémico en pacientes con acné

Systemic antimicrobial therapy in patients with acne.

Ana María Gama,¹ Pedro Torres-González²

Resumen

El acné es una enfermedad que afecta prácticamente a casi todos los individuos en todo el mundo. El tratamiento antimicrobiano oral se prescribe de manera rutinaria en sus formas inflamatorias moderadas a severas porque combate al patógeno *Cutibacterium acnes* y la inflamación vinculada con éste. Como dermatólogos contamos con diferentes opciones de antimicrobianos, las tetraciclinas son de primera elección. La prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos prescritos para tratar este padecimiento crónico ha ido en aumento desde que se reportó por primera vez en 1983. En este artículo se comenta la situación actual de la resistencia antimicrobiana y recomendaciones para evitarla.

PALABRAS CLAVE: Acné; acné vulgar; antimicrobiano; antibiótico.

Abstract

Acne affects nearly every individual worldwide. Oral antibiotic therapy is routinely prescribed for its moderate to severe inflammatory forms, targeting at the same time the pathogen Cutibacterium acnes and the inflammation that comes with it. As dermatologists we can choose from several antimicrobials, tetracyclines are considered the first choice. The prevalence of antimicrobial resistance in this chronic pathology has been racing up since it was discovered for the first time in 1983. On this review the current antimicrobial outlook and recommendations to avoid it are discussed.

KEYWORDS: Acne; Acne vulgaris; Antimicrobial; Antibiotic.

¹ Médico adscrito, Clínica de Onco-Dermatología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

² Médico adscrito, Servicio de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Ana María Gama Méndez
dra.anamariagama@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Gama AM, Torres-González P. Tratamiento antimicrobiano sistémico en pacientes con acné. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S41-S45.

ANTECEDENTES

El acné vulgar es la octava enfermedad más prevalente en todo el mundo.¹ Es una enfermedad crónica e inflamatoria de la unidad pilosebácea, vinculada con el bacilo grampositivo *Cutibacterium acnes* –previamente conocido como *Propionibacterium acnes*–, que forma parte de la microbiota cutánea.² Para la aparición del acné son necesarios los siguientes factores: sebo, aumento de queratinización del epitelio folicular y colonización por *C. acnes*. El sebo actúa como fuente de energía para *C. acnes*, que forma una biopelícula y promueve la hiperqueratinización folicular y al mismo tiempo se estimula la respuesta inflamatoria del hospedero que en algunas ocasiones resulta en ruptura folicular induciendo mayor respuesta inflamatoria y destrucción tisular. Asimismo, la hiperqueratinización folicular promueve la proliferación de *C. acnes* creando un ciclo complejo.³

El tratamiento de esta enfermedad incluye tratamientos tópicos y sistémicos. Los antimicrobianos orales –dirigidos contra *C. acnes*– son una herramienta importante para los dermatólogos en el tratamiento del acné inflamatorio moderado a severo y formas resistentes a tratamientos tópicos, porque disminuyen la carga del microorganismo y tienen propiedades antiinflamatorias. Por ello, el acné no se considera una enfermedad infecciosa y la reducción de la carga de *C. acnes* no equivale a alivio de las lesiones.⁴ Este artículo se enfoca en las diferentes opciones antimicrobianas, la situación actual de la resistencia a los antibióticos y recomendaciones para evitarla.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina y minociclina) son el grupo de antimicrobianos más prescritos en el tratamiento del acné. Las tetraciclinas son fármacos bacteriostáticos y lipofílicos; lo anterior favorece su penetración a la unidad

pilosebácea. Además de disminuir la carga de *C. acnes* –y en consecuencia la cantidad de ácidos grasos libres y lipasas extracelulares– tienen importantes propiedades antiinflamatorias, como la inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos, reducción de citocinas proinflamatorias como interleucina 8 y TNF- α y disminución de la liberación de especies reactivas de oxígeno.⁵⁻⁷ En este grupo de fármacos, la doxiciclina y la minociclina se consideran igualmente efectivas y superiores a la tetraciclina.⁴

De tal manera, las guías de la Sociedad Americana de Dermatología consideran primera opción de tratamiento a la doxiciclina o minociclina. Sin embargo, las guías francesas retiraron la minociclina en 2012 como consecuencia de los resultados de un metanálisis que demostró eficacia similar con menos efectos adversos en comparación con la doxiciclina.^{4,8,9}

Las tetraciclinas están contraindicadas en el embarazo, en pacientes menores de ocho años o en pacientes con hipersensibilidad a este grupo.⁴

Macrólidos

Los macrólidos (eritromicina y azitromicina) son antimicrobianos bacteriostáticos con actividad *in vitro* contra *C. acnes*. Se prescriben como alternativa a las tetraciclinas; sin embargo, tienen menos propiedades antiinflamatorias y mayor porcentaje de resistencia que las tetraciclinas y, por tanto, menor eficacia.¹⁰ Estos fármacos pueden prescribirse durante el embarazo y la lactancia y su administración se asocia con menos efectos gastrointestinales que las tetraciclinas.¹¹

Otros antimicrobianos

Otras opciones prescritas con menor frecuencia en el tratamiento antimicrobiano sistémico del acné incluyen al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), clindamicina y algunos beta-lactámicos.

El TMP-SMX se prescribe a pacientes con contraindicación para la administración de tetraciclinas o macrólidos o, bien, ante la escasa tolerancia a estos fármacos. Su eficacia se comprobó en ensayos clínicos controlados por placebo durante el decenio de 1970, en donde se demostró reducción significativa en la severidad y la cantidad de las lesiones; sin embargo, la reducción fue sólo significativa en el caso de las lesiones inflamatorias.¹² Un estudio más reciente demostró eficacia similar de TMP-SMX al compararlo con oxitetraciclina.¹³

La clindamicina administrada por vía oral también ha demostrado eficacia en el tratamiento del acné; sin embargo, no se prescribe rutinariamente por causar mayor daño colateral a la microbiota, lo que puede predisponer a infecciones por *Clostridium difficile*.

Las penicilinas y cefalosporinas se prescriben a pacientes embarazadas o a pacientes alérgicos a otra clase de antimicrobianos.⁴

Resistencia antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana de *C. acnes* a los antimicrobianos es una preocupación creciente en todo el mundo debido a que puede afectar la efectividad del tratamiento. Este fenómeno se reportó por primera vez en 1983 al describirse resistencias a las tetraciclinas en Estados Unidos. Posterior a ello, se informó aumento de 20% en 1979 a 64% en el año 2000 en esa misma región. En el norte de México se han reportado resistencias a TMP-SMX (68%), eritromicina (46%), clindamicina (36%), azitromicina (82%), doxiciclina (20%) y tetraciclina (14%).¹⁴

A pesar de lo anterior, no es claro aún el efecto del fenómeno en la efectividad de los antimicrobianos para el tratamiento del acné, porque gran parte de su efecto se atribuye a sus propiedades antiinflamatorias. Asimismo, se sabe que

no todos los folículos son portadores de cepas resistentes y que cada lesión de acné se comporta como una infección por separado y cada folículo puede contener una mezcla de *C. acnes*, susceptibles, moderadamente resistentes y totalmente resistentes. Por lo anterior, es poco probable que todos los folículos tengan solamente bacterias resistentes.¹⁵

Además, algunos estudios no encontraron cambios significativos en la microbiota de la piel con la administración de tetraciclina o doxiciclina a pesar de obtenerse adecuada respuesta clínica, lo que apoya la teoría de que el efecto antimicrobiano no contribuye significativamente a la respuesta al tratamiento. Por último, se ha observado que en los casos en los que se ha documentado la existencia de cepas resistentes, se mantiene un efecto parcial al antimicrobiano.¹⁶

Además de respuestas limitadas en el tratamiento del acné, la resistencia a antimicrobianos cobra importancia en otros aspectos: por un lado, con la diseminación de organismos resistentes de persona a persona, con cepas de *C. acnes* resistentes en contactos cercanos a individuos previamente tratados con antimicrobianos. Un estudio reveló que incluso 28% de los pacientes pueden tener resistencia a antimicrobianos que nunca han recibido.³ Por otro lado, se observa aumento en el número de portadores de *Staphylococcus* spp coagulasa-negativos resistentes en contactos cercanos de pacientes con acné que han recibido antimicrobianos.³ Además, la administración de antimicrobianos para el tratamiento del acné se ha relacionado con mayor probabilidad de adquirir una infección de las vías respiratorias superiores.⁵ También se ha asociado la administración de doxiciclina con aumento en la resistencia de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativa, entre otros.¹⁶

Estrategias para evitar la resistencia antimicrobiana

Se recomienda prescribir los antimicrobianos sistémicos siempre en combinación con algún agente tópico, como el peróxido de benzoilo o retinoides porque, al dirigir la terapia contra diferentes mecanismos fisiopatológicos, se obtienen resultados más rápidos con mayor disminución en el número de lesiones inflamatorias y no inflamatorias y al mismo tiempo se evita la resistencia antibiótica al reducir el tiempo de exposición a los antimicrobianos. Asimismo, a diferencia de los antimicrobianos sistémicos, agentes como el peróxido de benzoilo penetran en la biopelícula, lo que facilita la disminución de la carga bacteriana.^{5,16} Además, los retinoides inducen conversión de los monocitos a macrófagos CD209+, capaces de fagocitar *C. acnes*.¹⁶

Los antimicrobianos sistémicos deben limitarse a la menor duración posible. Se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento entre la semana 6 y 8 y en caso de haber poca respuesta debe suspenderse el antimicrobiano. En caso de que la respuesta sea favorable, el tratamiento no deberá extenderse más allá de 12 semanas debido a que después de este tiempo aumenta la posibilidad de seleccionar cepas resistentes.^{16,17}

En caso de que se requiera un nuevo ciclo de antimicrobianos para el tratamiento del acné, deberá reiniciarse el mismo esquema previamente prescrito porque la administración secuencial o simultánea de diferentes antimicrobianos favorece la aparición de propionibacterias resistentes.^{16,17}

Para aprovechar las propiedades antiinflamatorias y con el objetivo de disminuir la resistencia se compararon dosis subantimicrobianas de doxiciclina (20 mg dos veces al día) vs dosis antimicrobianas (100 mg cada 24 horas) de doxiciclina; en todos los casos se observó dismi-

nución en el número de lesiones inflamatorias. Sin embargo, se necesitan más estudios para poder reemplazar las dosis tradicionales en el tratamiento del acné vulgar.¹⁸⁻²⁰

CONCLUSIÓN

La mejor terapia contra el acné es la dirigida hacia varios factores implicados en su fisiopatología, de la que cada vez hay mayor conocimiento. La utilidad de los antimicrobianos sistémicos es mayor por sus propiedades antiinflamatorias que por sus propiedades antimicrobianas y la resistencia a estos mismos cobra importancia inmediata al ver respuestas clínicas limitadas. Por ello, como dermatólogos debemos utilizar todas las herramientas disponibles para sinergizar nuestros tratamientos.

REFERENCIAS

1. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015;172 Suppl 1:3-12.
2. Scholz CF, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2016;66:4422-4432.
3. Dessinioti C, Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol* 2017;35:163-167.
4. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945-973.
5. Bienenfeld A, Nagler AR, Orlow SJ. Oral antibacterial therapy for acne vulgaris: An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:469-490.
6. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-265.
7. Fernandez-Obregon AC, Rohrback J, Reichel MA, Willis C. Current use of anti-infectives in dermatology. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:557-591.
8. Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Bachelot A, et al. Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group. *Br J Dermatol* 2017;177:908-913.

9. Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD002086.
10. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989;121:51-57.
11. Antonio JR, Pegas JR, Cestari TF, Do Nascimento LV. Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety. *J Dermatolog Treat* 2008;19:210-215.
12. Hersle K. Trimethoprim-sulphamethoxazole in acne vulgaris. A double-blind study. *Dermatologica* 1972;145:187-191.
13. Gibson JR, Darley CR, Harvey SG, Barth J. Oral trimethoprim versus oxytetracycline in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982;107:221-224.
14. Gonzalez R, Welsh O, Ocampo J, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in northern Mexico. *Int J Dermatol* 2010;49:1003-1007.
15. Sardana K, Gupta T, Garg VK, Ghunawat S. Antibiotic resistance to *Propionibacterium acnes*: worldwide scenario, diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:883-896.
16. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5 Suppl):S1-50.
17. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006;12:207-210.
18. Skidmore R, Kovach R, Walker C, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003;139:459-464.
19. Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res* 2011;63:130-145.
20. Toossi P, Farshchian M, Malekzad F, Mohtasham N, Kimyai-Asadi A. Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne. *J Drugs Dermatol* 2008;7:1149-1152.

**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOPATOLOGÍA
SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

Requisitos para presentar la solicitud como candidato al curso de especialización y residencia en Dermatopatología:

1. Ser dermatólogo con reconocimiento universitario o estar cursando el último año de la especialidad de Dermatología.
2. Presentar solicitud por escrito dirigida a la Dra. Patricia Mercadillo Pérez, profesora titular del curso universitario de la especialidad en Dermatopatología, Jefa del servicio de Dermatopatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Tel.: 2789-2000 ext. 5632.
3. Anexar a la solicitud curriculum vitae.
4. Entrevista con el profesor titular del curso. La documentación debe entregarse en el periodo del 1 de agosto al 30 de septiembre de 2019.
5. Se seleccionan dos candidatos.
6. El curso tendrá duración de dos años, iniciando el 1 de marzo y concluyendo el último día de febrero. El curso es de tiempo completo con duración diaria de ocho horas.
7. Se extenderá diploma universitario de la especialización en Dermatopatología por la Universidad Nacional Autónoma de México.