

Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038

ACNÉ



EDITORIAL

- S1 El acné en nuestro tiempo**
Leonel Fierro-Arias

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- S3 La importancia de la dieta en el acné**
María Isabel Arias-Gómez, Ana Erika Chías-Rubí, Gilberto Jesús Adame-Miranda
- S18 Acné y depresión**
Mariana Saldaña, Leonel Fierro-Arias
- S25 Asociaciones hormonales del acné y su tratamiento**
Minerva Gómez-Flores, Sonia Chávez-Álvarez
- S33 Tratamiento farmacológico tópico en pacientes con acné**
Luis Enrique Sánchez-Dueñas, Andrea Tovar-Garza
- S41 Tratamiento antimicrobiano sistémico en pacientes con acné**
Ana María Gama, Pedro Torres-González
- S46 Terapia dermocosmética en el acné y tratamiento de cicatrices**
Daniel Asz-Sigall, Isabel C Sánchez-Yarzgaray, Pilar Simón-Díaz
- S53 Tecnología en el tratamiento del acné**
Ingrid López-Gehrke, Gladys Paguaga-Martínez, Leonel Fierro-Arias

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- S61 Isotretinoína: mitos y realidades**
Eduardo David Poletti

CASOS CLÍNICOS

- S75 Acné fulminante**
Juan Luis Bueno-Wong, Fernando Gamboa-Ramírez, María Teresa Barrón-Tapia, Luis Alberto Bonilla-Acurate, Héctor Proy-Trujillo, Lorena Estrada-Aguilar
- S84 Acné fulminante ¿inducido por isotretinoína?**
Silvia Cristina Jaramillo-Manzur, Cindy Guevara-Hernández, Ana Gabriela Fuentes-Nava, Valeria Lyzzete Díaz-Molina, María Ivonne Arellano-Mendoza
- S89 Acné conglobata agravado por la mala administración de preparados tópicos trivalentes**
Nathalia Muñoz-Matallana, John Aristides Montes-Salazar, Mirna Eréndira Toledo-Bahena, Adriana María Valencia-Herrera, Carlos Mena-Cedillos

CARTAS AL EDITOR

- S93 *Malassezia* spp: ¿blanco terapéutico en acné resistente?**
Silvia Cristina Jaramillo-Manzur, Ana Paula Landeta-Sa, Gabriela Castrejón-Pérez, Alexandro Bonifaz
- S98 Reclassificación de *Propionibacterium acnes* a *Cutibacterium acnes***
Dalia Ibarra-Morales, Sabrina Escandón-Pérez, Leonel Fierro-Arias, Alexandro Bonifaz
- S101 Acné neonatal**
Karel Melchor-Mendoza, Jonh Montes-Salazar, Nathalia Muñoz-Matallana, Mirna Toledo-Bahena, Carlos Alfredo Mena-Cedillos, Adriana Valencia-Herrera
- S104 Acné causado por vitamina B₁₂, una afección inducida por vigorexia**
Mariela Galicia-Maldonado, Jade Castellanos, Adriana María Valencia-Herrera, María Ivonne Arellano-Mendoza

PROGRAMA

www.congresopeloyuna.mx



Jueves 26 de septiembre Mañana y tarde

- 8:00 - 9:00 h Registro e inscripción
- 9:00 - 12:00 h **Taller de cirugía de uña**
Coordinadores:
Dra. Josefina Carbajosa Martínez,
Dr. Leonel Fierro Arias,
Dr. Jorge Ocampo Garza
- 9:00 - 9:20 h Anatomía de la uña.
Dra. Sonia Toussaint Caire
- 9:20 - 9:40 h Toma de biopsia.
Dr. Jorge Ocampo Garza
- 9:40 - 10:00 h Onicocriptosis.
Dr. Julio Enriquez Merino
- 10:00 - 10:10 h Retroniquia.
Dra. Ana Cecilia Rodas Díaz
- 10:10 - 11:00 h Tumores benignos.
Dr. Leonel Fierro Arias
- 11:00 - 12:00 h Tumores malignos.
Dra. Josefina Carbajosa Martínez
- 12:00 - 12:30 h **Receso**
- 12:30 - 13:00 h **Simposio**
- 14:00 - 17:00 h **Taller de tricoscopia**
Coordinadores:
Dr. Daniel Asz Sigall,
Dra. Abril Martínez Velasco
- 14:00 - 14:20 h Patrones tricoscópicos.
Dra. Norma Elizabeth Vázquez Herrera
- 14:20 - 14:40 h Alopecias no cicatriciales.
Dr. Daniel Asz Sigall
- 14:40 - 15:00 h Alopecias cicatriciales.
Dr. Luis Enrique Sánchez Dueñas
- 15:00 - 15:20 h ¿Cómo tomo la biopsia?
Dra. Abril Martínez Velasco
- 15:20 - 15:40 h **Receso.**
- 15:40 - 17:00 h Casos en vivo.

Viernes 27 de septiembre Mañana

- 8:30 - 10:00 h **Simposio: Tricología pediátrica**
Coordinador:
Dr. Julio Salas Alanís
- 8:30 - 8:45 h Anatomía del folículo piloso.
Dra. Marcela Saeb Lima
- 8:45 - 9:00 h Genotricosis.
Dr. Julio Salas Alanís
- 9:00 - 9:15 h Displasias pilosas.
Dra. María del Mar Saez de Ocariz Gutiérrez
- 9:15 - 9:30 h Síndrome anágeno débil y anágeno corto.
Dra. Norma Elizabeth Vázquez Herrera
- 9:30 - 10:00 h Alopecias en niños.
Dra. Blanca María Piraccini
- 10:00 - 10:30 h **Receso**
- 10:30 - 11:30 h **Simposio: Enfermedades inflamatorias de las uñas**
Coordinadores:
Dra. Patricia Chang,
Dr. Roberto Arenas Guzmán
- 11:30 - 11:40 h Psoriasis ungueal y cómo la trato.
Dr. Eckart Haneke
- 11:40 - 12:00 h Liquefación ungueal y cómo lo trato.
Dra. Blanca María Piraccini
- 12:00 - 12:20 h Traquioniquia y cómo la trato.
Dr. Roberto Arenas Guzmán
- 11:30 - 12:30 h **Conferencias magistrales**
Coordinadores:
Dr. Roberto Arenas Guzmán,
Dr. Daniel Asz Sigall
- 11:30 - 11:50 h Ser o no ser cicatricial: alopecias cicatriciales.
Dr. Ralph Trüeb
- 11:50 - 12:10 h Mitos y realidades del melanoma ungueal.
Dr. Eckart Haneke
- 12:10 - 12:30 h Actualidades en liquen plano pilar y alopecia frontal fibrosante.
Dra. Isabella Doche

Viernes 27 de septiembre Tarde

- 12:30 - 13:00 h **Receso**
- 13:00 - 13:30 h **Casos clínicos**
Coordinadores:
Dr. Francisco Pérez Atamoros,
Dra. Daniela Guzmán Sánchez
- Dra. Nelly Alejandra Espinoza González**
Dr. Jorge Ocampo Candiani
Dra. María Elisa Vega Memije
M. en C. Alexandro Bonifaz Trujillo
Dra. Adalid Yakelin Morales Miranda
Dr. Héctor Leal Silva
- 13:30 - 14:30 h **Simposio patrocinados**
- 14:30 - 16:00 h **Comida libre**
- 16:00 - 17:00 h **Simposio: Discromias ungueales**
Coordinadoras:
Dra. Angélica Beirana Palencia,
Dra. Ingrid López Gehrke
- 16:00 - 16:20 h Leuconiquias.
Dra. Ingrid López Gehrke
- 16:20 - 16:40 h Melanoniurias.
Dr. Rodrigo Roldán Marín
- 16:40 - 17:00 h Eritroniquias.
Dra. Patricia Chang
- 17:00 - 18:00 h **Simposio: Terapéutica en pelo**
Coordinadores:
Dr. Hugo Vicente Martínez Suárez,
Dra. Nelly Alejandra Espinoza González
- 17:00 - 17:20 h Síndrome post finasteride.
Dr. Hugo Vicente Martínez Suárez
- 17:20 - 17:40 h Suplementos orales en alopecia.
Dra. Daniela Guzmán Sánchez
- 17:40 - 18:00 h Plasma rico en plaquetas y células madre.
Dr. Luis Enrique Sánchez Dueñas
- 18:00 - 19:00 h **Coctel**
- 20:00 h **Cena de profesores**
- 8:30 a 9:30 h **Infecciones ungueales**

Sábado 28 de septiembre Mañana

- Coordinadores:**
Dr. Jorge Ocampo Candiani,
Dra. Araceli Alvarado Delgadillo
- 8:30 - 8:45 h Onicomicosis.
Dr. Eckart Haneke
- 8:45 - 9:00 h Onicolisis y cómo la trato.
Dra. Judith Domínguez Cherit
- 9:00 - 9:15 h Paroniquias y cómo la trato.
Dr. Leonel Fierro Arias
- 9:15 - 9:30 h Panadizos y cómo la trato.
Dr. Eduardo David Poletti Vázquez
- 9:30 - 10:30 h **Alopecias más frecuentes**
Coordinadores:
Dr. Javier Ruiz Ávila,
Dra. María Elisa Vega Memije
- 9:30 - 9:50 h Abordaje diagnóstico de alopecias.
Dr. Ralph Trüeb
- 9:50 - 10:10 h Actualidades en alopecia androgenética.
Dra. Daniela Gutiérrez Mendoza
- 10:10 - 10:30 h Alopecia areata: lo viejo y lo nuevo.
Dr. Ralph Trüeb
- 10:30 - 10:50 h **Receso**
- 10:50 - 11:50 h **Miscelánea uñas**
Coordinadores:
Dra. María Teresa García Romero,
Dr. Heriberto Vázquez Flores
- 10:50 - 11:05 h Onicoscopia.
Dra. Blanca María Piraccini
- 11:05 - 11:20 h Onicopatías en niños.
Dra. Angélica Beirana Palencia
- 11:20 - 11:35 h Cosméticos y efectos secundarios en uñas.
Dr. Heriberto Vázquez Flores
- 11:35 - 11:50 h Cambios ungueales por quimioterapia.
Dra. María Teresa Vega González
- 11:50 - 12:50 h **Simposio patrocinado**
- 12:50 - 13:10 h **Receso**

2° CONGRESO INTERNACIONAL DE PELO Y UÑAS

26 - 28 de septiembre 2019
WTC, Ciudad de México

Sábado 28 de septiembre Tarde

- 13:10 - 15:00 h **Misceláneo pelo**
Coordinadores:
Dr. Roberto Arenas Guzmán,
Dr. Daniel Asz Sigall
- 13:10 - 13:25 h Histopatología de las alopecias.
Dra. Eduwiges Martínez Luna
- 13:25 - 13:40 h Celulitis disecante vs foliculitis decalvante.
Dra. Isabella Doche
- 13:40 - 13:55 h Liquefación ungueal y variantes.
Dra. Abril Martínez Velasco
- 13:55 - 14:10 h Micropigmentación.
Dra. Jéssica González Gutiérrez
- 14:10 - 14:25 h ¿Qué hay de nuevo en trasplante de pelo?
Dra. Sara Lea Salas
- 14:25 - 14:40 h Cosméticos en pelo.
Dr. Sergio Enrique Leal Osuna
- 14:40 - 14:55 h Inmunoterapia tópica en alopecia areata.
Dra. Maira Elizabeth Herz Ruelas
- 15:00 h **Clausura**

Dr. Angélica Beirana Palencia
Presidente de la Sociedad Mexicana de Dermatología

Dr. Daniel Asz Sigall
Presidente de la Sociedad Mexicana de Tricología

Dr. Roberto Arenas Guzmán
Coordinador General

Dra. Patricia Chang
Coordinadora Uñas

Dr. Daniel Asz Sigall
Coordinador Pelo



Avalado

Dermatología

R e v i s t a m e x i c a n a

Fundada en 1956

Registrada en:

- Index Medicus Latinoamericano (IMLA)
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)
Periódica-Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-CICH-UNAM

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 63

SUPLEMENTO 1, 2019

Órgano de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología



SOCIEDAD MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1936

Editora María de Lourdes Alonzo-Romero Pareyón
Co-editor Luis Miguel Moreno López

Mesa directiva del bienio 2019-2020

Presidente Angélica Beirana
Vicepresidente José Alberto Ramos
Secretaria Araceli Alvarado
Tesorera Josefina De Peña

Vocales de la Ciudad de México
Roberto Arenas, Rodrigo Roldán

Vocales de provincia
Marcelino Espinosa, Héctor Leal

Comité de Honor y Justicia
Gisela Navarrete, Alicia Venegas,
María Josefina Carbajosa

Comité de Educación Médica Continua
Carolina Guadalupe Palacios, Pablo Campos, Elisa Vega,
Guadalupe Silvia Mora

Comité de Finanzas
Josefina De Peña, Julieta Ruiz, Diana Elizabeth Medina

Comité de Admisión
Angélica Beirana, José Alberto Ramos, Patricia Mercadillo, Fermín Jurado,
Jesús Manuel Ruiz

Comisión de Historia, Cultura y Arte
Rosa María Gutiérrez, Julio Salas, María de los Ángeles Serrano,
Héctor Leonel Oswaldo Fierro



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1952

Editores Roberto Estrada Castañón
Oliverio Welsh Lozano
Co-editor Alexandro Bonifaz Trujillo

Mesa directiva 2018-2019

Presidenta Linda García Hidalgo
Vicepresidente Abraham Benjamín Alfaro Sánchez
Secretario Yann V Charli Joseph
Tesorera Verónica Vega Venegas
Prosecretaria Liliana Serrano Jaen

Comisión de Honor y Justicia
Sagrario Hierro Orozco, Luis Manuel Sánchez Navarro,
Ana Lilia Ruelas Villavicencio

Comisión de Becas
Melania Mendoza Santana, Silvia Méndez Flores

Comisión de Ingreso
Ma. del Rosario García Salazar, Maira Elizabeth Herz Ruelas,
Juan Ignacio Díaz Guadarrama

Vocales
Adriana Villarreal Rodríguez, Karla Reyes Delgado,
Roberto Antonio Narro Llorente

Comisión de Avales
Catalina Rincón Pérez, Elva María Cárdenas Zeivy

COMITÉ EDITORIAL

Lucía Achel Nava
Abraham Alfaro Sánchez
Adriana Anides Fonseca
Fernando de la Barreda
Angélica Beirana Palencia
Leticia Boeta Ángeles
Blanca Carlos Ortega
Juan Pablo Castanedo

Guadalupe Chávez López
Gabriela Domínguez Cota
Julio Enríquez Merino
Lily Esquivel Pedraza
Lorena Estrada Aguilar
Laura Fernández Cuevas
Leonel Fierro Arias
Alejandro González Silva

Esther Guevara Sangines
Daniela Guzmán Sánchez
Maira Elizabeth Herz Ruelas
Laura Juárez Navarrete
Fermín Jurado Santa Cruz
Rosa María Lacy Niebla
Darío Martínez Villarreal
Martha Morales Sánchez
Silvia Méndez Flores

Lourdes Morales Trujillo
Luz Orozco Oropeza
Amelia Peniche Castellanos
María Luisa Peralta Pedrero
Eduardo Poletti
Rosa María Ponce
Ricardo Quiñónez Venegas
Rodrigo Roldán Marín

Jesús Ruiz Rosillo
Marcela Saeb Lima
María del Mar Saez de Ocariz
Julio Salas Alanís
José A Seijo Cortés
Alfredo Soto Ortiz
Víctor Tarango Martínez
Adriana Valencia Herrera
Helena Vidaurri de la Cruz

CONSEJO EDITORIAL

Lourdes Alonzo-Romero Pareyón
Ivonne Arellano Mendoza
Roberto Arenas
Esperanza Ávalos
Antonio Barba Borrego
Rosa Elba Benuto Aguilar
Alexandro Bonifaz
Pablo Campos Macías
Josefina Carbajosa Martínez

José Cerón Espinoza
Luciano Domínguez
Judith Domínguez Cherit
Carola Durán McKinster
Roberto Estrada
Linda García Hidalgo
Minerva Gómez Flores
Rosa María Gutiérrez Vidrio
Sagrario Hierro Orozco

María Teresa Hojyo Tomoka
Fermín Jurado Santa Cruz
Pedro Lavalle
Armando Medina Bojórquez
Patricia Mercadillo Pérez
Charles Meurehg Haik
Benjamín Moncada
Clemente Moreno C
Gisela Navarrete Franco
León Neumann Scheffer

Jorge Ocampo Candiani
María C Padilla Desgarennes
Obdulia Rodríguez
Ramón Ruiz Maldonado
Bertha Torres Álvarez
Elisa Vega Memije
Edmundo Velázquez
Oliverio Welsh

CONSEJO EDITORIAL EXTRANJERO

Danielle Marcoux (Canadá), Javier Alonso (Estados Unidos), Ricardo Pérez Alfonzo (Venezuela), Elda Giansante (Venezuela),
Luis Conde-Salazar (España), Carlos García (Estados Unidos), Juan Carlos López Alvarenga (Estados Unidos),
Patricia Chang (Guatemala), Carlos Fernando Gatti (Argentina)

**SESIONES MENSUALES 2019
DE LA ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA**

Mes	Día	Tema
Septiembre	7	Sesión mensual 8:30-11:00 horas Sede: Hotel Marriot Reforma , salón Diego Rivera 1 Av. Paseo de la Reforma #276, col. Juárez, CDMX
Septiembre	21	Sesión mensual 8:30-11:00 horas Sede: Hotel Novit Av. Insurgentes Sur #635 esq. Yosemite, col. Nápoles, CDMX
Octubre	19	Foro de residentes 8:30-11:00 horas Auditorio principal del INCMNSZ, CDMX
Noviembre	7 al 9	XIII Congreso Bienal de Dermatología Sede: Centro Cultural y de Convenciones de Oaxaca, Oax.
Diciembre	7	Sesión cultural de fin de año Sede: Penthouse, Sinaloa 195, piso 5, CDMX

Dermatología

Revista mexicana

Volumen 63, suplemento 1, 2019

CONTENIDO

EDITORIAL

- S1 **El acné en nuestro tiempo**
Leonel Fierro-Arias

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- S3 **La importancia de la dieta en el acné**
María Isabel Arias-Gómez, Ana Erika Chías-Rubí, Gilberto Jesús Adame-Miranda
- S18 **Acné y depresión**
Mariana Saldaña, Leonel Fierro-Arias
- S25 **Asociaciones hormonales del acné y su tratamiento**
Minerva Gómez-Flores, Sonia Chávez-Álvarez
- S33 **Tratamiento farmacológico tópico en pacientes con acné**
Luis Enrique Sánchez-Dueñas, Andrea Tovar-Garza
- S41 **Tratamiento antimicrobiano sistémico en pacientes con acné**
Ana María Gama, Pedro Torres-González
- S46 **Terapia dermatocósmica en el acné y tratamiento de cicatrices**
Daniel Asz-Sigall, Isabel C Sánchez-Yarzgaray, Pilar Simón-Díaz
- S53 **Tecnología en el tratamiento del acné**
Ingrid López-Gehrke, Gladys Paguaga-Martínez, Leonel Fierro-Arias

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- S61 **Isotretinoína: mitos y realidades**
Eduardo David Poletti

CASOS CLÍNICOS

- S75 **Acné fulminante**
Juan Luis Bueno-Wong, Fernando Gamboa-Ramírez, María Teresa Barrón-Tapia, Luis Alberto Bonilla-Acurate, Héctor Proy-Trujillo, Lorena Estrada-Aguilar

CONTENTS

EDITORIAL

- S1 **Acne in our time**
Leonel Fierro-Arias

REVIEW ARTICLES

- S3 **Importance of diet in acne**
María Isabel Arias-Gómez, Ana Erika Chías-Rubí, Gilberto Jesús Adame-Miranda
- S18 **Acne and depression**
Mariana Saldaña, Leonel Fierro-Arias
- S25 **Hormonal associations of acne and their treatment**
Minerva Gómez-Flores, Sonia Chávez-Álvarez
- S33 **Topical pharmacological treatment in patients with acne**
Luis Enrique Sánchez-Dueñas, Andrea Tovar-Garza
- S41 **Systemic antimicrobial therapy in patients with acne**
Ana María Gama, Pedro Torres-González
- S46 **Dermocosmetic therapy in acne and management of scars**
Daniel Asz-Sigall, Isabel C Sánchez-Yarzgaray, Pilar Simón-Díaz
- S53 **Technology in acne treatment**
Ingrid López-Gehrke, Gladys Paguaga-Martínez, Leonel Fierro-Arias

OPINION ARTICLE

- S61 **Isotretinoin: Myths and realities**
Eduardo David Poletti

CLINICAL CASES

- S75 **Acne fulminans**
Juan Luis Bueno-Wong, Fernando Gamboa-Ramírez, María Teresa Barrón-Tapia, Luis Alberto Bonilla-Acurate, Héctor Proy-Trujillo, Lorena Estrada-Aguilar

Dermatología Revista Mexicana es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título número 04-2008-011713173700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP). Certificado de Licitud de Título número 11964 y Certificado de Licitud de Contenido número 8372 de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob). Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro núm. PP09-1502. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800, Ciudad de México. Tel.: 5678-2811. Correo electrónico: articulos@nietoeditores.com.mx El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que la Sociedad Mexicana de Dermatología y la Academia Mexicana de Dermatología otorgan a los miembros que están al corriente del pago de sus correspondientes anualidades. Impresa en: Roma Color, SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, Ciudad de México. Consulte el contenido completo en: www.nietoeditores.com.mx

- S84 Acné fulminante ¿inducido por isotretinoína?**
Silvia Cristina Jaramillo-Manzur, Cindy Guevara-Hernández, Ana Gabriela Fuentes-Nava, Valeria Lyzzete Díaz-Molina, María Ivonne Arellano-Mendoza
- S89 Acné conglobata agravado por la mala administración de preparados tópicos trivalentes**
Nathalia Muñoz-Matallana, John Arístides Montes-Salazar, Mirna Eréndira Toledo-Bahena, Adriana María Valencia-Herrera, Carlos Mena-Cedillos

CARTAS AL EDITOR

- S93 *Malassezia* spp: ¿blanco terapéutico en acné resistente?**
Silvia Cristina Jaramillo-Manzur, Ana Paula Landeta-Sa, Gabriela Castrejón-Pérez, Alexandro Bonifaz
- S98 Reclassificación de *Propionibacterium acnes* a *Cutibacterium acnes***
Dalia Ibarra-Morales, Sabrina Escandón-Pérez, Leonel Fierro-Arias, Alexandro Bonifaz
- S101 Acné neonatal**
Karel Melchor-Mendoza, Jonh Montes-Salazar, Nathalia Muñoz-Matallana, Mirna Toledo-Bahena, Carlos Alfredo Mena-Cedillos, Adriana Valencia-Herrera
- S104 Acné causado por vitamina B₁₂, una afección inducida por vigorexia**
Mariela Galicia-Maldonado, Jade Castellanos, Adriana María Valencia-Herrera, María Ivonne Arellano-Mendoza

- S84 Acne fulminans, induced by isotretinoin?**
Silvia Cristina Jaramillo-Manzur, Cindy Guevara-Hernández, Ana Gabriela Fuentes-Nava, Valeria Lyzzete Díaz-Molina, María Ivonne Arellano-Mendoza
- S89 Acne conglobata: Clinical manifestation aggravated by the misuse of trivalent topical preparations**
Nathalia Muñoz-Matallana, John Arístides Montes-Salazar, Mirna Eréndira Toledo-Bahena, Adriana María Valencia-Herrera, Carlos Mena-Cedillos

LETTERS TO THE EDITOR

- S93 *Malassezia* spp: a therapeutic target in resistant acne?**
Silvia Cristina Jaramillo-Manzur, Ana Paula Landeta-Sa, Gabriela Castrejón-Pérez, Alexandro Bonifaz
- S98 Reclassification of *Propionibacterium acnes* to *Cutibacterium acnes***
Dalia Ibarra-Morales, Sabrina Escandón-Pérez, Leonel Fierro-Arias, Alexandro Bonifaz
- S101 Neonatal acne**
Karel Melchor-Mendoza, Jonh Montes-Salazar, Nathalia Muñoz-Matallana, Mirna Toledo-Bahena, Carlos Alfredo Mena-Cedillos, Adriana Valencia-Herrera
- S104 Acne caused by vitamin B₁₂, a condition induced by vigorexia**
Mariela Galicia-Maldonado, Jade Castellanos, Adriana María Valencia-Herrera, María Ivonne Arellano-Mendoza

AGENDA ACADÉMICA DE LA SMD

BIENIO 2019-2020



PROGRAMA 2019

Sesiones Ordinarias

Crowne Plaza Hotel de México, Dakota 95, Col. Nápoles, Ciudad de México, 16:00 h

Jueves 10 de enero

Dermatología comunitaria en Chiapas.

Dr. Roberto Arenas Guzmán

Dra. M. Josefina Carbajosa Martínez

Jueves 7 de febrero

Trabajo de ingreso.

Dra. Caren Jocelyn Aquino Farrera

El A, B, C de los biológicos en psoriasis.

Dr. César Alfonso Maldonado García

Jueves 7 de marzo

Homenaje a la Dra. Yolanda Ortiz Becerra.

Dra. Leticia Boeta Ángeles

Rejuvenecimiento facial, técnicas invasivas y no invasivas.

Dr. José Ángel Martínez Muñoz

Dr. Javier Ruiz Ávila

Jueves 4 de abril

Lo que aprendí de la dermatología pediátrica.

Dra. Guadalupe Ibarra Durán

Reconocimiento a la Dra. Guadalupe Ibarra Durán.

Jueves 2 de mayo

La importancia de la dermatopatología institucional.

Servicios de dermatopatología del

Hospital General Dr. Manuel Gea

González, del Centro Dermatológico

Dr. Ladislao De La Pascua y del

Hospital General de México.

Participantes:

Dra. Elisa Vega Memije

Dra. Jéssica Espinoza Hernández

Dra. Gisela Navarrete Franco

Dr. Alberto Ramos Garibay

Dra. Patricia Mercadillo Pérez

Dr. Luis Miguel Moreno López

Jueves 6 de junio

Complicaciones en cirugía de uña.

Dr. Leonel Fierro Arias

Perlas radicales en urgencias dermatológicas.

Dr. Darío Martínez Villarreal

Sesión Cultural, jueves 4 de julio

Trabajo de ingreso.

Dra. Pamela Orozco Olguín

Sexualidad, infecciones e historia.

Dr. Pablo Campos Macías

Jueves 1 de agosto

Pénfigo vulgar y alteraciones del calcio.

Dra. Elisa Vega Memije

El examen estomatológico, un aliado subutilizado en dermatología.

Dr. Adalberto Mosqueda Taylor

Jueves 5 de septiembre

Trabajo de ingreso.

Dr. Rodrigo Cepeda Valdés

Inmunodeficiencias primarias.

Dr. José Antonio Ortega Martell

Jueves 3 de octubre

Manejo de heridas y úlceras.

Dr. José Contreras Ruiz

Autoeccematización:

un diagnóstico de exclusión.

Dra. Diana Medina

Jueves 7 de noviembre

Manifestaciones cutáneas de SIDA en pacientes de Quintana Roo.

Dr. Marco R. Quintanilla Cedillo

Jueves 5 de diciembre

Reporte de actividades 2019 y convivio de fin de año.

Sesiones Clínicas

Auditorio del Centro Dermatológico

Dr. Ladislao De La Pascua,

José María Vertiz 464

Ciudad de México, 11:00 h

Jueves 17 de enero

A cargo de la Dra. Mónica Vences

Jueves 21 de febrero

A cargo de la Dra. Angélica Villanueva

Jueves 21 de marzo

A cargo del Dr. Martín Medina

y del Dr. Santiago Somerville

Jueves 16 de mayo

Dr. Ángel Martínez Muñoz

y la Dra. Iliana López Zaragoza

Jueves 20 de junio

A cargo del Dr. José Ramos Garibay

Sesión especial

Jueves 18 de julio

Sesión conjunta con la Sociedad de Dermatología de Nuevo León; Monterrey, Nuevo León

Jueves 15 de agosto

A cargo de la Dra. Guadalupe Domínguez Ugalde

Jueves 19 de septiembre

Suspendida por el 2º Congreso

Internacional de Pelo y Uñas

www.congresopeloyuna.mx

Jueves 17 de octubre

A cargo de la Dra. Lourdes Alonzo-Romero Pareyón

Jueves 21 de noviembre

A cargo de la Dra. Sara Pérez Cortés

Sociedad Mexicana de Dermatología, A.C.

Torre WTC, Montecito 38, piso 35, oficina 20, Col. Nápoles, Benito Juárez. C.P. 03810. Ciudad de México.

Teléfonos: +52 (55) 9000-5551 / 52. Correo electrónico: sociedad@smdac.org.mx / www.smdac.org.mx



**07 AL 09
DE NOVIEMBRE DEL 2019**

**CENTRO CULTURAL
Y DE CONVENCIONES DE OAXACA**

Informes, inscripciones
y reservación de hospedaje en:

www.dermacongreso.com

dermacongreso@hitoperadora.com



El acné en nuestro tiempo

Acne in our time.

Leonel Fierro-Arias

*“Vive como si fueses a morir mañana.
Aprende como si fueses a vivir para siempre.”*
MAHATMA GANDHI (1869-1948)

El acné es una enfermedad de todos los tiempos, que ha despertado el interés del profesional de la salud desde la Antigüedad, según consta en diferentes referencias históricas. Sin embargo, en el siglo XIX las descripciones clínicas detalladas por Wilson (1808-1855) causaron un acercamiento más específico a su estudio e interés por la terapia en la medicina con fundamento científico.

La constante evolución en el conocimiento demanda que los médicos especialistas mantengamos la información renovada en cada una de nuestras competencias clínicas y terapéuticas. Cada determinado periodo podemos hacer un corte y realizar una revisión actualizada con el fin de contribuir a lo que es “el acné en nuestro tiempo”.

Es bien sabido que el acné es la enfermedad cutánea que con más frecuencia requiere nuestra atención en la consulta cotidiana, debido al efecto que ejerce en la población adolescente, pero también en los adultos jóvenes e incluso, en sus formas especiales, en otros grupos de edad.

Esta dermatosis, primordialmente inflamatoria que afecta a la unidad pilosebácea, se considera un proceso multifactorial en el que intervienen componentes infecciosos, hormonales, inmunológicos, hereditarios, anímicos, cosméticos, psicosociales, ambientales, nutricionales, etc. De manera que, en su abordaje, debemos contemplar varios elementos fisiopatogénicos, con la intención de particularizar las condiciones que predominen en cada individuo y así poder ofrecer las mejores estrategias terapéuticas posibles.

Cirujano Dermatooncólogo, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Leonel Fierro Arias
leofierro@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Fierro-Arias L. El acné en nuestro tiempo. Dermatol Rev Mex. 2019;63 (Supl. 1): S1-S2.

Este número especial de *Dermatología Revista Mexicana*, dedicado en su totalidad al acné, pretende actualizar y difundir los conceptos novedosos en distintas áreas del conocimiento médico, clínico, microbiológico y otros. Se ha convocado a un grupo selecto de autores expertos en diferentes ramas, con el propósito de integrar los rubros predominantes que puedan despertar el interés del lector. Agradezco a cada uno de ellos su colaboración y dedicación para transmitir loablemente su conocimiento.

La manera como está conformada esta publicación podrá proporcionar una clara visión acerca de los conceptos de dieta, depresión y factores hormonales implicados en la patogenia del acné; entre los rubros terapéuticos se plantean los temas de farmacología tópica, antimicrobiana sistémica, la administración de esteroides, la dermo-cosmética y los recursos tecnológicos disponibles en la actualidad contra esta enfermedad. Se publican, además, una revisión acerca de la administración de isotretinoína y cartas al editor en las que se destaca información referente a los microorganismos partícipes del fundamento nosológico. Por último, la edición cierra con la presentación de excelentes casos clínicos que serán atractivos para su análisis.

Con esta selección temática, se ha pretendido otorgar un recuento global en la actualización médica al especialista interesado en esta fascinante enfermedad, así como incrementar los elementos cognitivos con los que tenga, a partir de la generalidad, la capacidad de individualizar y ofrecer mayor bienestar a cada paciente.

Las condiciones actuales de convivencia social demandan una mejor interacción con nuestros pacientes; no solamente en la relación de consultorio, sino incluso en el soporte cotidiano que podemos otorgar a través de diversos canales de comunicación o por medio de redes sociales; de ahí que mantenernos actualizados en los preceptos de interés general también es relevante en nuestra interacción y responsabilidad profesionales.

Entendemos y felicitamos la decisión de elaborar suplementos especiales por parte de la dirección editorial de *Dermatología Revista Mexicana*, enfocados a la revisión de enfermedades de alto impacto en nuestra especialidad. Agradezco en lo personal la distinción para coordinar este esfuerzo y espero que fructifique en el buen desarrollo de divulgación para lo que fue destinado.

La importancia de la dieta en el acné

Importance of diet in acne.

María Isabel Arias-Gómez,¹ Ana Erika Chías-Rubí,² Gilberto Jesús Adame-Miranda¹

Resumen

La señalización mediada por nutrientes es vital para comprender el efecto de la dieta occidental insulino-trópica en la promoción del acné y enfermedades relacionadas con el complejo mTORC1, como la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, el cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Nuevos conocimientos de la dieta occidental se han asociado con la hiperactividad del complejo mTORC1, esto proporciona una base racional para el consejo dietético complementario en el tratamiento del acné, reduciendo el consumo de carbohidratos hiperglucémicos, insulino-trópicos y proteínas lácteas. Se ha refutado que el chocolate fuera inocuo en el acné, sobre todo por su contenido de leche, azúcar y otros componentes. El abuso en la ingesta de alcohol puede exacerbar el acné e inducir activadores del ciclo celular, con lo que contribuye a la hiperproliferación epidérmica. Deben limitarse los alimentos enriquecidos con vitamina B que empeoran o favorecen reacciones acneiformes. También es importante considerar el papel de los probióticos, alimentos con omega-3, el cinc, las vitaminas A y D, fitoquímicos, polifenoles como el té verde y el resveratrol en el arsenal terapéutico contra el acné.

PALABRAS CLAVE: Acné; dieta; complejo mTORC1; hiperglucemia; hiperinsulinemia; resistencia a la insulina.

Abstract

Signaling mediated by nutrients is vital to understand the impact of the insulinotropic western diet in the development of the acne epidemic and diseases related to the mTORC1 complex, such as obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, cancer and neurodegenerative diseases. New knowledge about the western diet mediated by hyperactivity of the mTORC1 provides a rational basis for adjuvant dietary advice in the management of acne by reducing the consumption of hyperglycemic, insulinotropic carbohydrates, and milk proteins. Chocolate is not harmless as a dietary factor, especially due to its content of milk, sugar and other harmful components. Increased alcohol consume exacerbates acne because it induces cell cycle activators which contribute to epidermal hyperproliferation. Foods fortified with vitamin B should be avoided since they can worsen or promote acneiform reactions. It is also important to consider the role of probiotics, foods with omega-3, zinc, vitamins A and D, phytochemicals, polyphenols such as green tea and resveratrol in the dietary advise for acne treatment.

KEYWORDS: Acne; Diet; mTORC1 complex; Hyperglycemia; Hyperinsulinism; Insulin resistance.

¹ Dermatólogo, práctica privada, Ciudad de México.

² Médico general, práctica privada, Ciudad de México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Dra. María Isabel Arias Gómez
draarias@ariasyadame.com

Este artículo debe citarse como

Arias-Gómez MI, Chías-Rubí AE, Adame-Miranda GJ. La importancia de la dieta en el acné. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S3-S17.

ANTECEDENTES

El papel de la dieta en la prevención y el tratamiento de enfermedades ha sido la base de publicaciones e investigaciones diversas, durante mucho tiempo la educación médica lo consideró con escepticismo o, directamente, lo negó.

En la sociedad occidental moderna el acné vulgar es una dermatosis que afecta a 79-95% de la población adolescente; en mayores de 25 años se observa en 40 a 54%; 12 y 3% de las mujeres y hombres, respectivamente, continuará con lesiones de acné en la vida adulta.

En sociedades no occidentalizadas las tasas de incidencia del acné son considerablemente menores, probablemente por diferencias genéticas, factores ambientales, dieta con menor índice glucémico y menor ingestión de productos lácteos y mayor actividad física; a diferencia de la nutrición occidental, que se caracteriza por ingesta alta en calorías, alta carga glucémica, lácteos, carne y grasas que ocasiona alteraciones metabólicas.

Algunos artículos registran que la dieta es la tercera causa de acné (32%) y ocupa el sexto lugar (44%) como agravante de la enfermedad.¹

Resistencia a la insulina

Los pacientes con predisposición genética de resistencia a la insulina, al comer una dieta hiperglucémica tendrán hiperinsulinemia, ésta desencadena la cascada de cambios hormonales que se asocian con elevación de andrógenos en los ovarios y los testículos, síndrome de ovario poliquístico, aumento del factor de crecimiento insulínico libre (IGF-1 libre) e inhibición de la síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que aumenta la disponibilidad de andrógenos circulantes a los tejidos, con actividad alterada de receptores de

retinoides. Estas alteraciones hormonales pueden manifestarse en pacientes con acné, fibromas blandos, acantosis nigricans, miopía y algunos carcinomas.²⁻⁴

Una de las evidencias que obliga a asociar el acné con la dieta es el síndrome de ovario poliquístico (SOP) vinculado con resistencia a la insulina, algunas pacientes cursan con hiperinsulinemia, hiperandrogenismo y además pueden padecer acné, que se alivia cuando son tratadas para mejorar el metabolismo de la insulina con hipoglucemiantes. Asimismo, se reducen las concentraciones androgénicas con una dieta cetogénica, baja en carbohidratos.⁵

Algunos pacientes con acné pueden tener índice glucémico y nivel de carga glucémica aumentados y, con correlación inversa, las concentraciones de adiponectina disminuidas.⁶

En Corea se reportó un estudio con 1285 pacientes de uno y otro sexo (783 con acné y 502 controles) con empeoramiento del acné en 54%, secundario a dieta con alto índice glucémico, lácteos, grasas altamente saturadas y yodo (hamburguesas, donas, fideos instantáneos, bebidas carbonatadas, quesos procesados, nueces, algas marinas, pollo y cerdo fritos.⁷

Un estudio italiano efectuado con 205 pacientes adolescentes con acné moderado a severo asociado con antecedente familiar encontró riesgo reducido en los pacientes con índice de masa corporal bajo, con mayor riesgo con ingestión de lácteos, más con leche descremada que entera, con efecto protector de la dieta rica en pescado.⁸

Un estudio realizado en Nigeria con 464 adolescentes asoció el empeoramiento del acné con la ingestión de leche, carne frita y alimentos con mayor índice glucémico, como maíz y pasteles; sin embargo, se reportó un efecto protector con el plátano.⁹

Otro estudio concluyó que en los pacientes con acné hay antecedentes familiares de diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión y que llevar una dieta tipo mediterránea o estilo *South Beach* baja en carbohidratos los protege de padecer acné y síndrome metabólico.¹⁰⁻¹²

Complejo mTORC1: su influencia en el acné

El complejo mTORC1 (*serine/threonine kinase mammalian target of rapamycin complex*) está implicado en varias enfermedades metabólicas de la civilización, como la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, cáncer (melanoma en mujeres y cáncer de próstata) y enfermedades neurodegenerativas (**Figura 1**).¹³

Hay hallazgos experimentales que demuestran aumento de la expresión de mTORC y de cina-

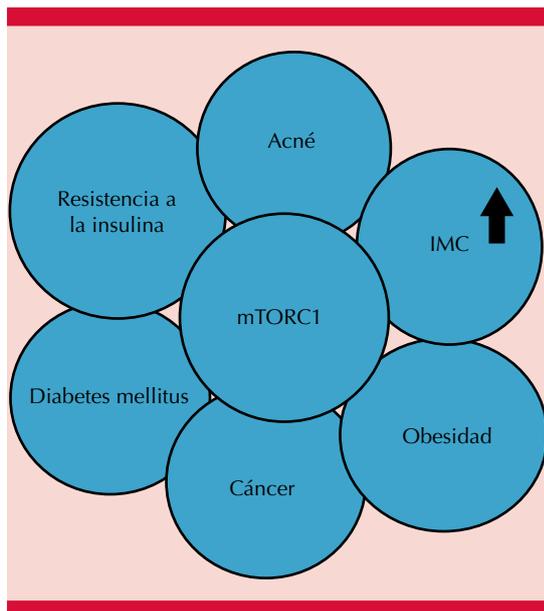


Figura 1. Enfermedades inducidas por mTORC1. IMC: índice de masa corporal; mTORC1: diana de células de mamífero del complejo de rapamicina 1 (*mechanistic target of rapamycin complex 1*). Adaptada de la referencia 13.

sa S6K1 en la piel de pacientes con acné, mayor expresión del gen mTOR en lesiones, correlacionada con resistencia a la insulina.

Las concentraciones disminuidas de adiponectina en pacientes con acné representan un mecanismo estimulante de la señalización del mTORC1 y la resistencia a la insulina mediada por mTORC1/S6K1.

El complejo mTORC1 es:

1. El regulador maestro del crecimiento celular, proliferación y homeostasia metabólica.
2. Una proteincinasa de mamíferos, sensible a transducción de señales para crecimiento y metabolismo celular, así como para síntesis y transcripción de proteínas.
3. Es una cinasa sensible a los nutrientes, por ejemplo la glucosa, que es activada por hormonas de crecimiento como la insulina, factor de crecimiento insulínico (IGF-1), factor de crecimiento de fibroblastos (FGFs), aminoácidos de cadena ramificada (BCAAS), leucina, isoleucina y valina ante el suministro de grandes cantidades de proteína de la leche, carne, cereales y azúcar refinada.¹⁴

Su activación induce la acumulación de triacilglicérols promoviendo la adipogénesis y lipogénesis y cerrando procesos catabólicos como la lipólisis y la beta-oxidación. El mTORC1 promueve la síntesis de lípidos al activar al SREBP1 (factor proteína de unión al elemento regulador del estero), elemento clave en la lipogénesis sebácea.^{13,14}

El mTORC1 activado aumenta la secreción de la hormona androgénica y probablemente amplifica la señalización del mTORC1 guiado por los andrógenos de los folículos pilosos.

Estudios histoquímicos demuestran expresión citoplasmática y nuclear más intensa del mTOR en glándulas sebáceas inflamadas de pacientes con acné en comparación con los controles.¹³

El estado nutricional celular es principalmente captado por FoxO1 (factor de transcripción en la regulación de la gluconeogénesis y glucogenólisis por señalización de insulina) y el complejo mTORC1.

Las funciones de FoxO1 son:

- Actúa como cosupresor del receptor de andrógenos.¹⁵
- Antagoniza la expresión de SREBP-, que también se reduce con la dieta baja en carbohidratos.¹⁵
- Suprime la actividad de los PPARgamma (receptores de peroxisoma-proliferador activado gamma) y LXRα (*liver X receptor alfa*) que coestimulan la lipogénesis de glándulas sebáceas.¹⁵
- Atenúa la señalización androgénica.
- Interactúa con proteínas reguladoras de la lipogénesis sebácea.
- Regula la actividad de la inmunidad innata y adaptativa.
- Antagoniza el estrés oxidativo y funciona como un reóstato del mTORC1.
- Liga biodisponibilidad de nutrientes a procesos guiados por mTORC1 como síntesis proteica y lipídica, proliferación celular, diferenciación celular incluyendo hiperproliferación de queratinocitos acroinfundibulares, hiperplasia de glándulas sebáceas, lipogénesis sebácea aumentada, resistencia a la insulina y aumento en el índice de masa corporal (IMC).

La señalización aumentada de insulina/IGF1 activa la vía fosfoinositol-3 quinasa/Akt reduciendo el contenido nuclear del FoxO1 regulador nutrigénomico implicado en la patogénesis del acné. Su deficiencia causa transactivación de receptores androgénicos, comedogénesis, aumento en la lipogénesis sebácea e inflamación folicular.¹⁵

La hiperseborrea y la dis-seborrea (cambios en la composición del sebo) promueven sobrecrecimiento de *C. acnes*, formación de biopelícula y sobreexpresión de la lipasa de triglicéridos aumentando las concentraciones foliculares de palmitato libre y oleato.¹⁶

La señalización por nutrientes de la dieta occidental activa, además del mTORC1, a las cinasas (S6, S6K1 y S6K2). La fosforilación del sustrato del receptor insulínico mediada por S6K1 regula la señalización insulina/IGF-1(IIS) e induce resistencia a insulina.¹⁵

El acné puede ser indicador visible de la sobreactivación del complejo mTORC1, como desviación metabólica desfavorable rumbo a enfermedades de la civilización occidental asociadas con aumento del índice de masa corporal (IMC) y resistencia a la insulina, así como inicio temprano de la menarquia.¹⁷

En la **Figura 2** se esquematiza la relación de mTORC1 y FoxO1 en el acné.

Papel de los andrógenos

Durante décadas se ha pensado que el acné es una enfermedad mediada por andrógenos. En la actualidad diversos estudios han encontrado lo siguiente:

La testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) juegan un papel clave en la lipogénesis sebácea, la hipertrofia de las glándulas sebáceas y el acné.

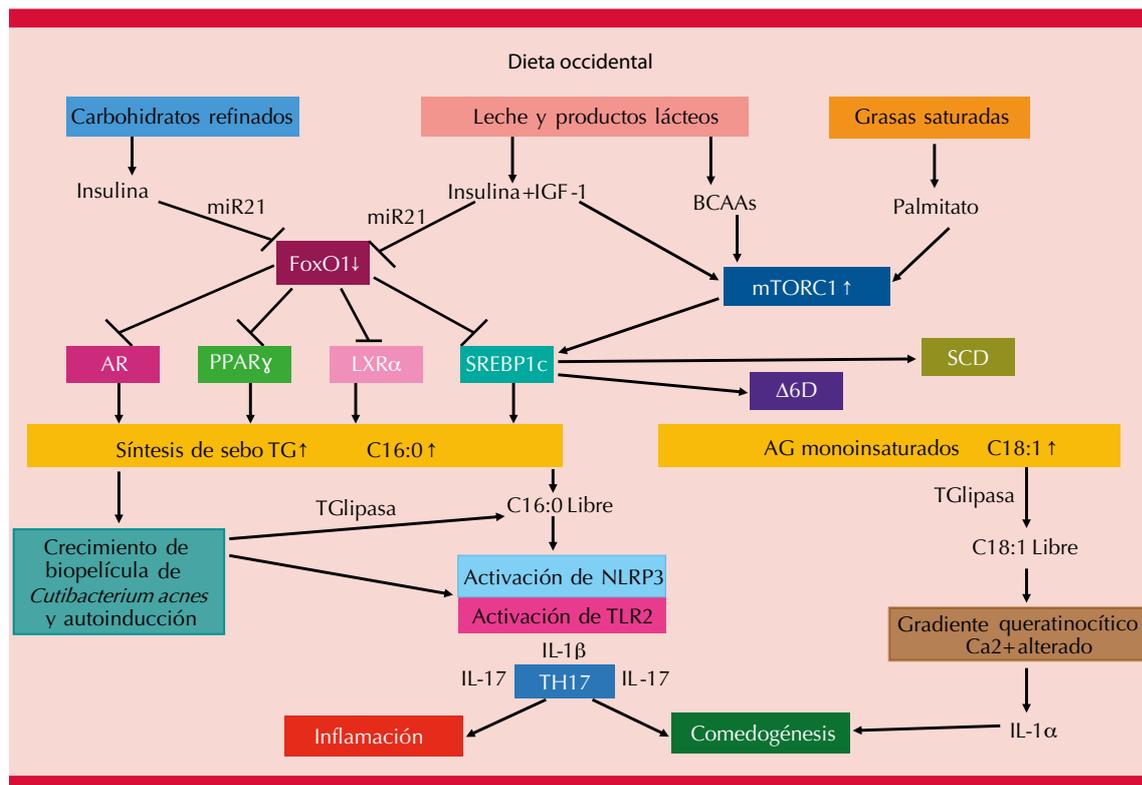


Figura 2. Proceso mediante el cual la dieta occidental desencadena la inflamasomopatía sebofolicular. IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; miR21: microRNA-21; BCAAs: aminoácidos de cadena ramificada; mTORC1: diana de células de mamífero del complejo de rapamicina 1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*); FoxO1: *forkhead box class O1*; AR: receptor andrógeno; PPAR γ : receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*); LXR α : receptor X alfa del hígado (*liver X receptor- α*); SREBP1c: factor proteína de unión al elemento regulador del esteroil; Δ 6D: Δ 6-desaturasa; SCD: esteroil-CoA desaturasa; TG: triglicérido; C16:0: ácido palmítico; C18:1: ácido oleico; TLR2: receptor tipo *toll-like 2*; NLRP3: familia de receptores de tipo nodular, dominio de purina que contiene 3 inflamasoma (*nod-like receptor pyrin domain containing*); IL-1 β : interleucina 1 β ; Th17: Th17 célula T; IL-17: interleucina 17; IL-1 α , interleucina 1 α .

Adaptada de la referencia 16.

La señalización del receptor de andrógenos aumenta la actividad del mTORC2 que, como la insulina y el IGF-1, activa la cinasa AKT, señal clave en la activación de mTORC1. La expresión del DEP, dominio que contiene proteína interactiva del m-TOR (DEPTOR), inhibidor natural del mTORC 1 y 2, es regulada negativamente por el receptor de andrógenos. El mTORC1 influye en la traducción clave del factor de transcripción de

la lipogénesis sebácea (SREBP1) donde actúan los andrógenos.

La sobreexpresión del SREBP1 promueve síntesis de los ácidos grasos, como el ácido palmítico y sobreproducción de ácidos grasos monoinsaturados, como el ácido sapiénico y oleico, importantes para el sobrecrecimiento de *C. acnes* y formación de la biopelícula con

sobreexpresión de lipasa triacilglicerol, la comedogénesis y la inflamación.¹³

Asimismo, los andrógenos elevados, el TNF- α y la señalización del IGF-1 por polimorfismo genético que promueven el riesgo de acné convergen en la activación del mTORC-1, estimulado por la señalización nutricia de la dieta occidental (Figura 3).

La dieta insulínica estimula la señalización mediada por receptores de andrógenos, lo que explica la respuesta androgénica periférica aumentada.¹⁵

Entonces surge la pregunta ¿el acné es una enfermedad dependiente de andrógenos?

Se ha demostrado que el IGF-1 (factor de crecimiento insulínico) es la mayor hormona de crecimiento en la pubertad y se correlaciona con las manifestaciones clínicas de acné, por lo que es el principal actor en la patogénesis del acné y la prueba de este paradigma es que los sujetos con síndrome de Laron, en el que existe deficiencia congénita de IGF-1 por mutaciones en receptores de hormona de crecimiento (GHR), no padecen acné. La señalización reducida del mTORC1 en este síndrome desenmascara el

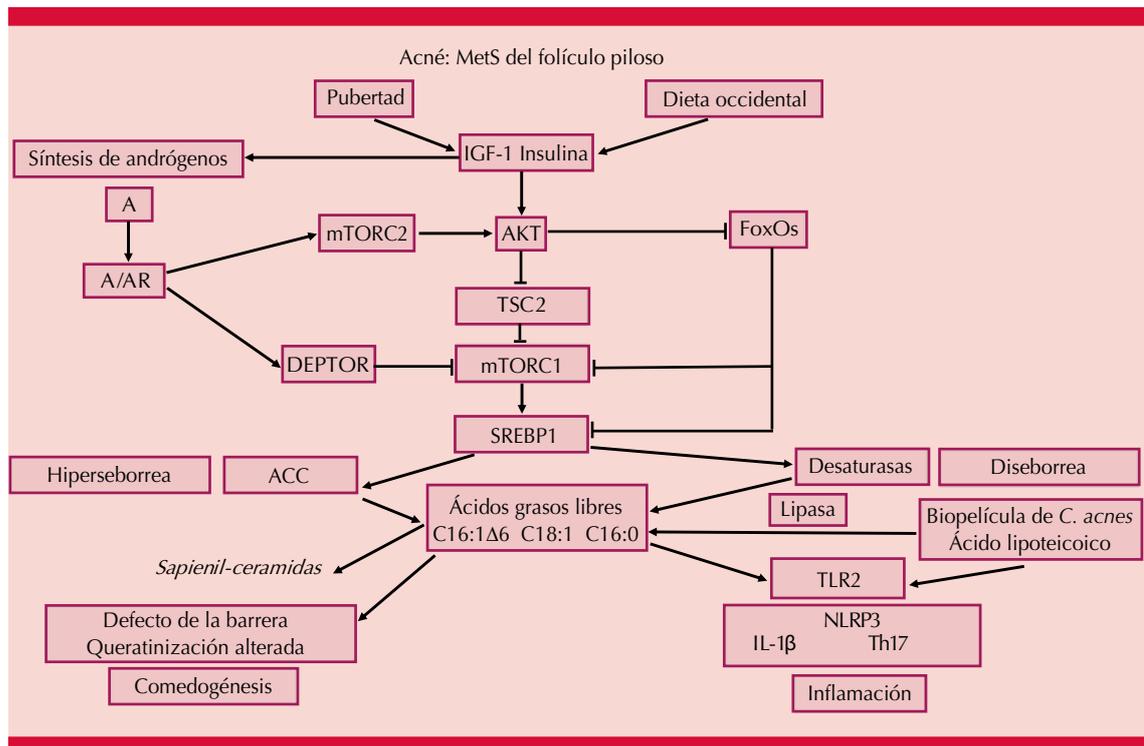


Figura 3. Mecanismo por el que la pubertad y la dieta occidental dan origen al acné. MetS: síndrome metabólico; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; mTORC2: mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1 and 2*); AR: receptor de andrógeno; AKT: activación de cinasa; TSC2: complejo de esclerosis tuberosa 2; A: andrógeno; A/AR: andrógeno-receptor de andrógeno; DEPTOR: proteína que interactúa con mTOR que contiene el dominio DEP; SREBP1: factor proteína de unión al elemento regulador del estero; FoxO: *forkhead box*; ACC: acetil CoA carboxilasa; C16:1Δ6: ácido sapiénico; C18:1: ácido oleico; TLR2: receptor 2 tipo toll; NLRP3: familia de receptores de tipo nodular, dominio de purina que contiene 3 inflamasoma; IL-1 β : interleucina 1 β ; Th17: Th17 célula T. Adaptada de la referencia 13.

potencial papel de la señalización de mTORC1 hiperactivo, mediada por la dieta occidental en la aparición de enfermedades de la civilización.^{13,16}

Lácteos

La leche no es un alimento simple, de hecho, se ha identificado como promotor de señales endocrinas que median el crecimiento celular a través de la activación del complejo mTORC1, pero que también inhibe la transcripción de genes dependientes de FoxO1. La **Figura 2** esquematiza la relación de los lácteos con el acné.

La leche puede contener prolactina, somatostatina, factor de liberación de hormona de crecimiento (GHRF-like), hormona liberadora de gonadotropinas, hormona luteinizante, estimulante de tiroides, factores de crecimiento insulínico 1 y 2, prostaglandinas, lactoferrina, vitamina D, eritropoyetina, péptido intestinal vasoactivo, casomorfinas y otros.^{18,19}

Los efectos de la leche en la señalización se ven potenciados por la dieta rica en carbohidratos.^{15,20}

Al derivar de las vacas preñadas (75 a 90%) su contenido se basa en progesterona, androstenediona, DHEA y precursores de DHT (dihidrotestosterona), que son acneigénicos, por lo que se suma al papel hormonal mencionado.²¹

Además, la mayoría de las marcas de leche envasada contienen adicionadas las vitaminas del complejo B, sumándose de nuevo al papel hormonal. Se recomienda cambiarla por leche orgánica sin hormonas ni vitamina B.

La leche transfiere un *software* que entrega microRNA21 exosomal y favorece la transducción de la señal AKT-mTORC1.

El microRNA-148^a es el más abundante en los glóbulos de grasa de la leche y los exosomas de leche descremada que incide e inhibe la expresión de las ADN-metiltransferasa 1 y 3B (DNMT1 y DNMT3B), como consecuencia aumenta la expresión del factor 2 asociado con el factor nuclear eritroide-2 (Nrf-2), que es un factor de transcripción promotor de la expresión del mTORC componente de la base del mTORC 1 y 2.

Asimismo, el ácido palmítico es el más abundante de los lípidos de la dieta grasa y leche y activa al mTORC en la membrana lisosomal, el mismo sitio donde los aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs) lo activan. También *C. acnes* produce lipasa exógena que aumenta las concentraciones locales de ácido palmítico libre que activa al inflammasoma (NLRP3).

La alfa-lactoalbúmina es una proteína de la leche que contiene triptófano, necesario para la síntesis hepática de factor de crecimiento insulínico (IGF-1). Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs), como la leucina, isoleucina y valina, inducen secreción pancreática de insulina, es decir, la leche entera y la descremada tienen alto índice insulinémico, por lo que se les considera un combustible para la relación FoxO1/mTORC1/SREBP-1c que regula la lipogénesis e hiperplasia de las glándulas sebáceas.¹⁶

El crecimiento inducido por la pubertad y el crecimiento neonatal inducido por la leche son guiados por las mismas vías de transducción de señal insulina/IGF-1 que regulan la señalización del mTORC1.²⁰

Las proteínas de suero de leche, presentes en los complementos de los físico-culturistas, contienen altas concentraciones de aminoácidos y en algunos casos pueden provocar acné o una reacción acneiforme.²²

Vitamina B

Es un nutriente esencial en los humanos, regula la expresión del gen microbiano intestinal de la vitamina B₁₂ y afecta la selección y la competencia entre especies microbianas. Se ha demostrado que la administración complementaria de vitamina B₁₂ modula el transcriptoma de la microbiota de la piel, promueve la producción de porfirinas, induciendo inflamación y aparición de acné en un subconjunto de individuos.²³

Las vitaminas del complejo B, como la B₂ (riboflavina), la B₆ (piridoxina) y la B₁₂ (cianocobalamina), pueden empeorar el acné vulgar o provocar una erupción acneiforme.²⁴

En términos clínicos, suelen aparecer pápulas y pústulas diseminadas en la cara, sobre todo en la frente y en las mejillas. A muchos alimentos se les adicionan vitaminas del complejo B, como los cereales de caja, las barritas de cereal, tan de moda en las dietas actuales, muchas de las galletas, la leche, no sólo la de vaca, sino la mayor parte de las marcas de leche de soya, arroz y almendra, el pan envasado y otros. En caso de erupción acneiforme por vitamina B, habrá que limitarlos o, mejor aún, suspenderlos.

También debe investigarse en los pacientes si están consumiendo productos dietéticos, como malteadas o productos para fortalecer los músculos en el gimnasio, enriquecidos con vitamina B o con aminoácidos que pueden estar empeorando el cuadro.

En la **Figura 4** se esquematiza la influencia de la vitamina B en el acné.

Vitaminas A y D

La vitamina A (ATRA) y la vitamina D (1,25D3) se prescriben como terapias dermatológicas debido a su capacidad inmunomoduladora. En el acné,

la IL-17 juega un papel importante, puesto que en biopsias de piel realizadas en pacientes con acné, han mostrado la expresión de IL-17 en las células que rodean la unidad pilosebácea. Por ello, Agak y colaboradores, en 2014, se dieron a la tarea de investigar la influencia de IL-17 en el acné, encontraron que esta molécula que inicialmente es inducida por Th17, también es inducida ante la existencia de *C. acnes*. Llegaron a la hipótesis de tratar al acné como una enfermedad producida por Th17 y encontraron que las vitaminas A y D inhiben el desarrollo de las células Th17 y, con ello, la producción de IL-17.²⁵ En **Figura 2** se esquematiza el efecto de IL-12 y Th17.

En un estudio realizado por Kligman²⁶ se demostró que la administración complementaria de vitamina A (300,000 UI en mujeres y 400,000-500,000 UI en hombres) durante tres a cuatro meses resultó benéfico en el tratamiento del acné.²⁷

Se ha prescrito vitamina A con retinol, además de valorar las concentraciones de vitamina E y selenio. Se ha reportado deficiencia de vitamina D en pacientes con acné, en 48% comparado con 22.5% de pacientes controles sanos.²⁸ Las concentraciones de vitamina D son inversamente proporcionales a la severidad del acné con correlación negativa con lesiones inflamatorias. El receptor de vitamina D se expresa en sebocitos y queratinocitos donde suprime la proliferación de queratinocitos. La sustitución con vitamina D en acné vía atenuación de la señalización del mTORC1 disminuye el sebo y aumenta la expresión de catelicidinas bactericidas contra *C. acnes*.¹³

Chocolate

El tema es controvertido con el chocolate, desde que en 1969, en un estudio doble ciego, Fulton, Plewig y Kligman compararon dos grupos, uno

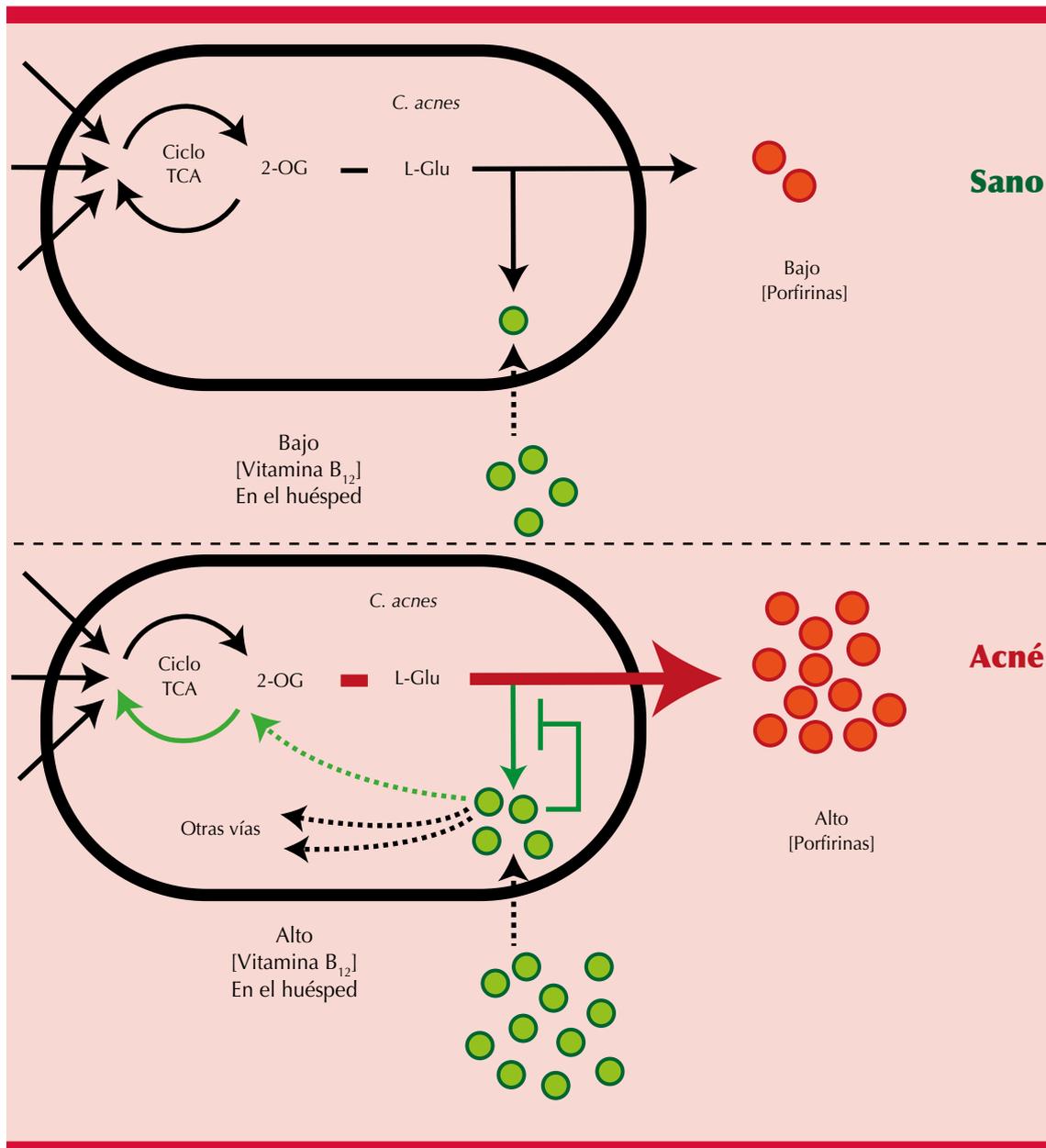


Figura 4. Influencia de la vitamina B₁₂ en *C. acnes*.
C. acnes: *Cutibacterium acnes*; 2-OG: 2-oxoglutarato; L-Glu: L glutamato.
 Adaptada de la referencia 23.

de adolescentes y otro de adultos jóvenes con acné. A un grupo se le administró una barra de chocolate y al otro una barra con edulcorante, pero sin chocolate. Concluyeron que la barra de

chocolate y la de control no producían diferencias significativas en la composición del sebo de la cara, ni en la mejoría o el empeoramiento de los pacientes.²⁹

Muchos años después, en 2002, Albritton refutó este artículo con el argumento de que la barra control (placebo) tenía la misma carga glucémica que la de chocolate y por eso no se habían observado diferencias.

El chocolate, además, puede contener cocoa, mantequilla, azúcar, grasa de leche y saborizantes, como vainilla, emulsionantes, como lecitina y semillas, como nueces, almendras, avellanas y otras que pueden exacerbar el acné.

Puede aconsejarse tomar cacao en polvo, prepararlo quizás con agua o leche orgánica y sustitutos de azúcar, porque no es el cacao el que empeora el acné, sino lo que se le adiciona para formar la barra de chocolate, como la leche, el azúcar, etc.^{30,31}

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3/omega-6

La dieta occidental contiene alta proporción de ácidos poliinsaturados con relación de 15/1 o 16/1 (omega-6/omega-3, respectivamente); esta desproporción entre los ácidos grasos genera el desequilibrio en la producción de eicosanoides, lo que causa aumento en la producción de prostaglandinas E2 y leucotrienos B4 (LTB4), estos últimos influyen en la producción de sebo en la glándula sebácea y, con ello, en la gravedad del acné.^{26,32,33}

Los omega 6 (aceite de girasol, de maíz, cártamo) tienen propiedades proinflamatorias y los omega 3 (pescados y mariscos) tienen actividad antiinflamatoria, como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), que suprimen la producción de citocinas IL-1B, IL-1, IL-6 e IL-8, TNF-alfa, monocitos de sangre periférica, IGF-1, la actividad promotora de SREBP1; así como la síntesis de eicosanoides proinflamatorios, prostaglandina E2 y leucotrienos B4 (LTB4). Asimismo, el EPA disminuye la actividad de mTORC1.

Hace poco se encontraron concentraciones séricas de EPA bajas en pacientes con acné, por lo que la administración complementaria diaria de 1 a 2 g de EPA y DHA disminuyeron lesiones inflamatorias y no inflamatorias de acné, lo que se explica por la inhibición mediada por DHA de la activación del inflamósoma. Asimismo, la administración de 15 mg/día de suplemento de omega-3 demostró beneficio en pacientes con acné; sin embargo, esto deberá corroborarse con más estudios.

En el estudio de Jung efectuado con 45 pacientes con acné moderado a severo, en el que comparó tres grupos: grupo A con dieta rica en omega-3 (2 g de DHEA y EPA) vs grupo B con 400 mg de ácido linoleico y grupo C (control), se observó disminución de lesiones inflamatorias y no inflamatorias en los grupos A y B a las 10 semanas, comprobada con estudio histológico que mostró disminución de la inflamación y de la intensidad de tinción inmunohistoquímica para interleucina 8.⁷

Prebióticos y probióticos

Los prebióticos son carbohidratos no digeribles (oligosacáridos) que estimulan el crecimiento de bacterias probióticas en el intestino. Los encontramos en el ajo, la alcachofa, arvejas (chícharos), puerros (ajo porro), frutos del bosque, plátanos y kiwis.

Los probióticos, como los lactobacilos, bifidobacterias y enterococos, generan beneficio en el huésped al aliviar la intolerancia a la lactosa, la diarrea y el colon irritable. También previenen la enfermedad inflamatoria del colon.

Los estudios con probióticos en el acné muestran 80% de mejoría clínica, porque disminuyen la inflamación al reducir la liberación de citocinas inflamatorias y el reclutamiento de células CD8 y también activan las células T reguladoras. Se

ha reportado que el tratamiento coadyuvante de probióticos con antibióticos ayuda a disminuir la severidad del acné.

En pacientes con acné que toman probióticos diariamente se han informado beneficios en la piel. El efecto, que estaría asociado con el llamado eje intestino-cerebro-piel, es un motivo por el que se les considera terapia suplementaria. Los probióticos protegen el intestino, que es una barrera que previene la inflamación que desencadena el acné. Está en plena investigación la administración de probióticos tópicos como interferencia contra bacterias y parásitos, por sus propiedades antimicrobianas y calmantes.

Los probióticos tópicos (*Streptococcus thermophilus*) aumentan la producción de ceramidas, lo que fortalece y recupera la función de barrera. También disminuyen el contenido de sebo cutáneo.³⁴

El papel del estrés en el acné se debe a su repercusión en la digestión. El estrés altera la pared intestinal debido al sobrecrecimiento bacteriano, al trastorno del tránsito y a la alteración de la función de barrera intestinal.

El estreñimiento se vincula con aumento de la permeabilidad intestinal y causa disminución de la concentración de bacterias saludables, como lactobacilos y bifidobacterias.^{34,35}

Se están investigando los probióticos del yogur, el kéfir, el miso y los de ciertos alimentos fermentados, como la col agria, el tempeh de soya y el kimchi coreano.³⁴⁻³⁶

Alcohol

Las bebidas alcohólicas pueden exacerbar la rosácea, la porfiria cutánea tarda y el acné en la posadolescencia.³⁷

El alcohol deteriora el centro vasomotor del cerebro, lo que induce vasodilatación periférica y efectos en el sistema inmunitario. La vasodilatación cutánea y los efectos proinflamatorios contribuyen al enrojecimiento y la rubefacción que exacerban la rosácea. El vino tinto contiene más histamina y otros factores inflamatorios (resveratrol) que también contribuyen a la rubefacción en la rosácea.

Además, el alcohol eleva la temperatura y puede inducir liberación de catecolaminas, que conduce a vasodilatación facial causada por bradiginina. También induce activadores del ciclo celular, con lo que contribuye a la hiperproliferación epidérmica.^{37,38}

Polifenoles

Los polifenoles derivados de plantas naturales, como la eigalocatequina-3 del té verde y el resveratrol (uvas rojas, cacahuates, moras y eucalipto) inhiben al mTORC1, reducen la lipogénesis sebácea, disminuyendo las manifestaciones del acné.

En contraste a los andrógenos, el resveratrol inhibe la señalización del mTOR al aumentar la interacción entre el mTORC1 y DEPTOR. La reducción en el número de *C. acnes* y la biopeícula ralentiza la actividad de la triacilglicerol lipasa disminuyendo ácidos grasos libres de sebo proinflamatorio y comedogénico.¹³

El resveratrol es un antioxidante considerado coadyuvante en el tratamiento del acné, por su efecto bactericida.⁵

Fitoquímicos

Los inhibidores del mTORC1 de la familia curcuminoide, presentes en la cúrcuma (azafrán), planta herbácea de la familia de las zingiberáceas y en alimentos con extracto de cúrcuma

(curry), son otros fitoquímicos con prometedores efectos antiacné.¹³

Cinc

El cinc tiene efecto bacteriostático contra *C. acnes*, porque disminuye la quimiotaxis y el TNF- α . Se ha demostrado que la administración complementaria de cinc en pacientes con deficiencia proporciona efectos benéficos en el tratamiento del acné vulgar.³⁰

En los Cuadros 1 y 2 se enlistan algunos alimentos junto con los efectos metabólicos que éstos ejercen en el organismo, ya sea induciendo o intensificando la gravedad del acné.

CONCLUSIONES

El acné es una enfermedad de la civilización occidental perteneciente a la familia de las enfermedades metabólicas impulsadas por el mTORC1, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer. El aumento de mTORC1/SREBP1 por la señalización inducida por la dieta occidental debido a cargas hiperglucémicas y consumo de lácteos se sobrepone con activación de mTORC1 mediada por IGF-1 durante la pubertad.

La interacción molecular de FoxO17/mTORC1, señalización mediada por nutrientes, es vital para comprender el efecto de la dieta occiden-

Cuadro 1. Alimentos y sus efectos metabólicos

Alimentos	Acneigénicos	Dieta occidental
Nutrientes	Efectos metabólicos y nutrigenómicos	Fuentes
CHOS hiperglucémicos	Hiperinsulinemia posprandial Sínt. hepática IGF-1 mediada por insulina disminución IGFBP3 Biodisponibilidad > IGF-1 libre circulante disminución SHBG Biodisponibilidad >> testosterona libre circulante Actividad nuclear dism.< de FoxO1 Expresión aumentada >> SREBP-1c sebocitos Activación mTORC1 Expresión microRNA-21 mediada por glucosa	Azúcar Dulces Refrescos Pizza Pasta Pan de trigo Panecillos Corn-flakes
Leche y lácteos	Hiperinsulinemia posprandial Concentraciones >> IGF-1 libre circulante Activación mTORC1 mediada por leucina Activación mTORC1 mediada por glutamina Activación mTORC1 mediada por palmitato Proliferación e inflamación microRNA-21 por leche	Leche entera-descremada Leche fresca pasteurizada Yogur Helado Suplemento suero de leche y caseína Queso
Grasas saturadas	Activación mTORC1 mediada por palmitato Activación del inflamósoma impulsada por palmitato	Mantequilla Crema
Grasas trans	Posible activación de mTORC1 Señalización proinflamatoria	Comida rápida Papas fritas

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; IGFBP3: IGF proteína de unión 3; SHBG: globulina de unión a la hormona sexual; FoxO1: *forkhead box O1*; SREBP-1c: factor proteína de unión al elemento regulador del esteroles; mTORC1: diana de células de mamífero del complejo de rapamicina 1 (*mechanistic target of rapamycin complex 1*). Adaptado de la referencia 16.

Cuadro 2. Alimentos y sus efectos metabólicos

Dieta paleolítica		Terapia nutricional contra el acné	
Nutrientes	Efectos metabólicos	Fuentes	
Carbohidratos de bajo índice glucémico	Señalización de insulina ↓ ↓ IGF-1 Libre ↑↑ IGFBP3 y SHBG ↑↑ FoxO1 nuclear ↓ SREBP-1c Atenuación de mTORC1	Ensaladas	
Ácidos grasos ω-3 (DHA y EPA)	Inhibición de mTORC1 Inhibición de SREBP-1c ↓ Eicosanoides proinflamatorios (LTB4, PGE2) Inhibición de NLRP3 Activación del inflammasoma	Pescado de mar Aceites con ácidos grasos ω-3	
Productos vegetales y especias enriquecidas con inhibidores de mTORC1 y potenciadores de FoxO1	Inhibición de mTORC1 Activación de FoxO1 nuclear Inhibición de <i>P. acnes</i> /biopelícula	Té verde (EGCG) Bayas (resveratrol) Curcumina	

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; IGFBP3: IGF proteína de unión 3; SHBG, globulina de unión a la hormona sexual; FoxO1: *forkhead box O1*; SREBP-1c: factor proteína de unión al elemento regulador del esteroide; mTORC1: diana de células de mamífero del complejo de rapamicina 1 (*mechanistic target of rapamycin complex 1*); LTB4: leucotrieno B4; PGE2: prostaglandina E2; EGCG: epigallocatequina-3-galato; NLRP3: *Nod-like receptor pyrin domain containing* familia de receptores de tipo nodular, dominio de purina que contiene 3 inflammasoma.

Adaptado de la referencia 16.

tal insulino-trópica en la promoción del acné y enfermedades causadas por el complejo mTORC1.

Estos nuevos conocimientos de la dieta occidental se han vinculado con la hiperactividad del mTORC1 y proporcionan una base racional para el consejo dietético complementario en el manejo del acné, reduciendo el consumo de carbohidratos hiperglucémicos, insulino-trópicos, proteínas lácteas, grasas trans y saturadas que agravan el acné.

Existe la necesidad de encontrar fármacos y opciones terapéuticas que disminuyan la producción de sebo por regulación de vías de señalización dependientes de mTORC1 y FoxO1, como ejemplo tenemos a la metformina y una dieta baja en carbohidratos. También resulta útil la inhibición de la acetil-CoA carboxilasa, enzima limitadora de síntesis de ácidos grasos *de novo* por las glándulas sebáceas.

Es una oportunidad para los dermatólogos no sólo de participar en el alivio del acné, sino de prevenir otras enfermedades, como la obesidad, la diabetes mellitus, el cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

Aunque el consejo dietético puede resultar difícil por las costumbres étnicas (caribeños, coreanos, japoneses e indios), debe recomendarse una dieta equilibrada, de tipo paleolítica, con menor cantidad de cereales insulino-trópicos y mínimos lácteos que limite la ingestión de alimentos grasos (frituras), comidas rápidas, sodas, alimentos con alto índice glucémico, chocolates, jugos y bebidas enlatadas, con horarios determinados, rica en ácidos grasos con omega 3, frutas y verduras, té verde rico en inhibidores del mTORC1, así como la preferencia por los lácteos orgánicos, con menor contenido hormonal, beber agua, evitar el cigarrillo, realizar ejercicio, dormir suficiente, además del tratamiento médico.

Para concluir, bien vale citar a Hipócrates, que hace 2000 años afirmaba: “Deja que la comida sea tu remedio y que el remedio sea tu comida”. Entonces la comida construye o destruye nuestro organismo, por lo que podríamos decir “nuestra piel es lo que comemos”.

REFERENCIAS

1. Tan JKL, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(3):439-45.
2. Cordain LR, Eades MD, Eades M. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003;136(1):95-112.
3. Vacaresse N, Lajoie-Mazenc I, Augé N, Suc I, Frisach M-F, et al. Activation of epithelial growth factor receptor pathway by unsaturated fatty acids. *Circ Res* 1999;85(10):892-9.
4. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *JAMA Dermatol* 1999;135(9):1041-5.
5. Bowe WP, Joshi SS, Alan R. Shalita. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(1):124-41.
6. Çerman AA, Aktaş E, Altunay İK, Arıcı JE, Tulunay A, et al. Dietary glyceemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):155-62.
7. Jung JY, Yoon MY, Min SU, Hong JS, Choi YS, et al. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol* 2010;20(6):768-72.
8. Landro AD, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1129-35.
9. Okoro EO, Ogunbiyi AO, George AO, Subulade MO. Association of diet with acne vulgaris among adolescents in Ibadan, southwest Nigeria. *Int J Dermatol* 2016;55(9):982-8.
10. Mahmood SN, Bowe WP. Diet and acne update: carbohydrates emerge as the main culprit. *J Drugs Dermatol* 2014;13(4):428-35.
11. Skroza N, Tolino E, Semyonov L, Proietti I, Bernardini N, et al. Mediterranean diet and familial dysmetabolism as factors influencing the development of acne. *Scand J Public Health* 2012;40(4):466-74.
12. Rouhani P. Acne improves with a popular, low glyceemic diet from South Beach. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(3):AB14.
13. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol* 2018;36(1):29-40.
14. Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol* 2012;4(1):20-32.
15. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol* 2013;22(5):311-5.
16. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;15(8):371-88.
17. Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Dermato-Venereologica (ActaDV)* 2013;93(6):644-9.
18. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, et al. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2):207-14.
19. Shin M-H, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer* 2002;94(17):1301-11.
20. Melnik B. Diet in acne: further evidence for the role of nutrient signaling in acne pathogenesis. *Acta Derm Venereol* 2012;92(3):228-31.
21. Danby FW. Acne and milk, the diet myth, and beyond. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2):360-2.
22. Simonart T. Acne and whey protein supplementation among bodybuilders. *Dermatology* 2012;225(3):256-8.
23. Kang D, Shi B, Erfe MC, Craft N, Li H. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med* 2015;7(293):293ra103.
24. Litt JZ. *Litt's drug eruption reference manual*. 10th ed. Taylor & Francis 2004;136:418-431.
25. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim M-H, Krutzik SR, Tristan GR, et al. Propionibacterium acnes Induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol* 2014;134:366-73.
26. Kligman AM, Mills OH Jr, Leyden JJ, Fulton JE Jr. Postscript of vitamin A acid therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1973;107:296.
27. Farías MM, Kolbach M. Acné y dieta: un nuevo enfoque. *Piel* 2012;27(7):378-83.
28. Lim SK, Ha JM, Lee YH, Lee Y, Seo YJ, Kim C-D, et al. Comparison of vitamin D levels in patients with and without acne: a case-control study combined with a randomized controlled trial. *PLoS One* 2016;11(8):e0161162.
29. Fulton JE Jr, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA Network* 1969;210(11):2071-4.
30. Block SG, Valins WE, Caperton CV, Viera MH, Amini S, et al. Exacerbation of facial acne vulgaris after consuming pure chocolate. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(4):e114-e5.
31. Kazakevich N, Moody MN, Landau JM, Goldberg LH. Alcohol and skin disorders: with focus in psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2011;16(4):5-6.
32. Antecedentes sobre los Ácidos Grasos Omega-3 En: LINAZA- Un Producto Premier de Salud y Nutrición. Información consultada el 3 de abril del 2018 en la dirección electrónica: https://flaxcouncil.ca/wp-content/uploads/2015/04/FlxPrmr-R11-Ch2_Span.pdf

33. Kucharska A, Szmurto A, Sińska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol* 2016;33(2):81-6.
34. Baquerizo KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(4):814-21.
35. Bowe WP. Could probiotics be the next big thing in acne and rosacea treatments. *American Academy of Dermatology News: AAD* 2014; Información consultada el 3 de abril del 2018 en la dirección electrónica: <https://www.aad.org/media/news-releases/could-probiotics-be-the-next-big-thing-in-acne-and-rosacea-treatments>
36. Bowe BP. Probiotics in acne and rosacea. *Cutis* 2013;92(1):6-7.
37. Divya SA, Sriharsha M, Narotham RK. Role of diet in dermatological conditions. *J Nutr Food Sci* 2015;5(5):1-7.
38. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li W-Q. Alcohol intake and risk of rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(6):1061-7e2.

Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la dermatitis atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas y apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México. Tiene como sede el prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa: la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas.

Sus objetivos son claros y precisos: afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es:

<http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/>

Misión y Visión de la FDA

“Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos con Dermatitis Atópica y sus familiares información clara, precisa y profesional sobre qué es, cómo tratar y cómo superar la enfermedad, basados en un enfoque no sólo de salud clínica sino psicológica y social.”

“Su visión. Convertir a la Fundación para la Dermatitis Atópica en la entidad de referencia más relevante del país, para dirigir y orientar tanto a pacientes y familiares, como a otras entidades clínicas y sociales que puedan identificar esta enfermedad en su entorno, a fin de brindar los cuidados clínicos y emocionales de más niños con Dermatitis Atópica, para devolverles una mejor calidad de vida que redunde en una mejor integración y un mejor desempeño de estos pequeños en su entorno social.”

Acné y depresión

Acne and depression.

Mariana Saldaña, Leonel Fierro-Arias

Resumen

El acné vulgar es una condición común de la piel, con alta prevalencia entre los adolescentes. Además de tener un efecto físico por su aspecto y secuelas, como la aparición de cicatrices, el acné genera efectos psicológicos que afectan la calidad de vida del paciente. La depresión, la ansiedad y la ideación suicida han sido las comorbilidades psiquiátricas más asociadas. Este artículo se enfocará en describir la relación que existe entre el acné y trastornos psiquiátricos, como la depresión, así como su asociación con la administración de isotretinoína.

PALABRAS CLAVE: Acné; depresión; ansiedad; suicidio.

Abstract

Acne vulgaris is a common condition of the skin, with high prevalence among adolescents. Besides physical impact such as the appearance of scars, acne causes psychological effects that affect the quality of life of the patient. Depression, anxiety and suicidal ideation have been the most associated psychiatric comorbidities. This article focuses on the relationship between acne and psychiatric disorders such as depression, as well as its association with isotretinoin.

KEYWORDS: *Acne vulgaris; Depression; Anxiety; Suicide.*

Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Mariana Saldaña
lilia_14@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Saldaña M, Fierro-Arias L. Acné y depresión. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S18-S24.

ANTECEDENTES

El acné vulgar es una afección crónica que afecta a la gran mayoría de los adolescentes y adultos jóvenes, con pico de prevalencia entre 12 y 24 años de edad.^{1,2} Probablemente sea la dermatosis más común en todo el mundo y, por tanto, la más diagnosticada por los médicos y en especial por dermatólogos.³

El acné se ha considerado una de las dermatosis con mayores efectos psicológicos, porque produce lesiones que conducen a alteraciones en el aspecto exterior del paciente y, aunque parezca una enfermedad que no tiene mayor trascendencia, porque la mayoría de los casos mejora antes de los 25 años de edad, las cicatrices y la repercusión psicológica que desencadena pueden ser tan importantes como las de otras enfermedades crónicas.^{4,5}

Existen numerosos casos descritos en la práctica clínica y en la bibliografía médica, en donde se menciona que entre 25 y 43% de las afecciones dermatológicas se vinculan con enfermedad psiquiátrica, que incluye trastornos psicopatológicos, principalmente depresivos, ansiosos y somatomórficos.^{6,7}

La adolescencia es un momento con gran relevancia en las esferas física, emocional y de desarrollo social; debido a su alta prevalencia en esta población, el acné tiene considerable efecto psicosocial, causando significativos efectos negativos en la autoimagen que conducen a sentimientos de aislamiento o soledad y, sin embargo, las consecuencias psicológicas han llegado a ser subestimadas.^{8,9}

El objetivo de este documento es que los médicos identifiquen al acné como una enfermedad con una fisiopatogenia bien establecida, pero con importantes repercusiones en el ámbito psicoemotivo y que el tratamien-

to va más allá de mejorar la apariencia física del paciente.¹⁰

Acné y efecto psicosocial

El efecto emocional que el acné generará en un individuo es difícil de predecir, porque puede ser influido por muchos factores, como la edad, su esfera psicosocial, autoestima, severidad clínica de la enfermedad, apoyo familiar y la probable existencia de otros trastornos psicopatológicos.¹¹ Los profesionales de la salud mental coinciden en que los adolescentes, que todavía representan la mayor proporción de pacientes con acné, son particularmente vulnerables a efectos psicológicos negativos;¹² esta vulnerabilidad causa problemas relacionados con la imagen y el cuerpo, la sexualidad, problemas escolares y sociales. Mencionan que un trastorno potencialmente desfigurante como el acné puede resultar en sentimientos de autodesprecio que están reforzados por comentarios insensibles de otros (*bullying* o acoso) y, en consecuencia, con experiencias de rechazo social.¹³

El *bullying* entre los jóvenes se ha vuelto cada vez más frecuente y el acné es una causa común de acoso escolar. En un amplio estudio con más de 2 mil encuestados, se observó que los adolescentes con acné han sido más intimidados en comparación con los que no lo padecen (76 vs 53%). La encuesta mostró que la mayoría de los adolescentes, incluidos los que experimentan acné y los que no, creen que no tener la piel "limpia" puede dificultar las situaciones sociales, como hacer amigos y salir con alguien.⁸ Un ensayo controlado con distribución al azar de tratamiento contra esta enfermedad informó que 5.4% de los sujetos evaluados sufrieron burlas con respecto a su aspecto físico.¹⁴ El acoso y maltrato se han vinculado con importante efecto en la salud mental, asociándose con depresión, ansiedad, soledad y baja autoestima, así como con ideas suicidas, autoagresión y suicidio.¹⁵

Otro grupo afectado por el acné con riesgo de daño psicológico son las mujeres adultas, que en los límites de edad entre 25 y 40 años confrontan algunos problemas de maternidad, sexualidad adulta, tensión laboral y envejecimiento. La aparición de acné puede aumentar sustancialmente el estrés que hoy día afecta a una sociedad exigente, causando problemas en el trabajo, familiares y sociales.¹⁶

Los estudios realizados por Kilgman,¹⁷ Garrie,¹⁸ Wu¹⁹ y Cunliffe²⁰ demostraron el aumento en los niveles de ansiedad e ira en pacientes con acné, relacionados proporcionalmente con el grado de severidad del cuadro; los pacientes perciben esta enfermedad como fuente de sufrimiento psicológico.^{21,22} En otro estudio encontraron concentraciones séricas elevadas de catecolaminas que se correlacionan con el grado de ansiedad y estrés que les provoca esta enfermedad.¹⁶

Algunos autores mencionan que los efectos emocionales negativos provocados por el acné pueden ser reversibles, siempre y cuando se prescriba una terapia efectiva; de hecho, los pacientes que experimentaron reducción de los síntomas psicológicos son los que lograron alivio clínico más notable.^{23,24} Por tanto, puede considerarse indispensable proporcionar la intervención clínica efectiva para el mantenimiento del bienestar psicológico en esta enfermedad. El aumento de los medicamentos “milagro” o de venta libre a menudo retrasan el acceso a un tratamiento efectivo; por lo que el impacto psicológico adicional es aún más perjudicial.

Los pacientes perciben con frecuencia que el estrés es un factor causante o que puede exacerbar el acné. Un estudio interesante de la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford que utilizó análisis de regresión, reveló una correlación estadísticamente significativa entre el estrés y la severidad del acné.²⁵ Se ha demostrado que el estrés aumenta las concen-

traciones de glucocorticoides y andrógenos; sin embargo, aún se desconoce si estos incrementos son relevantes en las erupciones de acné, lo más probable es que representen sólo una parte de un sistema multifactorial mucho más complejo de la fisiopatología.⁵

Lo anterior sugiere que el efecto del acné puede ser más grave para los pacientes de lo que la mayoría de los médicos piensan. Todo paciente que acuda con problemas psicosociales, alteraciones en el estado de ánimo, baja autoestima, deben ser identificados en la consulta y ser evaluados usando la escala psicométrica adecuada y así poder, en caso necesario, ser canalizados con el especialista en salud mental.²⁶

Acné y suicidio

La ideación suicida es un síntoma desagradable e indicador de angustia emocional y se refiere a cualquier pensamiento que implique conductas relacionadas con el acto de acabar con la propia vida.²⁷ Un intento previo de suicidio en un individuo es el factor de riesgo más importante de cometer este acto en la población juvenil.²⁸

La depresión mayor se reconoce como un estado de ánimo persistente, acompañado de baja autoestima, sentimientos de inutilidad y pérdida del interés general; el intento de suicidio tiende a ocurrir en pacientes con depresión mayor, por lo que también se considera factor de riesgo importante.^{5,26} En comparación con los hombres, las mujeres tienen mayor probabilidad de padecer depresión mayor y, por lo tanto, de intentos de suicidio.²⁹

Limitado a los pacientes con acné, la autoimagen es un factor muy importante en la etapa del desarrollo y cualquier alteración en la misma puede provocar aumento de los síntomas depresivos que pueden orillar al suicidio. Estudios recientes basados en encuestas han confirmado la asocia-

ción del acné con los intentos de suicidio³⁰⁻³³ y con el trastorno dismórfico corporal.³⁴ Además, esta enfermedad cutánea se ha vinculado con otros síntomas de salud mental, como la ira,³⁵ deterioro de la autoestima y el aislamiento social,²¹ que pueden ser factores que también aumenten el riesgo de suicidio.

Un estudio transversal, basado en un cuestionario que incluyó a 3775 adolescentes, demostró que los que padecían acné tenían mayor riesgo de padecer trastornos mentales que los sujetos con cuadros leves o sin la enfermedad, con tasas de ideación suicida dos veces más frecuente en niñas y tres veces más en niños.³⁶

Otro estudio transversal realizado por Purvis y su grupo³¹ en 2006, que reclutó 9567 estudiantes de secundaria con acné, reportó que 23% de la población estudiada tuvo ideación suicida y 7.8% reportó intentos de suicidio en los últimos 12 meses. Mencionaron que la asociación encontrada entre depresión-ansiedad y el acné puede explicarse porque los pacientes con síntomas de ansiedad perciben más los problemas en la piel, que los lleva a reportarlos con mayor frecuencia y clasificarlos como más severos; asimismo, pueden estar influidos por los cambios hormonales que ocurren durante la pubertad, en dónde el acné y los trastornos afectivos tienden a incrementarse.

Depresión asociada con la administración de isotretinoína

Existen diversos tratamientos disponibles contra el acné, pero sólo la isotretinoína ha comprobado tratar prácticamente todos los factores causales de esta compleja enfermedad.^{37,38}

Es un fármaco retinoide derivado de la vitamina A, con vida media de 6 a 36 horas, que se encarga de reducir el tamaño de la glándula sebácea, inhibir la formación de comedones,

reducir el crecimiento de *Propionibacterium acnes* y disminuir la inflamación.³⁹⁻⁴¹ Debido a sus potenciales efectos adversos, está indicado únicamente para tratar el acné severo, con mala respuesta a otros tratamientos orales o tópicos y contra acné fulminante.

Algunos de los efectos adversos conocidos son sequedad de las mucosas, cefalea, alopecia, hipertrigliceridemia y dolor articular y muscular. Otros efectos descritos son su capacidad teratogénica, pseudotumor cerebral, disminución de la visión nocturna, alteraciones en estudios de laboratorio, como aumento de la VSG, elevación de glucemia y triglicéridos, alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, entre otros. En lo que compete a esta revisión, hemos de destacar que este medicamento se ha relacionado con algunos efectos secundarios de orden psiquiátrico—depresión y suicidio—, aunque esta asociación permanece en controversia.^{39,42}

En la bibliografía hay diversos documentos científicos que tratan de esta posible asociación, como el de Bremner y colaboradores,⁴² efectuado en 2012, en el que reportaron alteraciones psiquiátricas tras la administración de este fármaco, como depresión, ansiedad, ideas suicidas e incluso suicidios. Se han publicado reportes de casos y estudios retrospectivos que muestran un posible vínculo entre la depresión y la administración de isotretinoína; sin embargo, los resultados de las investigaciones prospectivas no demuestran con solidez esta asociación, incluso algunos mencionan que hay alivio de los síntomas depresivos con el tratamiento.

Los estudios retrospectivos señalan una relación entre la administración de isotretinoína y la depresión o suicidios; sin embargo, tienen poco valor estadístico. Un estudio de casos cruzados de Azoulay y su grupo, efectuado en 2008,⁴³ mostró asociación entre isotretinoína y depresión, pero tiene algunas deficiencias

metodológicas. Otro estudio mostró un ligero aumento en los intentos de suicidio, pero los autores señalan que el riesgo de suicidio ya estaba aumentado meses antes de iniciar el tratamiento con isotretinoína, por lo que no puede establecerse una correlación entre ambos factores; aconsejaron iniciar con dosis bajas del retinoide y tener seguimiento estrecho en lugar de negar la terapia.⁴⁴ En un estudio realizado por Vallerand y su grupo,⁴⁵ se observó que los eventos psiquiátricos fueron 50% más frecuentes con la administración de isotretinoína comparado con el grupo control; fatiga y letargia fueron los más comunes.

Los estudios de tipo prospectivo podrían mostrar mayor evidencia de esta asociación (fármaco-depresión) si fuesen controlados, con distribución al azar y doble ciego; sin embargo, los disponibles hasta el momento no cumplen con estos criterios. Encontramos en la bibliografía 12 estudios prospectivos relevantes acerca de esta temática, de los que en siete se reportó alivio de las manifestaciones en la depresión, ideación suicida y ansiedad.⁴⁶⁻⁵⁰ Los cinco estudios restantes no tuvieron distribución al azar; dos mostraron alivio de la depresión y de la ansiedad, dos mostraron que la depresión y la ansiedad eran mayores en el grupo de isotretinoína en comparación con el grupo control y el último mostró alivio en ambos grupos pero significativamente mayor en el grupo expuesto al medicamento.⁵¹⁻⁵⁵

Los efectos de la isotretinoína en la salud mental continúan siendo tema de debate. La Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) ha recibido numerosos informes de efectos secundarios en el ámbito psiquiátrico tras la administración del medicamento; sin embargo, no hay una causalidad comprobada.⁵⁶ En 1998, la FDA requirió a laboratorios Roche (propietario de la patente original) que emitiera una nueva

etiqueta en el medicamento que contuviese la frase "*Accutane puede causar depresión, psicosis y, raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio*". En 2005 se lanzó una alerta aconsejando a los médicos controlar a los pacientes con ideación suicida que estén en tratamiento con esta sustancia.

CONCLUSIÓN

El acné es una enfermedad multifactorial que por sí misma puede causar un efecto relevante en la esfera psicoemotiva del individuo que lo padece, alterando no solamente sus capacidades de interacción social, sino también sus percepciones de valoración interna, como la autoestima. Estas alteraciones pueden derivar en estados de depresión, ansiedad o incluso en otros tan graves, como la ideación suicida.

Más allá de las implicaciones propias de la enfermedad, consideramos que el médico prescriptor debe estar consciente y documentarse en que existe la probabilidad de que haya cierta asociación entre un estado de depresión y la exposición a la isotretinoína oral; sin embargo, una limitación importante de las referencias disponibles en la bibliografía actual es la falta de estudios controlados, ciegos y con distribución al azar al respecto. Parece que este retinoide oral puede incluso aliviar los síntomas depresivos, cuando el tratamiento contra el acné resulta exitoso; sin embargo, en un porcentaje de pacientes, sobre todo en los que tienen antecedente familiar de alteraciones psiquiátricas o predisposición genética, la depresión podría exacerbarse. Es importante conocer estos efectos adversos para que los pacientes con riesgo puedan ser identificados en el seguimiento clínico y sean referidos oportunamente a una evaluación psiquiátrica antes o durante el tratamiento, fortaleciendo así la capacidad del ejercicio médico del especialista.

REFERENCIAS

1. White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:34-37.
2. Kaminsky A. Acné: un enfoque global. 1a ed. Buenos Aires: Colegio Ibero-Lat Am Dermatol 2007;3-13.
3. Rubio-García L, Pulido-Díaz N, Jimenez-Lopez J. Isotretinoína y síntomas de depresión en pacientes con acné severo y recurrente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53:549.
4. Eun Do J. Psychosocial aspects of acne vulgaris: a community-based study with Korean adolescents. *Ann Dermatol* 2009;21:125-129.
5. Fried R, Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. *Dermatol Ther* 2006;19:237-240.
6. Alcalá-Partera JA. Depresión y crisis de pánico en acné tratado con isotretinoína. *Semergen* 2012;38:188-191.
7. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Psychiatric disorders in patients attending a dermatology outpatient clinic. *Dermatology* 1998;197:230-234.
8. Ritvo E, Del Rosso JQ, Stillman MA, La Riche C. Psychosocial judgements and perceptions of adolescents with acne vulgaris: a blinded, controlled comparison of adult and peer evaluations. *Biopsychosoc Med* 2011;5:11.
9. Balkrishnan R, McMichael AJ, Hu JY. Correlates of health-related quality of life in women with severe facial blemishes. *Int J Dermatol* 2006;45:111-115.
10. Santamaría GV. Acné juvenil inflamatorio *Rev Cent Dermatol Pascua* 2007;16:7-13.
11. Nguyen C, Beroukhim K, Danesh M, Babikian A, Koo J, Leon Argentina. The psychological impact of acné, vitiligo and psoriasis: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016;9:383-392.
12. Consoli SG, Chastaing M, Misery L. Psychiatrie et dermatologie. *EMC- Dermatologie* 2010:1-18.
13. Magin P. Appearance-related bullying and skin disorders. *Clin Dermatol* 2013;31:66-71.
14. Ozolins M, Eady EA, Avery A. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess* 2005;9:1-212.
15. Krowchuk, Daniel P. Managing adolescent acne: A guide for pediatricians. *Pediatr Rev* 2005;26:250-262.
16. Fried RG, Gupta MA, Gupta AK. Depression and skin disease. *Dermatol Clin* 2005;23:657-664.
17. Kilgman AM. Post adolescent acne in females. *Cutis* 1991;48:75-77.
18. Garrie SA, Garrie EV. Anxiety and skin diseases. *Cutis* 1978;22:205-208.
19. Wu SF, Kinder BN, Trunnell TN, Fulton JE. Role of anxiety and anger in acne patients: a relationship with the severity of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 1988;16:325-332.
20. Cunliffe WJ, Hull SM, Hughes BR. The benefit of isotretinoin in the severely depressed/dysmorphophobic patient. Second International Congress on Psychiatry and Dermatology University of Leeds, UK (Abstract), 1989.
21. Koo JYM. The psychosocial impact of acne: patients' perceptions. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:S26-S30.
22. Koo JYM, Smith LL. Psychological aspects of acne. *Pediatr Dermatol* 1991;8:185-187.
23. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol* 2000;39:354-357.
24. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:25-32.
25. Chiu A, Chon SY, Kimball A. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol* 2003;139:897-900.
26. Jeong Eun D, Sun-Mi C, Sung-Il I, Ki-Young L, Sungnack L, Eun-So L. Psychosocial aspects of acne vulgaris: A Community-based Study with Korean Adolescents. *Ann Dermatol* 2009;2:125-129.
27. Wichstrom L. Predictors of adolescent suicide attempts: a nationally representative longitudinal study of Norwegian adolescents. *J Am Acad Child Adol Psych* 2000;39:603-610.
28. Bridge JA, Goldstein TR, Brent DA. Adolescent suicide and suicidal behavior. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:372-394.
29. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg* 2004;8:3-5.
30. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol* 2001;145:274-279.
31. Purvis D, Robinson E, Merry S, Watson P. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J Paediatr Child Health* 2006;46:793-796.
32. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2011;131:363-370.
33. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acné patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2013;93:701-706.
34. Bowe WP, Leyden JJ, Crerand CE, Sarwer DB, Margolis DJ. Body dysmorphic disorder symptoms among patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:222-230.
35. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-1442.
36. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems,

- and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2011;131:363-370.
37. Fakour Y, Noormohammadpour P, Ameri H. The effect of isotretinoin (roaccutane) therapy on depression and quality of life of patients with severe acne. *Iran J Psychiatry* 2014;9:237-240.
 38. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dreno B, Kang S, Leyden JJ. 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:S1-50.
 39. Oliveira JM, Sobreira G, Velosa J, Telles D, Filipe P. Association of isotretinoin with depression and suicide: A review of current literature. *J Cutaneous Med Surg* 2017;1:1-7.
 40. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26:210-220.
 41. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997;136:66-70.
 42. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry* 2012;73:37-50.
 43. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Brard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:526-532.
 44. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdn B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ* 2010;341:c5812.
 45. Vallerand I, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018;178:76-85.
 46. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2013;93:701-706.
 47. Rehn L, Meririnne E, Nikanne J, Isomets E, Henriksson M. Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1294-1297.
 48. Nevoralová Z, Dvořáková. D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol* 2013;52:163-168.
 49. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, et al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol* 2009;36:255-261.
 50. Gnanaraj P, Karthikeyan S, Narasimhan M, Rajagopalan V. Decrease in "Hamilton Rating Scale for Depression" following isotretinoin therapy in acne: An open-label prospective study. *Indian J Dermatol* 2015 Sep-Oct;60(5):461-4.
 51. Bozdağ KE, Gülseren S, Güven F, Cam B. Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 2009;20: 293-296.
 52. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol* 2009;48:41-46.
 53. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14:e227-e233.
 54. Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: a twelve-week study. *World J Psychiatry* 2016;6(1):136-142.
 55. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1323-1329.
 56. Deepak P, Peterson E, Yong Hu, Rossom R, Lynch FL, et al. Dermatologic conditions and risk of suicide: a case control study, *Psychosomatics*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psym.2017.08.001>

Asociaciones hormonales del acné y su tratamiento

Hormonal associations of acne and their treatment.

Minerva Gómez-Flores, Sonia Chávez-Álvarez

Resumen

La patogenia del acné y sus asociaciones hormonales involucra de manera importante el papel de los andrógenos. Se ha observado que éstos tienen influencia en la hiperqueratinización y la producción de sebo. Las pacientes afectadas pueden ser identificadas debido a irregularidades menstruales, acantosis nigricans, infertilidad, alopecia androgénica, seborrea e hirsutismo. Es importante evaluar correctamente estos datos en los pacientes y tratar de acuerdo con las manifestaciones y alteraciones en los análisis de laboratorio.

PALABRAS CLAVE: Acné; síndrome de ovario poliquístico; anticonceptivos orales; andrógenos.

Abstract

Acne pathogenesis and its hormonal associations involve mainly the altered hormonal profile, regarding specifically androgens. These hormones can trigger hyperkeratosis and sebum production. Patients should be identified when presenting with menstrual irregularities, acanthosis nigricans, infertility, androgenic alopecia, seborrhea and hirsutism. These clinical signs and their corresponding laboratory alterations should be adequately treated.

KEYWORDS: Acne; Polycystic ovary syndrome; Contraceptives, oral; Androgens.

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Sonia Chávez Álvarez
Dr.sonia.chavez@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Flores M, Chávez-Álvarez S. Asociaciones hormonales del acné y su tratamiento. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S25-S32.

ANTECEDENTES

La patogenia del acné incluye principalmente los siguientes factores: producción de sebo aumentada, hiperqueratinización del conducto pilosebáceo, proliferación bacteriana anormal e inflamación. Se ha demostrado que los andrógenos tienen influencia en la hiperqueratinización y la producción de sebo, por lo que la terapia hormonal funciona.¹

En algunos pacientes puede identificarse elevación de testosterona libre, dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, además de datos clínicos asociados, como hirsutismo, alopecia y alteraciones menstruales. Sin embargo, en la mayoría de los casos no hay alteraciones endocrinológicas y el acné severo persistente puede ser el único signo clínico de hiperandrogenismo explicado por sensibilidad aumentada a los andrógenos de la unidad pilosebácea.²

Algunos de los datos clínicos asociados con alteraciones hormonales son: irregularidades menstruales, acantosis nigricans, infertilidad y el síndrome de alopecia androgénica-seborrea, hirsutismo-acné (SAHA).³ El hiperandrogenismo afecta a 5-10% de las mujeres fértiles⁴ y en los hombres el acné puede ser el único indicador de exceso de andrógenos.²

Es recomendable practicar los exámenes de laboratorio en la primera semana del periodo menstrual y suspender los anticonceptivos orales por lo menos dos meses antes.⁵

Las hormonas que se ven implicadas en la aparición de acné son:

Los andrógenos, principalmente la testosterona, DHEA-S y dehidrotestosterona (DHT).^{6,7} Las concentraciones elevadas de andrógenos o la hipersensibilidad de las glándulas sebáceas a éstos

provocan aumento en la producción sebácea y la hiperqueratinización folicular.⁷

Los estrógenos contrarrestan la acción de los andrógenos mediante tres mecanismos: oposición local directa, inhibición de producción de andrógenos gonadales por retroalimentación o mediante regulación génica.⁶ A dosis elevadas disminuyen la producción y el tamaño de la glándula sebácea.⁷

La progesterona es un inhibidor competitivo de la enzima 5- α reductasa y puede disminuir la actividad de la glándula sebácea. La fluctuación de la producción sebácea cutánea durante el ciclo menstrual, así como los brotes premenstruales se han atribuido principalmente a esta hormona.⁷

La hormona de crecimiento (HC) estimula la producción del factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (IGF1) y ambos aumentan considerablemente sus concentraciones durante la pubertad. En las glándulas sebáceas, se aumenta la acción de la IGF1 por influencia de andrógenos.⁶

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la hormona estimulante de melanocitos (MSH) regulan la producción de sebo por mecanismos desconocidos.⁶

Las concentraciones elevadas de insulina y el IGF-1 aumentan la producción de sebo, promueven la síntesis androgénica en ovarios al estimular las células de la teca. El IGF-1 y la proteína 3 de unión a factores de crecimiento de insulina se han visto implicados en la aparición de acné.⁷

Algunas de las enfermedades con acné y alteraciones hormonales incluyen: el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome SAHA y el síndrome de hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans (HAIR-AN).⁸

Síndrome de ovario poliquístico

Se distingue por anovulación crónica y resistencia a la insulina.⁹ Su prevalencia en el acné se estima en 37% y en mujeres fértiles el síndrome de ovarios poliquísticos es la causa más común de hiperandrogenismo, especialmente cuando el acné es severo, de inicio tardío, persistente y resistente a tratamiento.¹⁰ Las alteraciones menstruales son amenorrea, oligo y polimenorrea y elevación del índice LH/FSH.¹

Criterios diagnósticos

La clasificación de Rotterdam es la más utilizada.¹⁰ Se ha encontrado que la anovulación y oligo-ovulación no determinan el diagnóstico definitivo. Lo que en un futuro mejorará la certeza diagnóstica es la concentración de hormona anti-mulleriana.¹⁰

Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) requieren tres criterios que son: 1) anovulación crónica, 2) hiperandrogenismo clínico o bioquímico, 3) descartar otras causas de hiperandrogenismo y anovulación, por ejemplo, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita o tumores que secreten andrógenos.¹¹

Los criterios de Rotterdam requieren dos de los siguientes: 1) oligo o anovulación, 2) hiperandrogenismo clínico o bioquímico, 3) ultrasonido con evidencia de ovarios poliquísticos y exclusión de otras causas de hiperandrogenismo y anovulación, por ejemplo, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita o tumores que secreten andrógenos.¹¹

Los signos y síntomas inician en la menarquia y las pacientes con pubertad precoz tienen mayor riesgo de padecer síndrome de ovarios poliquísticos. Puede haber en la tercera o cuarta década de la vida, precipitado por aumento excesivo de

peso, hirsutismo y anovulación crónica. Algunas mujeres tienen ciclos regulares; sin embargo, son anovulatorias, por lo que la ausencia de alteraciones menstruales no excluye el diagnóstico. De 50 a 80% de las pacientes padecen obesidad androide central, con aumento en el índice cintura-cadera y diámetro abdominal aumentado.⁹

La resistencia a la insulina se puede encontrar en pacientes obesas y delgadas con síndrome de ovarios poliquísticos, lo que estimula la producción de andrógenos ováricos y 45% tiene síndrome metabólico con mayor riesgo de padecer hipertensión, dislipidemia y eventos cardiovasculares. La anovulación crónica puede conducir a infertilidad o riesgo de hiperplasia endometrial.⁹ Los anticonceptivos orales, la metformina, la reducción de peso y las modificaciones en el estilo de vida alivian el acné más que otros datos clínicos, como el hirsutismo.¹⁰

Síndrome SAHA

Puede ser idiopático, familiar, ovárico, suprarrenal o por hiperprolactinemia.^{12,13} Otras manifestaciones que pueden estar presentes son mastitis, ovarios poliquísticos, obesidad, resistencia a la insulina e infertilidad (**Cuadro 1**).⁸

Los cuatro signos están presentes incluso en 20% de las pacientes, el más prevalente es la seborrea, la alopecia en 21%, el acné en 10% y el hirsutismo en 6%.⁸ Para diagnosticarlo se requiere historia clínica y exploración física completas, así como concentraciones séricas de DHEA-S, testosterona, prolactina y 17-OH progesterona para descartar hiperandrogenemia.⁸

Como tratamiento se pueden implementar modificaciones en el estilo de vida, anticonceptivos orales, antiandrógenos hormonales y medicamentos.

Cuadro 1. Subtipos del síndrome SAHA¹²⁻¹⁴

Subtipo SAHA	Características
Familiar	No tiene alteraciones hormonales séricas. Hay hirsutismo facial bilateral y acné inflamatorio en la región media facial
Ovárico	Aumento en el índice de LH/FSH, andrógenos y estrógenos extraováricos
Adrenal	Concentraciones aumentadas de DHEA y prolactina. Son pacientes delgadas en estrés constante, con ciclos menstruales mayores a 30 días que además tienen crecimiento del vello púbico hacia el abdomen.
Hiperprolactinéxico	Hiperprolactinemia. Hay acné nódulo-quístico y las pacientes pueden padecer galactorrea

Síndrome HAIR-AN

Se considera un subfenotipo del síndrome de ovarios poliquísticos presente en 5% de las mujeres con hiperandrogenismo,¹⁵ causa resistencia a la insulina severa y comienza en la adolescencia, pero usualmente el diagnóstico se establece en la adultez.¹⁶

El cuadro clínico incluye acné, hirsutismo progresivo, amenorrea y signos de virilización.¹⁶ La testosterona sérica es mayor de 2 ng/mL¹⁷ y existen concentraciones elevadas de insulina, testosterona y androstenediona. Las adolescentes pueden tener concentraciones normales de LH y FSH; sin embargo, la relación LH/FSH es usualmente mayor de 1.¹⁵

Los anticonceptivos orales suprimen el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, disminuyendo los andrógenos ováricos. La metformina puede ayudar a regular los ciclos menstruales, el peso y la acantosis nigricans, mientras que el hirsutismo puede tratarse con láser. Es necesario aconsejar a estas pacientes acerca del ejercicio y la dieta como parte del tratamiento.¹⁵

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica

Es una enfermedad autosómica recesiva que resulta de un defecto en la vía del cortisol, aldosterona o ambos, producida por deficiencia

de la enzima 21-hidroxilasa. La incidencia es de 1% en la población; sin embargo, puede estar subdiagnosticada.³ El acné se correlaciona con el nivel de deficiencia enzimática³ y las mujeres adultas con acné severo deben ser evaluadas para identificar esta entidad.¹⁰

En casos de acné resistente a tratamiento (hombres y mujeres), es necesario determinar la 17-OH progesterona y una prueba de estimulación para ACTH.³

El tratamiento es controvertido en pacientes masculinos debido a que no existen guías universales para tales fines. Se pretende suprimir el hiperandrogenismo sin suprimir la producción de cortisol. La aplicación nocturna de 0.025 mg de dexametasona se ha reportado como estrategia prometedora.¹⁰

Otros factores

La ingesta de leche y dietas con alto contenido glucémico puede exacerbar el acné causado por alteraciones hormonales. Sin embargo, el consumo de estos alimentos no excluye la participación de los andrógenos en la aparición de lesiones.⁴ La dieta occidental incluye concentraciones bajas de ácidos grasos Ω -3 y vitaminas antioxidantes, así como concentraciones altas de ácidos grasos trans *cáncer-6*, que son proinflamatorios.⁸

Tratamiento

La terapia hormonal y antiandrogénica beneficia a todas las mujeres con acné inflamatorio moderado a severo, incluidas las pacientes con perfiles hormonales normales y sin otros signos de hiperandrogenismo¹⁸ e incluye anticonceptivos orales, bloqueadores de los receptores de andrógenos e inhibidores enzimáticos.¹⁰

Anticonceptivos orales

Se prescriben para controlar el acné durante un plazo mayor de tres meses de tratamiento; su mecanismo de acción es el aumento de la globulina de unión a las hormonas sexuales y la disminución de la producción ovárica de andrógenos, la testosterona libre circulante, la actividad de la 5- α reductasa y el bloqueo parcial de los receptores de andrógenos.¹⁰ Es importante informar a las pacientes que los primeros meses no es apreciable la mejoría.¹⁹ No existen estudios suficientes para recomendar el parche o el anillo vaginal de liberación hormonal frente a los anticonceptivos orales.¹⁰

Los más efectivos son el acetato de ciproterona y la clormadinona.²⁰ Las progestinas de nueva generación, como el desogestrel y norgestimato, tienen menos efectos secundarios androgénicos y son más seguras en pacientes con alteraciones hormonales o hirsutismo.¹⁷

En los pacientes debe evaluarse el riesgo cardiovascular antes de iniciar cualquier tratamiento con estrógeno-progesterona,¹⁰ al igual que el riesgo de cáncer de mama y el de tromboembolismo venoso, que es 3.5 veces mayor en usuarias vs no usuarias y es mayor con los anticonceptivos de tercera y cuarta filiación, como desogestrel, drospirenona, acetato de ciproterona y gestodeno.¹⁰ El tabaquismo de más de 15 cigarrillos por día y la obesidad son factores de riesgo adicionales.¹⁰

No se recomienda este tratamiento en mujeres con trombofilias, como deficiencia de proteína C, proteína S, antitrombina, factor V de Leiden o mutación de protrombina ni antecedentes familiares de tromboembolismo.¹⁰

Antiandrógenos

Estos fármacos bloquean la unión de la DHT a su receptor de manera competitiva, incluyen el acetato de ciproterona, la drospirenona, espirolactona y la flutamida. Están contraindicados en hombres y mujeres embarazadas por su efecto feminizante.²

Acetato de ciproterona

Es un esteroide sintético con efectos antiandrogénicos y progestágenos que bloquea los receptores de testosterona y disminuye la secreción de gonadotropinas y es el que tiene más estudios en el tratamiento de acné en mujeres. Se indica por vía oral junto con etinilestradiol¹ y logra mejoría de 75 a 90%.⁷ Se ha demostrado que con esta asociación se logra alivio en tres meses en pacientes resistentes a otros tratamientos. Su eficacia persiste hasta 12 meses después de finalizar el tratamiento.²¹ Los efectos adversos incluyen: irregularidades menstruales, náusea, vómito, retención de líquidos, edema, cefalea o alteraciones hepáticas

Espironolactona

Antagonista del receptor de aldosterona que disminuye la producción de testosterona, bloquea la unión de testosterona y DHT a receptores de andrógeno en la piel, inhibe 5- α reductasa y aumenta la globulina de unión a hormonas sexuales. El nivel de evidencia es de bajo a moderado, con la mayor parte de los estudios retrospectivos.¹⁰ La FDA no lo ha aprobado para el tratamiento del acné.⁷

La dosis varía de 50 a 200 mg/día en un periodo de tres meses, las más prescritas son de 25 a 100 mg/día. Es necesario acompañar el tratamiento con anticonceptivos para disminuir el hirsutismo y por el riesgo de feminización de fetos masculinos.^{6,17} En mujeres sanas, no es necesario vigilar las concentraciones de potasio.

La espironolactona no debe prescribirse en caso de antecedentes familiares de cáncer de mama, en insuficiencia renal, ni concomitante con medicamentos que afecten el eje de renina-angiotensina-aldosterona.^{6,10}

Los efectos secundarios son transitorios e incluyen cefalea, irregularidades menstruales (oligomenorrea principalmente), náusea, mareos y poliuria, que se alivian de manera espontánea a las dos semanas.^{6,7} En el futuro, sería de utilidad investigar sus efectos como tratamiento tópico.¹⁰

Flutamida

Es un bloqueador selectivo de receptores de andrógenos no esteroide¹⁰ que se prescribe para tratar el cáncer de próstata.⁶ Existen pocos estudios que demuestran su eficacia a largo plazo en pacientes con acné,¹⁰ hirsutismo y alopecia androgenética;⁵ se recomienda realizar mensualmente pruebas de función hepática durante los primeros cuatro meses de tratamiento.⁴ Las dosis con menor riesgo de hepatotoxicidad son de 62.5 a 125 mg/día. No debe prescribirse a mujeres embarazadas porque cruza la barrera placentaria y puede provocar feminización del feto.⁵ Los efectos secundarios incluyen: sequedad cutánea, aumento del apetito, cefalea, fatiga y náusea.⁶ Se puede prescribir en combinación con metformina y anticonceptivos orales en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos.⁵

Finasterida

Es un inhibidor de 5- α reductasa que disminuye la conversión de testosterona a DHT y es útil para

el tratamiento de hirsutismo a dosis de 5 mg/día.¹⁷ Se ha estudiado su administración en pacientes con concentraciones séricas normales de testosterona libre y se demostró alivio clínico en las lesiones de acné resistentes a otros tratamientos y en el grado de alopecia androgenética.²² Los efectos adversos son escasos: disminución de la libido, xerosis cutánea e incluso acné; sin embargo, la mayor parte de los estudios no ha demostrado efectos adversos de manera constante en estas pacientes.²³

Glucocorticoides

En el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita tardía se administra prednisona a dosis diaria de 2.5 a 5 mg o dexametasona de 0.25 a 0.75 mg; sin embargo, esta última tiene mayor riesgo de supresión adrenal² y debe vigilarse la disminución/normalización de las concentraciones de DHEA-S. Este tratamiento no debe exceder seis meses debido a su asociación con osteoporosis.² Los glucocorticoides a dosis bajas pueden suprimir la secreción suprarrenal de andrógenos, por lo que se indican a pacientes con DHEA-S elevada o con deficiencia de 11 o 21 hidroxilasa.⁷

Metformina

Biguanida que mejora la sensibilidad del tejido periférico a la insulina e inhibe la formación hepática de glucosa, disminuyendo las concentraciones de insulina y andrógenos séricos.¹⁷ La dosis varía de 500 mg a 1 g cada 12 horas durante seis meses;²⁴ la habitual es de 875 mg/día y puede aumentarse a dos veces por día. Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos han mostrado mejoría en su función reproductiva con este tratamiento.¹⁷ Los efectos adversos incluyen diarrea, distensión abdominal, dolor epigástrico y cefalea; sin embargo, son de alivio espontáneo.²⁵ Si no se observa respuesta en los primeros seis meses de tratamiento, no se recomienda continuar su administración. Algunos

efectos adversos incluyen náusea, vómito y en escasas ocasiones acidosis láctica.⁷

Vitamina D

Se han reportado concentraciones bajas en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos,¹⁰ en quienes se logró disminución de las concentraciones de testosterona total al prescribirla en conjunto con metformina.²⁶ En el acné también se han encontrado concentraciones bajas de esta vitamina.²⁷

Inhibidores enzimáticos

La aldocetorreductasa 1 C3, también llamada 17 beta HSD, participa en la síntesis de testosterona y DHT en la próstata y se ha identificado la expresión aumentada en la epidermis suprabasal y en el epitelio bulbar. Se está investigando el desarrollo de inhibidores de esta enzima como tratamiento.¹⁰

Isotretinoína

Tiene efecto antiandrogénico y reduce la testosterona, hormona luteinizante, prolactina, IGF-1 y la proteína de unión a factor de crecimiento de insulina 3.¹⁰

Se ha observado mejoría en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tratados con metilprednisolona a dosis de 0.4 a 1 mg/kg/día junto con isotretinoína durante seis meses.³

Tratamientos a futuro

Las investigaciones a futuro deben dirigirse a buscar inhibidores específicos de enzimas cutáneas que metabolizan andrógenos, como la 5- α reductasa.²

Entre los tratamientos tópicos que están evaluándose se incluyen un antibiótico sintético llamado

omiganan pentahidroclorido, un inhibidor de melanocortina 5, minociclina en espuma, propionato de cortexolona (antiandrógeno) y trifaroteno (retinoide).⁶ La cortexolona es un antiandrógeno tópico que puede evitar los efectos adversos sistémicos, con buena tolerancia y mayor efectividad clínica que la tretinoína a 0.05%.²⁸ El gevokizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a IL-1 beta y el anticuerpo humano antiinflamatorio conocido como RA-18C3.⁶

REFERENCIAS

1. Husein-EIAhmed H. Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients: Management of acne with hormonal therapies. *Dermatologic Ther* 2015;28:166-72.
2. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(1):17-23.
3. Dessinioti C, Katsambas A. Difficult and rare forms of acne. *Clin Dermatol* 2017;35(2):138-46.
4. da Cunha MG, Fonseca FL, Machado CD. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology* 2013;226(2):167-71.
5. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol* 2015;172 Suppl 1:37-46.
6. Barros B, Thiboutot D. Hormonal therapies for acne. *Clin Dermatol* 2017;35(2):168-72.
7. Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK, Aggarwal K. Profiling and hormonal therapy for acne in women. *Indian J Dermatol* 2014;59(2):107-15.
8. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32(3):389-96.
9. Essah PA, Wickham EP, 3rd, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol* 2006;24(4):289-98.
10. Ju Q, Tao T, Hu T, Karadag AS, Al-Khuzaei S, Chen W. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol* 2017;35(2):130-7.
11. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(5):847.e1-e10; quiz 57-8.
12. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000;54(5-6):251-8.
13. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol* 2001;116(5):793-800.
14. Bunker CB, Newton JA, Conway GS, Jacobs HS, Greaves MW, Dowd PM. The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. *Clin Exper Dermatol* 1991;16(6):420-3.

15. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. *Sci World J* 2004;4:507-11.
16. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Sci World J* 2006;6:116-21.
17. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: a multisystem challenge. *Am Family Phys* 2001;63(12):2385-90.
18. Park JH, Bienenfeld A, Orlow SJ, Nagler AR. The use of hormonal antiandrogen therapy in female patients with acne: a 10-year retrospective study. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(3):449-55.
19. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-73.e33.
20. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2018;11:59-69.
21. Bitzer J, Romer T, Lopes da Silva Filho A. The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms - a review. *Eur J Contraception & Reproductive Health Care* 2017;22(3):172-82.
22. Kohler C, Tschumi K, Bodmer C, Schneiter M, Birkhaeuser M. Effect of finasteride 5 mg (Proscar) on acne and alopecia in female patients with normal serum levels of free testosterone. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(3):142-5.
23. Hirshburg JM, Kelsey PA, Therrien CA, Gavino AC, Reichenberg JS. Adverse effects and safety of 5-alpha reductase inhibitors (finasteride, dutasteride): A systematic review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016;9(7):56-62.
24. Bubna AK. Metformin - For the dermatologist. *Indian J Pharmacol* 2016;48(1):4-10.
25. Lee JK, Smith AD. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Dermatology Online J* 2017;23(11).
26. Dravecka I, Figurova J, Javorsky M, Petrikova J, Valkova M, Lazurova I. The effect of alfacalcidol and metformin on phenotype manifestations in women with polycystic ovary syndrome - a preliminary study. *Physiological Res* 2016;65(5):815-22.
27. Yildizgoren MT, Togrul AK. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Dermato-endocrinology* 2014;6(1):e983687.
28. Aslam I, Fleischer A, Feldman S. Emerging drugs for the treatment of acne. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015;20(1):91-101.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



Tratamiento farmacológico tópico en pacientes con acné

Topical pharmacological treatment in patients with acne.

Luis Enrique Sánchez-Dueñas,¹ Andrea Tovar-Garza²

Resumen

El acné es una de las causas más comunes de consulta dermatológica que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento tópico es fundamental para el manejo del acné comedónico y acné inflamatorio leve a severo. El objetivo de este estudio fue revisar la bibliografía acerca de los tratamientos tópicos en el manejo del acné leve a severo. Se realizó una revisión en Google, Google Scholar y Pubmed de febrero a marzo 2018, utilizando las siguientes palabras clave: acné, tretinoína, adapaleno, tazaroteno, peróxido de benzoilo, eritromicina, clindamicina, dapsona, entre otras. Se incluyeron estudios doble-ciego con distribución al azar, controlados con placebo, así como guías de tratamiento y artículos de revisión en el idioma inglés y español. Los retinoides tópicos y el peróxido de benzoilo se recomiendan para el tratamiento del acné comedónico. En el manejo del acné leve a severo se recomiendan combinaciones de peróxido de benzoilo con clindamicina o adapaleno, así como antimicrobianos y retinoides tópicos solos o en combinación con antibióticos orales. Los retinoides tópicos son la piedra angular para el tratamiento del acné comedónico. El acné inflamatorio leve a severo debe manejarse con tratamientos tópicos combinados, como el peróxido de benzoilo con clindamicina o adapaleno.

PALABRAS CLAVE: Acné; retinoides; peróxido de benzoilo; antimicrobianos.

Abstract

Acne is a common skin disease, which causes significant impairment in patient's quality of life. Topical therapy is mainly indicated in the management of comedonal acne and mild to severe disease severity. The objective of this paper is to review the literature about topical therapy for the management of mild to severe acne. A broad literature search using Google, Google Scholar and Pubmed was performed from February to March 2018. The search terms included: acne, retinoids, benzoyl peroxide, clindamycin, erythromycin, dapsona, amongst others. Double blind, placebo control trials, guidelines on the management of acne and reviews were included. English and Spanish studies were included. Topical retinoids and benzoyl peroxide are indicated in the management of comedonal acne. Mild to severe acne should be treated using combinations of drugs, such as benzoyl peroxide and clindamycin or adapalene, as well as topical antibiotics and retinoids alone or in combination with oral antibiotics. Topical retinoids are the first line treatment for comedonal acne. Mild to severe acne should be treated using a combination of benzoyl peroxide with retinoids or topical antibiotics.

KEYWORDS: Acne; Retinoids; Benzoyl peroxide; Antibiotics.

¹ Dermatólogo en práctica privada, Monterrey, Nuevo León.

² Dermatólogo en práctica privada, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Luis Enrique Sánchez Dueñas
luis.sanchez@dermika.com.mx

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Dueñas LE, Tovar-Garza A. Tratamiento farmacológico tópico en pacientes con acné. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S33-S40.

ANTECEDENTES

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes. Es un trastorno multifactorial del folículo pilosebáceo caracterizado por hiperqueratosis folicular, acumulación de sebo y queratina, así como por participación de *Propionibacterium acnes* en la respuesta inmunitaria innata. En Estados Unidos 50 millones de personas son afectadas por esta enfermedad.¹ En México, el acné representa 60% de la consulta dermatológica privada y 43% a nivel institucional.²

A pesar de que esta condición no se acompaña de morbilidad y mortalidad altas, la calidad de vida de los pacientes es sumamente afectada. Un estudio realizado en 303 pacientes mexicanos con acné inflamatorio leve a severo demostró que la calidad de vida no se correlacionó con la severidad del acné. Los grupos más afectados son las mujeres y los sujetos de 21 a 25 años de edad.² Esto determina la necesidad de un tratamiento oportuno y efectivo. El objetivo de este estudio fue revisar la bibliografía de los tratamientos tópicos contra el acné leve a severo.

MÉTODO

Se realizó una amplia revisión de la bibliografía en Google, Google Scholar y Pubmed de febrero a marzo de 2018 para recolectar todos los estudios acerca del tratamiento tópico del acné. Los términos utilizados en la búsqueda incluyeron: acné, adapaleno, tretinoína, tazaroteno, clindamicina, eritromicina, peróxido de benzoilo, dapsona, salicílico, ácido azelaico, tópicos. Seleccionamos artículos en el idioma inglés y español. En la revisión se incluyeron únicamente los artículos doble ciego con distribución al azar, controlados con placebo, revisiones sistemáticas, así como las guías de práctica clínica de la siguientes asociaciones:

Academia Americana de Dermatología, Asociación Canadiense de Dermatología y Grupo Iberoamericano del Estudio del Acné. Los niveles de evidencia y recomendación se muestran en el **Cuadro 1**.³

RESULTADOS

Retinoides. Nivel de evidencia II, III. Recomendación A

Los retinoides son derivados de la vitamina A, el ácido *all-trans* retinoico fue el primer retinoide tópico prescrito para tratar el acné en 1970. Los principales retinoides tópicos son: adapaleno, ácido retinoico y tazaroteno; la alitretinoína y el bexaroteno no están disponibles en México. Estas moléculas tienen distinta afinidad por los receptores nucleares de ácido retinoico (RAR) y receptor de retinoide X (RXR), lo que a su vez determina los efectos adversos de cada retinoide. El ácido retinoico se une a los RAR- α , RAR- β y RAR- γ ; el adapaleno se une al RAR- β y RAR- γ y el tazaroteno principalmente al RAR- β . El principal mecanismo de acción es normalizar la diferenciación celular y queratinización.⁴

Cuadro 1. Niveles de evidencia y recomendación basados en la SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*)

Niveles de evidencia

- Evidencia de buena calidad, orientada en resultados del paciente: disminución de morbilidad y mortalidad, síntomas, mejoría de la calidad de vida y reducción de costos.
- Evidencia de moderada calidad.
- Otra evidencia: recomendaciones de experto, guías basadas en consenso médico, reportes de casos, serie de casos, etc.

Recomendaciones

- A. Recomendación basada en evidencia constante y de buena calidad orientada en resultados del paciente
- B. Recomendación basada en evidencia inconstante y de moderada calidad orientada en resultados del paciente
- C. Recomendación basada en consensos, opiniones de experto, serie o reporte de casos

La tretinoína es efectiva por su acción comedolítica; sin embargo, debido a su poca especificidad por los receptores de ácido retinoico puede acompañarse de efectos adversos en 31 a 52% de los pacientes.⁵ La administración de adapaleno es preferible en ocasiones debido a los escasos efectos adversos y alta efectividad. Eichenfield y su grupo reportaron disminución en el conteo de lesiones inflamatorias y no inflamatorias en 2141 pacientes con acné leve a moderado.⁶ Dos estudios con distribución al azar, controlados con placebo, comprobaron que la efectividad del adapaleno a 0.3% es mayor en comparación con la tretinoína a 0.025% y similar a la tretinoína 0.05%.^{7,8} Shalita y su grupo reportaron en un estudio con distribución al azar, doble ciego, efectuado en 375 pacientes, que la administración de tazaroteno a 0.1 y 0.05% disminuyó la cuenta de lesiones inflamatorias y no inflamatorias en comparación con placebo. El tratamiento fue efectivo para el control del acné en 51 a 68% de los pacientes.⁹ El perfil de seguridad de los retinoides tópicos y otros medicamentos tópicos se muestra en el **Cuadro 2**.

Peróxido de benzoilo. Nivel de evidencia II, III. Recomendación A

El peróxido de benzoilo se distingue por ser un agente bactericida de amplio espectro, con actividad contra *Propionibacterium acnes*, debido a su efecto oxidativo. A su vez, inhibe la hidrólisis de triglicéridos y disminuye la inflamación en las lesiones de acné. También tiene actividad queratolítica y comedolítica.⁴ La administración de peróxido de benzoilo no produce resistencia bacteriana, por lo que la combinación con antibióticos tópicos es ideal para incrementar la eficacia y reducir la resistencia bacteriana.¹⁰ El peróxido de benzoilo es metabolizado de forma íntegra en ácido benzoico, que es depurado rápidamente por los riñones sin fomentar la absorción sistémica del mismo.⁴

Cuadro 2. Perfil de seguridad de la administración de tratamientos tópicos durante el embarazo

Retinoides tópicos	
Adapaleno	C
Tretinoína	C
Tazaroteno	X
Peróxido de benzoilo	
	C
Antibióticos tópicos	
Clindamicina	B
Eritromicina	B
Acido azelaico	B
Dapsona	C

Mills y su grupo realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo, en 153 pacientes con acné, administrando peróxido de benzoilo 2.5, 5 y 10% dos veces al día durante ocho semanas. Demostraron que la concentración de 2.5% es igual de efectiva en reducir las pápulas y pústulas en comparación con la de 5 y 10%. Las concentraciones más bajas se acompañaron de menos efectos adversos, como eritema, descamación y ardor.¹¹ Hace poco un estudio realizado en 360 pacientes con acné leve a moderado demostró significación estadística con la administración de peróxido de benzoilo 3% durante 12 semanas en reducir el conteo de lesiones inflamatorias y no inflamatorias.¹² Kawashima y su grupo corroboraron que la eficacia es mayor con peróxido de benzoilo a 5% *versus* 2.5%, con 75% de mejoría *versus* 73%, respectivamente. La existencia de efectos adversos fue ligeramente mayor con la concentración más alta.¹³ Una revisión sistemática reciente de la administración de peróxido de benzoilo que incluyó estudios con distribución al azar, controlados con placebo, demostró disminución de 42% en lesiones no inflamatorias y de 52% en lesiones inflamatorias, en comparación con 27 y 34%, respectivamente, en el grupo control.¹⁴

Antibióticos. Nivel de evidencia I, II. Recomendación A

Los principales antibióticos tópicos prescritos en el tratamiento del acné son clindamicina y eritromicina. La clindamicina es un derivado sintético de la lincomicina, aislado de especies de *Streptomyces*. La clindamicina se une de forma irreversible a la subunidad 50s del ARN ribosomal, inhibiendo la síntesis de proteínas. Su cobertura antimicrobiana es de amplio espectro, principalmente contra cocos grampositivos y organismos anaerobios grampositivos y gramnegativos, como *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. fragilis* y *P. acnes*. La eritromicina es un macrólido que se aisló de las especies de *Streptomyces erythraeus*. Su mecanismo de acción es similar, ya que inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la porción 50s del ARN ribosomal. Su efectividad es principalmente contra cocos grampositivos y *P. acnes*.⁴ A pesar de esto, se ha reportado resistencia de *P. acnes* a eritromicina y escasos reportes a clindamicina tópica, efecto que disminuye al combinarlo con peróxido de benzoilo.

La clindamicina a 1% demostró efectividad en comparación con placebo, disminuyendo en 90% la evaluación global del paciente después de 12 semanas de aplicación.¹⁵ Su absorción sistémica es mínima; sin embargo, se han reportado escasos casos de colitis pseudomembranosa por la administración tópica de este antibiótico.^{16,17}

La eritromicina a 2% es efectiva en disminuir el número de lesiones inflamatorias y no inflamatorias en 50 a 56%, principalmente en acné leve a moderado.^{18,19} Los efectos adversos reportados son eritema, descamación y prurito. Un estudio con distribución al azar, doble ciego, realizado en 178 pacientes con acné moderado a severo, demostró eficacia similar con la administración de eritromicina 1.5% versus clindamicina 1%. El conteo de lesiones disminuyó en 62% versus 59%, respectivamente.²⁰

Tratamientos tópicos combinados. Nivel de evidencia I. Recomendación A

La administración de tratamientos tópicos combinados favorece la respuesta clínica y disminuye el riesgo de resistencia bacteriana. Varios estudios realizados con la combinación de clindamicina (1 y 1.2%) con peróxido de benzoilo (2.5, 3.75 y 5%) en el tratamiento de acné leve a severo, reportaron disminución de 63% en lesiones inflamatorias y de 54% en lesiones no inflamatorias.²¹⁻²³ Al comparar la terapia combinada con monoterapia, un estudio realizado en 287 pacientes con acné moderado a severo demostró efectividad similar de peróxido de benzoilo 5% versus clindamicina 1% con peróxido de benzoilo 5% con base en la evaluación global; sin embargo, la disminución en el conteo de lesiones fue mayor en el grupo con terapia combinada. A pesar de la mayor efectividad, los efectos adversos son ligeramente mayores, 14% en terapia combinada versus 8% en monoterapia.²⁴

La combinación más prescrita con retinoide tópico es el adapaleno 0.1% con peróxido de benzoilo 2.5%. Un estudio con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 31 pacientes con acné moderado y cicatrices atróficas, demostró reducción del número total de lesiones en 65% en comparación con 36% con el vehículo. Las cicatrices se mantuvieron estables en el grupo en estudio e incrementaron en 25% con el vehículo.²⁵ Brodell y su grupo realizaron un estudio en el que reportaron mejoría de la calidad de vida de los pacientes a las 12 semanas con la administración de terapia tópica combinada (adapaleno 0.1%/peróxido de benzoilo 2.5%) en comparación con placebo.²⁶ Dos estudios adicionales realizados en 5284 pacientes con acné leve a moderado demostraron efectividad mayor en la reducción del número de lesiones en el grupo con terapia tópica combinada, con respuesta temprana en la primera semana de tratamiento.^{27,28} La administración de adapaleno 0.3% con peróxido de

benzoilo 2.5% fue efectiva incluso en el tratamiento de acné severo en combinación con doxiciclina 100 mg dos veces al día, reduciendo la severidad de lesiones inflamatorias en 67%.²⁹

Miscelánea

La administración de ácido azelaico es de utilidad principalmente en hiperpigmentación posinflamatoria, así como el tratamiento del acné durante el embarazo, debido a su alto índice de seguridad. El ácido azelaico a 20% ejerce un efecto levemente comedolítico, antibacteriano y antiinflamatorio. Su nivel de evidencia es I y recomendación A.^{30,31}

La dapsona en gel a 5% es una presentación aún no disponible en México. Su mecanismo de acción se desconoce y su actividad contra *P. acnes* se ha estudiado poco. Sin embargo, está indicada en acné leve a moderado, principalmente en mujeres, con resultados controvertidos. Su nivel de evidencia es II-III y recomendación A.^{32,33}

El ácido salicílico es un agente comedolítico que se prescribe como coadyuvante en el tratamiento del acné.³⁴ Tiene nivel de evidencia II y recomendación B. Otros medicamentos, como la niacinamida (2 a 4%), han demostrado cierta efectividad, a pesar de ser inferiores a la clindamicina tópica.^{35,36} El resorcinol y cloruro de aluminio se prescriben en la práctica diaria a pesar de tener escasa evidencia científica.^{37,38}

Efectos adversos

Por lo general, los medicamentos prescritos en el tratamiento tópico del acné son seguros; sin embargo, es conveniente resaltar los efectos secundarios que pueden ocurrir porque algunos pueden, incluso, ser graves.

La teratogenicidad es el efecto secundario más relevante secundario a la administración de re-

tinoides, motivo por el que están clasificados en la clase C y X de seguridad en el embarazo. El ácido retinoico puede producir ardor, eritema, descamación, sensibilización a la luz ultravioleta y desencadenamiento súbito de acné pustuloso al inicio del tratamiento en algunos casos.^{39,40} La administración simultánea de la tretinoína con peróxido de benzoilo puede exacerbar la fotoinsensibilidad, motivo por el que deben considerarse los efectos secundarios con la administración concomitante de estos tratamientos tópicos en acné.⁴¹ Diferentes tecnologías de formulación de los retinoides tópicos pueden ser determinantes para reducir los efectos secundarios por irritación, tal es el caso de las microesferas, prepolímero poli-2 (PP-2) y ciclodextrina beta (RA/β-CD).⁴²⁻⁴⁶ La actividad antiinflamatoria del adapaleno reduce el riesgo de eritema e irritación cutánea. Comparativamente, el adapaleno tiene menos efectos secundarios que la tretinoína en sus diferentes presentaciones.^{47,48}

El peróxido de benzoilo puede generar dermatitis de contacto alérgica en 3% de los pacientes.^{41,49} Las presentaciones menores de 5%, particularmente las de base acuosa o mezcladas con agentes emolientes son mejor toleradas. A medida que se aumenta el porcentaje de peróxido de benzoilo los efectos son más comunes.⁵⁰ Se ha descrito el potencial del peróxido de benzoilo como agente sensibilizante y otros efectos como hipocromía de piel y pelo tras su administración. Los efectos carcinogénicos relacionados con la administración de peróxido de benzoilo no se han demostrado.⁴¹

Los antibióticos tópicos en pacientes con acné tienen buen perfil de seguridad y comparativamente con el resto de opciones terapéuticas tópicas en acné, los efectos secundarios mencionados son poco frecuentes. Existe mejor tolerancia del antibiótico en monoterapia (clindamicina) que en asociación con peróxido de benzoilo.⁵¹

De igual manera, las combinaciones de adapaleno con clindamicina tienen mayores efectos secundarios que el antibiótico en monoterapia.⁵² Los efectos adversos con las combinaciones de peróxido de benzoilo 2.5% más adapaleno 0.1% son más frecuentes que los observados en las formulaciones por separado.⁵³ En la actualidad se están haciendo estudios para valorar el beneficio de diferentes estrategias de aplicación de la combinación de peróxido de benzoilo 2.5% más adapaleno 0.3% en la reducción de efectos adversos, como: contacto corto, agregando humectantes o en aplicación en días alternos, estas dos últimas son las principales recomendaciones derivadas del estudio.

El ácido azelaico en gel 15% es mejor tolerado que el peróxido de benzoilo a 5%. El ácido azelaico a esta concentración tiene buena tolerancia. Su teratogenicidad o mutagenicidad no se han demostrado.⁵⁴ La dapsona puede provocar síntomas menores irritativos, como eritema y sensación de sequedad.⁵⁵

CONCLUSIÓN

El acné es una afección que amerita tratamiento oportuno y efectivo para incrementar la calidad de vida de los pacientes y disminuir el riesgo de cicatrices. El tratamiento tópico es esencial para el control del acné comedónico y leve a moderado, incluso severo cuando se acompaña de antibiótico oral de acuerdo con nueva evidencia (**Figura 1**). La efectividad es buena y se acompaña de un alto perfil de seguridad tras la administración de retinoides tópicos en monoterapia, así como con las combinaciones de peróxido de benzoilo y adapaleno o antibióticos. En el **Cuadro 3** se indican las recomendaciones acerca de los tratamientos tópicos contra el acné. Opinamos que aún se requieren estudios doble ciego, con distribución al azar, controlados con placebo, para valorar otros medicamentos que por el momento tienen bajo nivel de evidencia.

Cuadro 3. Recomendaciones de la prescripción de tratamientos tópicos en acné

- El peróxido de benzoilo o la combinación con antibióticos tópicos son efectivos y recomendados como monoterapia en el tratamiento del acné leve
- Los antibióticos tópicos o peróxido de benzoilo en combinación con retinoides tópicos o antibióticos sistémicos se recomiendan en el tratamiento del acné moderado a severo
- El peróxido de benzoilo disminuye la resistencia bacteriana y se recomienda en conjunto con antibióticos tópicos, sistémicos o ambos
- Los retinoides tópicos son útiles como terapia de mantenimiento y como monoterapia en el tratamiento del acné comedónico y en combinación con antibióticos tópicos, sistémicos o ambos para el tratamiento del acné inflamatorio.
- El adapaleno, tretinoína y peróxido de benzoilo son seguros para tratar el acné en preadolescentes
- El ácido azelaico es efectivo en hiperpigmentación posinflamatoria
- Hay escasa evidencia para la recomendación de nicotinamida, resorcinol y cloruro de aluminio

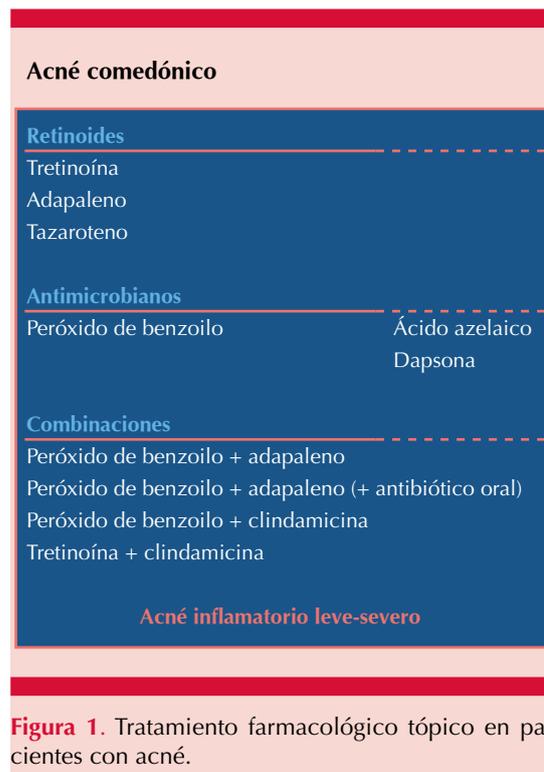


Figura 1. Tratamiento farmacológico tópico en pacientes con acné.

REFERENCIAS

- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-73.
- González VS, Webster RL. Acné juvenil inflamatorio. Evaluación de la calidad de vida con la encuesta SF-36. *Rev Cent Dermatol Pasqua* 2007;16(1):7-13.
- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(1):59-67.
- Wolverton SE. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 3rd ed. Elsevier Health Sciences 2012;507-17.
- Webster G, Cargill DI, Quiring J, Vogelson CT, Slade HB. A combined analysis of 2 randomized clinical studies of tretinoin gel 0.05% for the treatment of acne. *Cutis* 2009;83(3):146-54.
- Eichenfield LF, Jarratt M, Schlessinger J, Kempers S, Manna V, Hwa J, Liu Y, Graeber M. Adapalene 0.1% lotion in the treatment of acne vulgaris: results from two placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol* 2010;9(6):639-46.
- Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, Förström L, Heenen M, Orfanos CE, Privat Y, Aguilar AR, Meynadier J, Alirezai M, Jablonska S. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and US multicenter trials. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(6):S126-34.
- Tirado-Sánchez A, Espíndola YS, Ponce-Olivera RM, Bonifaz A. Efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and 0.3% and tretinoin gel 0.05% for acne vulgaris: results of a single-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Mexican patients (skin type III-IV). *J Cosmet Dermatol* 2013;12(2):103-7.
- Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, et al. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis* 1999;63(6):349-54.
- Fulton JE, Farzad-Bakshandeh A, Bradley S. Studies on the mechanism of action of topical benzoyl peroxide and vitamin A acid in acne vulgaris. *J Cutan Pathol* 1974;1(5):191-200.
- Mills OH, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1986;25(10):664-7.
- Kawashima M, Hashimoto H, Alio Sáenz AB, Ono M, Yamada M. Is benzoyl peroxide 3% topical gel effective and safe in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients? A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study. *J Dermatol* 2014;41(9):795-801.
- Kawashima M, Nagare T, Doi M. Clinical efficacy and safety of benzoyl peroxide for acne vulgaris: between Japanese and Western patients. *J Dermatol* 2017; 44(11):1212-18.
- Lamel SA, Sivamani RK, Rahvar M, Maibach HI. Evaluating clinical trial design: systematic review of randomized vehicle-controlled trials for determining efficacy of benzoyl peroxide topical therapy for acne. *Arch Dermatol Res* 2015;307(9):757-66.
- Kuhlman DS, Callen JP. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1986;38(3):203-6.
- Caused PC. Topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol* 1986;122:583-4.
- Milstone EB, McDonald AJ, Scholhamer CF. Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin. *Arch Dermatol* 1981;117(3):154-5.
- Mills Jr O, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002;82(4):260-5.
- Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study. *Arch Dermatol* 1981;117(9):551-3.
- Shalita AR, Smith EB, Bauer E. Topical erythromycin v clindamycin therapy for acne: A multicenter, double-blind comparison. *Arch Dermatol* 1984;120(3):351-5.
- Alexis AF, Cook-Bolden F, Lin T. Treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in a Hispanic population: a post-hoc analysis of the efficacy and tolerability of clindamycin 1.2%/benzoyl peroxide 3.75% gel. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017;10(6):36.
- Xu JH, Lu QJ, Huang JH, Hao F, Sun QN, Fang H, Gu J, Dong XQ, Zheng J, Luo D, Li FQ. A multicentre, randomized, single-blind comparison of topical clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% once-daily gel versus clindamycin 1% twice-daily gel in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in Chinese patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(7):1176-82.
- Eichenfield LF, Krakowski AC. Moderate to severe acne in adolescents with skin of color: benefits of a fixed combination clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% aqueous gel. *J Drugs Dermatol* 2012;11(7):818-24.
- Tschen EH, Katz HI, Jones TM, Monroe EW, Kraus SJ, Connolly MA, Levy SF. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001;67(2):165-9.
- Dreno B, Tan J, Rivier M, Martel P, Bissonnette R. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(4):737-42.

26. Brodell RT, Schlosser BJ, Rafal E, Toth D, Tyring S, Wertheimer A, Kerrouche N, Bucher D. A fixed-dose combination of adapalene 0.1%–BPO 2.5% allows an early and sustained improvement in quality of life and patient treatment satisfaction in severe acne. *J Dermatolog Treat* 2012;23(1):26-34.
27. Tan J, Gollnick HP, Loesche C, Ma YM, Gold LS. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat* 2011;22(4):197-205.
28. Gold LS, Tan J, Cruz-Santana A, Papp K, Poulin Y, Schlessinger J, Gidner J, Liu Y, Graeber M. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis* 2009;84(2):110-6.
29. Del JR, Stein LG, Johnson SM, Rueda MJ, Baldwin H, Lain EL, Landis M, Rendon M, Tanghetti E, Weiss J. Efficacy and safety of adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel plus oral doxycycline in subjects with severe inflammatory acne who are candidates for oral isotretinoin. *J Drugs Dermatol* 2018;17(3):264-73.
30. Cunliffe WJ, Holland KT. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Der Venereol Suppl (Stockh)* 1989;143:31-4.
31. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;143:35-9.
32. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, Garrett S. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapson gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(3):439-e1.
33. Tanghetti E, Harper JC, Oefelein MG. The efficacy and tolerability of dapson 5% gel in female vs male patients with facial acne vulgaris: gender as a clinically relevant outcome variable. *J Drugs Dermatol* 2012;11(12):1417-21.
34. Shalita AR. Comparison of a salicylic acid cleanser and a benzoyl peroxide wash in the treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 1989;11(2):264-7.
35. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1995;34(6):434-7.
36. Khodaeiani E, Fouladi RF, Amirnia M, Saeidi M, Karimi ER. Topical 4% nicotinamide vs. 1% clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2013;52(8):999-1004.
37. Hurley HJ, Shelley WB. Special topical approach to the treatment of acne. Suppression of sweating with aluminum chloride in an anhydrous formulation. *Cutis* 1978;22(6):696-703.
38. Hjorth N, Storm D, Dela K. Topical anhydrous aluminum chloride formulation in the treatment of acne vulgaris: a double-blind study. *Cutis* 1985;35(5):499-500.
39. Bagatin E, Florez-White M, Arias-Gomez MI, Kaminsky A. Algorithm for acne treatment: Ibero-Latin American consensus. *An Bras Dermatol* 2017;92(5):689-693.
40. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S200-210.
41. Kaminsky A, Florez-White M. Acné. Un enfoque global. 3ª ed. Buenos Aires: Libro Digital, EPUB. Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología (CILAD), 2015;128-163.
42. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, et al. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoids for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(suppl. 3):5-12.
43. Galvin SA, Gilbert R, Baker M, Guibal F, Tuley MR. Comparative tolerance of adapalene 0,1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol* 1998;(52):34-40.
44. Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind parallel study. *J Am Acad Dermatol* 1998;S17-S23.
45. Quigley JW, Bucks DA. Reduced skin irritation with tretinoin containing polyolprepolymer-2, a new topical tretinoin delivery system: a summary of preclinical and clinical investigations. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S5-S10.
46. Anadolu RY, Sen T, Tarimci N, et al. Improved efficacy and tolerability of retinoic acid in acne vulgaris: a new topical formulation with cyclodextrin complex psi. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:416-21.
47. Wolf JE. An update of recent clinical trials examining adapalene and acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;3:23-29.
48. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0,1% gel versus tretinoin 0,025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998;139(52):48-56.
49. Lassus A. Local treatment of acne. A clinical study and evaluation of the effects of different concentrations of benzoyl peroxide in gel. *Curr Med Res Opin* 1981;7:370-4.
50. Fyrand O, Jakobsen HB. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologica* 1986;172:263-7.
51. Taylor GA and Shalita AR. Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(4):261-265.
52. Wolf JE, Kaplan D, Graus SJ, Loven KH, Rist T, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S211-S217.
53. Gollnick HPM, Draelos Z, Glen MJ, Rosoph LA et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* 2009;161:1180-1189.
54. Thiboutot D. Versatility of azelaic acid 15% gel in treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008;7(1):13-6.
55. Scheinfeld N. Aczone, a topical gel formulation of the anti-bacterial, anti-inflammatory dapson for the treatment of acne. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:474-481.

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 disminu-

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.

Terapia dermocosmética del acné y tratamiento de cicatrices

Dermocosmetic therapy of acne and management of scars.

Daniel Asz-Sigall, Isabel C Sánchez-Yarzgaray, Pilar Simón-Díaz

Resumen

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, su severidad es variable y puede requerir tratamiento a largo plazo. En la actualidad los dermocosméticos son de suma importancia en dermatología y muchos de ellos intervienen en alguna de las cuatro vías patogénicas del acné (mediadores inflamatorios, hiperqueratinización, producción de sebo y colonización por *Cutibacterium acnes*); además, reducen la frecuencia de efectos adversos provocados por algunos medicamentos, como sequedad, irritación y fotosensibilidad, lo que ayuda a que el paciente tenga mejor apego al tratamiento. Las lesiones inflamatorias pueden causar cicatrices permanentes que generan trastornos psicológicos importantes. En este artículo revisaremos los diferentes dermocosméticos utilizados en el acné, así como algunos tratamientos para reducir las cicatrices.

PALABRAS CLAVE: Acné; cicatrices; hiperpigmentación; producción de sebo.

Abstract

Acne is a chronic inflammatory and relapsing condition, which vary in severity and may require long-term treatment. Dermocosmetics have become increasingly important in dermatology as they can target the fourth pathogenic pathways of acne (inflammation, abnormal keratinization and bacterial colonization by *Cutibacterium acnes*); they also reduce the frequency of secondary effects caused by other drugs, such as dryness, skin irritation and photosensitivity and this can aid with adherence to acne treatment. Inflammatory acne lesions can result in permanent scars and cause important psychological morbidity. In this article we will review different topical dermocosmetics used in acne vulgaris as well as some treatments to improve scars.

KEYWORDS: Acne; Scars; Hyperpigmentation; Sebum production.

Dermatología, Clínica Dermalomas,
Ciudad de México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Daniel Asz Sigall
dasck@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Asz-Sigall D, Sánchez-Yarzgaray IC, Simón-Díaz P. Terapia dermocosmética del acné y tratamiento de cicatrices. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S46-S52.

ANTECEDENTES

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente de la unidad pilosebácea, que varía en severidad y puede requerir tratamiento a largo plazo. Típicamente se describió como una enfermedad de la adolescencia, que afecta a 80% de los adolescentes entre 12 y 18 años; sin embargo, cada vez la observamos más en adultos.^{1,2} Durante muchos años el tratamiento del acné no tuvo cambios, se prescribían comedolíticos, antimicrobianos, antiinflamatorios e isotretinoína oral; sin embargo, en la actualidad se conoce mejor su fisiopatología y se han desarrollado terapias de amplio espectro y cósméticamente mejor toleradas que permiten ampliar los esquemas de tratamiento enfocado a diferentes objetivos.³ Los dermatocósméticos son de suma importancia en la dermatología y proveen una estrategia nueva de manejo en pacientes con enfermedad crónica y tratamiento a largo plazo.⁴ En un inicio se desarrollaron para mejorar la apariencia estética y posteriormente se incorporaron al tratamiento de enfermedades dermatológicas. En particular en el acné, intervienen en alguna de las cuatro vías patogénicas: mediadores inflamatorios, hiperqueratinización con formación de comedones, alteración en la producción de sebo y colonización por *P. acnes*; asimismo, reducen la incidencia de efectos secundarios, como sequedad, irritación y fotosensibilidad.³⁻⁵ Las lesiones inflamatorias pueden dejar cicatrices de forma temprana y causar morbilidad psicológica importante.^{6,7} En este artículo revisaremos los diferentes dermatocósméticos tópicos prescritos en pacientes con acné, así como algunos de los tratamientos para reducir cicatrices (dermoabrasiones químicas, rellenos y *microneedling* [terapia de inducción de colágeno]).

Dermatocósméticos tópicos

El término dermatocósmético se utiliza para describir los cósmecéuticos con efecto terapéutico,

funcionan como coadyuvantes en una gran variedad de enfermedades de la piel. En el acné, algunos dermatocósméticos intervienen en alguna de las cuatro vías patogénicas del acné como antibacterianos, antiinflamatorios y reduciendo la producción de sebo; mientras que otros alivian la sequedad, irritación y fotosensibilidad permitiendo mejor apego al tratamiento o aumentando la penetración de medicamentos tópicos.³

Dermolimpiadores

Los dermolimpiadores se incluyen como parte del tratamiento del acné y existen diferentes tipos: jabones, sustitutos de jabón o Syndet, antisépticos, limpiadores ácidos con beta o alfa hidroxiaácidos y muchas otras fórmulas. Stringer y su grupo realizaron un estudio en el que incluyeron 14 artículos de revisión de dermolimpiadores para tratar el acné con 671 participantes y concluyeron que el número de estudios serios y bien realizados es limitado y es difícil formular recomendaciones confiables al respecto.⁸ Sin embargo, a nosotros nos parece una buena práctica higiénica diaria para remover maquillaje, sebo, células muertas y bacterias. Los dermolimpiadores ideales deben tener pH neutro o ligeramente ácido, no contener alcohol o materiales abrasivos, dejar pocos residuos y utilizarse dos veces al día. Los pacientes con acné deben usar dermolimpiadores no comedogénicos, hipoalergénicos y que no irriten la piel.⁹

Cremas hidratantes y fotoprotectores

Los tratamientos comúnmente prescritos contra el acné pueden alterar la barrera cutánea normal, causando aumento en la pérdida transepidérmica de agua, disminución en la hidratación, hipersensibilidad e irritación, por lo que el paciente tiene poco apego al tratamiento.⁵ Asimismo, muchos de estos tratamientos predisponen al daño por luz ultravioleta (UV) que genera formación de radicales libres implicados en los brotes de

acné.¹⁰ Es importante aplicar cremas hidratantes y fotoprotectores no comedogénicos ni irritantes que ayuden a reparar la barrera cutánea sin exacerbar los brotes.

Nicotinamida (niacinamida)

La niacinamida, también conocida como 3-pyridinecarboxinamida o nicotinamida, es la forma activa de la niacina o vitamina B₃. En la piel tiene acción antimicrobiana, inhibe la transferencia de melanosomas (reduce la hiperpigmentación residual), es seborreguladora, incrementa la síntesis de ceramidas e inhibe el óxido nítrico con cambios en la permeabilidad capilar y efectos antiinflamatorios.¹¹

Varios estudios han demostrado que la nicotinamida en gel a 4% sola o en combinación con clindamicina 1% tiene efecto antiinflamatorio y reduce el número de lesiones con pocos efectos adversos. El beneficio de la nicotinamida oral es poco claro porque únicamente se ha probado como producto combinado.¹²

Alfa-hidroxiácidos

Los alfa-hidroxiácidos son conocidos por generar diversos efectos en la piel: adelgazamiento del estrato córneo, aumento del grosor epidérmico y síntesis de colágeno. El ácido glicólico es el más comúnmente usado en forma tópica o como dermoabrasión, genera descamación por medio de su acción reductora en la adherencia de los corneosomas. En concentraciones de 5 a 10% tiene efecto comedolítico y ayuda a disminuir las pústulas. Combinado con tretinoína resulta muy eficaz previniendo la formación de nuevos comedones.⁴ La combinación ácido glicólico-tretinoína es más efectiva que cualquiera de los dos aplicado de forma individual; sin embargo, debido a su baja tolerancia y alto índice de irritación cuando se combinan, se prefiere el ácido glicólico-retinaldehído como cosmeceútico.^{13,14}

Ácido salicílico

El ácido salicílico es un beta-hidroxiácido clasificado como un ácido fenólico aromático, que al ser liposoluble penetra en el folículo pilosebáceo y tiene efecto queratolítico y comedolítico, aunque en menor potencia que los retinoides. Disminuye la secreción de sebo y la adhesión de corneocitos, por lo que puede utilizarse como dermoabrasión.¹⁵ En un estudio cruzado se demostró su eficacia a 2% como dermolimpiador.⁸ Es eficaz en acné comedónico y alivia el eritema posacné y la hiperpigmentación residual. En combinación con isotretinoína oral disminuye las lesiones inflamatorias.^{4,15}

Ácido linoleico y ácido alfa linoleico

La deficiencia de ácido linoleico se vincula con queratinización del infundíbulo folicular y formación de comedones. A su vez, existe evidencia de que los derivados del ácido alfa-linoleico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico (EPA y DHA) pueden modular la cascada de inflamación en el acné modificando los receptores tipo-Toll (TLR-2 y TLR-4).¹⁶ Jung y su grupo demostraron que administrar por vía oral ácidos grasos de omega-3 y ácido gamma-linoleico en pacientes con acné leve a moderado disminuye lesiones no inflamatorias e inflamatorias de forma significativa.¹⁷

Sales de cinc

El cinc tiene propiedades antiinflamatorias al inhibir la quimiotaxis de leucocitos. Estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que el cinc actúa sobre múltiples vías de la inflamación implicadas en el acné y la formación de comedones.⁴ Además, disminuye la producción de sebo y tiene efecto antimicrobiano contra *P. acnes*. Cervantes y colaboradores realizaron un estudio en el que concluyeron que el cinc podría ser una alternativa prometedora contra el acné y la seborrea

debido a su bajo costo, eficacia y seguridad; sin embargo, se requieren más estudios para determinar la dosis y el régimen terapéutico.¹⁸

Lipo-hidroxiácido

Es un derivado lipóidico del ácido salicílico con propiedades comedolíticas. En un estudio con distribución al azar se demostró que las dermoabrasiones con lipo-hidroxiácidos dan resultados ligeramente superiores a los del ácido salicílico para reducir el número de lesiones no inflamatorias.¹⁹ Bissonnette y su grupo compararon la eficacia de lipo-hidroxiácidos solos contra una formulación combinada con peróxido de benzilo a 5%, observando disminución de las lesiones inflamatorias, pero sin diferencia estadística significativa entre ambos tratamientos, por lo que los lipo-hidroxiácidos podrían administrarse como buena alternativa en pacientes intolerantes o alérgicos al peróxido.²⁰

Retinoides

Los retinoides son una de las piedras angulares del tratamiento contra el acné debido a que actúan en diversas fases de la patogénesis de la enfermedad. Aumentan el recambio epitelial actuando como comedolíticos y regulan la respuesta inflamatoria a la sobrepoblación de *P. acnes*. Los retinoides tópicos y sistémicos alteran la barrera cutánea provocando piel frágil o sensible, aumentan la pérdida transepidérmica de agua y disminuyen su hidratación.⁵ Los precursores de retinoides (retinol y retinaldehído) han demostrado ser menos irritantes, mejor tolerados y se encuentran en múltiples cosmecéuticos.^{3,11} El retinol o vitamina A es casi tan efectivo como la tretinoína. Inicialmente su administración era limitada debido a la inestabilidad de la molécula, pero cada día se utiliza más en diferentes cosmecéuticos de diversas presentaciones. Hay estudios de la aplicación de retinol oclusivo durante cuatro días consecutivos

por seis horas y midieron sus metabolitos en la piel y sus efectos en el grosor cutáneo; encontraron que sólo el retinol era capaz de generar activación de los factores de transcripción y cambios en el grosor.^{11,21} Asimismo, el retinaldehído tiene la ventaja de ser un precursor más estable en su formulación, también induce activación de factores de transcripción y cambios en el grosor de la piel, es menos irritante y ha demostrado ser seguro y eficaz en combinación con otros medicamentos, como antibióticos y peróxido de benzilo.^{4,21}

Tratamiento de cicatrices

Las cicatrices de acné pueden clasificarse como hipertróficas, queloides y atróficas (picahielo, rollo y en caja), estas últimas son las más comunes. Entre los tratamientos que se prescriben contra las cicatrices de acné mencionaremos a las dermoabrasiones químicas, rellenos y terapia de inducción de colágeno (*microneedling*).

Dermoabrasiones químicas

Aplicación de sustancias químicas, que en cicatrices de acné ayudan a destruir las capas dañadas de la piel y aceleran el proceso de exfoliación.⁷ Los más utilizados son:

Ácido glicólico. Es el alfa-hidroxiácido utilizado más comúnmente como dermoabrasión. Se utiliza en porcentajes de 30 a 70% y a mayor concentración, mayor profundidad. El ácido glicólico adelgaza el estrato córneo, promoviendo la epidermolisis y dispersando la melanina de la capa basal. Para reducir las cicatrices de acné se dan varias sesiones mensuales. Las ventajas de esta dermoabrasión es que causa eritema y descamación leves y tiene recuperación rápida; sin embargo, en ocasiones la penetración no es uniforme, requiere neutralización y la piel se inflama si la aplicación es prolongada.⁷

Ácido tricloroacético (TCA). Puede utilizarse a diferentes concentraciones que van de 10 a 15% en dermoabrasiones superficiales y hasta 35% en dermoabrasiones profundas. La aplicación causa destrucción celular desde la epidermis hasta el colágeno en la dermis papilar y reticular. Al provocar desnaturalización de las proteínas se observa una escarcha o *frosting*. El tiempo de recuperación varía según la profundidad y es de 5 a 7 días, provoca dolor y ardor importantes durante la aplicación y no se recomienda utilizar a concentraciones altas en pacientes con fototipos IV al VI porque puede provocar hipo o hiperpigmentación.^{7,22} Se puede utilizar la técnica CROSS (reconstrucción química de cicatrices de acné) para tratar cicatrices atróficas en pica-hielo; consiste en aplicar ácido tricloroacético a concentraciones altas (80-100%) con un palillo en la base de la cicatriz para provocar síntesis de colágeno. Agarwal y su grupo realizaron un estudio utilizando esta técnica con 53 pacientes logrando mejorías importantes (> 50%) en 66% de los pacientes.²³ El-Domyati y colaboradores realizaron otro estudio en el que combinaron la tríada: terapia de inducción de colágeno (*microneedling*) + plasma rico en plaquetas + dermoabrasión de ácido tricloroacético a 15%, con la que lograron mejores resultados comparados con pacientes en los que sólo se utilizó *microneedling* + plasma rico en plaquetas o *microneedling* aislado.²⁴

Solución de Jessner. Se utiliza como una dermoabrasión leve-moderada o como una predermoabrasión para la preparación de la piel a una dermoabrasión de ácido tricloroacético. La solución de Jessner contiene: ácido salicílico 14 g; resorcinol 14 g; ácido láctico (85%) 14 g y etanol hasta 100 mL.²⁵ Esta dermoabrasión destruye la barrera epidérmica, su profundidad depende de la cantidad aplicada y el número de capas, hay que individualizar a cada paciente.⁷

Ácido pirúvico. Es un alfa-cetoácido con propiedades queratolíticas, antimicrobianas

y seborreguladoras, además de estimular la producción de colágeno y elastina. Se utiliza en concentraciones de 40 a 70% para tratar cicatrices moderadas de acné. Su penetración es homogénea con descamación leve a moderada y puede aplicarse en todo tipo de pieles. Se necesita neutralizar y es irritante para la mucosa respiratoria.⁷

Ácido salicílico. Es un beta-hidroxiácido que remueve los lípidos intercelulares de los corneocitos. Se utiliza en forma de dermoabrasión a 30% con sesiones mensuales. Es una dermoabrasión segura que al aplicarlo se precipita uniformemente de color blanco.^{7,22}

Fenol. Dermoabrasión profunda que se utiliza en raras ocasiones porque requiere tiempo de recuperación mayor y su potencial de complicaciones y efectos adversos es alto. Penetra hasta la dermis media-profunda produciendo colágeno nueva. Debido a que pueden causar arritmias e insuficiencia renal, los pacientes requieren monitoreo cardíaco durante el procedimiento en quirófano.⁷ En la actualidad existen nuevas formulaciones más seguras con fenoles modificados y en menor concentración.

Rellenos

Los rellenos se clasifican en temporales (como el ácido hialurónico [AH] con duración de hasta 18 meses), semipermanentes (como el ácido poli-L-láctico [APLL] y la hidroxiapatita de calcio [HC] con duración de dos a tres años) y permanentes (como el poli-metil-metacrilato [PMMA] con duración mayor a tres años e indefinida).²⁶ La inyección de rellenos para desaparecer las cicatrices se basa en el aumento de tejidos blandos. Se utilizan diferentes técnicas como punciones seriadas en línea, técnica de abanico, inyecciones con microgotas o bolos profundos. El uso de rellenos es apropiado para tratar cicatrices atróficas en rollo o en caja y puede combinarse con otras

técnicas, como subincisiones, *microneedling*, láseres ablativos y dermoabrasiones.²⁷ El ácido hialurónico estimula los fibroblastos para producir colágena e incrementar volumen con mínimo riesgo de efectos adversos. Diferentes estudios han demostrado que mejora la apariencia de las cicatrices. El ácido poli-L-láctico es un polímero biodegradable y ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de cicatrices. Rkein y su grupo lo utilizaron de forma tópica posterior al uso de láser CO₂ ablativo fraccionado con reducción de 95% de las cicatrices tres meses después.²⁸

La hidroxiapatita de calcio puede reducir las cicatrices atróficas en caja y rollo; sin embargo, no se ha demostrado beneficio en las cicatrices en picahielo. El PMMA es un relleno sintético, biocompatible y permanente. Se ha demostrado que después de dos tratamientos y seguimiento a 6 y 12 meses reduce de forma significativa las cicatrices atróficas. Los efectos adversos que pueden padecer los pacientes con estos rellenos permanentes incluyen moretones, dolor al momento de la inyección, eritema, abultamientos y reacción granulomatosa a cuerpo extraño. En la actualidad los rellenos permanentes casi no se utilizan debido al riesgo de complicaciones a largo plazo.^{26,27}

Plasma rico en plaquetas (microneedling)

El microneedling es una técnica que se utiliza para mejorar la textura general de la piel, arrugas, poros y cicatrices. La técnica consiste en puncionar la piel con agujas finas, que estimulan y aumentan la síntesis de elastina y la colágena tipo I, II y VII en la dermis, hay remodelación y engrosamiento cutáneo. Además, con esta técnica se crean canales temporales que aumentan la absorción de diversas preparaciones tópicas con ácido hialurónico, vitaminas, antioxidantes y cosmeceúticos. Múltiples estudios han demostrado que es un procedimiento relativamente simple con eficacia comprobada y relativamente seguro.

Hasta el momento no existe un consenso oficial del número de sesiones que deben realizarse; sugerimos una sesión mensual por tres a cuatro meses. Entre los efectos adversos más comunes destacan eritema, dolor, edema, sangrado y formación de costras.^{25,29}

CONCLUSIONES

El acné del adulto es un padecimiento cada día más frecuente y de evolución crónica. Los dermocosméticos son una alternativa efectiva para controlarlo, porque promueven mayor apego del tratamiento a largo plazo con índice menor de efectos adversos.

REFERENCIAS

- Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015;29(5):1-7.
- Ramos-e-Silva M. Carneiro SC. Acne vulgaris: review and guidelines. *Dermatol Nurs* 2009;21(2):63-8.
- Goh CI. Noppakun N. Micali G. Azizan NS, Wong SN. et al. Meeting the challenges of acne treatment in Asian patients: a review of the role of dermocosmetics as adjunctive therapy. *J Cutan Aesthet Surg* 2016;9(2):85-92.
- Araviskaia E. Dréno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *JEADV* 2016;30(6):926-35.
- Fabbrocini G. Rossi AB. Thouvenin M.-D. Saint Aroman M. Fragility of epidermis: acne and post-procedure lesional skin. *JEADV* 2017;31(Suppl. 6):3-18.
- Layton DAM. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae. *Am J Clin Dermatol* 2012;2(3):135-41.
- Valeska Gozali M. Zhou B. Effective treatments of atrophic acne scars. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015;8(5):33-40.
- Stringer T. Nagler A. Orlow SJ. Oza VS. Clinical evidence for washing and cleansers in acne vulgaris: a systematic review. *J Dermatolog Treat* 2018;25:1-6.
- Goh CL, Abad-Casintahan F, Aw DC, Baba R, Chan LC, Hung NT, et al. South-East Asia study alliance guidelines on the management of acne vulgaris in South-East Asian patients. *J Dermatol* 2015;42(10):945-53.
- Bowe WP. Kircik LH. The importance of photoprotection and moisturization in the treatment of acne. *J Drugs Dermatol* 2014;13(8):s89-94.
- Barros B. Zaenglein A. The use of cosmeceuticals in acne: Help or hoax? *Am J Clin Dermatol* 2017;18(2):159-163.

12. Walocko F, Eber A, Keri J, AL-Harbi M. The role of nicotinamide in acne treatment. *Dermatol Ther* 2017; 30(5).
13. Elson ML. Differential effects of glycolic acid and tretinoin in acne vulgaris. *Cosmet Dermatol* 1992;5(12):36-40.
14. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol* 2010;49(4):448-56.
15. Arif T. Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8:455-61.
16. McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. *Clin Dermatol* 2010;28(4):440-51.
17. Jung JY, Kwon HH, Hong JS, Yoon JY, et al. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomized, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2014;94(5):521-5.
18. Cervantes J, Eber A, Perper M, et al. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatol Ther* 2018;31(1).
19. Levesque A, Hamzavi I, Selte S, Rougier A, Bissonnette R. Randomized trial comparing a chemical peel containing a lipophilic hydroxyl acid with a salicylic acid peel in subjects with comedonal acne. *J Cosmet Dermatol* 2011;10(3):174-8.
20. Bissonnette R, Bolduc C, Seité S, Nigen S, Provost N, Maari C, Rougier A. Randomized study comparing the efficacy and tolerance of a lipophilic hydroxy acid derivative of salicylic acid and 5% benzoyl peroxide in the treatment of facial acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2009;8(1):19-23.
21. Fernández Vozmediano JM, Armario Hita JC. Retinoides en dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31(5):271-294.
22. Landau M. Chemical peels. *Clin Dermatol* 2008;26(2):200-8.
23. Agarwal N, Gupta LK, Khare AK, Kuldeep CM, Mittal A. Therapeutic response of 70% trichloroacetic acid CROSS in atrophic acne scars. *Dermatol Surg* 2015;41(5):597-604.
24. El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Hossam A. Microneedling combined with platelet-rich plasma or trichloroacetic acid peeling for management of acne scarring: A split-face clinical and histologic comparison. *J Cosmet Dermatol* 2018;17(1):73-83.
25. Lee J, Daniels M, Roth M. Mesotherapy, microneedling, and chemical peels. *Clin Plastic Surg* 2016;43(13):583-95.
26. Forbat E, Ali F.R, Al Niaimi F. The role of fillers in the management of acne scars. *Clin Exp Dermatol* 2017;42.
27. Wollina U, Goldman A. Fillers for the improvement in acne scars. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:493-9.
28. Rkein A, Ozog D, Waibel S. Treatment of atrophic scars with fractionated CO₂ laser facilitating delivery of topically applied poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg* 2014;40(6):624-31.
29. Harris AG, Naidoo C, Murrell DF. Skin needling as a treatment for acne scarring: An up-to-date review of the literature. *In J Womens Dermatol* 2015;1(2):77-81.

Tecnología en el tratamiento del acné

Technology in acne treatment.

Ingrid López-Gehrke,¹ Gladys Paguaga-Martínez,¹ Leonel Fierro-Arias^{1,2}

Resumen

Las opciones terapéuticas para el manejo del acné que predominan en la actualidad consisten en fármacos tópicos, sistémicos o ambos, así como el uso de coadyuvantes cosméticos diversos. Al comprender mejor el proceso fisiopatológico de esta enfermedad y con el desarrollo de nuevas tecnologías, las herramientas del arsenal terapéutico del especialista son mucho más amplias y pueden ofrecer mejores resultados para el paciente en el proceso activo del padecimiento y en la prevención y alivio de secuelas. Este documento comunica una actualización de las opciones tecnológicas disponibles en el tratamiento del acné.

PALABRAS CLAVE: Acne; terapéutica; tecnología.

Abstract

Therapeutic options for management of acne that currently prevail consist of topical and/or systemic drugs as well as the use of diverse adjuvants. With a better understanding of the physiopathological process of disease and the development of new technologies, tools in the therapeutic arsenal for the specialist are multiple and offer the best results for patients in active disease as in the prevention and resolution of sequelae. This document has an update on the technological options available in the approach to acne.

KEYWORDS: Acne; Therapeutics; Technology.

¹ Cirujano dermatólogo y dermatoncólogo, práctica privada, Ciudad de México.

² Cirujano dermatólogo y dermatoncólogo, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Ingrid López Gehrke
draingrid@dermadf.com

Este artículo debe citarse como

López-Gehrke I, Paguaga-Martínez G, Fierro-Arias L. Tecnología en el tratamiento del acné. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S53-S60.

ANTECEDENTES

El tratamiento del acné, enfermedad crónica, inflamatoria y multifactorial, sigue siendo un reto para el dermatólogo. Los tratamientos sistémicos, como retinoides, antibióticos, hormonales y múltiples tópicos, han demostrado diversos grados de eficacia contra esta enfermedad, de la que en la actualidad se comprende mejor el proceso fisiopatológico; sin embargo, en la práctica clínica, los fracasos terapéuticos, recaídas, el mal apego a la terapia convencional, la necesidad de obtener resultados rápidos, eficaces y duraderos junto con los avances científicos, han permitido que el uso de nueva tecnología tome un papel cada vez más importante en el tratamiento integral y coadyuvante del paciente. En este documento se presentan las terapias tecnológicas más utilizadas en el contexto actual de nuestra especialidad.

Terapias de luz y láser

La terapia de luz y láser se basa en el hecho de que *Cutibacterium acnes* es capaz de sintetizar cromóforos como las porfirinas (coproporfirina III principalmente y protoporfirina IX).^{1,2} Específicamente, cuando la luz es absorbida por las porfirinas producidas naturalmente dentro de los folículos sebáceos se generan especies reactivas de radicales libres que causan daño en la membrana estructural de *C. acnes*.³ El oxígeno singlete producido en la reacción es un potente oxidante que destruye los lípidos en la pared celular de *C. acnes* logrando disminuir sus concentraciones y reducir el tamaño y función de la unidad pilo-sebácea.¹⁻³

Aunque la absorción y excitación fotodinámica es más eficiente entre las longitudes de onda de 400 a 430 nm, la reacción puede ser iniciada mediante una variedad de longitudes de onda.⁴

Varios dispositivos de luz pueden afectar a *C. acnes*, principalmente las fuentes de luz de banda estrecha, azul (415 nm) y roja (660 nm), dispositivos de luz pulsada (400-1200 nm), láser decolorante pulsado (585-595 nm), láser de fosfato de potasio y titanio (KTP; 532 nm), terapia foto-neumática (400-1200 nm), porque estas fuentes de luz tienen longitudes de onda que corresponden con el rango de absorción de las porfirinas producidas por *C. acnes*.³

Luz LED

Los sistemas LED emiten luz atérmica de banda estrecha. Las utilizadas en acné son la luz azul y roja.²

La luz azul de banda estrecha (415 nm) es la longitud de onda más efectivamente absorbida.^{1,4} La absorción de luz resulta en la fotoexcitación de porfirinas con liberación de especies reactivas de oxígeno, como el oxígeno singlete y radicales libres que generan un efecto antibacteriano en *C. acnes*.^{1,3} Aunque la luz azul ha demostrado fotoinactivar a *C. acnes*, no logra penetrar profundamente en la piel.^{2,4}

Mayores longitudes de onda, como la roja (660 nm), activan porfirinas de manera menos efectiva, pero tienen mayor penetración en la piel actuando sobre las glándulas sebáceas generando propiedades antiinflamatorias al influenciar la liberación de citocinas por macrófagos.^{1,2,4}

La combinación de luz azul-roja ha demostrado ser más efectiva en la reducción de lesiones inflamatorias en comparación con monoterapia con peróxido de benzoilo y luz azul sola. La terapia combinada logra sinérgicamente activación de porfirinas con reducción en las concentraciones de *C. acnes* y disminución de la inflamación mediante la liberación de citocinas, resultando en disminución de las lesiones inflamatorias, pero no en comedones.²

Luz pulsada intensa (IPL)

El uso de luz pulsada intensa (IPL) en el tratamiento del acné es un procedimiento aceptado en la actualidad. Se basa en la generación de una fuente de luz policromática no coherente de alta intensidad, el espectro de luz que emite va de 515 a 1200 nm.^{1,2,5}

Los dispositivos de luz pulsada se introdujeron comercialmente en 1994 utilizando lámparas y bancos computados para generar luz policromática. El tratamiento posterior es guiado por parámetros determinados por el usuario, como los rangos de longitud de onda mediante el uso de filtros, fluencia, duración del pulso e intervalos del pulso.^{2,3}

Existen dos mecanismos de acción en el tratamiento del acné por estos medios lumínicos: un efecto fototóxico y un efecto fototermolítico. El efecto fototóxico se debe a la absorción de la luz por las porfirinas producidas por *C. acnes* con picos de absorción en las longitudes de onda de 400, 510, 542, 578, 630 y 665 nm; esta absorción provoca un efecto bactericida por medio de la inducción de radicales libres. Por otra parte, el mecanismo de la fototermólisis de los vasos sanguíneos que irrigan las glándulas sebáceas reduce el tamaño de la glándula y secreción sebácea.^{1-3,5}

En la actualidad se considera que el uso de IPL podría tener un efecto antiinflamatorio a través de la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa y aumento del factor de crecimiento transformante beta 1.¹

Se recomiendan sesiones bisemanales por cuatro a seis semanas.⁵

Una revisión sistemática de IPL identificó 21 estudios que investigaron la eficacia de dispositivos de luz pulsada intensa en el tratamiento

del acné, reportando resultados de la eficacia de IPL en acné en un rango de mejoría de 34 a 88% según el tipo de acné.¹

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (PDT) implica la aplicación de un agente sensibilizante para potenciar el efecto posterior de la terapia de luz o láser.¹

La terapia fotodinámica requiere tres factores, un fotosensibilizante, luz y oxígeno. Los fotosensibilizantes más comúnmente utilizados son ácido 5-aminolevulínico (ALA) y metil-aminolevulínico (MAL) o los más recientes verde de indocianina (ICG) y el ácido indol-3-acético (AIA).^{3,6}

En el acné, el fotosensibilizante es absorbido por la unidad pilosebácea, luego metabolizado a través de la vía de síntesis del grupo hemo para producir protoporfirina IX, que cuando es fotoactivada produce oxígeno singlete y radicales libres citotóxicos. Esto resulta no sólo en la muerte de *C. acnes*, sino también en daño a la unidad pilosebácea. Se reporta disminución en la producción de sebo por destrucción directa de la glándula sebácea.^{2,3,6,7}

La razón por la que la terapia fotodinámica destruye selectivamente tejidos blanco sin afectar tejidos vecinos es debido al singlete de oxígeno que se genera en la reacción. Éste se extiende dentro del tejido, se vuelve sensible, reaccionando de manera biológica únicamente al tejido que absorbe el fotosensibilizante. Por tanto, el tejido que no contiene fotosensibilizante no responde a la luz, permitiendo "tratamiento selectivo".⁶

Existen variables que influyen en la fotoactivación de *C. acnes*, que incluyen la concentración de porfirinas (según el tipo de lesión de acné), fluencia efectiva, longitud de onda de fotones emitidos, temperatura a la que la reacción es producida y disponibilidad de oxígeno tisular.³

Las fuentes de luz utilizadas son las lámparas de luz emisora de diodo (LED) azul y roja, IPL, láseres y luz solar.³

A diferencia de la luz azul utilizada comúnmente en la terapia fotodinámica que tiene un efecto meramente fotoquímico, la luz pulsada tiene múltiples longitudes de onda que alcanzan térmicamente diversos cromóforos a diferentes profundidades.⁷

Los efectos secundarios reportados son eritema, edema, dolor, exfoliación e hiperpigmentación posinflamatoria.²

Terapia fotoneumática

Una nueva tecnología para tratar el acné es la terapia fotoneumática, que consiste en el uso de una energía neumática ligera (succión) para atraer el tejido blanco dentro de un cabezal para luego emitir luz pulsada de banda amplia (400-1200 nm) a los blancos dérmicos.⁸

La técnica de succión actúa ejerciendo presión negativa causando elevación de la glándula sebácea y otras estructuras dérmicas hacia la superficie epidérmica, donde el poro se abre permitiendo la evacuación más efectiva del sebo, bacterias y corneocitos superficiales en fase de exfoliación, aumentando la eficiencia de la transmisión de energía por las fuentes de luz.^{1,9}

Durante la terapia fotoneumática es importante confirmar que haya buena adherencia entre el cabezal y la piel para que la succión sea efectiva. Esta presión negativa hace que la piel suba hacia el puerto de irradiación reduciendo la distancia entre la superficie de la piel y el tejido dérmico blanco. Asimismo, la succión estira la piel mientras es irradiada volviendo la dermis superior isquémica, reduciendo los efectos secundarios y potenciando su efectividad.⁹

Este mecanismo ha sido apoyado por la evidencia histológica de que esta terapia remueve mecánicamente el contenido comedónico del infundíbulo, mientras la evidencia ultraestructural demuestra daño térmico a *C. acnes* y la unidad pilosebácea tras la terapia. La punta de tratamiento usada en combinación con este sistema fotoneumático es usado subsecuentemente en las áreas de tratamiento para asistir en la aplicación y penetración de terapias tópicas a la glándula sebácea porque realiza una exfoliación sutil del área mientras la piel se estira en un nuevo ciclo con la tecnología de succión.⁸

Láser

Las terapias con láser que utilizan varias longitudes de onda se consideraron en respuesta a la necesidad de opciones terapéuticas alternativas. Éstas se han utilizado en acné activo y en sus secuelas.

Comparados con las terapias de luz, los láseres tienen la capacidad de concentrar luz coherente en un área más pequeña de tejido actuando selectivamente sobre cromóforos tisulares exógenos y endógenos.^{1,10,11}

Los aparatos médicos con luz azul-roja y la luz pulsada intensa no tienen como terapia blanco a la glándula sebácea, sino a *C. acnes*, existe alto riesgo de recurrencia por repoblación bacteriana tras el tratamiento. Por el contrario, las terapias con láser, al mantenerse en el espectro casi infrarrojo de luz, están basados principalmente en daño térmico a las glándulas sebáceas. Una ventaja adicional es su potencial para reducir las cicatrices que resultan tras el acné inflamatorio.¹¹

Los utilizados con más frecuencia en acné activo son el láser fosfato de potasio y titanio (KTP) que penetra más profundamente que la luz azul, activando porfirinas que actúan sobre *C. acnes*, el láser decolorante pulsado de luz amarilla cuya

acción es mayor sobre el componente vascular del acné y el láser Nd:YAG.

Láser fosfato de potasio y titanio

El láser pulsado de luz verde KTP (532 nm) se ha usado tradicionalmente en lesiones vasculares, como telangiectasias en rosácea. Recientemente se ha utilizado en el tratamiento de acné con mínimos efectos secundarios, por lo que es un láser seguro y efectivo. La fototermólisis selectiva de los vasos sanguíneos que irrigan las glándulas sebáceas y la reducción fotodinámica de *C. acnes* son los principales mecanismos de acción por los que el láser KTP actúa efectivamente contra el acné. Por sus mínimos efectos secundarios es bien tolerado, seguro y efectivo, con resultados positivos a las cuatro semanas de tratamiento.³

Láser decolorante pulsado

El láser decolorante pulsado (PDL) de luz amarilla (585 nm) se ha usado comúnmente en el tratamiento de lesiones vasculares, pero también recientemente en el de enfermedades cutáneas inflamatorias.¹

Antes se creía que el láser PDL actuaba en el acné al reducir la actividad de *C. acnes* y la glándula sebácea. Sin embargo, se ha demostrado que no tiene efecto en el grado de colonización por parte de *C. acnes* o la producción de sebo. Al tener como blanco a la oxihemoglobina, el láser PDL causa fototermólisis selectiva del componente vascular de la inflamación concomitante. Además de tener efectos antiinflamatorios a través de la sobrerregulación del factor de crecimiento transformante beta, ya que es un potente estimulador de neocolagénesis y un potente inhibidor de la inflamación.^{1,3}

El láser PDL es un tratamiento efectivo contra el acné, se utiliza también para tratar las cicatrices hipertróficas del acné inflamatorio.¹

Láser de neodimio

El láser de neodimio, granate de itrio y aluminio Nd:YAG (1064 nm), es un láser no ablativo que aunque se ha utilizado ampliamente para tratar cicatrices de acné, existe poca información de su efectividad en acné activo.¹

Chun y su grupo reportaron alivio del acné inflamatorio severo usando la combinación de una loción tópica de carbón y Nd:YAG 1064 nm.^{11,12}

El gran potencial del uso del láser Nd:YAG deriva de su gran capacidad de penetrar profundamente en la piel para destruir selectiva y térmicamente la glándula sebácea hiperactiva y reducir la inflamación. Además de los efectos térmicos y de penetración, el Nd:YAG 1064 nm también acelera el proceso de cicatrización y estimula la remodelación de colágeno, paso importante en el tratamiento a largo plazo del acné.¹¹ A excepción de eritema leve de tipo transitorio, no se han reportado otros efectos secundarios, por lo que el tratamiento de acné con láser Nd:YAG 1064 nm es seguro, efectivo y bien tolerado con resultados a largo plazo y sin efectos secundarios.

Láseres infrarrojos

Los láseres infrarrojos (1450 y 1540 nm) se desarrollaron para rejuvenecimiento facial no ablativo, pero recientemente se han utilizado en el tratamiento del acné por su capacidad de penetración en la dermis. Aunque la distribución de las glándulas sebáceas en la dermis es muy variable, los láseres infrarrojos tienen como blanco el agua, que es un cromóforo dominante en la glándula sebácea. La luz láser produce selectivamente una zona de daño en la dermis donde se localizan las glándulas sebáceas afectándola lo suficiente para reducir la producción de sebo y, por tanto, el acné.^{1,3,13}

Diodo

Es un láser infrarrojo (1450 nm) que puede causar coagulación térmica de la glándula sebácea y el folículo piloso asociado a través de calentamiento térmico en la dermis media y superior llegando a profundidades de incluso 500 μm .³

El mecanismo por el que se presume que actúa contra el acné es a través del calentamiento de la glándula sebácea y estructuras asociadas generando disminución de la actividad sebácea, lo que resulta en reducción de las lesiones inflamatorias de acné.³

El uso del láser diodo con fluencias de 14 J/cm² ha demostrado ser seguro y efectivo para el tratamiento de lesiones inflamatorias faciales de acné, dado que disminuye el número de las lesiones. Incluso, existen reportes de reducción en la producción de sebo y cicatrices, lo que apoya la teoría de que el mecanismo terapéutico del láser implica la reducción en la actividad de la glándula sebácea. Los efectos secundarios reportados han sido eritema y edema leve transitorio.^{1,3,13}

Erbio

El láser de erbio (1540 nm), aunque frecuentemente utilizado para rejuvenecimiento, se ha usado en acné. Bogle y colaboradores¹⁴ demostraron 78% de mejoría a los 6 meses de tratamiento en 15 pacientes con acné inflamatorio moderado y severo que recibieron la terapia cuatro veces a intervalos de dos semanas. No hubo cambios en la producción de sebo.¹

Láser de dióxido de carbono

El láser de dióxido de carbono (CO₂) se usa en el tratamiento de muchas enfermedades dermatológicas, así como en procedimientos estéticos. La ventaja del láser de CO₂ (10,600 nm) es su blanco no selectivo por el haz de luz en el cuerpo,

porque su principal absorción es principalmente por el agua.^{15,16}

El papel de los tratamientos mínimamente invasivos en dermatología es lograr el máximo resultado con mínimo daño a la piel. El daño térmico para la remodelación de la piel resulta en ablación superficial con áreas de piel no afectada, lo que resulta en recuperación más rápida.^{10,15}

El láser CO₂ se introdujo inicialmente para tratar piel fotodañada e inducir el rejuvenecimiento cutáneo. En la actualidad se usa como opción para la remodelación de cicatrices de acné. Esta terapia está basada en el principio de fototermólisis fraccionada. Al formar columnas de calor crea heridas térmicas microscópicas para lograr un daño térmico homogéneo a una determinada profundidad dentro de la piel.¹⁵⁻¹⁸

Los efectos secundarios reportados, como eritema, irritación y edema, son principalmente transitorios.¹⁹ Los efectos secundarios, como cicatrices e hiperpigmentación residual son raramente reportados y dependen en gran medida del fototipo de piel del paciente.

En los pacientes mexicanos, la pigmentación posinflamatoria es una complicación importante que puede persistir meses después de la administración de algunas de las terapias mencionadas. La aplicación de láseres ablativos de dióxido de carbono ha producido resultados significativos en el tratamiento de cicatrices faciales atróficas en por lo menos 50% de los casos; sin embargo, la pigmentación posinflamatoria sigue siendo un problema en pieles de fototipos III y IV.¹⁶

Radiofrecuencia

Hace poco se crearon nuevas tecnologías que permiten que el paciente se reintegre con prontitud a su vida normal con menor tiempo de recuperación, como la radiofrecuencia y la

radiofrecuencia fraccionada, que permiten lograr simultáneamente el calentamiento volumétrico de la piel tratada y la restauración cutánea al realizar una microablación fraccionada.¹⁹

Esta tecnología combinada es adecuada porque permite el tratamiento de múltiples capas de la piel en una misma sesión de tratamiento.¹⁹ El tratamiento con radiofrecuencia por sí sola permite la contracción y remodelación de las fibras de colágeno y elastina, logrando así contraer la piel y mejorar su textura. Se presume que también logra reducción de la inflamación perifolicular y de la glándula sebácea.^{3,19}

La radiofrecuencia fraccionada induce puntos de microablación y esos cambios superficiales, esos microdaños en la epidermis estimulan la remodelación térmica integral; por ende, se mejora la textura de la piel y, secundariamente, disminuyen las cicatrices de manera efectiva.^{19,20}

La combinación de radiofrecuencia volumétrica con radiofrecuencia fraccionada es un tratamiento cosméticamente satisfactorio, eficaz y seguro para la disminución, desde el punto de vista estético, de las cicatrices atróficas puntiformes secundarias al acné inflamatorio. Asimismo, es un tratamiento conservador, porque requiere múltiples sesiones para alcanzar un resultado que pacientes y médicos tratantes consideren cosméticamente satisfactorio. Debido al poco daño térmico cutáneo, cumple con los estándares que demandan los pacientes en la actualidad: tiene recuperación rápida y, por ende, tiempo de inactividad social mínimo.¹⁹

Microagujas

El tratamiento con microagujas es una terapia novedosa en dermatología. Conocida también como terapia inductora de colágeno, es un proceso que implica la punción repetitiva de la piel con agujas estériles.²¹

Para el tratamiento de cicatrices de acné puede utilizarse con un rodillo o *roller*, o mediante un dispositivo electrónico.²²

Su mecanismo de acción se basa en el traumatismo físico. Se ha propuesto que el traumatismo generado por la penetración de la aguja en la piel induce regeneración de la dermis. Las agujas penetran el estrato córneo, sin removerlo, y crean pequeños canales con mínimo daño a la epidermis. Esto secuencialmente estimula la generación de factores de crecimiento que a su vez estimulan la producción de colágeno y elastina en la dermis papilar. Se induce la cascada de cicatrización natural mientras se reclutan plaquetas y neutrófilos que liberan factores de crecimiento, como TGF-alfa, TGF-beta y PDGF. Esto resulta en el depósito de colágeno por fibroblastos.²¹

Con la apertura de microcanales permiten potenciar la absorción de terapias tópicas a través de la gruesa capa córnea mediante la entrega transdérmica de diferentes medicamentos y macromoléculas haciendo su acción aún más efectiva y logrando resultados más rápidamente.²³

En general, las microagujas ofrecen una herramienta simple relativamente de bajo costo y mínimamente invasiva logrando beneficios cosméticos y terapéuticos en los pacientes con acné y secuelas de éste.

DISCUSIÓN

La terapéutica actual del paciente con acné debe ser multidisciplinaria e integral. Los tratamientos convencionales tópicos y sistémicos según la severidad y tipo de acné deben ser la piedra angular en su manejo. Los avances en la tecnología y el conocimiento del sitio específico de acción hacen que las terapias fotolumínicas y los diversos láseres disponibles jueguen un papel fundamental en la terapéutica complementaria.

Asimismo, el uso de tecnología ha demostrado que los pacientes se recuperan mucho más rápido y experimentan periodos inflamatorios más cortos, menor dolor, control del eritema, menor riesgo de hiperpigmentación posinflamatoria, sobre todo en fototipos más oscuros de piel y mayor apego a los tratamientos, todo lo cual disminuye el riesgo de recaídas y conlleva menos secuelas de la enfermedad. La velocidad de aparición de nueva tecnología limita al dermatólogo a conocer cada una de las terapias complementarias emergentes; sin embargo, debe contar con principios básicos de las diferentes terapias, conocer los espectros lumínicos y su rango de acción para poderlos indicar a cada paciente en particular de manera correcta.

REFERENCIAS

1. Pei S, Inamadar AC, Adya KA, Tsoukas MM. Light-based therapies in acne treatment. *Indian Dermatol Online J* 2015;6:145-57.
2. Kim R, Armstrong H. Current state of acne treatment: Highlighting lasers, photodynamic therapy, and chemical peels. *Dermatol Online J*. 2011 Mar 15;17(3):2.
3. Rai R, Natarajan K. Laser and light based treatments of acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:300-309.
4. Yazdi A, Lyons C, Roberts N. Visually augmented targeted combination light therapy for acne vulgaris: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11:316.
5. Medina G., Rodriguez U. Luz pulsada intensa en el tratamiento del acné. *Rev Hosp Jua Mex* 2013;80(2):129-133.
6. Park K. 1213 cases of treatment of facial acne using indocyanine green and intense pulsed light in Asian skin. *Bio Med Research Int* 2015;2015:596161. doi: 10.1155/2015/596161.
7. Yeung C, Shek S, Bjeriing P, Yu C, Kono T, Chan H. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin. *Lasers Surg Med* 2007;39:1-6.
8. Narurkar V, Gold M, Shamban A. Photopneumatic technology used in combination with profusion therapy for the treatment of acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6(9):36-40.
9. Omi T. Photoneumatic technology in acne treatment and skin rejuvenation: histological assessment. *Laser Therapy* 2012;21(2):113-123.
10. Maranda E, Simmons B, Nguyen A, Lim V, Keri J. Treatment of acne keloidalis nuchae: A systematic review of the literature. *Dermatol Ther* 2016;6:363-378.
11. Sult R. Case report: Treatment of acne vulgaris with long-pulsed 1064 nm Nd:YAG laser. *J Laser Health Acad* 2014;1:57-60.
12. Chun SI, Calderhead RG. Carbon assisted Q-switched Nd:YAG laser treatment with two different sets of pulse width parameters offers a useful treatment modality for severe inflammatory acne: a case report. *Photomed Laser Surg* 2011;29:131-5.
13. Aziz-Jalali MH, Tabaie SM, Djavid GE. Comparison of red and infrared lowlevel laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol* 2012;57:128130.
14. Bogle MA, Dover JS, Arndt KA, Mordon S. Evaluation of the 1,540-nm Erbium: Glass laser in the treatment of inflammatory facial acne. *Dermatol Surg* 2007;33(7):810-7.
15. Petrov A. Efficiency of carbon dioxide fractional laser in skin resurfacing. *Open Access Maced J Med Sci* 2016 Jun 15;4(2):271-276.
16. Ruiz-Ávila J, Nava-Estrada M, Besil-Eguía F. Uso de láser de CO₂ fraccionado para el tratamiento de cicatrices faciales atróficas de acné en pacientes mexicanos. *Dermatol Rev Mex* 2010;54(2):56-58.
17. Kar BR, Raj C. Fractional CO₂ laser vs fractional CO₂ with topical platelet-rich plasma in the treatment of acne scars: A split-face comparison trial. *J Cutan Aesthet Surg* 2018;10:136-44.
18. Nilforoushzadeh MA, Faghihi G, Jaffary F, Haftbaradaran E, Hoseini SM, Mazaheri N. Fractional carbon dioxide laser and its combination with subcision in improving atrophic acne scars. *Adv Biomed Res* 2017;6:20
19. Leal-Silva H, Carmona-Hernández E, López-Sánchez N, Grijalva-Vázquez M. Tratamiento de cicatrices puntiformes de acné con combinación de radiofrecuencia volumétrica y fraccionada. *Dermatol Rev Mex* 2016;60:3-10.
20. Ramesh M, Gopal M, Kumar S, Talwar A. Novel technology in the treatment of acne scars: the matrix-tunable radio-frequency technology. *J Cutan Aesthet Surg* 2010;3:(2).
21. Iriarte CS, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Review of applications of microneedling in Dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;10:289-298.
22. El-Domyati M, Barakat M, Awad S, Medhat W, et al. Microneedling therapy for atrophic acne scars. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015;8(7):36-42.
23. Serrano P, Escobar J, Rodriguez I, Melgoza L, Martinez J. Microneedles as enhancer of drug absorption through the skin and applications in medicine and cosmetology. *Pharm Pharm Sci* 2018;21:73-93.

Isotretinoína: mitos y realidades

Isotretinoin: Myths and realities.

Eduardo David Poletti

Resumen

La isotretinoína es un retinoide sistémico del que se informaron mundialmente sus logros en acné vulgar desde 1979 y se encuentra a disposición en el comercio desde 1982. Las controversias que destacaron respecto al papel putativo de la isotretinoína fueron depresión y suicidio, enfermedad inflamatoria intestinal y programas de prevención informales del embarazo, que han influido desde entonces para mitificar este útil fármaco hasta la actualidad. Múltiples estudios controlados en realidad sugieren un efecto muy favorable de la isotretinoína en la depresión y la ansiedad, tan comunes en la vasta población que la requiere. Su dosificación se ha modificado a través del tiempo y ha ponderado, ante todo, la disminución de los efectos secundarios esperables y reversibles. La incidencia real de asociación con efectos secundarios graves es sorprendentemente baja. Queda como reto futuro y principal, la construcción socio-médica del mejor programa de prevención del embarazo y el de un adecuado control médico-legal de la expedición de las recetas.

PALABRAS CLAVE: Acné vulgar; isotretinoína; retinoides.

Abstract

Isotretinoin is a systemic retinoid whose achievements in acne vulgaris have been reported worldwide since 1979 and has been available on the commerce since 1982. Controversies that highlighted the putative role of isotretinoin were depression and suicide, inflammatory bowel disease and prevention of pregnancy, which has influenced since then to mythify this useful drug to this day. Multiple controlled studies suggest a very favorable effect of isotretinoin on depression and anxiety; so common in the vast population that requires it. Its dosage has been modified over time and has, above all, weighted the decrease in expected and reversible side effects. The actual incidence of association with serious side effects is surprisingly low. The future and main challenge is the socio-medical construction, the best pregnancy prevention program and the proper medical-legal control to issue the prescriptions.

KEYWORDS: Acne vulgaris; Isotretinoin; Retinoid.

Medicina Interna, Dermatología y Dermatología pediátrica. Aguascalientes, Ags. México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Eduardo David Poletti
drpoletti@dermanorte.com.mx

Este artículo debe citarse como
Poletti ED. Isotretinoína: mitos y realidades. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S61-S74.

“La ciencia es un mito, y cuando pretende decir que está más allá del mito, está mintiendo”.

ANTONIO ESCOHOTADO

ANTECEDENTES

Es evidente que en el mundo médico contemporáneo, la crisis del paradigma clásico de la ética de la profesión médica fundamentado en el paternalismo ha comenzado a redibujarse con uno nuevo que se apoya en el respeto a la libertad para elegir qué quiere uno hacer con su cuerpo y su salud. La toma de decisiones pasó a un plano “de horizontalidad”, es decir, de decisiones compartidas, ya caducó la idea paternalista de aceptar como “dogma de fe” lo que indicaba un médico (verticalidad). Surge un mundo informativo que se plaga de “mitos”, que a su vez origina un conflicto entre lo establecido y la aparición de nuevas circunstancias y posibilidades que ponen en cuestión la operatividad de lo que se venía haciendo, planteando su modificación en algunos casos o su desaparición en otro. Esto solamente se logra por el camino de la experiencia que se respalda bajo rigor científico (realidad). Se redimensionan los postulados éticos que “alivian” de peso el sentido médico-vocacional y dota, cada vez más, de una justa reglamentación conductual. Se crea a su vez, una ética médica prescriptiva desde criterios civiles (y no religiosos), que se muestra más pluralista, participativa, deliberativa, basada en la responsabilidad, autónoma, racional y universal.

En los últimos años, se ha profundizado en la estadificación y la clasificación del acné, con vistas a actualizar su tratamiento. Estas iniciativas son necesarias, porque se considera que desde la introducción de la isotretinoína, hace más de 30 años, no se han desarrollado nuevos tratamientos sistémicos. En la actualidad se utilizan distintas clasificaciones y algoritmos de tratamiento, sin

que ninguno de ellos sea válido de forma global en la práctica habitual. Todo ello dificulta la elección del tratamiento y la comparación de los resultados de los distintos estudios de la terapéutica del acné. Asimismo, la comunicación es crítica para la atención médica adecuada. Con frecuencia los pacientes salen de consulta con instrucciones inadecuadas o expectativas inapropiadas. Pueden tener problemas para tolerar el tratamiento o alarmarse sobradamente por los efectos secundarios esperables. La pertinente aclaración de su plan de manejo es imposterizable. Después de una visita al consultorio, los pacientes nos buscan por todos los medios y redes sociales para obtener información adicional o confrontar nueva información extraoficial que han recibido. Tales “lagunas” en la atención del paciente son perjudiciales para el flujo de la práctica clínica y también contribuyen a que el paciente esté cada vez menos satisfecho.

El objetivo central de este artículo es actualizar las principales controversias a través de desglosar y debatir los mitos y las realidades isotretinoínicas más comunes. Hasta la recepcionista que colabora en el registro de pacientes recibe casi a diario las siguientes preguntas (aunque fueron abordadas durante la consulta o se adjuntaron en un escrito a la receta): xerodermia, prurito (pacientes con diátesis atópica) o exacerbación de eccema previo (dermatitis retinoídica), queilitis o herpes simple labial más frecuente, sequedad o prurito oculares, ingesta concomitante de alcohol, coito exclusivo con preservativo, fatiga, síntomas parecidos a los de la gripe, palpitaciones, hemorragia nasal, estreñimiento, hemorragia gastrointestinal, adelgazamiento del cabello, cambios de humor, dolor de cabeza, muscular y lumbar. Es prudente aclarar y educar con mucha empatía a las asistentes, enfermeras y colegas no dermatólogos de que la mayor parte de los efectos secundarios indeseables (mucocutáneos y tóxico-sistémicos) son predecibles, dosis-dependientes y resolubles.¹⁻¹⁶

Mito

Es necesaria la dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis total de 120-150 mg/kg. ¿Qué es más importante la dosis diaria o la acumulativa?

Realidad

Como isómero que es la isotretinoína del ácido retinoico (13-cis-retinoico), disminuye la actividad, diferenciación y proliferación de los sebocitos basales y estimula la apoptosis, lo que lleva a la normalización de la queratinización y la inhibición de la generación de comedones por disminución de la producción de sebo. Es un fármaco, prodroga, sumamente efectivo en pacientes con acné nódulo-quístico y acné moderado a severo resistente al tratamiento convencional. En la práctica habitual actual se prescriben con frecuencia dosis más bajas en casos menos graves porque la eficacia de diferentes dosis diarias para alcanzar la remisión completa es similar, siempre y cuando el fármaco se mantenga durante un periodo suficiente para controlar a largo plazo la inflamación cutánea (reducción/abolição de células madre para el sebocito). Ya pasaron 40 años desde aquél informe inicial de Gary Peck y colaboradores (N Engl J Med, 1979) en el que mostraron al mundo sus informes en los primeros 14 pacientes, administrando dosis variables hasta de 3 mg/kg/día. Ahora, un estudio sugiere significativamente que las dosis más altas y acumulativas de isotretinoína (a razón de 220 mg/kg/dosis) son efectivas para el tratamiento del acné y el aumento de la reducción de la frecuencia sin aumentar los efectos adversos, argumentando incluso reducción del costo operativo. A 12 meses de seguimiento de esos pacientes, 97% de ellos no mostraban recaída (aunque no se detallan los efectos secundarios). Sin embargo, en oposición a esto, la eficacia y perfil favorable de efectos secundarios apoya fuertemente

el tratamiento con dosis bajas de isotretinoína, 10-20 mg/día, incluso como tratamiento de primera línea contra el acné conglobata o el acné fulminante y en combinación con un curso a corto plazo de corticoesteroides orales. Otro esquema efectivo propone isotretinoína a dosis fija de 20 mg en días alternos (aproximadamente entre 0.15 y 0.28 mg/kg/día) para seis meses con clindamicina tópica en gel, en las primeras ocho semanas, con buena remisión. La recaída del padecimiento sigue siendo un problema, pero se reconoce que se relaciona más con el tamaño de la glándula sebácea que con la dosis acumulativa. Otros factores importantes a considerar y que influyen de manera importante son: patrón macrocomedónico predominante, tabaquismo y edades extremas o muy jóvenes (menores de 14 años) o mayores (más de 25 años). La remisión a largo plazo se puede lograr en 70 a 80% de los pacientes con un solo curso. Ahora es importante considerar la administración de una dosis diaria más baja durante un periodo más prolongado (antes cuatro a seis meses, ahora es de 8 a 12 meses).

Aun así, las definiciones de curación, remisión y recurrencia en el acné son vagas e inconsistentes, por lo que la dosis acumulativa varía siempre en relación con la severidad de cada caso. Las variantes genéticas de los componentes de la cascada de señalización apoptótica, como los polimorfismos RARs- α/γ podrían explicar las variaciones de la magnitud de respuesta interindividual inducida por isotretinoína y aparentemente esto permitirá identificar subgrupos de pacientes que experimenten efectos adversos más fuertes o muestren resistencia al tratamiento.¹⁷⁻²⁸

Mito

El tratamiento con isotretinoína origina “piel sensible” y modifica el microbioma cutáneo de por vida.

Realidad

Los trabajos bacteriológicos han demostrado que la isotretinoína reduce *P. acnes* a pesar de que no es un antibiótico. El tratamiento cambia la comunidad de organismos prevalentes en piel acneica (microbioma del acné) para asemejarla a la comunidad de organismos en la piel sana (microbioma normal), que representan cambios en vías bioquímicas microbianas con los consecuentes en el entorno del huésped. Esa acción quizá sea en cepas específicas de *P. acnes*. Algunas investigaciones demuestran que el efecto de isotretinoína en la alteración de la flora fecal no es significativamente diferente del grupo de antibióticos. La xerosis cutánea y de la mucosa durante el tratamiento con isotretinoína origina eliminación de bacterias gramnegativas de las narinas anteriores, las axilas y la cara. En los pacientes que habiendo tenido foliculitis por bacterias gramnegativas secundaria a la administración crónica de antibióticos la mejor opción es administrar isotretinoína. Hay incremento intestinal relativo (tres veces más del normal) de firmicutes en pacientes con acné, pero no en actinobacterias ni proteobacterias. *Staphylococcus*, como “nuevo actor” etiopatológico, es notablemente más abundante en la superficie de comedones, pápulas y pústulas, más que en la piel no lesional. La identificación del genoma completo, su secuenciación y las investigaciones metabolómicas de estas cepas así como las de *P. acnes* están actualmente en curso. Esta metabolómica permitirá establecer las correlaciones entre el genotipo microbiano y fenotipos metabólicos mejorables con isotretinoína que precisará, a su vez, la futura terapia dirigida hacia la microbiota.^{29,30}

Mito

La isotretinoína provoca alergias graves.

Realidad

Es común que los pacientes denominen alergia a la erupción retinoídica esperable en aproximadamente 30% de los pacientes que toman isotretinoína. Las únicas reacciones de hipersensibilidad que se reportan son al cacahuate y al aceite de soya refinado y son muy infrecuentes. Ambos alimentos son miembros de la familia de las leguminosas y por estudios de laboratorio (usando ELISA y Western Blot) muestran reactividad cruzada en alrededor de 30%; en términos clínicos, cerca de 5% de los pacientes padecen síntomas de alergia después de ingerir soya; sin embargo, ningún estudio clínico ha determinado con exactitud la incidencia a isotretinoína o con alitretinoína. Esa prueba específica está conformada por un espectro de anticuerpos IgE con proteínas homólogas al polen y otras plantas, reconocidas como Gly m4, Gly m5 y Gly m6, estas dos últimas beta conglucina y glicina se asocian con reacciones más severas. Por último, para algunos, la supuesta hipersensibilidad a isotretinoína es un riesgo más teórico que práctico.³¹⁻³³

Mito

La isotretinoína es hepatotóxica.

Realidad

En pacientes sanos con resultados normales en el panel lipídico basal y la función hepática, la repetición de los estudios deben realizarse después de dos meses de terapia con isotretinoína. Detectar “transaminitis” de tres o más veces los valores normales es motivo para suspenderla una semana y luego reiniciar a la mitad de la dosis. Hoy día, se sugiere evaluar más consistentemente gamma glutamil transpeptidasa (GGT, que se eleva en 75% de los alcohólicos), que dará una mejor idea de hígado graso no

alcohólico (obesidad) o de la existencia de alcoholismo subreptico. Si los hallazgos son normales, no se requiere repetir estas pruebas, excepto si el enfermo requiriese por otro motivo fármacos de eliminación selectivamente hepática (por ejemplo, rifampicinas, suplementos androgénicos –clenbuterol–, de consumo común en atletas) y elevación concomitante de fosfatasa alcalina.³⁵⁻⁴⁰

Mito

La isotretinoína origina dislipidemia persistente.

Realidad

El 20 a 45% de los pacientes padece hipertrigliceridemia en las primeras ocho semanas y 30% desarrolla elevación del colesterol total y lipoproteínas de baja densidad. Es la modificación más común de laboratorio al administrar isotretinoína. En algunos casos, puede haber disminución de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad. Los factores de riesgo de estas anomalías lipídicas incluyen: obesidad troncal, hiperinsulinemia, existencia de gen apoE y un padre con hipertrigliceridemia. Asimismo, los pacientes con anomalías lipídicas durante el tratamiento están en riesgo de síndrome metabólico en el futuro (advertencia oportuna). El antecedente personal de hipertrigliceridemia, diabetes y consumo de alcohol cuentan de forma adversa. Los escasos reportes de pancreatitis reportados, secundarios a hipertrigliceridemia, han sido los que tienen cifras en suero mayores de 800 mg/dL y factores asociados de riesgo (alcoholismo, etc.). La administración complementaria de ácidos grasos ω -3FA y ciprofibrato son terapéutica adjunta útil; estudios prospectivos futuros, con distribución al azar, controlados *versus* placebo definirán sus dosis estándar y mejor formulación concomitante para prevenir este frecuente efecto dislipidémico.⁴¹⁻⁴⁶

Mito

Deben realizarse exámenes de laboratorio mensuales durante el tratamiento con isotretinoína.

Realidad

Desde su presencia en las prescripciones habituales por el dermatólogo, ha sido fuente de preocupación y debate la periodicidad y el tipo de exámenes de laboratorio a solicitar en pacientes que reciben isotretinoína. A través de las décadas recorridas, queda claro que los cambios de laboratorio en cuanto a leucocitos (y su diferencial), hemoglobina y plaquetas son insignificantes y poco frecuentes. La hipertransaminasemia es eventual y la dislipidemia es ocasional. Es conveniente contar con un examen basal, que incluya prueba para descartar embarazo. A los dos meses, se repiten y si éstos no muestran alteraciones, es suficiente. Razonablemente, el paciente deberá relatarnos si está ingiriendo alcohol o fármacos de forma subreptica y ello hará que se realice una pesquisa por laboratorio más pormenorizada. Merece la pena mencionar que se están realizando investigaciones para saber si razonablemente y en función de los costos operativos que significa, proceden la determinación de creatina fosfocinasa (CPK)-fracción muscular, creatinina sérica, examen general de orina y proteínas en orina de 24 horas (la isotretinoína puede desencadenar un síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis de cambios mínimos, especialmente en pacientes jóvenes).

Si el paciente tiene carga heredofamiliar importante de diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías o síndrome de resistencia a la insulina, debe considerarse la conveniencia de investigar hiperhomocisteinemia, en concentraciones por encima del rango normal (10 mmol/L). La gravedad de los pacientes

con acné se correlacionó positivamente con concentraciones séricas altas de hiperhomocisteína. La hiperhomocisteinemia puede ser un factor de riesgo independiente de acné vulgar. Se ha informado en muchos estudios que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de cardiopatía coronaria y se asocia con daño endotelial y fenómenos vasculares oxidativos. Esta hiperhomocisteinemia podría estar vinculada con mayor riesgo de enfermedad vascular oclusiva prematura en pacientes que reciben isotretinoína. Un estudio de la importancia del ácido fólico y la vitamina B₁₂ en la reducción del riesgo de enfermedad vascular reveló que la administración complementaria de ambos proporciona una forma más segura de reducir la hiperhomocisteinemia.

Mito

La isotretinoína origina discapacidad en atletas de alto rendimiento o en vigoréticos.

Realidad

El músculo estriado y la isotretinoína pueden tener acción sinérgica. Se recibe como queja esporádica que los atletas de alto rendimiento pueden padecer mialgias, miastenia y menor capacidad dinámica en su rutina habitual de ejercicios. Debe considerarse que la elevación de CPK-fracción muscular marcada es un fenómeno benigno (límites normales: 26-192 UI/L), por tanto, es lógico reservar la medición rutinaria de las concentraciones de CPK, así como las pruebas renales en casos con dolor muscular severo o en estricta sospecha de rhabdomiólisis con o sin mioglobinuria. Diversos estudios han evaluado la incidencia, el curso y la significación clínica de hipercalemia a concentraciones muy altas, para saber si debe o no continuar la terapia con isotretinoína. Debido a que el grupo de edad en el que la isotretinoína es más comúnmente recetada

es más propenso a participar en el ejercicio físico y las implicaciones potenciales de una factible complicación, es imperativa la asesoría al paciente, por cuanto a no sobreexigirse (no modificar o hacer cambio inusual de su rutina de ejercicios) y hacer conciencia que de persistir las molestias se solicitarán los marcadores específicos de músculo y abstinencia del ejercicio por 10 días. Es lógico reservar la medición de las concentraciones de CPK, así como las pruebas renales en pacientes con dolor muscular severo. Aun ante concentraciones de CPK mayores de 5000 UI/L acompañados de mialgia, los valores deben retornar a la normalidad en las dos semanas subsecuentes. Los síntomas musculares son dependientes de la dosis y en la actualidad siguen considerándose un fenómeno benigno.⁴⁷⁻⁵⁴

Mito

La isotretinoína está contraindicada en pacientes que cursan con enfermedad inflamatoria crónica intestinal.

Realidad

Desde el primer caso reportado en 1986 hasta la fecha, se ha insistido en comprobar los casos de detonación o agravamiento de enfermedad inflamatoria crónica intestinal (colitis ulcerosa crónica inespecífica, enfermedad de Crohn). Hoy día se concluye que el fármaco puede ser prescrito, aunque se recomienda iniciar a menor dosis, no agrava la enfermedad aunque ésta se encuentre activa e, incluso, el riesgo poblacional de enfermedad de Crohn se ve reducido gracias al fármaco.⁵⁵⁻⁵⁸

Mito

La isotretinoína es el origen de cambios del estado de ánimo, depresión e ideación o tentativa suicida.

Realidad

El acné, por sí solo, es factor de riesgo de depresión. Sulzberger sostuvo desde 1948 que es suma de sufrimientos psíquicos en el adolescente. Ha sido laborioso y preocupante explicar el deterioro de las funciones psicológicas y de la calidad de vida, sin dejar de inculpar a la isotretinoína en su desencadenamiento o exacerbación. Se ha abusado desmedidamente del vilipendio en este sentido, hasta con tintes amarillistas (mitoteros). Sin embargo, hasta el presente, los estudios epidemiológicos no muestran relación o conexión causal entre la administración del fármaco y depresión, suicidio o ambos. La incidencia es menor a 1% en quienes la ingieren. La mejoría consistente y notable en la batería de pruebas neuropsiquiátricas ha mostrado, al comparar con el grupo de control, posibles efectos de la isotretinoína en la neuromodulación, plasticidad sináptica o ambas y efectos favorables en las funciones afectivas. A pesar del aumento de las puntuaciones para medir depresión clínicamente significativa, no se detectó en ninguno de los pacientes y no fue necesario prescribir un tratamiento neuropsiquiátrico formalmente. Es ideal contar en breve, para la comunidad latina, con un cuestionario completo, equivalente al PHQ-2 (*Patient Health Questionnaire-2*), que es, a “ojo crítico” de muchos, el mejor que se ha diseñado para precaver y anticipar acciones médicas en los pacientes limítrofes que deban recibir isotretinoína. No hay una contraindicación psiquiátrica absoluta que proscriba isotretinoína. Es más, los clínicos prescriptores también hemos comprobado, después de más de tres décadas, que el estado de ánimo del paciente acneico mejora ostensiblemente al comparar el inicio de la toma del fármaco y las características psicoafectivas meses y años después.⁵⁹⁻⁶⁵

Mito

La isotretinoína no debe prescribirse a paciente con antecedente de pseudotumor cerebral.

Realidad

La eventual manifestación de este fenómeno debe considerarse en cualquier paciente que acuse cefalea opresiva frontal o con características migrañosas (dolor palpitante y terebrante, fotosensibilidad, náuseas, vómitos y oscurecimiento transitorio de la visión –fotopsias y miodesopsias– en uno o ambos ojos, de segundos de duración, o que se produzca cuando el paciente se incline o gire sus ojos). Lo inmediato es que se busque papiledema y puntos ciegos en el campo visual. Descartado ese fenómeno, lo sugerible es que el paciente sea revisado por oftalmología y abstenerse cuando menos siete días (periodo de lavado) luego de la administración de tetraciclinas de primera generación y de las de segunda generación: minociclina, doxiciclina u otro compuesto que contenga vitamina A (complementos alimentarios) para poder iniciar isotretinoína porque un episodio previo de pseudotumor cerebral no contraindica la administración de ésta.^{66,67}

Mito

Es suficiente el uso de preservativo como método anticonceptivo único.

Realidad

En la actualidad se considera muy recomendable doble protección: anticonceptivo hormonal y preservativo. En torno al sistema iPLEDGE y la desobediencia civil se ha argumentado que existen leyes injustas; podremos estar contentos de obedecerlas o ser revolucionarios y ¿acatarlas hasta lograr éxito o podemos transgredirlas siempre a nuestra conveniencia?⁶⁸⁻⁸⁰

Mito

El tiempo de espera para intentar el embarazo es de seis meses luego de suspender el fármaco.

Realidad

El embarazo está autorizado luego de comprobarse la última menstruación y que hayan pasado seis semanas y una prueba negativa de embarazo. Por tanto, es recomendable la administración de anticonceptivos orales un mes antes de iniciar isotretinoína y evitar el embarazo seis semanas después de completar el tratamiento.⁶⁸⁻⁸⁰

Mito

La isotretinoína no es teratógena.

Realidad

La isotretinoína incrementa el riesgo de abortos espontáneos y mortinatos en 40% de los embarazos con exposición al medicamento durante el primer trimestre y el riesgo de embriopatía es de 35% si es expuesto más allá de la segunda semana de la concepción. La teratogenicidad (embriopatía) ocurre en cualquier momento del embarazo (categoría X). Se ha demostrado aumento en la apoptosis en las células de la cresta neural, generando dismorfias cráneo-faciales y alteraciones cardiovasculares. Los nuevos planes de farmacovigilancia intensiva tienen como sistema más evolucionado el denominado iPLEDGE. Su objetivo es eliminar la exposición fetal a la isotretinoína a través de un programa especial de distribución restringida e incluye a todos los pacientes hombres y mujeres. Esto requiere verificaciones mensuales de las pruebas de embarazo y requiere el uso de métodos anticonceptivos que incluyen anticonceptivos hormonales, dispositivo intrauterino, esterilización tubárica o vasectomía de la pareja. Cada mes, las mujeres con potencial de maternidad deben iniciar sesión en el sistema iPLEDGE basado en la red informática y documentar dos formas de anticoncepción antes de surtir su receta mensual en farmacia.

Hace poco se auditó en cuatro continentes la efectividad de este programa para prevenir la administración de isotretinoína durante el embarazo. En efecto, en Australia, Europa, Singapur, Nueva Zelanda y Estados Unidos, la eficacia de estos programas y los factores que conducen a la exposición de isotretinoína se analizaron críticamente a fin de informar la dirección futura con respecto al diseño del programa regulador ideal (2018). Se concluyó que esta supervisión puede no ser efectiva para reducir los riesgos de exposición fetal a la isotretinoína cuando se usa sola. Hay pruebas de que tal regulación vigorosa resulta en el aumento del miedo a los riesgos teratogénicos, pero no se traduce en una tasa reducida de embarazos expuestos a la isotretinoína. Un programa exitoso debe, ante todo, priorizar la educación en la anticoncepción efectiva.⁶⁸⁻⁸⁰

Mito

La isotretinoína origina en el hombre trastornos en la espermatogénesis y repercute en su fertilidad futura.

Realidad

Los diversos resultados sugieren que los efectos en el epitelio masculino germinal pueden ser únicos, específicos y diferentes a los modelos animales. Se ha observado aumento de la motilidad espermática y en su concentración en pacientes con acné conglobata a dosis de 1 mg/kg/día durante seis meses. Hubo aumento estadísticamente significativo de la densidad media espermática que regresa a lo normal al año. El volumen de medicación transferido a la pareja femenina es muy baja, aproximadamente un millón de veces más bajo (aun a dosis de 40 mg/día). Por tanto, no se requiere la interrupción en los hombres que tengan proyecto de fecundación. Se requieren más estudios que precisen el riesgo de transmisión de semen paterno al feto en coito intraembarazo.⁸¹⁻⁸³

Mito

La administración de isotretinoína está contraindicada a la par de cualquier tratamiento intervencionista durante cuando menos seis meses a un año.

Realidad

Un dogma que cada vez se desvanece más. La mayor parte de los estudios determinan que la realización de procedimientos como la depilación láser, láseres fraccionados para tratar el envejecimiento y cicatrices de acné, láseres para tratar las lesiones cutáneas pigmentadas, radiofrecuencia fraccionaria, quimioexfoliación (*peelings*) superficial y de profundidad media, microdermoabrasión (con o sin punta de diamante o hídrico), *dermaroller*, biopsias incisionales o por escisión, subscisiones, radiofrecuencia ablativa, aplicación de rellenos o toxina botulínica e instalación de hilos tensores, es segura en pacientes con administración concurrente o en inicio reciente de isotretinoína. Esta recomendación fue aceptada e influenciada en sus inicios probablemente más por preocupaciones médico-legales que por los estudios basados en la evidencia y propició que los pacientes con cicatrices de acné tardaran en recibir tratamientos intervencionistas tempranos y efectivos por dermatólogos. En cuanto a la realización de tatuajes (médico o lúdico), existen varios reportes que previenen acerca del retardo en la cicatrización de la herida en el periodo intratratamiento, con posibles ulceraciones de difícil cicatrización o, bien, con reacciones sarcoidales y tendencia queloide.⁸⁴⁻⁹¹

Mito

Los efectos mucocutáneos desaparecen si se ingiere concomitantemente vitamina E oral.

Realidad

Luego de un entusiasmo desmedido inicial para administrar una dosis fija de 800 UI/día de vitamina E, durante 20 semanas, en pacientes que tomaban isotretinoína a razón de 1 mg/kg por día, se logró comprobar (¡al año siguiente!) que no reducía la incidencia, severidad o duración de los efectos secundarios (por ejemplo, ojos y labios secos). Por el momento, para tratar tales efectos secundarios tan comunes, se propone que antes de la prescripción de isotretinoína, el clínico indague si el paciente ya padecía xerofalmía o xerostomía previas (cosa no infrecuente). Por último, hasta la actualidad, se recomienda que continuemos con el manejo tradicional de tales manifestaciones con lágrimas artificiales y un lápiz labial con hidrocortisona a 1%.⁹²⁻⁹⁵

Mito

La isotretinoína puede tomarse a cualquier hora del día.

Realidad

La formulación innovadora de la Isosupra-lidose es bioequivalente a la formulación clásica con respecto a su perfil farmacocinético, pero entrega el doble de isotretinoína y 4-oxo-isotretinoína cuando es tomada en ayunas. Las consecuencias de la disminución de la variabilidad en la absorción poscomida principal, como se sugiere hasta hoy en la prescripción tradicional y en estado de ayuno con la Isosupra-lidose, tendrán que establecerse en estudios futuros. Para comodidad y eficaz cumplimiento en un adolescente, será ideal que se implemente la nueva presentación.⁹⁶⁻⁹⁹

Mito

La isotretinoína con dieta reducida en carbohidratos como tratamiento único... ¿funciona?

Realidad

La influencia de una dieta occidental sobrees- timula el conductor clave del metabolismo, la cinasa sensible a los factores de crecimiento y crecimiento m-TORC1. Se ha detectado aumento de la actividad de m-TORC1 en la piel lesionada y en las glándulas sebáceas de pacientes con acné en comparación con controles sin acné. Ese aumento de la señalización de m-TORC1 es un rasgo característico del acné vulgar, la resistencia a la insulina, la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Los estudios apuntan a que es una dupla promisoría.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Mito

La causa más común del abandono del trata- miento son los efectos secundarios.

Realidad

Los pacientes más jóvenes tienen más probabi- lidades de completar el tratamiento propuesto, tal vez debido a mayor participación (“supervi- sión sinergista”) de los padres en el cuidado de la salud de ellos. Por último, dada la alta tasa de abandono durante el primer mes de terapia, la mejor detección del paciente y atención especial a la primera programación de citas de seguimiento pueden ser críticas para aumentar el apego al tratamiento. Considérese un efecto secundario indeseable el exceso de información- desinformación del paciente, propiciada por comentarios del vulgo, del familiar o de un mal seleccionado *link* conseguido inoportunamente en internet y todas las variantes de redes sociales. El colega médico puede fungir reflexivamente como un participante esencial del proyecto de rehabilitar a un paciente acnéico, al favorecer que el paciente que acuda a él con motivo de un efecto adverso sea referido al prescriptor res- ponsable, evitando innecesarias confrontaciones o indebidas sobreespeculaciones.¹⁰³⁻¹¹⁷

Los mitos que adolece la isotretinoína son ge- nerados por “lagunas” en la comunicación lo suficientemente amplias como para requerir que los pacientes reclamen más apoyo y se relacionan con síntomas percibidos (frecuentemente de forma exagerada) como efectos secundarios de la medica- ción. La falta de apego a la isotretinoína prevalece entre los pacientes adolescentes con acné sin poderse comparar al apego a los medicamentos tópicos, que tiende a disminuir con el tiempo.

La existencia y prevalencia de mitos respalda la necesidad de proporcionar a los pacientes mayor información prospectiva y real del tratamiento como alta prioridad. No basta la información que el paciente adquiere por propia cuenta, sino que debe ser dialogada a cada consulta. Los padres del enfermo temen que contraiga un severo daño hepático o la paciente no desea usar método anticonceptivo formal o bebe alcohol inmoderadamente, pero no desea abandonar el tratamiento porque su carácter ha mejorado y recobró seguridad y teme dejar la isotretinoína. Para el dermatólogo enterado al día respecto a esta enfermedad va quedando cada vez más claro que el crecimiento de los sebocitos proinflamatorios y la señalización a través de los cada vez mejor identificados mediadores inflamatorios que re- vierten, a su vez, mediante la señalización de la isotretinoína proapoptósica (prodroga y nuevos metabolitos activos), y casi está por dilucidarse una vacuna y una más específica terapéutica desde la etapa prepuberal en pacientes con más riesgo. El empoderamiento (*empower* = dar poder, hacer poderoso) del paciente se refiere a un proceso que facilita su cambio conductual, favorece la res- ponsabilidad y la toma de decisiones informadas para alcanzar objetivos terapéuticos. Se orienta a fomentar el autocuidado en salud y la autoeficacia. Es tarea de los profesionales de la salud facilitar los mejores conocimientos y habilidades para que el paciente sea capaz de escoger entre las opciones que tiene al alcance y actuar en consecuencia. En la respuesta empática que abate mitos (parte

del sistema de creencias de una cultura o de una comunidad, que los considera historias verdaderas), el dermatólogo, quien es único especialista que por razones éticas, médico-legales y de mayor experiencia para tratar el acné, debe seleccionar o descartar a los pacientes que puedan recibir isotretinoína, conoce a detalle los efectos secundarios esperables y sabe como resolverlos, distingue claramente entre sus emociones y las del enfermo, pero hace el esfuerzo de ponerse en su lugar y entender sus sentimientos. No lo confunde con el “mito” de la cordialidad, que es mera cuestión de modales o de elemental educación.

La empatía clínica no es ya adorno ni complemento, sino una competencia médica esencial y una actitud humanísticamente imprescindible antes de prescribir. Brilla con luz propia la capacidad de comunicarse y de comprender al paciente, como elemento esencial de la calidad asistencial, asociado indefectiblemente con la satisfacción y compromiso responsable del paciente y el apego al tratamiento, y anticipa menores quejas por mala *praxis* e insustentable creación de nuevos mitos.

Concluiremos, en asertivas palabras del autor ya aludido al inicio de este escrito, Antonio Escotado: “La ciencia es un mito, sólo que es el mito más hermoso, el único generalizable a toda la especie y quizá el más digno de respetarse”.

REFERENCIAS

- Poletti Vázquez ED, Hernández Collazo AA. Acné: nuevas tendencias, mejores estrategias. En: Sociedad Mexicana de Dermatología, AC; Arenas Guzmán R, Torres Guerrero E, Salazar-Rojas E. PRODERMA Programa de actualización en dermatología. (Sistema de Educación Continua a Distancia. v 1) CDMX. Armed Panamericana; 2017:73-108.
- Storm A, Benfeldt E, Andersen SE, Andersen J. Basic drug information given by physicians is deficient, and patients' knowledge low. *J Dermatol Treat* 2009;20(4):190-3.
- Shirley ED, Sanders JO. Patient satisfaction: implications and predictors of success. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(10):e691-4.
- Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(1):39-51.
- Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7(2 Suppl):S3-S21.
- Dréno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol.* 2010;49(4):448-56.
- Corey KC, Cheng CE, Irwin B, Kimball AB. Self-reported help-seeking behaviors and treatment choices of adolescents regarding acne. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):36-41.
- Barbieri JS, James WD, Margolis DJ. Trends in prescribing behavior of systemic agents used in the treatment of acne among dermatologists and nondermatologists: A retrospective analysis, 2004-2013. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:456-63.
- Kaminsky A, Flores-White M, Poletti ED, et al. Acné, un enfoque global. 2ª ed. Alfa Omega grupo editor. Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología (GILEA). Buenos Aires, Argentina; 2012:192-213.
- Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(2S1):S1-S23.
- Wolverton SE, Harper JC. Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14(2):71-76.
- Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(1):39-51.
- Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(5):S150-7.
- Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Therapy* 2017;30(4):e12483.
- Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, et al. American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(3):348
- Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(9):1480-1490.
- Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2013;54:157-162.
- Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2010;51:248-253.
- Rademaker M, Birchall N, Wishart. J. Isotretinoin 5 mg/day for persistent adult acne. *Australas J Dermatol* 2013;54(Suppl 2):20.

20. Coloe J, Morrell DS. Could higher doses of isotretinoin reduce the frequency of treatment failure in acne patients? *J Am Acad Dermatol* 2011;65(2):422-423.
21. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol* 2013;149(12):1392-1398.
22. Plewig G, Dressel H, Pflieger M, Michelsen S, Kligman. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2:31-45.
23. Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol* 2011;164:1369-1375.
24. Yap FB. Safety and efficacy of fixed-dose 10 mg daily isotretinoin treatment for acne vulgaris in Malaysia. *J Cosmetic Dermatol* 2017;16(3):348-52.
25. McIntee TJ, Bruckner AL. Challenges in optimizing isotretinoin use for acne vulgaris. *JAMA Dermatology*. 2013;149(12):398-399.
26. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN et al. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alter nate days) with topical clindamycin in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:556-60.
27. Mehra T, Borelli C, Burgdorf W, Rocken M, Schaller M. Treatment of severe acne with low-dose isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2012;92:247-248.
28. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1979;300(7):329-333.
29. Ryan-Kewley AE, Williams DR, Hepburn N, Dixon RA. Differentially controls *Propionibacterium acnes* on skin of acne patients. *Front Microbiol* 2017;1381(8):1-11.
30. Dreno B, Martin R, Moyal D, et al. Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne. *Exp Dermatol* 2017;26:798-803.
31. Spierings NMK, Natkunarajah J, Bansal A et al. Should we be prescribing isotretinoin to patients with peanut allergies? *Clin Exp Dermatol* 2015;40:824-5.
32. McCarthy S, Murphy M, Hourihane JO. Peanut allergy and isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:814-15.
33. Alden K, Chowdhury MM, Williams PE, Kalavala M. Protocol for investigation of possible soya allergy in patients being considered for treatment with isotretinoin or alitretinoin. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:326-7.
34. Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Therapy* 2015;28:151-157.
35. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, et al. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152:35-44.
36. Brito MF, Sant'Anna IP, Galindo JC, et al. Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2010;85:331-7.
37. Galán-Gutiérrez M, Ruíz-Villaverde R. Síndrome nefrótico secundario a isotretinoína. *Piel* 2013;28(5):316-322.
38. Duffy EK, Bales CB, Carlow DC, Treat JR. Spurious elevation of aspartate aminotransferase in a patient on isotretinoin. *J Am Acad Derm* 2014;71:e132-e133.
39. Webster GF1, Webster TG, Grimes LR. Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST and ALT to predict liver abnormality. *Dermatol Online J* 2017;23(5):e13030.
40. Shinkai K, McMichael A, Linos E. Isotretinoin laboratory test monitoring--a call to decrease testing in an era of high-value, cost-conscious care. *JAMA Dermatol* 2016;152(1):17-19.
41. Rodondi N, Roger Darioli, Albert-Adrien Ramelet AA, Hohl D et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: A pharmacogenetic study. *Ann Intern Med* 2002;136:582-589.
42. Vilaverde-Schmitt J, Tavares M, Bochnia FC. Adult women with acne have a higher risk of elevated triglyceride levels with the use of oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2011;86(4):807-10.
43. Kızılyel O, Metin MS, Elmas ÖF, Çayır Y, Aktaş A. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis* 2014;94:234-238.
44. Bugdayci G, Polat M, Oguzman H, Cinpolat HY. Interpretation of biochemical tests using the reference change value in monitoring adverse effects of oral isotretinoin in 102 ethnic Turkish patients. *Lab Med* 2016;47(3):213-219.
45. Bershada S, Rubinstein A, Paterniti JR, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med* 1985;313:981-5.
46. McCarter TL, Chen YK. Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1855-8.
47. Gómez-Bernal S, Rodríguez-Pasos L, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Rhabdomyolysis during isotretinoin therapy. *Actas Dermosifilogr* 2011;102(5):390-1.
48. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AL, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med* 2008;19:568-74.
49. Guttman-Tassky E, Hayak T, Muchnik L, et al. Acute rhabdomyolysis and myoglobinuria associated with isotretinoin treatment. *Int J Derm* 2003;42:499-500.
50. Heudes AM, Laroche L. Muscular damage during isotretinoin treatment. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:94-97.
51. McBurney EI, Rosen DA. Elevated creatine phosphokinase with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:528-529.
52. Kaymak Y. Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int J Dermatol* 2008;47:398-401.
53. Landau M, Mesterman R, Ophir J, et al. Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in

- patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2001;81:350-352.
54. Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Alleged isotretinoin-associated inflammatory bowel disease: disproportionate reporting by attorneys to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(3):393-8.
 55. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, et al. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(2):210-6.
 56. Coughlin SS. Clarifying the purported association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *J Environ Health Sci* 2015;1(2).
 57. Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JA. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatol* 2014;150(12):1322-6.
 58. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2013;133:907-912.
 59. McDonald K, Shelley A, Jafferany M. The PHQ-2 in dermatology standardized screening for depression and suicidal ideation. *JAMA Dermatol* 2018;154(2):139-141.
 60. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatr* 2015;5:222-227.
 61. Picardi A, Lega I, Tarolla E. Suicide risk in skin disorders. *Clin Dermatol* 2013;31(1):47-56.
 62. Schrom K, Nagy T, Mostow E. Depression screening using health questionnaires in patients receiving oral isotretinoin for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):237-239.
 63. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract* 2005;55(511):134-138.
 64. Oliveira JM, Sobreira G, Velosa J, et al. Association of isotretinoin with depression and suicide: a review of current literature. *J Cutan Med Surg* 2018;22(1):58-64.
 65. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(11):1435-1442.
 66. Bettoli V, Borghi A, Mantovani L, Scorrano R, Minghetti S. Safe use of oral isotretinoin after pseudo-tumor cerebri due to minocycline. *Eur J Dermatol* 2011;21(6):1024-5.
 67. Friedman DI, Gordon LK, Egan RA, et al. Doxycycline and intracranial hypertension. *Neurology* 2004;22:62(12):2297-9.
 68. Melnick BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol* 2017;97:173-181.
 69. Altman, EM. Isotretinoin and pregnancy prevention: Do we need to take a long, hard look at ourselves? *JAMA Dermatology* 2014;150:361-362.
 70. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med* 1995;333(2):101-106.
 71. Sladden MJ, Harman KE. What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin? *Arch Dermatol* 2007;143(9):1187-1188.
 72. Kelsey A, Finch J, Grant-Kels JM. I pledge to prescribe ethically. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:821-2.
 73. Shin J, Cheatham TC, Wong L et al. The impact of the iPledge program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(6):1117-1125.
 74. Pinheiro SP, Kang EM, Kim CY, et al. Concomitant use of isotretinoin and contraceptives before and after iPledge in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(12):1251-7.
 75. Kovitwanichkanont T, Driscoll T. A comparative review of the isotretinoin pregnancy risk management programs across four continents. *Int J Dermatol* 2018;3:[Epub ahead of print] Review.
 76. Werner CA, Papic MJ, Ferris LK, Schwarz EB. Promoting safe use of isotretinoin by increasing contraceptive knowledge. *JAMA Dermatol* 2015;151(4):389-93.
 77. Dathe K, Schaefer C. Drug safety in pregnancy: the German Embryotox institute. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(2):171-179.
 78. Stancil SL, Miller M, Briggs H, et al. Contraceptive provision to adolescent females prescribed teratogenic medications. *Pediatrics* 2016;137(1):e20151454.
 79. Altman EM. Isotretinoin and pregnancy prevention: do we need to take a long, hard look at ourselves? *JAMA Dermatol* 2014;150(4):361-2.
 80. Cammarata-Scalisi F, Nieves D, Avendaño A, et al. Embriopatía por isotretinoína. Una entidad que puede evitarse. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):e303-e307.
 81. Brown SM, Aljefri KA, Waas R, Hampton PJ. 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* 2017;16:1-53.
 82. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Therapy* 2013;26:337-346.
 83. Çınar L, Kartal D, Ergin C, et al. The effect of systemic isotretinoin on male fertility. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35(4):296-9.
 84. HB Prather, M Alam, E Poon, et al. Laser safety in isotretinoin use: a survey of expert opinion and practice. *Dermatol Surg* 2017;43:357-363.
 85. Khatri KA, Iqbal N, Bhawan J. Laser skin resurfacing during isotretinoin therapy. *Dermatol Surg* 2015;41:758-759.
 86. Wooton CI, Artwright RPE, Manning PM, Williams HC. Should isotretinoin be stopped prior to surgery? A critically appraisedopic. *Br J Dermatol* 2014;170:239-244.

87. Spring LK, Krakowski AC, Alam M, et al. Isotretinoin and timing of procedural interventions: a systemic review with consensus recommendations. *JAMA Dermatol* 2017;153:802-809.
88. Kim HW, Chang SE, Kim JE, et al. The safe delivery of fractional ablative carbon dioxide laser treatment for acne scars in Asian patients receiving oral isotretinoin. *Dermatol Surg* 2014;40:1361-1366.
89. Chandrashekar BS, Varsha DV, Vasanth V, et al. Safety of performing invasive acne scar treatment and laser hair removal in patients on oral isotretinoin: a retrospective study of 110 patients. *Int J Dermatol* 2014;53:1281-1285.
90. Yoon JH, Park EJ, Kwon IH, et al. Concomitant use of an infrared fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne and acne scars. *J Dermatolog Treat* 2014;25:142-146.
91. Ungarelli LF, Hetem CM, Farina Jr JA. Is it safe to operate on patients taking isotretinoin? *Aesthetic Plast Surg* 2016;40:139-148.
92. Dimery IW, Hong WK, Lee JJ, et al. Phase I trial of alpha-tocopherol effects on 13-cisretinoic acid toxicity. *Ann Oncol* 1997;8:85-9.
93. Balighi K, Daneshpazhooh M, Lajevardi V, Talebi S. Cheilitis in acne vulgaris patients with no previous use of systemic retinoid products. *Australas J Dermatol* 2017;58:211-213.
94. Lebwahl M. Clinical pearl: vitamin E (α -tocopherol), 800 IU daily, may reduce retinoid toxicity. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:260.
95. Strauss JS, Gottlieb AB, Jones T, et al. Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: A randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:777-84.
96. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Results of a phase III double-blind randomized parallel-group non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Derm* 2014;13:665-670.
97. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: A randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:762-7.
98. Keri J. What's new in acne and rosacea? *Semin Cutan Med Surg* 2016;35(2):103-6.
99. Tan J, Knezevic S. Improving bioavailability with a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose). *Skin Therapy Lett* 2013;18(6):1-3.
100. Melnik B. Dietary intervention in acne: attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol* 2012;4(1):20-32.
101. Melnik BC, Schmitz G. Are therapeutic effects of antiacne agents mediated by activation of FoxO1 and inhibition of mTORC1? *Exp Dermatol*. 2013 Jul;22(7):502-4.
102. Melnik BC. The TRAIL to acne pathogenesis: let's focus on death pathways. *Exp Dermatol* 2017;26(3):270-272.
103. Kazemi T, Sachsman SM, Wilhalme HM, Goh C. Isotretinoin therapy: a retrospective cohort analysis of completion rates and factors associated with non-adherence. *J Am Acad Dermatol* 2018;S0190-9622(18).
104. Rao PK, Bhat RM, Nandakishore B, et al. Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Indian J Dermatol* 2014;59:316.
105. Kelh  l   HL, Fyhrquist N, Palatsi R, Lehtimäki S, et al. Isotretinoin treatment reduces acne lesions but not directly lesional acne inflammation. *Exp Dermatol* 2016;25:477-478.
106. Tan X, Al-Dabagh A, Davis SA, Lin HC, Balkrishnan R, Chang J, Feldman SR. Medication adherence, healthcare costs and utilization associated with acne drugs in Medicaid enrollees with acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(3):243-51.
107. Hong J, Nguyen TV, Prose NS. Compassionate care: enhancing physician-patient communication and education in dermatology: Part II: Patient education. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(3):364.e1-10.
108. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(9):1480-1490.
109. Leyden JJ, Del rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7(2 Suppl):S3-S21.
110. Dr  no B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol* 2010;49(4):448-56.
111. Zaghoul SS, Cunliffe WJ, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with treatments in acne. *Br J Dermatol* 2005;152(5):1015-21.
112. Corey KC, Cheng CE, Irwin B, Kimball AB. Self-reported help-seeking behaviors and treatment choices of adolescents regarding acne. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):36-41.
113. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-973.
114. Karadag AS, Parish LC, Lambert WC. Isotretinoin in retrospect. *Clin Dermatol* 2017;35(3):335-9.
115. Kazemi T, Sachsman SM, Wilhalme HM, Goh C. Isotretinoin therapy: a retrospective cohort analysis of completion rates and factors associated with non-adherence. *J Am Acad Dermatol* 2018;S0190-9622(18).
116. Borgonjen RJ, de Lange JA, van de Kerkhof PCM. Guideline-based clinical decision support in acne patients receiving isotretinoin: improving adherence and cost-effectiveness. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(10):e440-e442
117. Domínguez-Cruz JJ, Pereyra-Rodríguez JJ, Ruiz-Villaverde R. Empoderamiento y dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109(2):133-139.

Acné fulminante

Acne fulminans.

Juan Luis Bueno-Wong,¹ Fernando Gamboa-Ramírez,⁴ María Teresa Barrón-Tapia,² Luis Alberto Bonilla-Acurate,⁵ Héctor Proy-Trujillo,⁶ Lorena Estrada-Aguilar³

Resumen

Se comunican tres casos de pacientes adolescentes que padecían una dermatosis diseminada a las zonas sebóricas en la cara, el tórax y la espalda, constituida por lesiones polimorfas con múltiples comedones, pápulas, pústulas y úlceras cubiertas de costras sanguíneas y melicéricas de inicio agudo y subagudo acompañada de fiebre y ataque al estado general. Se estableció el diagnóstico de acné fulminante, variante grave de acné que afecta a varones de 13 a 26 años de etiopatogenia incierta relacionada estrechamente con activación de la vía del inflammasoma. El tratamiento inicial fue con isotretinoína a dosis baja con prednisona. La recuperación fue lenta; las cicatrices fueron la secuela principal.

PALABRAS CLAVE: Acné fulminante; cicatrices.

Abstract

This paper reports three cases of adolescent patients with disseminated dermatosis to sebaceous areas on the face, chest and back, consisting of a polymorphous lesions with multiple blackheads, papules, pustules and ulcers covered with blood crusts and honey crusts, of acute and subacute onset with fever and attack on the general condition. The diagnosis of acne fulminans was established, which is a severe variant of acne that affects men from 13 to 26 years whit etiopathogenesis highly related to activation of the inflammasome pathway. The initial treatment was based on isotretinoin at low doses coupled with prednisone. The recovery was slow, being the main sequel the presence of scars.

KEYWORDS: Acne fulminans; Scars.

¹ Residente de segundo año de Dermatología.

² Dermatóloga y cirujana dermatóloga, adscrita y profesora adjunta de Dermatología.

³ Dermatóloga y cirujana dermatóloga. Jefa de servicio y profesora adjunta de Dermatología

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México, México.

⁴ Médico pasante de servicio social, Centro de Salud Xocempich, SSY, Dzitás, Yucatán, México.

⁵ Dermatólogo y Director General Adjunto de Sanidad Naval, Secretaría de Marina, Ciudad de México, México.

⁶ Dermatólogo y Cirujano Dermatólogo, adscrito al Centro Dermatológico de Yucatán, SSY, Mérida, Yucatán, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Juan Luis Bueno Wong
Dr.Buenowong@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Bueno-Wong JL, Gamboa-Ramírez F, Barrón-Tapia MT, Bonilla-Acurate LA y col. Acné fulminante. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S75-S83.

ANTECEDENTES

El acné fulminante es también conocido como acné maligno. Es la variante más grave del acné vulgar. Esta enfermedad se distingue por la aparición súbita de nódulos que se ulceran acompañados de síntomas sistémicos con predominio en varones de 13 a 26 años de edad. Fue descrita por primera vez por Colville, quien la denominó: "acné conglobata más enfermedad febril".¹

Más tarde, en 1971, Kely y Burns describieron la poliartralgia como parte importante de esta enfermedad y lo llamaron acné conglobata ulceroso febril agudo con poliartralgia. En 1975 Plewig y Kligman describieron al acné fulminante como una afección clínica diferente al acné conglobata y propusieron una fisiopatología distinta.^{2,3}

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 17 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México que acudió a urgencias pediátricas del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, Ciudad de México, por padecer una dermatosis diseminada, bilateral, con tendencia a la simetría que afectaba la cara en la frente, las mejillas, el mentón y los ángulos mandibulares (**Figura 1A y B**), el cuello, el tórax y la espalda en toda su extensión (**Figura 1C y D**), polimorfa, constituida por incontables comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas, numerosos nódulos en su mayor parte ulcerados con centro necrótico y costras sanguíneas en la superficie, así como múltiples cicatrices con centro atrófico y en picahielo; las lesiones eran de diversos tamaños, sobre una base eritematosa. La dermatosis se acompañaba de dolor en las lesiones, poliartralgia, mialgias, fiebre, astenia, adinamia y mal



Figura 1. Dermatitis del caso 1.

estado general. Inició su padecimiento actual dos días previos a su visita a urgencias con la aparición súbita de lesiones en la cara y el tronco anterior y posterior; dos horas antes manifestó la afección sistémica, por lo que se solicitó valoración por el servicio de Dermatología del hospital. El paciente no tenía antecedentes patológicos de importancia para su padecimiento actual.

En los estudios de laboratorio llamó la atención la leucocitosis de 16,000 mL/ μ L, trombocitosis de 680,000 mL/ μ L, velocidad de sedimentación globular de 48 mm/h y deshidrogenasa láctica de 462 mg/dL por arriba del límite superior; cultivo faríngeo y urocultivo sin desarrollo. Radiografía de tórax sin afectación ósea.

Se estableció el diagnóstico por parte del servicio de Dermatología de acné fulminante, se inició tratamiento con prednisona a dosis de 0.5 mg/kg

cada 24 horas vía oral, isotretinoína 0.5 mg/kg/día, fomentos con solución hiperoxigenada cada 12 horas en las lesiones con costra sanguínea y trimetoprim con sulfametoxazol 160/800 mg vía oral cada 12 horas. Se decidió ingreso a hospitalización para mejorar el estado general. Tres días posteriores el paciente egresó y continúa en seguimiento por consulta externa. Se inició reducción de prednisona a la sexta semana y se mantiene con isotretinoína con incremento gradual hasta 1 mg/kg/día hasta dosis acumulada de 150 mg/kg. A los seis meses de tratamiento el paciente sólo tenía múltiples cicatrices con centro atrófico, cicatrices en picahielo y máculas hipercrómicas posinflamatorias (**Figura 2**).

Caso 2

Paciente masculino de 16 años de edad, originario y residente de Valladolid, Yucatán, quien acudió por padecer una dermatosis diseminada a la cara en la frente, las mejillas y el mentón, el tronco anterior y posterior, constituida por lesiones polimorfas con múltiples comedones,

pústulas, nódulos y úlceras cubiertas de costras melicéricas y sanguíneas con eritema en la base que confluían formando placas de gran tamaño con bordes irregulares y mal definidos (**Figura 3**).

El paciente carecía de antecedentes patológicos de importancia para su padecimiento actual, tenía seis meses de evolución con la dermatosis; había recibido múltiples tratamientos por médicos no dermatólogos con esteroides sistémicos y antibióticos no especificados; tres días previos a su valoración tuvo ataque al estado general, caracterizado por fiebre no cuantificada, artralgias y mialgias, por lo que decidí acudir al Centro Dermatológico de Yucatán. Las pruebas de función hepática estaban dentro de parámetros normales y el perfil de lípidos no tenía alteraciones. Se estableció el diagnóstico de acné fulminante y se inició tratamiento con fomentos secantes y mupirocina en úlceras con costra cada 12 horas, prednisona 20 mg vía oral cada 24 horas, trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg cada 12 horas e isotretinoína 20 mg vía oral cada 24 horas. Se suspendió el anti-



Figura 2. Evolución a seis semanas de tratamiento del caso 1.



Figura 3. Dermatitis del caso 2.

biótico al iniciar isotretinoína y se continuó con tratamiento combinado durante seis semanas, iniciando la reducción de la dosis de prednisona hasta suspender y manteniendo isotretinoína hasta lograr una dosis acumulada de 150 mg/kg, con remisión completa del cuadro y quedando con cicatrices como secuela.

Caso 3

Paciente masculino de 19 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México, que acudió a la consulta dermatológica privada por padecer

una dermatosis diseminada con tendencia a la simetría que afectaba la cara en la frente, las mejillas y el mentón, el tórax, la espalda y los miembros superiores, polimorfa, constituida por múltiples pápulas, pústulas, comedones abiertos y cerrados, nódulos ulcerados cubiertos de costra sanguínea de base eritematosa. Tenía antecedente de acné leve de varios años de evolución sin tratamiento, inició con el empeoramiento del cuadro tres días antes de acudir a valoración en donde llamó la atención la existencia de artralgias, mialgias e hipertermia no cuantificada. Sin antecedentes personales patológicos de importancia para su padecimiento actual. Los estudios de laboratorio evidenciaron leucocitosis leve con pruebas de funcionamiento hepático normales, por lo que se decidió iniciar tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso e isotretinoína a dosis de 0.5 mg/kg de peso. El paciente mostró mejoría importante a las dos semanas de tratamiento, se inició reducción de la dosis del esteroide a la tercera semana con vigilancia de nuevas úlceras y posteriormente se aumentó la dosis de isotretinoína a 1 mg/kg de peso hasta llegar a una dosis acumulada de 150 mg/kg (**Figura 4**).

DISCUSIÓN

El acné fulminante es una afección poco prevalente en nuestra localidad. Es importante su diagnóstico oportuno; los médicos no sensibilizados suelen confundirlo con procesos infecciosos, lo que retrasa su manejo adecuado. El principal diagnóstico diferencial es el acné conglobata (**Cuadro 1**).⁴

La etiopatogenia aún es desconocida, existen varias teorías en las que la piedra angular es *Propionibacterium acnes*. Una teoría propone como causa el excesivo contacto de la bacteria con las células inflamatorias en el folículo piloso provocando aumento en la respuesta inmunitaria; en ocasiones esta respuesta exacerbada es desencadenada por isotretinoína a dosis altas



Figura 4. Dermatitis del caso 3.

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial

	Acné fulminante	Acné conglobata
Sexo	Hombre	Hombres > mujeres
Edad	13-16 años	20-25 años
Inicio	Repentino	Progresivo
Topografía	Zonas seboreicas	Zonas seboreicas
Morfología	Úlceras con centro necrótico	Nódulo-quísticas
Signos y síntomas	Fiebre, leucocitosis, elevación del volumen de sedimentación globular, poliartralgia, osteólisis, proteinuria, eritema nudoso y hepatoesplenomegalia	No presentes

provocando el incremento de la fragilidad del canal pilosebáceo, lo que resulta en contacto amplio de los antígenos de *P. acnes* y el sistema inmunológico.⁵

Otra teoría propone una probable predisposición genética ante el agente; se han detectado gemelos con patrón idéntico de acné fulminante con antígenos HLA A2, A3; HLA B7, B44; DR4, 11; DQw 7, w8.⁶

Ambas teorías convergen en la activación inmunitaria mediada por factor de necrosis tumoral alfa, liberación de citocinas que provocan la migración de neutrófilos a las lesiones, desen-

cadena una respuesta inmunológica tipo III y IV, traduciéndose clínicamente en la importante reacción inflamatoria que causa los síntomas sistémicos característicos del acné fulminante.⁴

En estudios recientes se relacionó ampliamente con liberación de IL-1 y activación de la vía del inflamasoma.⁷

Aunque la isotretinoína es uno de los medicamentos de primera elección, las dosis a administrar deben ser bajas debido a que en la bibliografía hay casos reportados de acné fulminante secundario a acné severo tratado con isotretinoína a dosis altas.^{8,9}

El cuadro clínico está conformado por afectación a zonas seboreicas con predominio en la cara, el tórax anterior, específicamente en V del escote y tórax posterior y, en menor prevalencia, los miembros superiores. En términos morfológicos, está constituida por nódulos inflamatorios que tienden a ulcerarse en la superficie con formación de costras sanguíneas.⁵ En la mayoría de los casos se acompaña de síntomas sistémicos, como fiebre, escalofríos, artralgias, mialgias y hepatoesplenomegalia. Puede haber de manera concomitante eritema nudoso, osteólisis aséptica y miositis. Las lesiones son de aparición súbita y esto lo diferencia de otras variedades de acné severo, como el acné conglobata.^{3,10}

En la actualidad se ha descrito cuatro tipos:⁷

Acné fulminante con síntomas sistémicos (más común). Es de manifestación abrupta, constituido por nódulos que se ulceran y se cubren de costras sanguíneas que pueden confluir formando grandes úlceras de bordes irregulares con fondo hemorrágico, además de la aparición de síntomas sistémicos constituidos por fiebre, malestar, dolor óseo, artralgias, leucocitosis y que puede acompañarse de eritema nudoso. Hay alteraciones en los estudios de laboratorio con elevación de reactantes de fase aguda y puede acompañarse de daño óseo.

Acné fulminante sin síntomas sistémicos. Misma manifestación clínica que el anterior, sólo que sin síntomas sistémicos.

Acné fulminante inducido por isotretinoína con síntomas sistémicos. Forma de acné fulminante inducida por fármacos; también puede vincularse con la administración de testosterona o de fármacos anabólicos.

Acné fulminante inducido por isotretinoína sin síntomas sistémicos. Mismo antecedente de fármaco desencadenante sin síntomas acompañantes.

Se ha relacionado con diversos síndromes autoinflamatorios, como SAPHO, PAPA, PASH y PAPASH, que son síndromes que comparten las manifestaciones de la enfermedad en las articulaciones y el acné fulminante. El síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) es un trastorno musculoesquelético con hallazgos cutáneos variables. Su manifestación cutánea más frecuente es la pustulosis palmo-plantar y el acné, incluido el acné conglobata, acné fulminante y la hidradenitis supurativa, además, se acompaña de fiebre alta y pérdida de peso. En la mayor serie de casos de SAPHO se observó preponderancia de mujeres y edad media de 32 años. Sólo 18% demostró alguna variante de acné severo. El síndrome PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné) es un trastorno autosómico dominante raro que se manifiesta en la niñez con enfermedad articular pauciarticular y noaxial. La afección articular es la característica principal con inicio en la infancia temprana y alivio en la pubertad. El pioderma gangrenoso afecta comúnmente las extremidades inferiores con severidad variable. También se asocia estrechamente con PASH, que incluye pioderma gangrenoso, acné severo e hidradenitis supurativa. El síndrome PAPASH, además de los hallazgos del PASH, también se relaciona con artritis piógena (**Figura 5**).⁷

Los estudios de laboratorio muestran leucocitosis, aumento del volumen de sedimentación globular, proteinuria y hematuria microscópica; los cultivos bacteriológicos son negativos. El 50% de los pacientes puede padecer lesiones líticas óseas y 25% lesiones destructivas severas, por lo que está indicada la realización de estudios de imagen. Habrá que solicitar pruebas de función hepática y perfil de lípidos en búsqueda de contraindicaciones para iniciar el tratamiento con isotretinoína.³

En términos histopatológicos, las lesiones provocadas por el acné fulminante afectan la

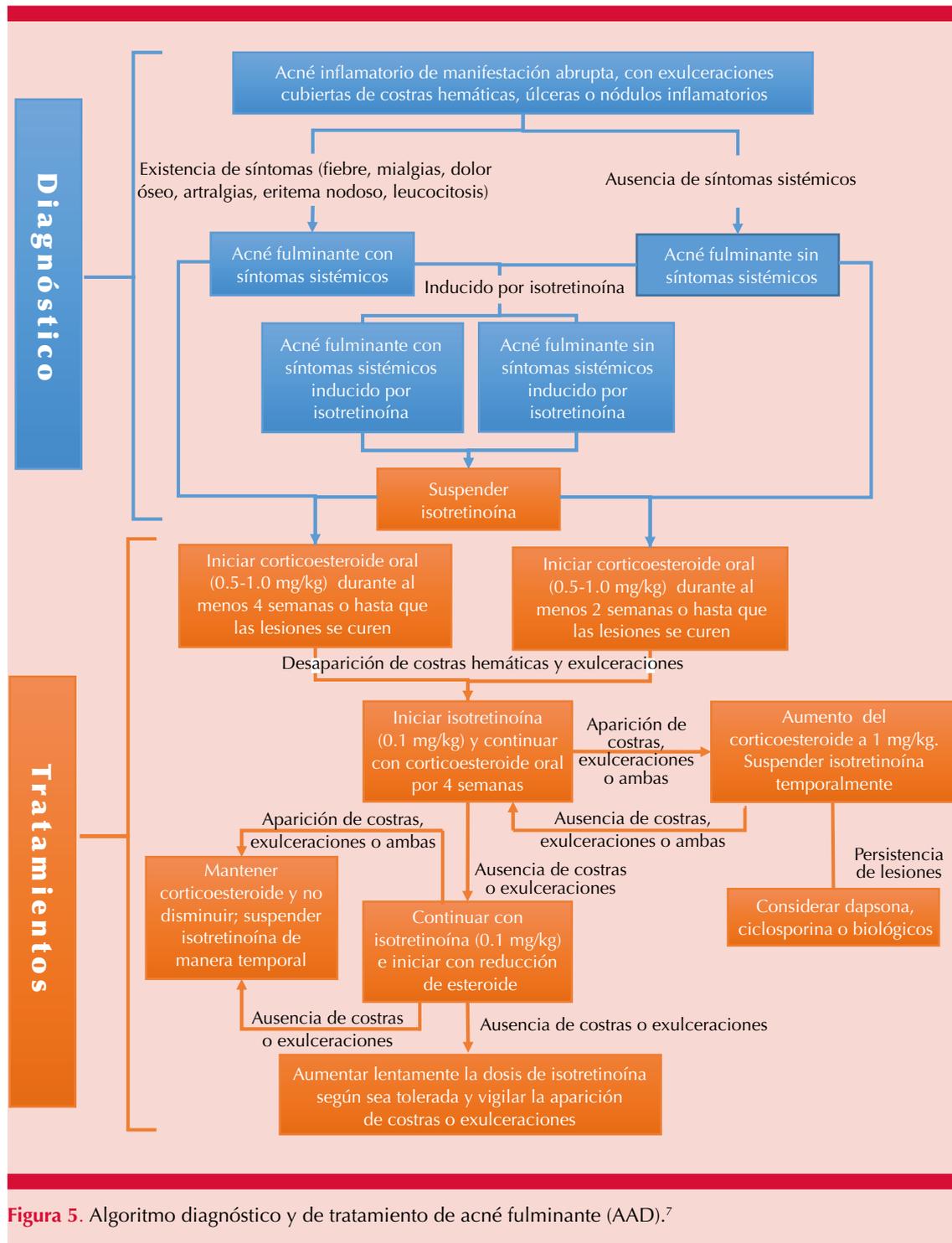


Figura 5. Algoritmo diagnóstico y de tratamiento de acné fulminante (AAD).⁷

dermis superficial y profunda, con úlceras de la epidermis, infiltrado inflamatorio granulomatoso denso, focos de necrosis, hemorragia y destrucción de folículos pilosebáceos.³

El tratamiento es con terapia combinada con prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg durante seis semanas más isotretinoína con dosis iniciales desde 0.2 mg/kg/día con incremento gradual hasta 1 mg/kg/día para lograr dosis acumulada de 150 mg/kg. Se recomienda la dapsona cuando el padecimiento se acompaña de eritema nudoso. También se ha propuesto la administración de inmunomoduladores, como azatioprina o ciclosporina, en caso de no haber respuesta adecuada a los esteroides. La terapia biológica con anti-TNF, como infliximab, está indicada como tratamiento del acné fulminante en el síndrome SAPHO.^{5,7}

En una revisión de Seukeran y Cunliffe se compararon 25 casos de acné fulminante y la respuesta con los diferentes tratamientos con antibióticos orales contra la terapia combinada con isotretinoína y prednisona; se observó que es mejor la terapia combinada con control de los síntomas en la primera semana y alivio de 75% de las lesiones a las 18 semanas de tratamiento.¹¹

Las tetraciclinas no se recomiendan como tratamiento de primera línea contra el acné fulminante. La mayoría de los expertos creen que es, en el mejor de los casos, mínimamente eficaz. Se recomienda la administración de tetraciclinas en pacientes intolerantes a la isotretinoína o los corticoesteroides orales. Se debe prescribir dosis máxima de tetraciclina (doxiciclina 100 mg dos veces al día, minociclina 100 mg dos veces al día, tetraciclina 500 mg a 1 g dos veces al día). Muchos clínicos prescriben antibióticos sistémicos para tratar previamente a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con isotretinoína en la creencia de que esto disminuye el riesgo de exacerbación de la dermatosis; sin embargo, no

existen datos basados en evidencia para apoyar esta creencia. Los posibles efectos adversos tras la administración concomitante de isotretinoína y tetraciclinas incluyen mayor riesgo de síndrome de pseudotumor cerebral (**Cuadro 2**).⁷

El pronóstico es bueno; debe hacerse seguimiento y envío a rehabilitación en caso de daño óseo y la principal complicación a largo plazo son las cicatrices que deben tratarse ya remitido el cuadro en su totalidad.⁵

CONCLUSIÓN

El acné fulminante es una afección que todos los médicos, dermatólogos o no, debemos conocer ampliamente. Se trata de una enfermedad autoinflamatoria y debe descartarse la afección a otro sistema además de la piel. El tratamiento oportuno combinado con prednisona e isotretinoína reducirá las secuelas. Estos casos muestran que a pesar de ser una afección clínica poco frecuente,

Cuadro 2. Tratamiento de acné fulminante

Prednisona	Fármaco de elección, dosis: 0.5-1 mg/kg/día/4-6 semanas	Tratamiento de primera línea
Isotretinoína	Siempre combinada con prednisona y cuando se haya descartado que el acné fulminante fue secundario a isotretinoína. Dosis inicial 0.25 mg/kg/día, aumento gradual a 2 mg/kg/día. Dosis acumulada: 120-150 mg/kg	
Dapsona	Efectiva para el tratamiento de acné fulminante con eritema nudoso	
Azatioprina o ciclosporina	Indicadas si hay mala respuesta a prednisona o persistencia de las lesiones después de cuatro semanas de tratamiento de primera línea	
Biológicos	Existe evidencia de su administración sólo en caso de síndromes autoinflamatorios	
Antibióticos	Controvertido. Sólo se justifica su administración si no hay adecuada tolerancia a isotretinoína, a base de doxiciclina, tetraciclina o minociclina	

se manifiesta en nuestra población y muestran de manera real el abordaje de esta enfermedad en un hospital de tercer nivel, centro público de atención especializada en dermatología y medio privado.

REFERENCIAS

1. Burns RE, Colville JM. Acne conglobata with septicemia. Arch Dermatol 1959;(79):361-3.
2. Plewig G, Kligman AM. Acne fulminans. Acne 1975;3:193.
3. Lugo RO. Acné fulminans. Comunicación de un caso. Dermatol Rev Mex 2009;53(5):243-7.
4. Jansen T, Plewig G. Acne fulminans. Int J Dermatol 1998;37(4):254-7.
5. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, et al. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. JEADV 2011;25:501-507.
6. Siong-Wong S, Pritchard MH, Holt PJ. Familial acne fulminans. Clin Exp Dermatol 1992;17:351-3.
7. Reywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. J Am Acad Dermatol 2017;77(1) 109-117.
8. López MA, Vicente MA, García MT, et al. Acne fulminans after the treatment with isotretinoin. An Esp Pediatr. 1999;51(2):200-2.
9. Barcala L, Vidal S, Páez JA, Sanchez E, Sanz A. Acné fulminante: a propósito de un caso desencadenado. Actas Dermosifiliogr 1999;90:177-180.
10. Reizis Z, Trattner A, Hodak E, David M, Sandband M. Acne fulminans with hepatosplenomegaly and erythema nodosum migrans. J Am Acad Dermatol 1991;24:886-8.
11. Seukeran D, Cunliffe W. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. Br J Dermatol 1999;141:307-309.



Acné fulminante ¿inducido por isotretinoína?

Acne fulminans, induced by isotretinoin?

Silvia Cristina Jaramillo-Manzur,¹ Cindy Guevara-Hernández,¹ Ana Gabriela Fuentes-Nava,¹ Valeria Lyzzete Díaz-Molina,² María Ivonne Arellano-Mendoza³

Resumen

El acné fulminante es una variante de acné que predomina en el género masculino, en adolescentes o adultos jóvenes. Se manifiesta con lesiones cutáneas inflamatorias, úlcero-necróticas y síntomas sistémicos o alteraciones bioquímicas. Se comunica el caso de un paciente de 19 años de edad con acné fulminante probablemente secundario a la administración de isotretinoína. Se inició tratamiento con esteroide sistémico sin suspender la isotretinoína, con alivio significativo; sin embargo, con múltiples cicatrices como secuela.

PALABRAS CLAVE: Acné fulminante; isotretinoína; *Cutibacterium acnes*; *Propionibacterium acnes*; esteroides.

Abstract

Acne fulminans is considered a variant of acne that predominates in the male gender, adolescents and young adults. It presents with inflammatory skin lesions, ulcero-necrotic and systemic symptoms and/or biochemical alterations. This paper reports the case of a 19-year-old male with acne fulminans probably secondary to the use of isotretinoin. Treatment with systemic steroid was started without suspending isotretinoin, with significant improvement; however, with multiple scars as sequelae.

KEYWORDS: *Acne fulminans*; *Isotretinoin*; *Cutibacterium acnes*; *Propionibacterium acnes*; *Steroids*.

¹ Médicos residentes del servicio de Dermatología.

² Médico adscrito al servicio de Dermatología.

³ Jefe del servicio de Dermatología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Silvia Cristina Jaramillo Manzur
crismanzur92@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Manzur SC, Guevara-Hernández C, Fuentes-Nava AG, Díaz-Molina VL, Arellano-Mendoza MI. Acné fulminante ¿inducido por isotretinoína? Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S84-S88.

ANTECEDENTES

El acné fulminante, también conocido como acné maligno, acné febril ulcerativo agudo y acné conglobata febril ulcerativo agudo con poliartalgias, es una variante del acné que se distingue por inicio súbito con lesiones inflamatorias y dolorosas, con predominio de nódulos y pseudoquistes. En 1937 lo describió Pautrier y en 1975 Plewig y Kligman lo denominaron acné fulminante. Se encuentra entre las formas especiales de acné en la clasificación del Consenso Ibero-Latinoamericano de 2014.¹⁻³ Hasta el momento se han reportado aproximadamente 150 casos y en nuestra búsqueda 12 casos en relación con la administración de isotretinoína.⁴⁻¹⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 19 años de edad, originario del Estado de México, sin antecedentes patológicos de importancia. Inició su padecimiento en agosto de 2014 con pápulas y pústulas, tratado con jabón con ácido salicílico y crema con betametasona, gentamicina y clotrimazol durante un año. En febrero de 2018 un médico particular indicó clindamicina durante 5 días e isotretinoína a dosis de 20 mg cada 24 horas con dosis total acumulada de 15.6 mg/kg. Dos meses después de iniciar el tratamiento el paciente padeció múltiples abscesos y costras melicéricas en el tronco, dolor de tipo ardoroso EVA 8/10, malestar general, astenia, adinamia e hipertermia, por lo que acudió a nuestro servicio. A la exploración física se encontró con dermatosis diseminada en la cara en la región frontal, bimalar y el mentón, el cuello en la cara anterior, el tronco en la zona V del escote y la cara posterior en su totalidad. La dermatosis estaba constituida por múltiples pápulas, lesiones de aspecto nodular, pústulas, abscesos, trayectos fistulosos con exudado seropurulento, exulceraciones de fondo eritematoso (+) cubiertas por costras melicérico-sanguíneas y

múltiples cicatrices deprimidas puntiformes, en caja y algunas queloides (**Figura 1**). Los estudios de laboratorio mostraron leucocitosis ($13,300 \times 10^3/\mu\text{L}$), neutrofilia ($10,770 \times 10^3/\mu\text{L}$), anemia



Figura 1. Nódulos, lesiones úlcero-necróticas y costras melicérico-sanguíneas en la cara, el cuello y el tronco.

normocítica normocrómica grado I de la OMS (13.3 g/dL), trombocitosis ($668,000 \times 10^3/\mu\text{L}$) e hiperfibrinogenemia de 764 mg/dL. La radiografía de tórax no mostró alteraciones. Con base en los datos clínicos, las manifestaciones sistémicas y las alteraciones bioquímicas se estableció el diagnóstico de acné fulminante; se inició tratamiento con prednisona a dosis de 25 mg con esquema de dosis-reducción, pentoxifilina 800 mg, se mantuvo isotretinoína a dosis de 20 mg, analgesia y profilaxis tromboembólica. Vía tópica se indicaron fomentos con sulfato de cobre, sulfato de cinc y alcanfor. El paciente cursó con llanto fácil e ideación suicida, el servicio de Salud Mental estableció el diagnóstico de episodio depresivo y se agregó al tratamiento sertralina 25 mg y psicoterapia. En la actualidad, el paciente muestra mejoría significativa, completó 150 mg/kg de isotretinoína y tiene secuelas por múltiples cicatrices predominantemente queloides y algunas retráctiles (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

El acné es una dermatosis inflamatoria, multifactorial y crónica, que afecta la unidad



Figura 2. Lesiones cinco semanas después de iniciado el tratamiento.

pilosebácea, producida por la retención de sebo. Se estima que 85% de la población lo padece en algún momento de su vida. Las principales lesiones que lo constituyen son comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas, nódulos y quistes, que pueden ocasionar secuelas como cicatrices e hiperpigmentación posinflamatoria.^{16,17}

Entre los principales factores patógenos están la queratinización folicular anormal que lleva a la producción de comedones, secreción sebácea aumentada, colonización bacteriana por *Cutibacterium acnes* (anteriormente *Propionibacterium acnes*)¹⁸ e inflamación local o sistémica. En varios estudios se ha visto herencia autosómica dominante poligénica.¹⁹

El acné fulminante lo describió Pautrier en 1937 y en 1975 Plewig y Kligman lo nombraron acné fulminante.¹ Se encuentra entre las formas especiales con el acné conglobata en la clasificación del Consenso Ibero-Latinoamericano de 2014.² Es una enfermedad que afecta predominantemente a varones en la segunda década de la vida, las lesiones se manifiestan principalmente en el tórax, los hombros y en los dos tercios superiores de la espalda, con afectación facial variable. Es una forma aguda que inicia generalmente de forma súbita con lesiones inflamatorias que evolucionan a lesiones úlcero-necróticas, dolorosas, con exudado hemato-purulento, costras sanguíneas y melicéricas y cicatrices residuales graves. Los pacientes cursan con fiebre, malestar general, anorexia, mialgias, artralgias, pérdida de peso y adenopatías. Otras manifestaciones pueden ser: pérdida de peso, eritema nudoso, hepatoesplenomegalia, sinovitis, alopecia, enfermedad de Crohn y lesiones osteolíticas, algunas de ellas similares a osteomielitis, el esternón y la articulación esternoclavicular son los más afectados; se han encontrado también afectadas las crestas ilíacas y las rodillas, así como alteraciones bioquímicas, como velocidad de sedimentación globular acelerada, anemia, leu-

cocitosis, neutrofilia, hematuria microscópica y algunos casos de reacción leucemoide. Algunos pacientes pueden estar asintomáticos, pero con alteraciones en los estudios de laboratorio y de gabinete.^{1,2,20,21}

La manifestación del cuadro clínico de acné fulminante posterior a la administración de isotretinoína es variable, en los reportes de casos se ha documentado el inicio de la dermatosis desde el día 10 de iniciado el tratamiento hasta seis semanas posteriores.^{10,14}

La fisiopatogenia no está totalmente clara, se han postulado algunas teorías, la principal es que *Cutibacterium acnes* actúa como un superantígeno, causando reacción de hipersensibilidad principalmente de tipo III y IV. Se piensa que estas reacciones tienen mayor relación con las lesiones de tipo nodular o pseudoquístico.²⁰ Existe asociación de esta forma de acné con la isotretinoína, porque induce la fragilidad del epitelio pilosebáceo, lo que puede favorecer el contacto masivo con antígenos de *Cutibacterium acnes*. Otra de las teorías es que la función alterada de los neutrófilos genéticamente determinada, junto con hiperreactividad a mediadores inflamatorios y disminución de la fagocitosis de *C. acnes*, puede explicar el desencadenamiento de la enfermedad al inicio del tratamiento con isotretinoína.²²

El diagnóstico se establece con una historia clínica detallada y hallazgos clínicos, junto con estudios de laboratorio y de gabinete. El análisis histopatológico no es necesario; sin embargo, se encontraría hiperqueratosis, papilomatosis, ulceración en la epidermis e infiltrado inflamatorio por polimorfonucleares en la dermis. Es común que las fibras elásticas se encuentren fragmentadas en el área de inflamación y necrosis.²¹

Esta enfermedad puede estar vinculada con el síndrome SAPHO, caracterizado por lesiones óseas, pustulosis (psoriasis pustulosa, pustulosis

palmo-plantar), acné fulminante o hidradenitis supurativa,²³ así como el diagnóstico diferencial con la inusual manifestación de rosácea fulminante.²⁴

El tratamiento de primera línea es con corticoesteroides.³ El tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible, el régimen recomendado es prednisona (0.5-1 mg/kg/día) como monoterapia durante cuatro semanas en acné fulminante con síntomas y dos semanas cuando no hay síntomas. El corticoesteroide debe continuarse hasta la remisión de las lesiones y en ese momento se inicia isotretinoína a dosis baja (0.1 mg/kg/día). El corticoesteroide debe continuarse al menos cuatro semanas después del inicio de la isotretinoína antes del incremento gradual de ésta con reducción progresiva del corticoesteroide. La dosis total sugerida de isotretinoína en estos casos es de 120-150 mg/kg.²⁵

En el caso de este paciente, la sospecha fue que el cuadro de acné fulminante se desencadenó por la administración de isotretinoína porque la exacerbación de la dermatosis fue posterior a su inicio. En la bibliografía consultada se encontraron periodos de aparición posterior a la toma de este medicamento muy variables; sin embargo, en este paciente ocurrió ocho semanas después del inicio del tratamiento. Cursó con evolución favorable al iniciar el tratamiento con esteroide sistémico, el cual se retiró a las siete semanas, y continuó con isotretinoína hasta completar 150 mg/kg sin tener nuevas manifestaciones sistémicas; actualmente el paciente muestra mejoría clínica y anímica muy importante, está en espera de poder iniciar el tratamiento de las cicatrices residuales y continúa en seguimiento por el servicio de Salud mental.

REFERENCIAS

1. Massa A, Burmeister L, Bass D, Zouboulis C. Acne fulminans: Treatment experience from 26 patients. *Dermatology* 2017;233(2-3):136-140.

2. A Kaminsky, M Florez-White, MI Arias, E Bagatin. Clasificación del acné: Consenso Ibero-Latinoamericano, 2014. *Med Cutan Iber Lat Am* 2015;43 (1):18-23.
3. Siadat AH, Bostakian A, Abtahi-Naeini B, Shahbazi M. Successful treatment of facial acne fulminans: antimicrobial agents and oral prednisolone as promising regimens. *Case Rep Dermatol Med* 2017;1-4.
4. Sarifakioglu E, Onur O, Kart H, Yilmaz A. E. Acute myopathy and acne fulminans triggered by isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 2011;21(5):794-795.
5. Pereira MF, Roncada EM, Oliveira CMD, Monteiro R, et al. Acne fulminans and isotretinoin: Case report. *An Bras Dermatol* 2011;86(5):983-985.
6. Li AW, Antaya RJ. Isotretinoin-induced acne fulminans without systemic symptoms with concurrent exuberant granulation tissue. *Pediatr Dermatol* 2018;35(2):257-258.
7. Geller ASB, Alagia RF N. Sacroiliitis after use of oral isotretinoin-association with acne fulminans or adverse effect? *An Bras Dermatol* 2013;88(6):193-196.
8. Joly P, Prost C, Gaudemar M, Revuz J. Acne fulminans triggered by isotretinoin therapy. *Ann Dermatol Venereol* 1991;118(5):369-372.
9. Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clin Exp Dermatol* 1997;22(1):26-27.
10. Elias LM, Gómez MI, Torrelo A, Boixeda JP, Ledo A. Acne fulminans and bilateral seronegative sacroiliitis triggered by isotretinoin. *J Dermatol* 1991;18(6):366-367.
11. Huston NR, Mules R. Acne fulminans with severe myalgia precipitated by isotretinoin therapy. *N Z Med J* 1985;98(787):821.
12. Rotoli M, De Simone C, Venier A. Acne fulminans during therapy with isotretinoin. *G Ital Dermatol Venereol* 1989;124(3):120-120.
13. Gualtieri B, Panduri S, Chiricozzi A, Romanelli M. Isotretinoin-triggered acne fulminans: a rare, disabling occurrence. *G Ital Dermatol Venereol* 2018.
14. Kregiel M, Żuchowska A, Tomaszewska K, Wojciechowska A, et al. Acne fulminans in the course of oral isotretinoin treatment. Presentation of cases. *Our Dermatology Online* 2017;8(2):210.
15. Dawoud NM, Elnady BM, Elkhoully T, Yosef A. Adalimumab as a successful treatment for acne fulminans and bilateral acute sacroiliitis with hip synovitis complicating isotretinoin therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018;84(1):104.
16. Williams H, Dellavalle R, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012;379(9813):361-372.
17. Thiboutot D, Dréno B, Abanmi A, Alexis A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(2):S1-S23.e1.
18. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, et al. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:5-14.
19. Levin J. The relationship of proper skin cleansing to pathophysiology, clinical benefits, and the concomitant use of prescription topical therapies in patients with acne vulgaris. *Dermatol Clin* 2016;34(2):133-145.
20. Alcántara PDH, Barrientos JRC, Espinosa-Sotero C, Carrillo-López HA. Acné fulminante en un adolescente con síndrome de Cushing iatrogénico. *Rev Mex Pediatr* 2013;80(5):195-199.
21. Brănișteanu DE, Cotrutz CE, Luca MC, Molodoi DA, Stoica LE, Ianoși SL. Morphopathological stigmata in acne fulminans. *Rom J Morphol Embryol* 2015;56(3):1185-90.
22. Grando L, Leite O, Cestari T. Pseudo-acne fulminans associated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2014;89(4):657-659.
23. Divya BL, Rao PN. SAPHO syndrome with acne fulminans and severe polyosteitis involving axial skeleton. *Indian Dermatol Online J* 2016;7(5):414.
24. Coutinho JC, Westphal DC, Lobato LC, Schettini APM, Santos M. Rosacea fulminans: unusual clinical presentation of rosacea. *Anais Bras Dermatol* 2016;91(5):151-153.
25. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(1):109-117.

Acné conglobata agravado por la mala administración de preparados tópicos trivalentes

Acne conglobata: Clinical manifestation aggravated by the misuse of trivalent topical preparations.

Nathalia Muñoz-Matallana,¹ John Arístides Montes-Salazar,² Mirna Eréndira Toledo-Bahena,² Adriana María Valencia-Herrera,² Carlos Mena-Cedillos²

Resumen

El acné conglobata es una manifestación grave del acné, inusual en la etapa pediátrica. Al ocurrir de manera infrecuente, el personal de salud debe reconocer esta manifestación para derivar de manera temprana al dermatólogo. El pilar del tratamiento son los retinoides sistémicos y esteroides. En casos resistentes y asociados con el abuso de esteroides tópicos debe individualizarse al paciente porque es de vital importancia realizar el descenso paulatino por vía sistémica. Se comunica el caso de un adolescente de 15 años y 9 meses de edad, sin antecedentes patológicos familiares ni personales de importancia, con acné conglobata y el antecedente de administración de un producto dermatológico triconjugado que contenía esteroide tópico de mediana potencia durante alrededor de un año, que requirió el descenso progresivo para obtener mejoría clínica.

PALABRAS CLAVE: Acné conglobata; esteroides; acné nodular.

Abstract

Acne conglobata is a severe manifestation of acne, unusual in pediatrics. Health providers should recognize this manifestation in order to refer to a dermatologist as soon as possible. The base of treatment is the use of systemic retinoids and steroids. In refractory cases and associated with the abuse of topical steroids, the patient should be individualized because it is necessary to do a gradual diminution with systemic route (oral steroids). This paper reports the case of a 15-year-old adolescent with no relevant pathological or family history of acne conglobata and history of use of a triconjugated dermatological product containing medium-strength topical steroid for about one year, requiring progressive diminution to obtain clinical improvement.

KEYWORDS: Acne conglobata; Steroids; Nodular acne.

¹ Residente de Dermatología pediátrica.

² Dermatología pediátrica.

Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Mirna Toledo Bahena
mirnatoledo@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Muñoz-Matallana N, Montes-Salazar JA, Toledo-Bahena ME, Valencia-Herrera AM, Mena-Cedillos C. Acné conglobata agravado por la mala administración de preparados tópicos trivalentes. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S89-S92.

ANTECEDENTES

El acné conglobata es una manifestación clínica grave de acné nodular, es infrecuente en todas las etapas de la vida y principalmente en población pediátrica; su base fisiopatológica es multifactorial, en la que se distingue el aumento en la producción de sebo, la oclusión folicular asociada con sobrecrecimiento bacteriano y se ha descrito un componente genético que predispone a esta manifestación clínica. Su aparición puede formar parte de la tetrada de oclusión folicular que incluye la celulitis disecante de la piel cabelluda, hidradenitis supurativa y los quistes pilonidales.¹ Se distingue por ser un proceso inflamatorio crónico y progresivo, más frecuente en los hombres de raza blanca. La lesión clínica fundamental de esta afección es el nódulo, que se manifiesta de manera múltiple y tiende a unirse formando trayectos fistulosos.² Este grave y crónico proceso inflamatorio lleva a los pacientes a sufrir importantes secuelas deformantes, entre las que predominan las cicatrices hipertróficas y queloides. Los productos dermatológicos de venta libre que contienen esteroide, antibiótico y antimicótico se han convertido en un verdadero problema para el personal de salud, porque encubre y modifica las manifestaciones clínicas habituales de los cuadros dermatológicos, y para el paciente porque al ser de venta libre éstos pueden automedicarse con preparaciones milagrosas que, al ser aplicadas de manera crónica, generan corticodependencia, resistencia bacteriana, micótica y cambio en la microbiota habitual sin lograr resolver el problema de base que generó la dermatosis.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 15 años y 9 meses de edad con los siguientes antecedentes familiares de importancia: madre de 32 años de edad, no sabía leer ni escribir. Padre de 36 años, albañil, aparentemente sanos. Dos hermanos de 9 y 6

años, aparentemente sanos. Resto de antecedentes interrogados y negados. Originario y residente de Toluca-Sultepec, dejó de asistir a la escuela por la dermatosis. Consultó por padecer una dermatosis diseminada a la cabeza y el tronco (**Figura 1**), que afectaba la región facial: frente, mejillas, mentón y el tercio superior del tórax anterior, caracterizada por nódulos, quistes, abscesos y trayectos fistulosos (**Figura 2**), algunos se acompañaban de salida de secreción seropurulenta, costras hemáticas y melicéricas (**Figuras 3 y 4**). De manera adicional, el paciente tenía cicatrices hipertróficas y queloides, además de comedones abiertos y cerrados, de un año de



Figura 1. Visión panorámica de la afectación a la cabeza y el tronco.



Figura 2. Lesiones faciales con componente inflamatorio importante.

evolución crónica además de dolor, fiebre no cuantificada, astenia y mialgias intermitentes. Como antecedente de importancia refirió que en el último año se aplicó un preparado dermatológico triconjugado de venta libre (betametasona, clotrimazol y gentamicina) de manera diaria con empeoramiento en el último mes, por lo que acudió a consulta.

En los estudios complementarios la biometría hemática reportó predominio de neutrófilos en el diferencial sin otras alteraciones, reactantes de fase aguda elevados, pruebas de función renal, química sanguínea y pruebas de función hepática dentro de lo normal (**Cuadro 1**). Con los datos anteriores se estableció el diagnóstico



Figura 3. Importante afección cicatricial y trayectos fistulosos.

de acné conglobata complicado con la administración crónica de esteroide tópico; se inició tratamiento convencional con isotretinoína a dosis de 0.5 mg/kg/día, prednisona vía oral a dosis de 1 mg/kg/día; se citó al paciente a los 15 días de iniciado el manejo, requiriendo aumento de prednisona hasta 1.5 mg/kg/día durante 15 días más e isotretinoína 40 mg lunes, miércoles, viernes y domingo y 20 mg martes, jueves y sábado, con lo que se evidenció marcada mejoría, a los 15 días de la administración de esteroide sistémico se inició descenso progresivo lento para suspenderlo cuatro meses después.

DISCUSIÓN

El acné conglobata es una afección infrecuente y de difícil tratamiento, se ha estandarizado el



Figura 4. Exudado seropurulento, costras melicéricas y hemáticas.

tratamiento de primera línea con isotretinoína;³⁻⁵ de manera concomitante se recomienda la prescripción de esteroide sistémico.^{3,4} Este caso clínico nos hace insistir en la importancia de la individualización del paciente y del interrogatorio adecuado. La mala administración de los esteroides tópicos se ha vinculado con múltiples efectos adversos, cuya gravedad es directamente proporcional al tiempo de administración del esteroide. En publicaciones recientes se han

discutido los efectos secundarios asociados con la mala administración de los esteroides;^{6,7} se ha encontrado que los efectos adversos locales más frecuentes fueron tiña incógnita (49%), seguida por reacciones aneiformes (30%) y atrofia cutánea (12.9%). Los pacientes se aplican estos medicamentos triconjugados porque se ven inundados de desinformación de varias indicaciones erróneas, como infección o acné; es nuestro deber como servidores de la salud fomentar la educación continua de los clínicos acerca de los efectos potencialmente dañinos de estos medicamentos,⁷ informar estos efectos adversos a las agencias reguladoras de salud para buscar regulación en la venta de esteroides tópicos, evitando así su venta sin receta médica. De esta forma se podrán evitar las graves complicaciones y la falta de respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th ed. 2018;36:588-603.e1.
2. Galbraith SS. Acne. In: Kliegman RM, et al. *Nelson. Tratado de pediatría*. 20^a ed. Elsevier, 2016;669:3362-3369.
3. Myers JN, Mason AR, Gillespie LK, Salkey KS. Treatment of acne conglobata with modern external beam radiation. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(5):861-863.
4. Dessinioti C, Katsambas A. Difficult and rare forms of acne. *Clin Dermatol* 2017;35:138-146.
5. Vega J, Sánchez-Velicia L, Pozo T. Efficacy of etanercept in the treatment of acne conglobata. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101(6):553-554.
6. Meena S, et al. Topical corticosteroids abuse: A clinical study of cutaneous adverse effects. *Indian J Dermatol* 2017;62(6):675-683.
7. Pal D, et al. Topical steroid/damaged dependent face (TSDf): A study from a tertiary care hospital in eastern India. *Indian J Dermatol* 2018;63(5):375-379.

Cuadro 1. Estudios de laboratorio

Biometría hemática	Hemoglobina: 13.2, hematocrito: 39.7, VCM: 85, HCM: 28.5, CHCM: 33.4, leucocitos: 11,900, neutrófilos: 66%, linfocitos: 25, monocitos: 8%, eosinófilos: 1%, plaquetas: 435,000
Reactantes de fase aguda	VSG: 33 mm/h, PCR: 7.12 mg/dL
Química sanguínea	AU: 6.6, CR: 0.66, BUN: 11.4, CT: 88, triglicéridos: 54 mg/dL, glucosa: 75 mg/dL
Pruebas de función hepática	AST: 21, ALT: 20, FA: 160 U/L, BT: 0.39, BD: 0.05, BI: 0.34, PT: 8.1, ALB: 3.7, glob: 4.4

Malassezia spp: ¿blanco terapéutico en acné resistente?

Malassezia spp: a therapeutic target in resistant acne?

Silvia Cristina Jaramillo-Manzur,³ Ana Paula Landeta-Sa,¹ Gabriela Castrejón-Pérez,² Alexandro Bonifaz⁴

Estimados editores:

La piel del ser humano cuenta con su propia microbiota y ésta puede variar dependiendo del sitio anatómico que se valore. Normalmente, pueden encontrarse *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Cutibacterium acnes* y *Malassezia* spp. Este último, al ser lipofílico, se encuentra en mayor concentración en las zonas con más glándulas sebáceas, como la cara, el tronco y la piel cabelluda.^{1,2}

El acné es una de las enfermedades dermatológicas más comunes, con prevalencia de 70 a 87% en la adolescencia y aproximadamente en 10% de los pacientes tendrá manifestación moderada. Esta enfermedad es una de las principales causas de consulta dermatológica. Se distingue por comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas y en estadios más avanzados, algunas lesiones con mayor inflamación, como los nódulos y quistes, por lo que es importante iniciar el tratamiento oportunamente para evitar secuelas, que principalmente son cicatrices atróficas. Durante los últimos años, se ha propuesto la administración de antibióticos como piedra angular en el tratamiento del acné, principalmente las tetraciclinas; sin embargo, cada vez la prevalencia de acné resistente es mayor con la administración de este grupo de antibióticos, todo esto es secundario a la administración indiscriminada de antibióticos y al mal apego al tratamiento por parte del paciente. En la actualidad a esto se atribuye la resistencia antibiótica que ha tenido *Cutibacterium acnes*, por lo que en muchos estudios se ha buscado demostrar la influencia de *Malassezia* spp en la respuesta al tratamiento del acné, principalmente a *M. sympodialis* y *M. globosa*.^{3,4}

¹ Médico pasante del servicio social. Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México, México.

² Residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles, Clínica Londres, Ciudad de México, México.

³ Médico residente del servicio de Dermatología.

⁴ Servicio de Dermatología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Silvia Cristina Jaramillo Manzur
crismanzur92@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Manzur SC, Landeta-Sa AP, Castrejón-Pérez G, Bonifaz A. *Malassezia* spp: ¿blanco terapéutico en acné resistente? Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S93-S97.

Malassezia spp es una levadura que forma parte de la biota habitual de la piel; sin embargo, en las condiciones adecuadas, puede actuar como patógeno oportunista y causar múltiples enfermedades. Hoy día, se conocen 17 distintas especies; las más frecuentes son: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa* y *M. restricta*.^{5,6}

Estas levaduras se han implicado en algunas enfermedades sistémicas y también en una amplia gama de enfermedades dermatológicas, las más frecuentes son: pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica, foliculitis y pustulosis céfálica neonatal, además, recientemente se describió que juega un papel importante en la patogenia de la psoriasis y dermatitis atópica, especialmente cuando afectan la piel cabelluda. En los últimos años, secundario al alto índice de acné resistente a tratamiento antibiótico, comenzó a estudiarse la relación de esta dermatosis con el sobrecrecimiento de distintas especies de *Malassezia*.^{5,6}

Hoy día, aún no se tiene claro el mecanismo exacto por el que *Malassezia* spp se vincula con acné. Sin embargo, se sabe que la levadura causa una reacción inflamatoria y aumenta la producción de sebo, estos dos mecanismos son parte fundamental de la fisiopatología del acné. Estos mecanismos de acción son consecuencia de la existencia de una lipasa en *Malassezia* spp, que hidroliza los triglicéridos en ácidos grasos libres, los cuales, además de proveer sustratos para la supervivencia del hongo, tienen efecto inflamatorio, por medio de la atracción de citocinas.⁷

También se ha estudiado la función de *Malassezia* spp en la activación y estimulación del sistema inmunitario innato, principalmente por *Malassezia restricta*. Esto por medio de la gesticulación de receptores tipo NOD 3 en los sebocitos, lo que induce la producción de IL-1b. Estos receptores también tienen función de reconocimiento de patrones, muy similares a

los receptores tipo Toll, que son los principales implicados en la patogénesis del acné.⁸

Debido a estos estudios, algunos autores afirman que es de gran utilidad que antes de iniciar cualquier tratamiento contra el acné, se realice un estudio de la microbiota de la piel afectada, porque de esta forma puede optarse por un tratamiento más eficaz y sensible, además de comprender el mecanismo fisiopatológico por el que se manifiesta la enfermedad en cada individuo. El sobrecrecimiento de esa levadura se ha relacionado con tratamientos antibióticos previos e inmunosupresión, lo que trae como consecuencia empeoramiento del cuadro clínico. Una posible explicación es la coexistencia de foliculitis por *Malassezia* y acné vulgar, que se manifiesta incluso en 56% de los pacientes y se ha visto que los antibióticos son el segundo factor agravante más común en los pacientes con foliculitis por *Malassezia* spp, lo que se explica por la destrucción de la flora bacteriana en la piel, que fomenta la proliferación de *Malassezia* spp.^{1,9-12}

En los últimos años, se han realizado múltiples estudios en distintos tipos de acné que encontraron asociación con el sobrecrecimiento de *Malassezia* spp. Al analizar la microbiota de los pacientes con acné vulgar se ha encontrado que además de *C. acnes* hay colonización de diferentes especies de estafilococos y *Malassezia*, esta última se ha encontrado en la piel y en los folículos pilosos. En un estudio se evaluó cuantitativamente la microbiota en la piel y secreciones de las lesiones inflamatorias en pacientes con diagnóstico de acné vulgar y se detectó la existencia de *Malassezia* spp en todas las muestras tomadas; se encontró *M. restricta* en concentraciones mayores que *M. globosa*, así como disminución de *C. acnes* en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo.¹³⁻¹⁵

Numata y su grupo¹⁵ realizaron un estudio multicéntrico, sin distribución al azar, en el que

analizaron de manera cuantitativa la existencia de estafilococos coagulasa negativos, *Cutibacterium acnes* y *Malassezia* spp en 100 pacientes con diagnóstico de acné vulgar y 28 sujetos sanos. Los autores realizaron cultivos de la piel para identificar estafilococos coagulasa negativos y *Cutibacterium acnes* y PCR para cuantificar *Malassezia* spp en piel y en las lesiones inflamatorias. Encontraron que la colonización por esta última era significativamente mayor en los pacientes con acné que en los sujetos sanos. *Malassezia* spp no sólo se aisló en la piel, sino que se encontró también por medio de reacción en cadena de polimerasa en las secreciones de las lesiones inflamatorias.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial de acné vulgar con foliculitis por *Malassezia* spp y también tomar en cuenta que ambas afecciones pueden manifestarse de manera concomitante. En estos pacientes, al iniciar el tratamiento antibiótico se observa un notable empeoramiento de las lesiones, por lo que siempre que cualquier tipo de acné no responda al tratamiento habitual, debe sospecharse *Malassezia* spp como factor desencadenante o acompañante de la enfermedad.^{7,16,17}

Puede detectarse *Malassezia* spp en la piel al realizar un examen directo con hidróxido de potasio y negro de clorazol, con lo que se observan filamentos cortos en forma de S y elementos levaduriformes, esféricos u ovales generalmente dispuestos en racimos. También puede realizarse tinción de Gram o de May-Grünwald-Giemsa, ambos métodos han mostrado ser superiores al estudio histopatológico, que es más costoso y retrasa el tiempo para tratamiento del paciente (**Figuras 1 y 2**).^{12,18,19}

Al detectar la existencia de cualquier especie de *Malassezia* debe iniciarse un tratamiento antifúngico oportuno y la suspensión de cualquier tratamiento antibiótico porque podría agravar el



Figura 1. Acné severo en un paciente con exceso de grasa.



Figura 2. Tinción de Gram de levaduras de *Malassezia globosa* (tinción de Gram, 100X).

cuadro. Algunos autores, como Kumar y colaboradores, sugieren que un posible tratamiento efectivo contra *C. acnes* y *Malassezia* spp es el extracto de metanol obtenido a partir de los frutos secos de *Embelia ribes*, también conocida como pimienta negra falsa. Estos autores encontraron que el valor de concentración mínima inhibitoria de *S. epidermidis*, *C. acnes* y *M. furfur* fue de 500, 600 y 400 µg/mL, respectivamente. Sin embargo, aún no está aprobado para el tratamiento de acné asociado con *C. acnes* y *Malassezia* spp.^{12,20}

Asimismo, las infecciones por *Malassezia* responden favorablemente al tratamiento sistémico y tópico con antifúngicos. Se han realizado estudios de la sensibilidad de diferentes especies de *Malassezia* a los antifúngicos más comúnmente prescritos, encontrando que todas las especies son sensibles a ketoconazol. En cuanto al fluconazol, *M. globosa* y *M. restricta* muestran cierto grado de resistencia; sin embargo, *M. sympodialis* y *M. slooffiae* son sensibles. El itraconazol es activo contra *M. globosa* y *M. furfur*, por último, la terbinafina es buen tratamiento contra *M. sympodialis* y es menos efectiva con otras especies.^{16,21}

Estudios anteriores comprobaron que la administración conjunta de antifúngico y peróxido de benzoilo es superior que la monoterapia con peróxido de benzoilo para el tratamiento del acné vulgar, lo que apoya que *Malassezia* spp es un posible blanco terapéutico y patógeno implicado en esa enfermedad.¹⁹

La existencia de *Malassezia* spp puede relacionarse con la reacción inflamatoria encontrada en los pacientes con acné vulgar. Por ello, es importante realizar un diagnóstico diferencial preciso y minucioso, porque muchos casos de foliculitis por esta levadura se tratan como acné convencional y tras el tratamiento se catalogan como acné resistente.

La foliculitis por *Malassezia* es probablemente más frecuente de lo que se ha reportado, pero no se diagnostica constantemente, por lo que es importante tener presente que esta enfermedad coexiste con frecuencia en los pacientes con acné vulgar.

Probablemente sea conveniente realizar cultivos o examen directo de la piel afectada en el caso de que los pacientes con acné no respondan adecuadamente al tratamiento. Debe continuarse estudiando la relación de las distintas especies de *Malassezia* en la fisiopatología del acné, al igual que en otras dermatosis similares, como la pustulosis cefálica benigna, la infección folicular nosocomial y la propia foliculitis en pacientes embarazadas.

REFERENCIAS

1. Coughlin CC, Yan AC, Swink SM, Joseph MS, Bs H, Sfyroera G, et al. The preadolescent acne microbiome: A prospective, randomized, pilot study investigating characterization and effects of acne therapy. *Pediatr Dermatol* 2017;34(6):661-664.
2. Dréno B, Pecastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:5-14.
3. Zandi S, Vares B, Abdollahi H. Determination of microbial agents of acne vulgaris and *Propionibacterium acnes* antibiotic resistance in patients referred to dermatology clinics. *Jundishapur J Microbiol* 2011;4:17-22.
4. Martínez FMC. Acné. Concepto, epidemiología y etiopatogenia. *Form Contin en Dermatología* 2007;22(9):467-75.
5. Ambujavalli, Balakrishnan Thayikkannu Anupma JK, Vee-raraghavan M. *Malassezia* — Can it be ignored? *Indian J Dermatol* 2015;60(4):2015.
6. Soo-Jung J, Sang-Hee L, Jong-Hyun K, Byung-Ho O, et al. The investigation on the distribution of *Malassezia* yeasts on the normal Korean skin by 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol* 2009;21(1):18-26.
7. Al-Mutairi N. Neonatal acne controversies versus *Pityrosporum* folliculitis. 2016;61-5.
8. Mccarty M. Evaluation and management of refractory acne vulgaris in adolescent and adult men. *Dermatol Clin* 2016;34(2):203-6.
9. Sun K, Chang J. Special types of folliculitis which should be differentiated from acne. *Dermatoendocrinol* 2017;1-4.

10. Sharquie KE, Al-Hamdi KI, Al-Haroon SS. *Malassezia* folliculitis versus truncal acne vulgaris (clinical and histopathological study). J Cosmetol Dermatol Sci Appl 2012;277-82.
11. Tu W, Chin S, Chou C, Hsu C, Chen Y, Liu D, et al. Utility of Gram staining for diagnosis of *Malassezia* folliculitis. J Dermatol 2017;1-4.
12. Guzmán A, Chanussot C, Arenas R, Cubilla E, Silva D. Folliculitis por *Malassezia* sp. Estudio retrospectivo de 55 pacientes inmunocompetentes. Dermalogía CMQ 2005;3(4):325-30.
13. Unno M, Cho O, Sugita T. Inhibition of *Propionibacterium acnes* lipase activity by the antifungal agent ketoconazole. Microbiol Immunol 2017 Jan;61(1):42-44.
14. Akaza N, Akamatsu H, Numata S, Yamada S, Yagami A, Nakata S, et al. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp. J Dermatol 2016;(October 2015):906-11.
15. Numata S, Akamatsu H, Akaza N, Yagami A, Nakata S. Analysis of facial skin-resident microbiota in Japanese acne patients. Dermatology 2014;228:86-92.
16. Ayers K, Sweeney SM, Wiss K. Diagnosis and management in 6 female adolescents with acne vulgaris. Arch Pediatr Adolesc Med 2015;159:64-67.
17. Gaitanis G, Velegaki A, Mayser P, Bassukas ID. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: Facts and controversies. Clin Dermatol [Internet]. 2013;31(4):455-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.012>
18. Torres E, Arenas R, Diéguez-Atoche C. Artemisa Educación Médica Continuada. Infecciones causadas por el género. Med Cutan Ibero Lat Am 2008;36(6):265-84.
19. Purnak S, Training AN, Durdu M, Tekindal MA. The prevalence of *Malassezia folliculitis* in patients with papulopustular/comedonal acne and their response to antifungal treatment. SKINmed 2018;16:2.
20. Kumar V, Bist M. Overview on anti-acne activity of methanol extract of dried fruits of *Embelia ribes*. Int J Sci 2018;5(4):44-6.
21. Chanussot C, Arenas R. Folliculitis por *Malassezia* sp. Dermatología Rev Mex 2006;50:20-5.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



Reclasificación de *Propionibacterium acnes* a *Cutibacterium acnes*

Reclassification of Propionibacterium acnes to Cutibacterium acnes.

Dalia Ibarra-Morales, Sabrina Escandón-Pérez, Leonel Fierro-Arias, Alexandro Bonifaz

Cutibacterium acnes, previamente denominada *Propionibacterium acnes*, es una bacteria anaerobia, de crecimiento lento, grampositiva, que pertenece a la familia *Actinobacteria*.¹ Suele encontrarse normalmente dentro de los folículos sebáceos de los seres humanos en ambientes ricos en ácidos grasos y en menor cantidad sobre la epidermis; constituye parte de la microbiota natural de la piel junto con algunos otros microorganismos, incluidos *Staphylococcus epidermidis*, que se estima constituye 27% de la microbiota natural cutánea, mientras que *Cutibacterium acnes* representa aproximadamente 2%.²⁻⁴ *S. epidermidis* tiene la capacidad de inhibir la proliferación de *C. acnes*, manteniendo un estado de simbiosis entre los organismos que constituyen la microbiota cutánea.

Propionibacterium acnes se encuentra en otros tejidos corporales, como el aparato gastrointestinal, los pulmones, la cavidad oral, las conjuntivas, la próstata y las vías genitourinarias. *P. acnes* tiene ciertas características metabólicas, que permiten que logre colonizar ambientes ricos en ácidos grasos, como los folículos sebáceos, de esta manera contribuye en la protección del organismo contra patógenos exógenos y en la preservación de la estabilidad de la microbiota natural cutánea. Una de las características de esta bacteria es la de degradar triglicéridos presentes en los ambientes lipídicos en los que residen, convirtiéndolos en ácidos grasos de cadenas ligeras, generando como producto de fermentación al ácido propiónico, que participa en el mantenimiento de un microambiente favorable para la microbiota cutánea. Se cree que el origen de enfermedades como el acné vulgar se liga a esta bacteria, porque se ha propuesto que por diferentes factores puede existir la proliferación y

Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Dalia Ibarra
dalia_im@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ibarra-Morales D, Escandón-Pérez S, Fierro-Arias L, Bonifaz A. Reclasificación de *Propionibacterium acnes* a *Cutibacterium acnes*. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S98-S100.

sobreproducción de sebo que, junto con el crecimiento alterado del folículo piloso, puede causar obstrucción del folículo pilosebáceo, dando lugar a comedones, que en su interior favorecen un ambiente anaerobio y rico en ácidos grasos, ideal para propiciar el crecimiento de ciertos filotipos de *C. acnes* que, al proliferar en este ambiente, activan al sistema inmunitario desencadenando una respuesta inflamatoria.^{1,3-5}

Debido a la existencia de *P. acnes* en la piel y sus diferencias en términos moleculares de otras especies de *Propionibacteria*, como las que se han encontrado en algunos productos de origen lácteo y en el rumen bovino,^{6,7} se propuso un renombramiento de la bacteria a *Cutibacterium acnes*, que se refiere específicamente a la especie que habita en la piel del humano, reconociendo los cambios genéticos y adaptativos que ha sufrido esta especie a diferencia de las demás especies de *Propionibacterium* que habitan en el medio ambiente.⁶ Algunos de los genes que se encontraron en estas especies propiamente cutáneas fueron genes propios de lipasas que codifican enzimas, como la triacilglicerol lipasa y lisofosfolipasa, que son capaces de degradar lípidos que se encuentran en el sebo. Para la reclasificación de esta especie se usaron análisis genómicos en los que comparaban secuencias de genes como *thy* o *recA* y de esta manera se logró categorizar a *C. acnes* en cuatro filotipos principales: IA y IB (*C. acnes subespecie acnes*), se ha descrito que estos filotipos se relacionan principalmente con acné vulgar; II (*C. acnes subespecie defendens*), este filotipo muy rara vez se ha relacionado con acné vulgar, se ha encontrado más como parte de los filotipos de esta especie que mantienen el microambiente cutáneo y se ha visto implicado en infecciones oportunistas. Y, por último, III (*C. acnes subespecie elongatum*).^{1,8,9} Distintos autores mencionan más subdivisiones de los filotipos propuestos, pero como ha causado mucha controversia y confusión se estandarizó la uti-

lización de los cuatro mencionados.^{4,5} Scholz y su grupo propusieron una reclasificación del género *Propionibacterium*, basados en evidencia genómica que encontraron mediante procesos de secuenciación genética del gen *16S rRNA*, que permite la asignación de nuevas especies mediante la homología de ese gen; los cambios que propusieron son consistentes con los microambientes en los que vivían las especies, la topología genómica, el contenido de ADN G+ C, entre otros elementos.⁶

Al reclasificar esta especie se abren puertas a investigaciones más focalizadas y a la generación de teorías en cuanto a la relación que tiene este microorganismo con la aparición de diferentes padecimientos, como infecciones posquirúrgicas y acné vulgar.¹⁰ Respecto al acné vulgar, previamente se propuso que la enfermedad tiene relación con esta bacteria, mas no se ha comprobado todavía; se espera que el enfoque individualizado hacia esta bacteria, *Cutibacterium acnes*, logre desencadenar el interés en realizar protocolos de investigación con el fin de lograr el mejor entendimiento de la fisiopatología del acné y nuevas oportunidades para desarrollar medidas terapéuticas y preventivas más eficaces enfocadas sólo en las cepas patógenas que están contribuyendo a la disbiosis, pues, al tener mejor entendimiento de qué factores desencadenan el acné, bacterias como *C. acnes*⁸ pertenecen a la microbiota de la piel y participan en la primera línea de defensa en la protección contra patógenos exógenos, por tanto, sería fundamental entender qué cambios adaptativos se necesitan para comprobar que esta bacteria puede colonizar y causar enfermedades como el acné vulgar. Se ha propuesto que con este nuevo entendimiento puedan desarrollarse, entre otras alternativas, probióticos para lograr que se mantenga en equilibrio la microbiota cutánea y de esta manera empezar a probar la teoría de que la disrupción en el ecosistema normal da paso a las enfermedades mencionadas.⁴

REFERENCIAS

1. McDowell A, Barnard E, Liu J, Li H, Patrick S. Proposal to reclassify *Propionibacterium acnes* type I as *Propionibacterium acnes* subsp. *acnes* subsp. nov. and *Propionibacterium acnes* type II as *Propionibacterium acnes* subsp. *defendens* subsp. Nov. Int J Syst Evol Microbiol 2016;66(12):5358-5365.
2. Zeller V, Letembet V, Meyssonier V, Heym B, Ziza JM, et al. *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *avidum*: A rare but avid agent of prosthetic hip infection. J Arthroplasty 2018;33(7):2246-2250.
3. Berthelot JM, Corvec S, Hayem G. SAPHO, autophagy, IL-1, FoxO1, and *Propionibacterium* (*Cutibacterium*) *acnes*. Joint Bone Spine 2018;85(2):171-176.
4. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, et al. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32(2):5-14.
5. Spittaels KJ, Coenye T. Developing an in vitro artificial sebum model to study *Propionibacterium acnes* biofilms. Anaerobe 2018;49:21-29.
6. Scholz CFP, 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(11):4422-4432.
7. Cheng L, Marinelli L, Grosset N, Fitz-Gibbon S, et al. Complete genomic sequences of *Propionibacterium freudenreichii* phages from Swiss cheese reveal greater diversity than *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *acnes* phages. BMC Microbiol 2018;18(1):19.
8. Dagnelie MA, Khammari A, Dréno B, Corvec S. *Cutibacterium acnes* molecular typing: time to standardize the method. Clin Microbiol Infect 2018 Mar 12. In press.
9. Petersson F, Kilsgård O, Shannon O, Lood R. Platelet activation and aggregation by the opportunistic pathogen *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes*. PLoS One 2018;13(1).
10. Kolakowski L, Lai J, Duvall G, Jauregui J, et al. Neer Award 2018: Benzoyl peroxide effectively decreases preoperative *Cutibacterium acnes* shoulder burden: a prospective randomized controlled trial. J Shoulder Elbow Surg 2018;27(9):1539-1544.

Acné neonatal

Neonatal acne.

Karel Melchor-Mendoza,¹ Jonh Montes-Salazar,² Nathalia Muñoz-Matallana,² Mirna Toledo-Bahena,³ Carlos Alfredo Mena-Cedillos,³ Adriana Valencia-Herrera³

Editores:

Paciente femenina de tres semanas de edad, producto del segundo embarazo, obtenida a término, APGAR 9/9, sin complicaciones.

Padeció una dermatosis localizada en la cara que afectaba la frente, las mejillas y el mentón, caracterizada por pápulas, pústulas y algunos comedones cerrados, asintomática, de tres días de evolución (**Figura 1**); la dermatosis se alivió de manera espontánea en dos semanas, sin tratamiento (**Figura 2**).

El acné es una enfermedad inflamatoria muy común, típicamente asociada con la adolescencia; sin embargo, en la etapa neonatal e infantil debe considerarse diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas en la cara.

El acné neonatal afecta a 20% de los neonatos, inicia en las primeras cuatro semanas de vida, con predominio en hombres.

El origen es multifactorial, incluye excreción aumentada de sebo por estimulación androgénica a las glándulas sebáceas y colonización de *Malassezia spp.*¹

El cuadro clínico se distingue por pápulas, pústulas eritematosas y, de manera característica, comedones abiertos y cerrados, casi siempre se limitan a la cara.² Las lesiones de acné pueden formar parte de la llamada “pubertad en miniatura”, que se manifiesta en la etapa neonatal e incluye hiperplasia de las glándulas sebáceas, hiperpigmentación y edema de genitales externos, secreción vaginal de moco, sangre o ambos e hipertrofia de las glándulas mamarias.³

¹ Residente de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

² Residente de Dermatología pediátrica.

³ Dermatólogo pediatra. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

John Montes
johnmontesalazar@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Melchor-Mendoza K, Montes-Salazar J, Muñoz-Matallana N, Toledo-Bahena M y col. Acné neonatal. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S101-S103.



Figura 1. Acné neonatal. Recién nacida de tres semanas de edad con pápulas, pústulas y comedones en la cara, de tres días de evolución.

El diagnóstico es clínico y el diagnóstico diferencial incluye dermatosis acneiformes pápulo-pustulares heterogéneas, típicamente sin comedones; entre estas afecciones destaca la pustulosis cefálica benigna neonatal, que puede manifestarse desde la primera semana de vida, aumentando la frecuencia entre la segunda y cuarta semanas. Se distingue por múltiples pápulas y pústulas eritemato-escamosas que generalmente se localizan en la cara y, en menor proporción, en la piel cabelluda y el cuello; las pústulas afectan áreas foliculares y muestran gran cantidad de levaduras de *Malassezia* spp, aun cuando no se ha reportado correlación entre la concentración de levaduras y las manifestaciones clínicas. Suele ser moderada y de alivio espontáneo, por lo que tranquilizar a los padres suele ser el único manejo necesario. Si las lesiones son numerosas, ketoconazol a 2% en crema puede reducir la colonización.^{2,4}



Figura 2. Lactante de un mes y una semana de edad con alivio del cuadro.

Otros diagnósticos diferenciales incluyen erupciones acneiformes relacionadas con la aplicación de aceites o ungüentos (acné venenata), asociadas con la ingesta materna de fármacos, como hidantoínas o litio, foliculitis bacteriana y miliaria pustular.¹

El acné neonatal puede ocasionalmente evolucionar a acné infantil, que se distingue por lesiones típicas de acné, desde la semana 6 hasta los 7 años de edad,² con lesiones inflamatorias y comedones cerrados, con predominio en las mejillas. De manera independiente de su severidad entre el año y los ocho años de edad, así como en los casos de acné antes del año de edad con manifestación resistente, se requiere realizar una evaluación endocrinológica completa

para descartar hiperplasia adrenal congénita o algún tumor virilizante.⁵ En la evaluación debe incluirse la medición de las concentraciones de hormona luteinizante, folículo estimulante, testosterona libre y dehidroepiandrosterona, signos de virilización, precocidad sexual o anomalías del crecimiento; deberá referirse al paciente al servicio de Endocrinología pediátrica para valoración.²

También en los niños puede haber una erupción acneiforme más tardía, cuando les aplican cremas y pomadas en exceso y se obstruyen los folículos pilosos.³

El tratamiento del acné neonatal por lo general es conservador; por ser de alivio espontáneo en la mayoría de los casos, puede ser suficiente la limpieza diaria con agua y dermolimpiadores suaves; la aplicación de aceites y lociones para lactantes puede agravar la afección por lo que

deben evitarse. Las formas inflamatorias leves se tratan con peróxido de benzoilo a 2.5% o un antibiótico tópico (eritromicina o clindamicina). La administración de estos antibióticos sistémicos es excepcional y suele reservarse para pacientes con afectación extensa.^{3,6}

REFERENCIAS

1. Serna C, Janniger CK, Micali G, Schwartz RA. Neonatal and infantile acne vulgaris: an update. *Cutis* 2014; 94(1):13-16.
2. Eichenfield L, Krakowski A, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, MD, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;131(3):
3. Saúl A. Lecciones de dermatología. 16ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill, 2015;260.
4. Bonifaz A Micología médica básica. 5ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill, 2015;168-169.
5. Que SK, Whitaker-Worth DL, Chang MW. Acne: Kids are not just little people. *Clin Dermatol* 2016 Nov- Dec;34(6):710-716. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.07.005
6. Paller A, Mancini A. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 3ª ed. Nueva York: Elsevier, 2014;312-313.

Acné causado por vitamina B₁₂, una afección inducida por vigorexia

Acne caused by vitamin B₁₂, a condition induced by vigorexia.

Mariela Galicia-Maldonado,¹ Jade Castellanos,² Adriana María Valencia-Herrera,² María Ivonne Arellano-Mendoza¹

Estimados editores:

La cobalamina (B₁₂) es una vitamina importante para el adecuado funcionamiento del ser humano, su deficiencia es más frecuente en edad avanzada. Es importante para el dermatólogo reconocer los efectos adversos de esta terapia, debido a que la administración complementaria de esta vitamina no siempre está adecuadamente indicada.¹

El acné inducido por vitamina B₁, B₆ o B₁₂ se manifiesta días o semanas después de iniciar el tratamiento. En términos clínicos se manifiesta por pápulas o pápulo-pústulas, la topografía clínica afectada más frecuente es la cara, en la frente y el mentón, el tórax anterior y posterior, en la porción superior, puede extenderse a los brazos, sin comedones o quistes. Se manifiesta por lo regular en adolescentes y adultos, se alivia al suspender el tratamiento de manera espontánea y completa después de una a ocho semanas, en promedio dos a tres semanas, aunque a veces depende de la velocidad de eliminación del fármaco y, al aliviarse, no deja cicatriz. Los mecanismos etiológicos y patogénicos de la enfermedad se desconocen; sin embargo, se ha postulado que dosis diarias altas y por tiempo prolongado de estas vitaminas en la piel causan irritación del epitelio folicular y producen una reacción inflamatoria. Esta teoría en algunos casos no se ha comprobado, por lo que se piensa que sólo los pacientes con susceptibilidad específica a la acción de la vitamina B₁₂ pueden padecer esta reacción acneiforme.^{2,3}

¹ Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

² Servicio de Dermatología, Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez, Ciudad de México, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Mariela Galicia
marielagm27@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Galicia-Maldonado M, Castellanos J, Valencia-Herrera AM, Arellano-Mendoza MI. Acné causado por vitamina B₁₂, una afección inducida por vigorexia. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S104-S106.

Otros fármacos se han relacionado con la aparición de reacción acneiforme, como esteroides, inhibidores del receptor epidérmico de crecimiento, ciclosporina, anticonvulsivos, antipsicóticos, antidepresivos, factor de necrosis tumoral α , esteroides anabólicos, danazol, anti-fímicos, quinidina, azatioprina y testosterona.²

El tratamiento es el mismo que contra el acné vulgar, incluye doxiciclina y antibióticos tópicos.⁴ Lolatgis y colaboradores prescribieron a un paciente isotretinoína a dosis bajas durante seis meses como tratamiento de reacción acneiforme por vitamina B₁₂.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 27 años de edad, que acudió a consulta por padecer una dermatosis localizada en la cara, de predominio en la frente, constituida por múltiples pápulas y pústulas (**Figura 1**), de dos meses de evolución, asintomática. Al interrogatorio, el paciente refirió la aplicación de tres dosis intramusculares de hidroxocobalamina, tiamina y piridoxina y posteriormente continuó tratamiento vía oral. La dermatosis inició el tercer día posterior a la última aplicación intramuscular, por lo que suspendió el tratamiento vía oral e inició hidrocortisona en crema cada 24 h, sin mejoría clínica, con empeoramiento de las lesiones; el paciente negó haber padecido acné en la pubertad y adolescencia. Por tanto, se diagnosticó reacción acneiforme secundaria a complejo B y esteroides. Se inició tratamiento con doxiciclina 100 mg vía oral cada 24 horas, durante seis semanas y tratamiento tópico con peróxido de benzoilo en gel cada 24 horas.

DISCUSIÓN

La observación clínica de que la vitamina B₁₂ conduce a la aparición de acné ha sido a lo largo de los años sustentada en la bibliografía



Figura 1. Múltiples pápulas y pústulas localizadas en la frente.

con reportes de casos de erupciones acneiformes en pacientes tratados con inyecciones de cobalamina intramuscular, que se aliviaron después de la suspensión del tratamiento, así como la

administración de cianocobalamina, piridoxina (B₆) y riboflavina (B₂) que exacerban el acné preexistente.¹

El estudio de la microbiota humana ha llevado a conocer una nueva ruta en la patogénesis bacteriana del acné, observando que la administración complementaria de vitamina B₁₂ en cultivos de *Cutibacterium acnes* (anteriormente *Propionibacterium acnes*) promueve la producción de porfirinas, que inducen inflamación en el acné. Además, la vitamina B₁₂ del huésped modula las actividades de la microbiota de la piel, específicamente en el metabolismo de *C. acnes*, participando así en la patogénesis. De esta forma se proporciona una explicación molecular de lo que se ha observado en los últimos años debido a la administración complementaria de vitamina B₁₂, incluso muchas veces sin una indicación clara del tratamiento, lo que conlleva complicaciones innecesarias para los pacientes,⁶ como en el fenómeno de la vigorexia, que es un trastorno en el que existe el deseo de ganar masa muscular, no grasa y alteración de la imagen corporal. Una de las características es la administración de esteroides anabólicos, complementos alimenticios

y complejos vitamínicos.⁷ La vigorexia, las dietas y el sentirse más activo durante el día llevan a los pacientes a autorrecetarse multivitamínicos y complementos proteicos con vitamina B₁₂, lo que lleva a la mayoría de los pacientes a consultar por efectos adversos del abuso de estas sustancias, incluido el acné.

REFERENCIAS

1. Brescoll J, Daveluy S. A review of vitamin B₁₂ in Dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:27-33.
2. Balta I, Ozuguz P. Vitamin B₁₂-induced acneiform eruption. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33(2):94-5.
3. Veraldi S, Benardon S, Diani M, Barbareschi M. Acneiform eruptions caused by vitamin B₁₂: A report of five cases and review of the literature. *J Cosmet Dermatol* 2018;17(1):112-115.
4. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol* 2014;32(1):24-34.
5. Lolatgis H, Su J, Nguyen R. Successful re-introduction of vitamin B₁₂ after using isotretinoin to treat severe acne medicamentosa. *Australas J Dermatol* 2016;57(4):320-321.
6. Kang D, Shi B, Erfe MC, Craft N, et al. Vitamin B₁₂ modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med* 2015;7(293):293ra103.
7. Sánchez RM, Moreno AM. Ortorexia y vigorexia: ¿Nuevos trastornos de la conducta alimentaria? *Trastornos de la conducta alimentaria*, 2007-dialnet.unirioja.es

Normas para autores

1. Los artículos deben enviarse por correo electrónico (lalonzo.revistaderma@gmail.com; a_bonifaz@yahoo.com.mx; articulos@nietoeditores.com.mx) junto con el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.nietoeditores.com.mx. Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.
2. El manuscrito comprende:
 - 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro Titular o Emérito de tal cual institución, Academia o Sociedad), dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado y código postal), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
 - 2.2. **Resumen.** El resumen es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés.
 - 2.3. **Palabras clave,** en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - 2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el **Objetivo** del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los **Resultados**.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello. El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.
- 2.5. **Figuras y cuadros.** Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.
- 2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
- 2.7. Pueden incluirse agradecimientos.
3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG). Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño. Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas". Cuando en una referencia los autores sean más de **cinco** se consignarán los primeros cuatro y el último seguido de la palabra y *col.* o *et al* (si es en inglés).

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Volgestein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 2002;93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996 (consultado 2007 Feb 1). Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006; consultado en 2007 Feb 23). Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

Instrucciones para autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

• TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

• NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN DERMATOLOGÍA REVISTA MEXICANA, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:	NOMBRE	FIRMA
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

• VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____