

Antiacneicos

Revisión

El acné es la enfermedad dermatológica más común: aparece en el 85% de los jóvenes entre los 15 y 19 años. No obstante, a los 40 años, un 1% de varones y un 5% de mujeres presentan todavía cierta actividad. La farmacia es el lugar idóneo para atender los casos leves y moderados de esta afección y hacer un buen seguimiento del paciente.

JUANA BENEDÍ

Profesora Titular de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM.

VIRGINIA SAAVEDRA

Licenciada en Farmacia.

La patogenia del acné es multifactorial y todos los factores inciden en la glándula sebácea (fig. 1). Los cuatro determinantes son la hiperqueratosis por retención e hiperproliferación de las células del conducto folicular, el aumento de la producción sebácea, la colonización y proliferación de *Propionebacterium acnes* y la respuesta inflamatoria inmunitaria. La estimulación androgénica en la pubertad es la responsable de inducir el desarrollo de las glándulas sebáceas; así, el acné sería consecuencia de un desequilibrio andrógenos/estrógenos, con aumento de dicho cociente.

La obstrucción de las glándulas sebáceas (principalmente localizadas en la cara y el tronco) causa la formación de un microcomedón que puede evolucionar hacia un comedón (cantidad de grasa retenida dentro del canal de salida de las glándulas sebáceas) o una lesión inflamatoria.

P. acnes es un bacilo grampositivo anaerobio que coloniza el ducto folicular debido al ambiente rico en células foliculares y sebo, y prolifera en la piel de las personas que presentan esta afección. Este microorganismo contribuye al desarrollo de la inflamación, ya que las lipasas que posee degradan los triglicéridos del sebo a ácidos grasos li-

bres irritando la pared folicular, de manera que el epitelio folicular es invadido por linfocitos.

Al producirse la rotura del folículo, se libera el sebo, los microorganismos y la queratina dentro de la dermis. Si la rotura tiene lugar superficialmente, aparecen pápulas y pústulas, mientras que si se produce en la dermis profunda, determina la aparición de nódulos y quistes característicos del acné inflamatorio.

Tratamiento farmacológico del acné

Los retinoides son los únicos fármacos que actúan sobre el folículo sebáceo: la zona donde radica el trastorno subyacente del acné. Actuando sobre el microcomedón, los retinoides recuperan la descamación epitelial folicular normal, promueven el drenaje de los comedones existentes y evitan la formación de nuevas lesiones. Son útiles como monoterapia en el acné leve a moderado y su mayor efecto clínico es apreciado a los 3-4 meses de iniciada la terapia.

Otros fármacos, como los antimicrobianos tópicos y el peróxido de benzoilo, son útiles para la prevención de la inflamación, que es un proceso secundario del acné. Cuando se prescriben combinados un antimicrobiano tópico y un retinoide tópico, los fármacos se administran, generalmente, de forma secuencial, ya sea por la mañana y por la noche o en días alternos para permitir que la piel del paciente se ajuste a cada medicación. Los antimicrobianos tópicos, especialmente la eritromicina, pueden ser útiles para reducir la irritación.

Retinoides

Son derivados sintéticos de la vitamina A con acción queratolítica. Se usan en

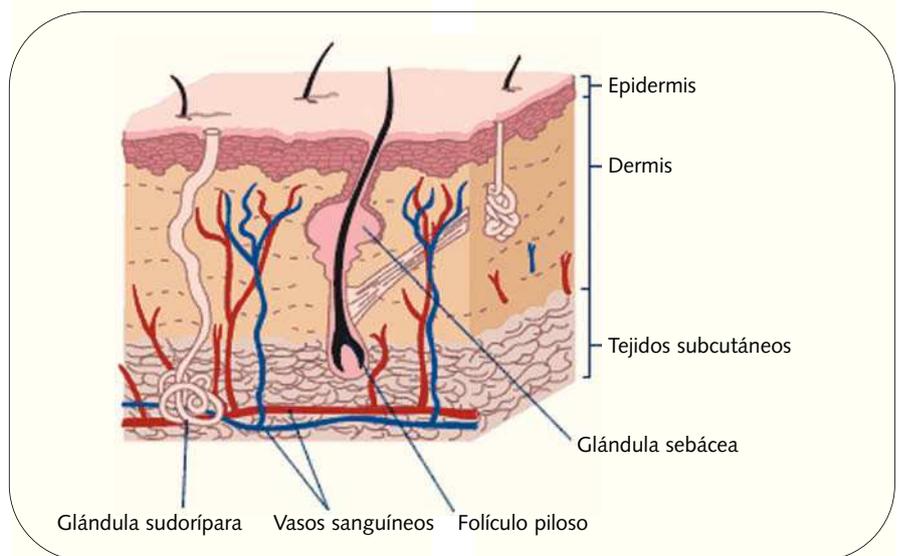
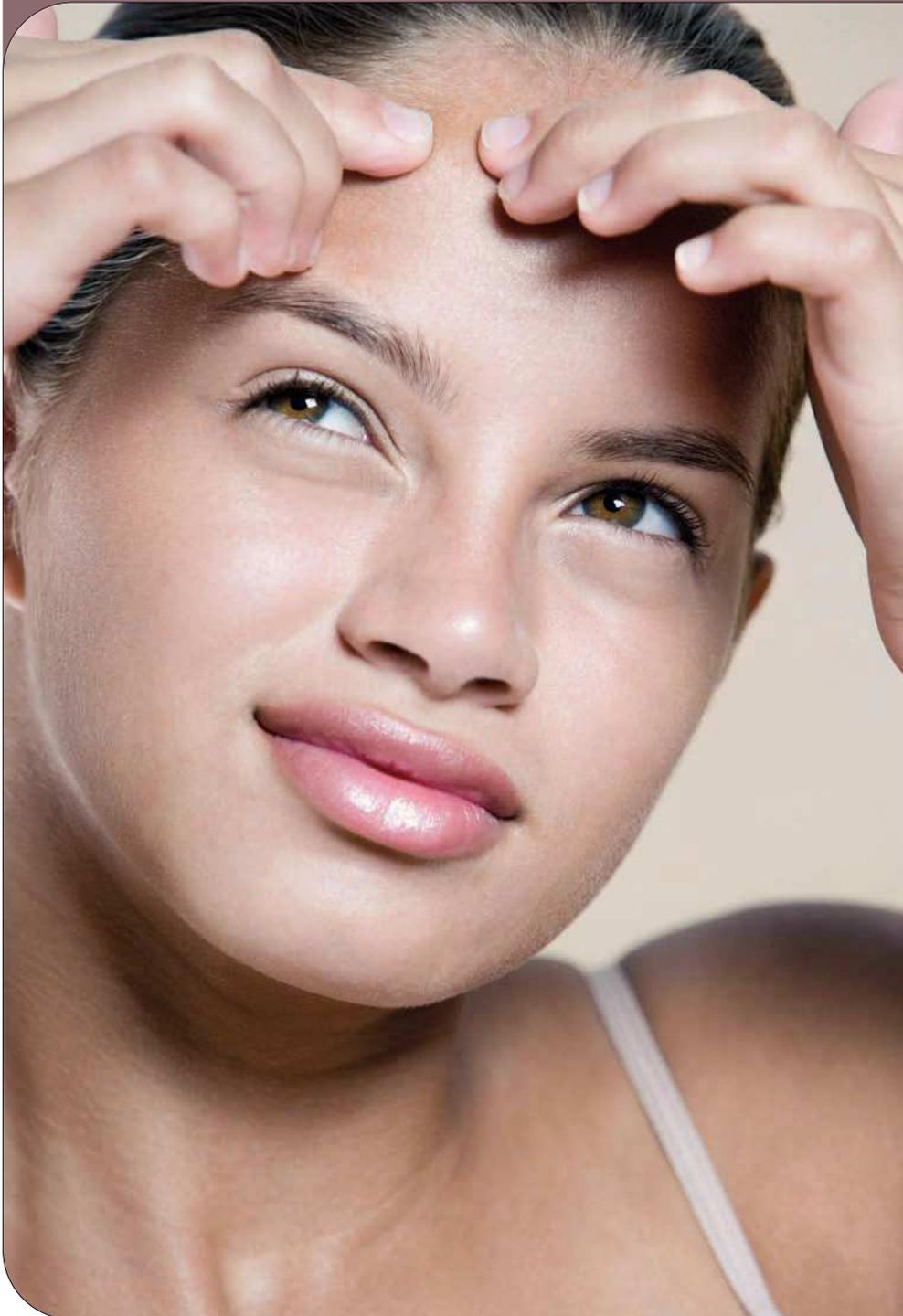


Fig. 1. Corte transversal de la piel: glándula sebácea.

Nuevas perspectivas



Los principales problemas que presentan los medicamentos actuales para el tratamiento del acné radican en su capacidad para irritar la piel y hacerla sensible a la luz solar tras su uso prolongado, la posibilidad de originar mutaciones (propia de la vitamina A cuando es usada durante el embarazo), la intolerancia gastrointestinal a ciertos antibióticos y la resistencia bacteriana existente frente a éstos. Por ello, las tendencias actuales de investigación están orientadas hacia el uso amplio de técnicas de penetración de fármacos, tales como microesferas y polímeros especiales, el desarrollo de nuevos agentes derivados de la vitamina A, la comprensión de los mecanismos de producción de sebo y la determinación de esquemas antibióticos que eviten el desarrollo de resistencia por parte de *Propionibacterium acnes* y otras bacterias.

el tratamiento de diversas enfermedades y son eficaces para combatir dermatosis inflamatorias, cánceres de piel, trastornos hiperproliferativos y fotoenvejecimiento, entre otros problemas. Los preparados tópicos normalizan la queratinización desordenada en folículos sebáceos, reducen la inflamación y pueden facilitar la penetración de otros productos tópicos.

A diferencia de otros fármacos y de los procedimientos que tratan el acné dirigiéndose a un solo factor etiológico, los retinoides afectan a varios procesos fundamentales. Mediante la regulación de la proliferación y diferenciación celular, la inmunorregulación, la inflamación e incluso la producción de sebo, los retinoides aportan múltiples ventajas para el tratamiento del acné. El uso de los retinoides tópicos de manera individual suele ser suficiente para los pacientes con acné leve, mientras que para los que presenten una forma más grave, es apropiado combinarlos con antibióticos orales. La respuesta terapéutica máxima se obtiene aproximadamente a las doce semanas de seguir el uso de los retinoides tópicos. A continuación se destacan algunos retinoides específicos y su uso en el tratamiento del acné.

Tretinoína. La tretinoína se ha utilizado desde hace más de 40 años para tratar el acné vulgar. Su efectividad se debe, en primer lugar, a su capacidad de modificar la anormal queratinización folicular. La acumulación de material queratinizado en el folículo inicia la formación del comedón. La tretinoína promueve la descamación de células córneas y aumenta la separación de corneocitos a partir del folículo. Por incremento de la actividad mitótica del epitelio folicular, la tretinoína también aumenta la velocidad de reorganización de la capa delgada de los corneocitos adheridos libremente. Por medio de dichas acciones, este fármaco previene la formación del microcomedón, la lesión precursora del acné vulgar. Además, la tretinoína actúa modulan-

do la proliferación y diferenciación de células de la piel. Estos efectos son mediados por la interacción de la tretinoína con una familia de receptores nucleares. La activación de estos receptores nucleares causa cambios en la expresión del gen, modificando el proceso celular anormal.

Los preparados tópicos contienen 0,01-0,1% de tretinoína en crema, gel o solución. Las presentaciones en crema están indicadas para personas con piel seca y las de gel para pieles grasas. La respuesta máxima en el acné se obtiene en el transcurso de meses y se necesita terapéutica de sostén.

Se debe evitar la exposición directa y prolongada a la radiación solar, ya que puede intensificar el efecto. En



La constancia en el tratamiento contra el acné es la clave para vencer esta enfermedad y es necesario que el paciente sea consciente de la importancia de la higiene para lograr el éxito

algunas ocasiones, se pueden presentar eritema, descamación, sensación de picazón y ardor. Se debe evitar el uso simultáneo de jabones medicinales, limpiadores y jabones fuertes que puedan provocar sequedad de la piel durante la terapia con tretinoína, así como el empleo de cualquier otra medicación tópica, especialmente aquellas que contengan azufre, resorcinol, peróxido de benzoilo o ácido salicílico. No deben emplearse productos que tengan una alta concentración de alcohol, como lociones para después de afeitarse, astringentes y colonias, ya que pueden causar ardor si se ponen en contacto con la piel que está siendo tratada con tretinoína.

Adapaleno. El adapaleno, un derivado del ácido naftoico, es el primer compuesto retinoide tópico aprobado para el tratamiento del acné vulgar desde la introducción de la tretinoína en 1972. Aunque químicamente se considera un retinoide, la molécula de adapaleno se ha obtenido por medio de una modificación importante del esqueleto molecular del ácido retinoico, dando lugar

a un compuesto más estable y menos irritante, con selectividad por los receptores del ácido retinoico nuclear que se encuentran principalmente en la epidermis. Este nuevo análogo de tercera generación resuelve muchos de los problemas que han limitado previamente el tratamiento tópico y eficaz a largo plazo con retinoides. El adapaleno reduce la irritación y la fotoinestabilidad de la piel y posee una penetración folicular y una actividad comedolítica y antiinflamatoria apropiada.

El adapaleno se caracteriza porque su absorción percutánea es muy baja, una vez que el fármaco ha penetrado en el estrato córneo. Es captado preferentemente en la epidermis y en los folículos pilosos lesionados, con lo que

se consigue una concentración beneficiosa folicular frente a la extrafolicular en la epidermis. Los efectos antiinflamatorios del adapaleno se deben a la inhibición del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico, por medio de la vía lipooxigenasa. Este perfil sugiere que las células mediadoras del componente inflamatorio del acné pueden estar modificadas por el adapaleno.

Se utiliza en forma de gel tópico al 0-1% para el tratamiento cutáneo del acné vulgar en el que predominan los comedones, las pápulas y las pústulas. Es apropiado para el tratamiento del acné de cara, pecho y espalda. Se recomienda evaluar la mejoría continuada del paciente después de 3 meses de tratamiento. Si el paciente utiliza cosméticos, éstos no deberán ser comedogénicos ni astringentes.

En los estudios de toxicidad no se han observado efectos fototóxicos ni fotoalérgicos, aunque es aconsejable evitar exposiciones excesivas a la radiación ultravioleta durante el tratamiento. No se conocen interacciones con otros medicamentos que puedan

ser administrados tópicamente o de forma concomitante con el gel de adapaleno; sin embargo, no debe administrarse conjuntamente con otros retinoides u otros medicamentos con un mecanismo de acción similar.

Isotretinoína. Es un retinoide de uso oral y tratamiento de elección ante el acné grave y/o cicatricial, así como en pacientes que no responden a otras terapias, ya que se consigue un 90% de remisión de las lesiones. Reduce de manera significativa la secreción de sebo y es anticomedogénico, antiinflamatorio y antibacteriano.

Es un agente efectivo en la reducción del tamaño de las glándulas sebáceas, a través de la disminución de los sebocitos basales, evitando la producción de sebo y la diferenciación del sebocito in vivo. Disminuye la fracción de triglicéridos, de esteroides libres y de ceramidas totales que se encuentran incrementadas en la composición de los lípidos presentes en los comedones.

Inhibe la proliferación de los queratinocitos foliculares y altera su diferenciación terminal hacia epitelios no queratinizados con reducción de los tonofilamentos. Esto produce una disminución de la cohesión de las células del estrato córneo, con alteración de la función de barrera y un incremento de la pérdida de agua transepidérmica que causa el efecto queratolítico.

Aunque la isotretinoína no tiene un efecto bactericida directo contra *Propionibacterium acnes*, su efecto inhibitorio sobre la producción de sebo le permite actuar en el microambiente folicular e indirectamente inhibir el crecimiento y la diferenciación de este microorganismo.

La isotretinoína tiene propiedades antiinflamatorias, es un potente inhibidor del leucotrieno B₄ y de la colagenasa, componentes que inducen la migración de las células polimorfonucleares en la piel. La isotretinoína inhibe la producción de óxido nítrico y factor de necrosis tumoral por los queratinocitos humanos.

Se administra a dosis de 0,5-1 mg/kg de peso corporal durante unos 5 meses. Los efectos secundarios son múltiples y dosisdependientes, pero sólo ocasionalmente obligan a suspender el tratamiento. Los efectos secundarios cutaneomucosos son: queilitis, xerosis y eczema facial, epistaxis, xerosis corporal y

conjuntivitis. Por ello se recomienda una buena hidratación corporal. Asimismo, puede producirse un aumento de colesterol, triglicéridos y lípidos en sangre, así como alteración del metabolismo de la glucosa y del funcionamiento renal y hepático. Es posible, también, que la isotretinoína induzca o favorezca una hepatitis. Por ello, se debe realizar una analítica previa, una al mes del tratamiento y otra al terminarlo.

También pueden aparecer otros efectos secundarios como alteraciones musculoesqueléticas, cefalea y alopecia reversible. Durante el tratamiento con isotretinoína y al menos durante los 6 meses siguientes a su retirada, se deben evitar la depilación a la cera y otros procedimientos que puedan afectar la superficie de la piel (dermabrasión, tratamientos con láser, etc.) con objeto de evitar la formación de cicatrices.

Tazaroteno. Es un retinoide que pertenece a la tercera generación de estos fármacos y está indicado para el tratamiento de la psoriasis y el acné vulgar. En su aplicación, el tazaroteno es rápidamente hidrolizado a su metabolito activo, el ácido tazaroténico, que se une de manera selectiva a los receptores del ácido retinoico intranuclear. Actúa regulando la diferenciación y proliferación de los queratinocitos, reduce la hiperproliferación epidérmica y disminuye la inflamación. El tazaroteno, a concentraciones de 0,05-0,1%, está disponible en gel y crema, y se aplica una sola vez al día. Al actuar de manera más selectiva sobre los receptores del ácido retinoico que otros retinoides, presenta un mayor efecto terapéutico y una mayor tolerabilidad (disminuye la irritación local).

En forma de gel (0,05-0,1%, una vez/día) ha mostrado una eficacia similar a los corticosteroides tópicos más potentes, produciendo una marcada mejoría de los síntomas y/o eliminando definitivamente las lesiones en un 50-70% de los pacientes tratados, con un efecto rápido y mantenido (hasta 12 semanas tras el cese del tratamiento) siendo además cosméticamente aceptable. Su efecto parece más prolongado al ser las recaídas menores y más tardías que con los corticosteroides, aunque su eficacia parece inferior en cuanto a la reducción del eritema. Su uso no se ha asociado a efectos adversos sistémicos significativos, habiéndose descrito, sobre todo, toxicidad

local: irritación, inflamación, dolor punzante, prurito, descamación y eritema; y, tras 4 meses de tratamiento, agravamiento de la psoriasis tras la exposición a la luz solar.

Antimicrobianos tópicos

El acné vulgar es el trastorno cutáneo más frecuente entre los tratados con antibióticos tópicos o sistémicos. El microorganismo anaerobio *Propionibacterium acnes* es un componente de la flora normal de la piel que prolifera en el conducto obstruido con abundantes lípidos de la unidad pilosebácea, lugar en el que es escasa la tensión de oxígeno. *P. acnes* produce ácidos grasos libres que son irritantes y pueden dar lugar a la formación de un microcomedón y, por tanto, a que aparezcan las lesiones inflamatorias del acné.

Entre los antimicrobianos tópicos que se utilizan para el tratamiento del acné destacan eritromicina, clindamicina, peróxido de benzoilo y ácido azelaico.

El tratamiento sistémico se emprende en individuos con enfermedad más extensa y cuando el acné es resistente a los métodos tópicos. Entre los agentes eficaces figuran tetraciclina, minociclina, eritromicina, clindamicina y trimetoprim-sulfametoxazol.

Los antibióticos se administran, en general, 2 veces al día, y su dosis se disminuye poco a poco una vez logrado el control del cuadro.

Eritromicina. Varios estudios demuestran que su acción es similar a la de la clindamicina, pero los gérmenes, desafortunadamente, desarrollan más resistencia. Se utiliza al 1, 1,5 y 2% en solución, al 2% en crema y al 3% en gel. La combinación con peróxido de benzoilo al 5% se muestra superior, y también la asociación con cinc al 1,5%, probablemente porque el cinc mejora la penetración de la eritromicina en los comedones.

Clindamicina. Es el antibiótico más efectivo. Actualmente se comercializa en forma de fosfato al 1% en solución hidroalcohólica. Produce una disminución de los ácidos grasos libres en la superficie cutánea y de los microorganismos en los comedones. La asociación con peróxido de benzoilo o tetrinoína produce resultados superiores con mínima irritación. Los efectos secundarios locales son mínimos y la sensibilización excepcional.

Peróxido de benzoilo. Es un bactericida tópico y un excelente medicamento de primera línea. Por acción de la cisterna, libera oxígeno creando un medio aeróbico desfavorable para la proliferación del *P. acnes*. La disminución en número de estos gérmenes da lugar a una menor producción de ácidos grasos libres. Su acción comedolítica aún no se ha confirmado. A pesar de las controversias, actualmente se acepta su efecto sebosupresor. La acción antiinflamatoria directa se evidencia en la reducción del número y el tamaño de las lesiones desde fases muy iniciales del tratamiento. La efectividad clínica del peróxido de benzoilo está ya tan establecida en los comedones y las lesiones inflamatorias de mediana intensidad, que se sigue utilizando en estudios comparativos para valorar la eficacia de nuevos medicamentos tópicos.

Su efecto se empieza a notar a los 5 días de haber iniciado el tratamiento, pero como efecto colateral presenta una sensibilidad cruzada con los estrógenos y, ocasionalmente, puede producir dermatitis alérgicas. Su aplicación puede producir eritemas, descamaciones y un efecto *peeling*.

La terapia antimicrobiana local debe mantenerse un mínimo de 6-8 semanas, hasta asegurarse de que no se están desarrollando nuevas lesiones, y la suspensión debe ser lenta. Se utiliza en geles, lociones, cremas e incluso jabones. Carece de efectos secundarios sistémicos.

Ácido azelaico. Es un ácido dicarboxílico natural que se utiliza para tratar el acné y trastornos pigmentarios como el melasma y la hiperpigmentación postinflamatoria. Lo produce el *Pityrosporum* cuando oxida los ácidos grasos insaturados de la superficie cutánea. Se ha demostrado su alta capacidad bacteriostática y bactericida sobre el *P. acnes* y, sobre todo, el *Staphylococcus epidermidis*, sin aparición de cepas resistentes. El ácido azelaico es transportado activamente dentro de los microorganismos e inhibe la síntesis de proteínas. Se le atribuye también una inhibición de la síntesis de ADN por los queratinocitos, por lo que puede normalizar la hiperqueratosis folicular. Su efecto es más lento que el del peróxido de benzoilo. Prácticamente carece de efectos secundarios, aunque puede producir una leve irritación y escozor en el momento de su aplicación.

Antibióticos sistémicos

Los antibióticos por vía oral están indicados en los casos de acné moderado a grave, cuando las lesiones se localizan en el pecho, la espalda o los hombros, y cuando hay lesiones inflamatorias sin respuesta a los múltiples agentes de aplicación local.

La tetraciclina es una opción efectiva y barata, que produce un 50-60% de mejoría en las lesiones; tiene la desventaja de que debe tomarse con el estómago vacío y produce efectos adversos gastrointestinales. Los antimicrobianos más efectivos son la doxiciclina, la minociclina y el trimetoprim-sulfametoxazol, pero también se encuentran disponibles la eritromicina y la clindamicina. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis altas y el efecto no suele aparecer hasta después de 6 semanas. Si después de 6 semanas hay poca efectividad, se pueden añadir agentes tópicos o cambiar el antibiótico oral. Después de que se consigue controlar el acné y el efecto se mantiene por lo menos 2 meses, se debe intentar disminuir la dosis lentamente.

Se deben suspender los antibióticos sistémicos poco a poco y continuar con el tratamiento local a largo plazo (en la mayoría de los casos, retinoides en monoterapia o en combinación con peróxido de benzoilo).

Las razones por las que el acné no responde al tratamiento con antibióticos incluyen: uso de antimicrobianos locales en los casos más graves; inadecuada educación del paciente; mal cumplimiento del tratamiento y desarrollo de resistencia antibiótica. Se debe sospechar la resistencia cuando no hay respuesta a la terapia o cuando se produce una recaída, especialmente en los pacientes que tienen una historia de múltiples cursos de antimicrobianos tópicos o sistémicos. La resistencia a la clindamicina y a la eritromicina se presenta al mismo tiempo, por lo que si al estar utilizando uno de estos agentes aparece un brote, se debe cambiar a tetraciclina o doxiciclina, mientras que si aparece resistencia a estas últimas debe usarse minociclina.

Terapia hormonal

Si bien la etiología del acné es multifactorial, el aumento de la producción de secreción sebácea inducido por andrógenos constituye un prerrequisito

para su aparición. El objetivo de la terapia hormonal es contrarrestar los efectos de los andrógenos en las glándulas sebáceas y, probablemente, de los queratinocitos foliculares.

Se benefician de esta terapia: mujeres con signos de hiperandrogenismo; quienes presentan resistencia al tratamiento convencional; quienes recaen rápidamente al usar isotretinoína o quienes desarrollan con celeridad un acné grave.

La terapia con estrógenos o con espironolactona (antagonista androgénico) es de utilidad en mujeres con y sin hiperandrogenismo. El fármaco más utilizado es el acetato de ciproterona, solo o en preparados junto a etinilestradiol.

La respuesta a la intervención hormonal puede ser contemplada después de un ciclo menstrual, pero es preciso un tiempo de 3-6 meses para juzgar el efecto completo. Si la terapia anticonceptiva no da resultado, se puede añadir espironolactona 50-100 mg y esperar varios meses para observar los efectos terapéuticos. Es importante seguir esta secuencia, ya que la espironolactona tiene efectos teratogénicos potenciales. El tratamiento hormonal puede ser utilizado en combinación con los antibióticos orales y los agentes de uso tópico. □

Bibliografía general

- Capdevila F. Acne juvenil. En: Dermatología pediátrica. Madrid: Aula Médica; 2003. pp. 925-980.
- Clarke SB, Nelson AM, George RE, Thiboutot DM. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications. *Dermatol Clin.* 2007;2:137-46.
- Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol.* 1984;111:209-14.
- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA.* 2004;6:726-35.
- James WD. Clinical Practice: Acne. *N Engl J Med.* 2005;14:1463-72.
- Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:498-502.

www.doymafarma.com

Material complementario para suscriptores
FICHAS DE EDUCACIÓN SANITARIA

1 Ficha descargable:

- Cómo controlar el acné juvenil

Personalizables con el logotipo de su farmacia para entregar como cortesía a sus clientes