

## ACNE TERAPIA TOPICA: USO Y ABUSO

Dra. Dolores Alfonso de Pérez\*

### RESUMEN

se plantea la terapia de acuerdo a la etiopatogenia conocida, la cual está conformada

fundamentalmente por 4 procesos:

- 1.- Alteración del patrón normal de queratinización.
- 2.- Hipersecreción sebácea por el estímulo androgénico. Dificultad para su excreción.
- 3.- Colonización del P.A. en el folículo pilo-sebáceo, y su acción sobre los triglicéridos del sebo.
- 4.- Inflamación: como consecuencia de lo anterior.

Buscamos un producto tópico que actúe sobre uno o más de los procesos anteriores:

- 1.- Queratolíticos.
- 2.- Comedolíticos.
- 3.- Antibióticos tópicos.
- 4.- Antiandrógenos tópicos.
- 5.- Otros.

### 1.- QUERATOLITICOS

Son aquellos que actúan sobre la queratina folicular. Su uso está superado por productos modernos; ya que para actuar

necesitan una elevada concentración que los hace irritantes. Sin embargo algunos son todavía utilizados tales como el azufre y el ácido salicílico.

a) Azufre: Actúa como queratolítico y como contra irritante ("counter irritans"). El efecto queratolítico lo realiza presumiblemente por la formación de sulfuro de hidrógeno que se produce en la piel y que a concentraciones de más de 5% actúa como queratolítico. También produce cambios histológicos como hiperqueratosis, acantosis, y dilatación de los capilares. Su absorción es mínima, menos del 1% de lo aplicado. Se presenta como un polvo, que mientras más pulverizado esté, mejor actúa. Azufre coloidal es el más activo de todos. Se usa en preparaciones como lociones, y en soluciones como la Solución de Vleminks, la cual es pentasulfuro y tiosulfato de calcio con azufre. Esta solución se usa disuelta en agua para las lesiones inflamadas.

Según Kligman (1972), el uso del azufre es contradictorio por ser comedogénico;

para otros (Lin & col. 1978) esto no es exacto y por sus pocos efectos colaterales aún aparece en algunas preparaciones dermatológicas. Nosotros en especial utilizamos la solución de Vleminks en las lesiones de tipo quístico con buenos resultados.

b) Acido Salicílico: Es un derivado fenólico. En concentraciones bajas es queratolítico y en concentraciones mayores del 5% (Shalita 1981) es un buen comedolítico. Su mecanismo de acción lo efectúa de varias maneras: disminuye la cohesión de los queratinocitos; produce queratolisis del canal folicular, ablandando la queratina; según Gloor (1979), inhibe el P.A. en el infundíbulo; tiene efecto contra irritante.

Es el más conocido queratolítico de uso tópico y todavía tiene cabida en la terapéutica tópica del acné. Se usa en concentraciones del 5% hasta 40 - 50% pero a estas concentraciones puede precipitarse y es muy irritante. Su absorción es importante y ésta se hace rápidamente, habiéndose reportado casos de intoxicación fenólica: náu-

\* Médico Dermatólogo. Clínica El Avila.  
Caracas - Venezuela.

seas, vómitos, hipoacusia e incluso la muerte. No es aconsejable su uso en el embarazo por su absorción, ya que se comporta como un salicilado produciendo inhibición de la agregación plaquetaria tanto en la madre como en el feto. Aún cuando no hay reportes publicados en estos casos, sería prudente limitar su uso en el embarazo (Rothman & Pochi, 1988).

## 2.- COMEDOLITICOS

Se definen como aquellos productos que retarden la formación del comedón o aceleran su pérdida (Kligman & Plewig, 1975). Los verdaderos comedolíticos son el Peróxido de Benzoilo (P.B), Retinoides Tópicos y para algunos el Acido Salicóico.

a) Peróxido de Benzoilo: Representa quizás el producto más utilizado en acné. Su efecto se ejerce como bactericida sobre el P.A. al liberar oxígeno en el canal pilosebáceo, reduciendo la colonización ductal de la bacteria (Natch, 1981). Para algunos es un excelente comedolítico, para otros (Mills & Kligman, 1983), su efecto como tal es moderado. Clínicamente reduce el número de comedones abiertos y cerrados; actúa como "counter irritans" disminuyendo las lesiones inflamatorias por aumento del flujo sanguíneo. De acuerdo a Cunliffe (1983), aumenta la excreción de sebo por fluidificación de éste, pero no modifica la producción (Golstein & Pochi, 1981).

Se absorbe profundamente en la dermis, penetrando el estratum córneo (Natch, 1981); cuando se aplica en el piel al 5%, aproximadamente el 45% de esto es excretado por la orina metabolizado como ácido benzóico.

co. No produce daño hepático y su uso no está contraindicado en el embarazo.

Su efecto carcinogénico ha sido muy discutido. Kurokawa y Takamura (1984) reportan estudios de laboratorio donde sugieren la posibilidad de actividad carcinogénica como promotor de tumores y no como iniciador. Se sabe que libera radicales libres que dañan la estructura del D.N.A. (Slaga, 1981 / Yuspa, 1986). Este efecto se encuentra asociado a citotoxicidad en ratones de laboratorio. Clínicamente no hay pruebas de esta actividad, sin embargo, es recomendable limitar su uso por tiempo indefinido y evitar la exposición solar (Hartley & col. 1984).

Se presenta en gel y lociones al 2,5 / 5 / 10%. Sus efectos terapéuticos no parecen ser dosis dependientes. Actualmente se estudia su presentación incorporado a una micro esponja que permite una mejor absorción y menor irritación (Wester, 1991). Es sensibilizante, produce irritación local y decoloración del pelo. Es ideal acompañado de otros productos como antibióticos tópicos y ácido retinoico.

b) Retinoides Tópicos: Dos representantes de la primera generación de retinoides son usados en terapia tópica: Acido Retinoico (retinoín o Vitamina A ácida) y su isómero, Isotretinoín.

Acido Retinoico: Es el más efectivo comedolítico disponible. Actúa directamente sobre el comedón evitando su formación y acelerando su pérdida. Produce acantosis del epitelio folicular, adelgazamiento del estratum córneo, dis-

minución de la coherencia entre los queratinocitos, inhibición de los tono filamentos; de esta forma evita la formación del comedón. Acelera el recambio celular evitando la compactación, se produce hiperplasia del epitelio con edema intercelular. Los micro comedones se ablandan y se abren facilitando su expulsión.

También tiene un efecto anti-inflamatorio al aumentar el flujo sanguíneo, actúa como contra irritante en las lesiones inflamatorias. No tiene acción sobre la producción y excreción de sebo, ni sobre el porcentaje de ácidos grasos libres.

El ácido retinoico o Tretinoín se presenta en forma de gel, crema y solución al 0,05% y en solución al 0,1%. Actualmente existe una concentración de 0,01 que se usa para el envejecimiento de la piel. Entre sus efectos colaterales se encuentra eritema, descamación intensa, la cual es dosis dependiente, hiper e hipopigmentación. No es sensibilizante ni produce dermatitis de contacto (Kligman, 1975). Sin embargo, debido al adelgazamiento de la capa córnea, la piel se hace más permeable a los rayos del sol, por lo que estos deben evitarse cuando se usa ácido retinoico. Su absorción es mínima, entre el 0,6 al 6% de lo aplicado, excretándose entre 48 a 52 horas.

siendo menor en casi 7 veces que el equivalente a la ingestión de una cápsula de vitamina A de 5000 unidades. Se usa en el acné comedónico lejos de ojos y otros orificios naturales. Contrariamente a lo dicho hasta ahora puede ser combinado con otros productos, y en esta forma mejorar su acción; por ejemplo, puede usarse peróxido de benzoilo en el día y ácido retinoico en la noche o combinarse con antibióticos tópicos. Sus beneficios en el acné no son aparentes hasta después de 6 a 8 semanas de tratamiento, pudiéndose presentar en las primeras semanas lo que se conoce como la explosión de los comedones, que pudiera confundirse con un agravamiento del problema pero que en realidad es una fase del proceso.

**Isotretinoín Tópico:** Es el 13-cis retinoico ácido, isómero del ácido retinoico. Cuando se usa por vía oral es un potente sebo supresor, tópico actúa igual que el ácido retinoico ya que es su derivado. Según Plewig (1981-1983) pudiera tener algún efecto como sebo supresor pero esto no está claro. Es menos irritante que el ácido retinoico y existen varios trabajos sobre su acción comparándolo con el vehículo y con A.R. en los cuales se demuestra su efectividad (Shalita, Chalker, Pochi, 1987). La absorción es muy baja y después de la aplicación de 20 gramos diarios, equivalente a 10 mgs de

isotretinoín, la cantidad del producto disponible en sangre fue insignificante (Jensen, 1991).

- c) **Acido Azelaico:** Es el derivado del ácido oleico de origen industrial que corresponde al C-9 ácido dicarboxílico. Su primera aplicación en acné se debe a los trabajos de Nazarro y Porro (1983). Su mecanismo de acción se realiza como modulador de la queratinización y bacteriostático sobre el P.A.; no inhibe la producción ni excreción de sebo, ni la composición ni modifica el número o tamaño de las glándulas sebáceas (Marsden 1987). Actúa sobre la queratinización en dos sitios: primero, en la zona interfolicular de la epidermis, donde produce disminución de los tono filamentos de las células de la capa de Malpigio, y edema de los espacios intercelulares, dejando intacta la membrana celular. Las mitocondrias de los queratinocitos se edematizan y las rugosidades del retículo endoplasmático se alargan. Segundo, en la zona del acroinfundíbulo produce adelgazamiento de la capa córnea, disminución del número y tamaño de los gránulos de queratohialina, alterando la distribución del citoplasma de las células córneas produciendo así, una diferenciación celular incompleta que en sí es un efecto citostático; estas son las modificaciones observadas in vitro (Mayer, Da Silva, 1989). Las conclusiones con el AZA son, que este produce tanto in vitro como in vivo marcada alteración en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos con un verda-

dero efecto citostático, dado lo cual podríamos considerarlo un comedolítico. También actúa en el proceso respiratorio del P.A., inhibiendo la enzima alfa reductasa, por lo que es considerado un bacteriostático. Existen diferentes trabajos realizados por Cunliffe (1989), Katsambas (1989), Cavichini Caputo (1989), Hjort (1989) comparando su eficacia con placebo, tretinoín, P.B. y tetraciclina, respectivamente, con excelentes resultados. Se presenta en crema al 20%, disponible solo en Europa. Dada su acción comedolítica, sus pocos efectos colaterales y su baja toxicidad, debe ser en el futuro una gran adquisición en la terapia tópica.

### 3.- ANTIBIOTICOS TOPICOS

Actualmente los más usados son: Tetraciclina, Eritromicina, Eritromicina - Zinc y Clindamicina. Otros como Lincomicina, Bacitracina, etc, han sido usados con muy poco éxito.

- a) **Tetraciclina:** Actúa inhibiendo la fagocitosis y la quimiotaxis; disminuye aproximadamente un 40% el crecimiento del P.A. (bacteriostático). No modifica la producción ni la excreción de sebo (Blaney, 1976). Clínicamente disminuye las lesiones inflamatorias. Actualmente, su uso en forma tópica está sustituido por otros antibióticos que han demostrado más efectividad; ya que es la primera opción en terapia sistémica en el acné, deberíamos limitar su uso tópico para evitar la aparición de resistencia bacteriana. Sus efectos colaterales incluyen pigmentación amarilla de la piel, irritación local y sensibilización. El stafilococo no desarrolla gran resistencia bacteriana ni

se presenta con frecuencia resistencia cruzada. Aún cuando durante el embarazo no hay reportes de ninguna anomalía congénita, es preferible usar otros antibióticos tópicos ya que su uso sistémico está totalmente contraindicado. La aplicación dos veces al día de una solución al 2% produce una concentración en sangre de aproximadamente 0,1% de lo aplicado.

La tetraciclina se prepara en una solución hidroalcohólica a la que se agrega N-decyl-metilsulfoxide para mejorar su penetración. En otros países se usa la meclociclina, derivado de la tetraciclina, en crema sulfosalicilada 1% con moderados resultados (Hjort, 1980).

b) Eritromicina: Es uno de los antibióticos tópicos de mayor aplicación (Stoughton, 1979). Se usa en solución alcohólica y gel al 2%, o en combinación con acetato de zinc al 4%; el cual mejora su penetración y actúa por sí mismo. Su mecanismo de acción se ejerce igual al de otros antibióticos tópicos reduce el número de P.A. y el porcentaje de ácidos grasos libres en la superficie, inhibe la quimiotaxis de los leucocitos, disminuyendo en esa forma las lesiones inflamatorias. Para algunos (Feucht, 1980), es capaz de reducir comedones, pápulas y pústulas. Produce irritación local, sequedad y enrojecimiento. Desarrolla resistencia bacteriana, la cual puede ser transferible a la clindamicina e incluso a personas sanas; cuando se usa con el P.B. esta posibilidad disminuye. La resistencia del P.A. a la eritromicina sólo ha sido demostrada a nivel de laboratorio (Crawford, 1979).

c) Clindamicina: Junto a la Eritromicina constituyen actualmente los dos antibióticos tópicos que tienen mayor efectividad en el tratamiento de lesiones inflamatorias de acné, especialmente cuando se combinan con otros productos como P.B. o Tretinoín (Rietschel, 1983).

Se presenta en forma de clorhidrato en cápsulas y de fosfato en ampollas, siendo esta última la de mayor uso por su mejor absorción al clivarse en los lípidos de la piel y producir menores reacciones secundarias (Beker, 1981). Su mecanismo de acción se ejerce a través de la reducción del P.A. tanto en la superficie como en el ducto. Se han encontrado concentraciones de clindamicina en la piel con capacidad inhibitoria de cadenas de P.A. También inhibe la quimiotaxis de la bacteria, acción antiinflamatoria (Estearly, 1978). Es excelente en el acné inflamatorio y no inflamatorio.

Sus efectos colaterales son: sequedad, irritación local y el más importante de todos es la aparición de colitis pseudo-membranosa, de lo cual sólo se han reportado dos casos; el primero con clorhidrato (Millstone, 1981), el otro con fosfato (Parry, 1986). En un trabajo realizado por Siegle & col. (1986) encontraron que de 36 pacientes tratados con clindamicina y placebo, en el grupo de la clindamicina ninguno desarrolló diarrea, aún cuando 3 tuvieron toxina positiva y a 2 se encontró Clostridium D. en heces.

En cuanto a su teratogenicidad, ésta no ha sido reportada en aplicación tópica. Cuando se usa por vía oral produce inhibición competi-

va de las proteínas, por bloqueo ribosomal.

La resistencia bacteriana de clindamicina y eritromicina tópica es baja, sin embargo, por el uso frecuente que actualmente tienen debemos pensar en el desarrollo de ésta, recordando lo que sucedió con la gentamicina por su uso tópico indiscriminado.

#### 4.- ANTIANDROGENOS TOPICOS

Desde que se conoce que el acné es un proceso que ocurre en la glándula sebácea, cuya función es mediada por los andrógenos, se ha realizado un esfuerzo por conseguir un producto tópico que actúe a nivel local, sin alteraciones sistémicas.

#### 5.- ANTIANDROGENOS TOPICOS EXPERIMENTALES

Se ha usado la espironolactona, el acetato de ciproterone, la progesterona, el 17-alfa-propil mesterolone y la combinación de espironolactona con progesterona.

Trabajos experimentales realizados por Weissman (1985), aplicando espironolactona en el flanco de un hámster macho, resulta en la reducción del tamaño de las glándulas sebáceas, sin aparente repercusión sistémica. Por otro lado Walton y Cunliffe (1986) usan el Canrenone, derivado de la espironolactona en crema al 5%, sin encontrar modificación en el tamaño o número de las glándulas sebáceas. Mattias y col. (1988), demuestran que la espironolactona que inhibe los receptores de DHT cuando se usa en combinación con progesterona que inhibe la 5alfa-reductasa, es capaz de disminuir el tamaño de las glándulas sebáceas, sin producir ningún efecto secundario a muy bajas concentraciones. En la actualidad, continua la búsqueda de nuevos productos.